

アグリリンカプセル0.5mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はシャイアー・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

シャイアー・ジャパン株式会社

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 26 年 10 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：〒169-0074
東京都新宿区北新宿 2-21-1
新宿フロントタワー
氏名：シャイアー・ジャパン株式会社
代表取締役 グレン・スノハラ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年9月26日	薬効分類	874299
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX01305000
国際誕生日	1997年3月14日		
販売名	アグリリンカプセル 0.5 mg		
有効成分	アナグレリド塩酸塩水和物		
含量及び剤型	アナグレリド 0.5 mg (1 カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg [アナグレリド塩基 0.5 mg] を含む)		
用法及び用量	通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつ行い、1 日 4 回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1 回用量として 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。		
効能又は効果	本態性血小板血症		
承認条件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心臓障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は PDE III 阻害作用を有するため、心血管系への影響が懸念される。ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する本態性血小板血症（以下、ET）患者を対象とした国内第III相試験（SPD422-308試験及びSPD422-309試験）において、心臓障害の発現率は37.7%（20/53例）であった。重篤な心臓障害の発現率は3.8%（2/53例：動悸1例、プリンツメタル狭心症1例）であった。また、心臓障害により本剤の投与中止に至った患者は5.7%（3/53例：動悸2例及び心房細動1例）に認められた。</p> <p>なお、非臨床試験では、イヌにおいて本剤による心拍数増加（RR 間隔は短縮）、血圧低下、QT 間隔短縮、QTcV 短縮が、0.3 mg/kg 以上の雌及び 1 mg/kg 以上の雄で認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査（重点調査項目に設定）2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に心臓障害を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none">• 追加のリスク最小化活動<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。</p>
QT/QTc 延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 III 相試験（SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験）では、53 例中 2 例（3.8%）に心電図 QT 延長が認められた。いずれも重篤ではなく、また、投与中止に至る心電図</p>

	<p>QT 延長は認められなかった。</p> <p>また、海外市販後においてトルサード ド ポアントが 3 例認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>本剤 0.5mg 又は 2.5mg を健康被験者に単回経口投与した場合、プラセボ投与との比較による QTcF (Fridericia 法による補正後の QT 間隔) の平均変化量の最大値 (90%信頼区間の上限値) は次のとおりであった: 0.5mg 投与グループでは投与 2 時間後に+5.0 (8.0) msec、2.5mg 投与グループでは投与 1 時間後に+10.0 (12.7) msec。なお、本剤 2.5mg を投与された被験者の 41.7% (25/60 例) は心拍数 100bpm 以上を記録した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 (重点調査項目に設定) 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「薬物動態」の項に QT 延長を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と配布 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。</p>
<p>血液毒性</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>海外試験 SPD422-403 における貧血の発現が 2.6% (2/76 例) であったのに対し、国内第 III 相試験 (SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験) では、貧血が 49.1% (26/53 例) と、日本人で高い傾向にあった。また国内第 III 相試験において、ヘモグロビン減少 1.9% (1/53 例)、血小板減少症 5.7% (3/53 例) リンパ球減少症 1.9% (1/53 例)、白血球減少症 3.8% (2/53 例)、好中球減少症 1.9% (1/53 例) が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査

	<p>2. 市販直後調査</p> <p>【選択理由】 日本での製造販売後のアナグレリドの使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に血液毒性に関する項目を記載する。 ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】 本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。</p>
<p>血栓出血性事象</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤とアスピリンの併用により重大な出血性事象を助長するおそれがある。国内第 III 相試験（SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験）では、歯肉出血 7.5%（4/53 例）、鼻出血 9.4%（5/53 例）、皮下出血 3.8%（2/53 例）、メレナ 1.9%（1/53 例）、網膜出血 1.9%（1/53 例）、喀血 1.9%（1/53 例）、紫斑 1.9%（1/53 例）が認められた。血栓性事象は、脳梗塞が 3.8%（2/53 例）に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（重点調査項目に設定） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】 日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に血栓出血性事象を記載する。 ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p>

	本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>アレルギー性胞隔炎、肺炎及び肺浸潤を含む間質性肺疾患が本剤使用で起こりうる。国内第Ⅲ相試験（SPD422-308試験及びSPD422-309試験）では、53例中1例（1.9%）に間質性肺疾患に関連する有害事象が報告されている。</p> <p>海外市販後において間質性肺疾患（MedDRA SMQ「間質性肺疾患（広域）」）は45例51件に認められ、本剤との因果関係が否定できない致死的な事象として、肺臓炎2例、肺浸潤及び肺線維症各1例が認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（重点調査項目に設定） 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に間質性肺疾患を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。</p>
頭痛	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>頭痛は本剤を含めて、PDEⅢ阻害作用を有する薬剤の使用に伴う反応としてよく知られている。これはPDEⅢ阻害剤の血管拡張作用が原因となっている。海外試験SPD422-403における頭痛の発現が14.5%（11/76例）であったのに対し、国内第Ⅲ相試験（SPD422-308試験及びSPD422-309試験）では、頭痛は43.4%（23/53例）発現しており日本人で高い傾向にあった。そのほとんどは軽度から中等度であった。海外試験の19例中2例、及び国内試験の26例中2例のみがグレード3であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 2. 市販直後調査 <p>【選択理由】 日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に頭痛を記載する。 ● 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】 本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。</p>

重要な潜在的リスク

肝機能障害患者での使用

重要な潜在的リスクとした理由：

中等度の肝障害（Child Pugh 分類 B）のある被験者に、本剤 1 mg を単回経口投与した際のアナグレリドの Cmax 及び AUC（幾何平均）は、健康被験者と比較して、それぞれ 2.6 及び 6.06 倍に上昇した。また、中等度の肝機能障害のある被験者では、健康被験者と比較して 3-ヒドロキシアナグレリドの Cmax は 25% 低値を示したが、AUC は 77% 高値を示した。これらの肝機能障害を有する患者へ本剤を投与することにより、本剤の曝露量が増加し、本剤で懸念される有害事象が発現するおそれがある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 使用成績調査
 2. 市販直後調査

【選択理由】

日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」の項に「重度の肝機能障害のある患者」を記載し、また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「中等度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する」ことを記載する。「慎重投与」の項には、軽度及び中等度の肝機能障害のある患者を記載する。中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の薬物動態試験については、添付文書の「薬物動態」の項に記載する。

- 追加のリスク最小化活動
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
 2. 市販直後調査による情報提供

【選択理由】

本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。また市販直後調査で得られた情報を提供する。

重要な不足情報	
高用量投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 1 日用量として 7 mg を超えて検討された本邦での試験成績はないが、本剤の用法用量は 1 日用量として最大 10 mg であることから、市販後において 1 日用量として 7 mg を超える用量での使用が想定され、当該患者での安全性情報の収集が重要と考えたため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1 使用成績調査 2 市販直後調査 <p>【選択理由】 日本での製造販売後の本剤の使用実態下での安全性情報を収集するため、使用成績調査および市販直後調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 添付文書において、1 日の投与量は、10 mg を超えないことを記載している。 ● 追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】 市販直後調査で得られた情報を提供する。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（SHP422-406）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査</p> <p>本調査の目的は本態性血小板血症患者を対象とした製造販売後の本剤による治療の安全性および有効性の情報を収集および評価することである。</p> <p>登録期間中に登録された全症例を対象とし、目標症例数は 474 例を計画している。目標症例数に達した後は、承認条件である全例調査が解除されるまで患者登録のみを継続する予定である。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献報告、製造販売後調査等からの有害事象情報の収集、評価及び報告。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	期間：販売開始から6ヵ月間 評価報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
使用成績調査 SHP422-406	
	<p>【安全性検討事項】 心臓障害、QT/QTc 延長、血液毒性、血栓出血性事象、間質性肺疾患、頭痛、肝機能障害患者での使用、高用量投与時の安全性</p> <p>【目的】 本態性血小板血症患者を対象とした製造販売後の本剤による治療における安全性および有効性の情報を収集および評価することである。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：製造販売承認取得から全例調査に係る承認条件の解除までの期間。目標症例数の474例が登録された後は、承認条件が解除されるまでの間、患者登録のみを継続する予定。 ● 目標症例数：474例（調査票回収予定症例） ● 観察期間：各患者の観察期間は1年間 ● 重点調査項目：心臓障害、QT/QTc 延長、血栓出血性事象、間質性肺疾患 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 観察期間： 国内第 III 相試験 SPD422-308 及び海外試験 SPD422-403 において、心臓障害をはじめ、重点調査項目に設定された事象のほとんどは、本剤投与開始から1年間で発現しているため、本調査における各患者の観察期間は1年間と設定した。 ● 実施期間： 全調査期間は発売から承認条件である全例調査が解除されるまでの期間を予定している。期間中は全症例を登録し、目標症例数474例の各患者につき1年間観察する。474例の登録期間は販売直後の2014年12月から2016年12月を予定しており、474例の全調査期間は2014年12月（最初の症例の登録）から2017年12月（最終登録症例の観察期間の終了）を予定している。 ● 目標症例数： 474例 本剤販売開始後2年間で本剤の使用が予定されている患者数である。 なお、間質性肺疾患や一部の心臓障害（例：トルサード ド ポアント）のような発現頻度の高くない事象を除いて、重点調査項目に設定された事象の発現が、

	<p>信頼区間 95% で観察が可能な症例数である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時</p> <p>中間解析：474 例の登録完了後、6 ヶ月時点における中間解析を予定している。</p> <p>データ収集完了時：症例調査票入手の対象症例 474 例の最終登録症例の 1 年間の観察期間終了後 6 ヶ月以内である 2018 年第 2 四半期を予定している。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加措置及びその開始の決定基準】 使用成績調査の結果により、新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、追加の医薬品安全性監視及びリスク最小化活動を計画する。</p>
<p>SPD422-309：製造販売後臨床試験</p>	
	<p>【目的】 本試験の主要目的は日本人 ET 患者を対象とした本剤の長期安全性を評価することである。本剤の承認後、臨床試験 SPD422-309 を製造販売後臨床試験に切り替えて、本剤が市販品として入手可能となるまで継続する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：製造販売承認日から市販品として入手可能になるまで ● 目標症例数：SPD422-308 試験を完了し SPD422-309 継続試験に登録されている被験者 ● 観察期間：選択基準を満たし、同意書に署名した被験者に治験薬を投与し治療を開始する。被験者は本剤が市販品として入手可能になるまで試験を継続し、試験はその時点で終了する。 ● 重点調査項目：日本人ET患者を対象とした本剤の長期安全性を評価する <p>【実施計画の根拠】 SPD422-308 試験を完了した被験者で治験担当医により SPD422 治療により効果が期待できると判断された場合、SPD422-309 試験にて治療を継続する。承認取得後は、製造販売後臨床試験に切り替え、SPD422 が市販品として入手可能になるまで試験を継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告予定時期：2015 年</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加措置及びその開始の決定基準】 製造販売後臨床試験の結果により、新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、追加の医薬品安全性監視及びリスク最小化活動を計画する。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査 SHP422-406	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の使用成績調査の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向け医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】 心臓障害、QT/QTc 延長、血液毒性、血栓出血性事象、間質性肺疾患、頭痛、肝機能障害患者での使用</p> <p>【目的】 本剤の安全および効果的な使用に対する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者（MR）が製品搬入時に医療従事者に資料を配布し、患者向けに資料を使用するよう依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時</p> <p>市販直後調査を含む医薬品安全性監視活動により得られた新規の安全性情報に基づき、製造販売業者は必要に応じ、リスクを緩和するための追加のリスク最小化活動を提案する。</p>
市販直後調査による情報提供	
	<p>期間：販売開始から 6 ヶ月間</p> <p>評価報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献報告、製造販売後調査等からの有害事象情報の収集、評価及び報告。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	市販直後調査終了時	販売開始時より実施予定	市販直後調査終了後2ヵ月
使用成績調査 SHP422-406	474例	安全性定期報告時 中間解析 調査完了時	販売開始時より実施予定	474例登録完了後6ヵ月（中間報告） 2018年12月（最終報告）
SPD422-309 製造販売後臨床試験	SPD422-308 試験を完了し SPD422-309 継続試験に登録されている症例数	試験完了時（市販品として入手可能になるまで）	実施中	2015年

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	474例	安全性定期報告時 中間解析 調査完了時	販売開始時より実施予定	474例登録完了後6ヵ月（中間報告） 2018年12月（最終報告）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドの作成及び提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	市販直後調査終了時	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定