

**ラジカット注 30mg/ラジカット点滴静注バッグ 30mg
/ラジカット内用懸濁液 2.1%
に係る医薬品リスク管理計画書**

田辺三菱製薬株式会社

(別紙様式2)

ラジカット注 30mg/ラジカット点滴静注バッグ 30mg/ラジカット内用懸濁液 2.1%
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ラジカット注30mg ②ラジカット点滴静注バッグ30mg ③ラジカット内用懸濁液 2.1%	有効成分	日局エダラボン
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		令和 05年 04月 17日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）	神経線維変性	ALS 重症度分類3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与
肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）		
血小板減少・顆粒球減少		
播種性血管内凝固症候群（DIC）		
急性肺障害		
横紋筋融解症		
ショック・アナフィラキシー		
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期予後に対する影響（筋萎縮性側索硬化症）		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（経口剤）
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供（経口剤）
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤・経口剤）
患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤・経口剤）
在宅投与に関する安全性対策（注射剤）

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：田辺三菱製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2001年4月4日	薬効分類	87119
再審査期間	①②10年間 (2015年6月26日～ 2025年6月25日) ③6年間 (2022年12月23日～ 2028年12月22日)	承認番号	① 21300AMZ00377000 ② 22200AMX00224000 ③ 30400AMX00456000
国際誕生日	2001年4月4日		
販売名	① ラジカット注 30mg ② ラジカット点滴静注バッグ 30mg ③ ラジカット内用懸濁液 2.1%		
有効成分	日局エダラボン		
含量及び剤形	① 1管(20mL)中日局エダラボンとして 30mg を含有する注射剤 ② 1袋(100mL)中日局エダラボンとして 30mg を含有する注射剤 ③ 5mL 中に日局エダラボン 105mg を含む懸濁液		
用法及び用量	<p>① 脳梗塞急性期：通常，成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。発症後 24 時間以内に投与を開始し，投与期間は 14 日以内とする。</p> <p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)：通常，成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。</p> <p>② 脳梗塞急性期：通常，成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30mg）を，30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。発症後 24 時間以内に投与を開始し，投与期間は 14 日以内とする。</p> <p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)：通常，成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60mg）を，60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。</p> <p>③ 通常，成人に 1 回 5 mL（エダラボンとして 105mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。</p>		

	通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1クールとし、これを繰り返す。第 1クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。
効能又は効果	①② 1.脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 2.筋萎縮性側索硬化症(ALS) における機能障害の進行抑制 ③筋萎縮性側索硬化症(ALS) における機能障害の進行抑制
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	

変更の履歴
<p>前回提出日： 2023年3月3日</p>
<p>変更内容の概要： 軽微変更</p> <ol style="list-style-type: none"> 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）の実施状況を更新 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）（経口剤）の改訂 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）の登録票・調査票のレイアウト変更
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> ラジカット内用懸濁液 2.1%の販売開始に伴い、市販直後調査を開始したため ラジカット内用懸濁液 2.1%の販売開始に伴い、市販直後調査マークおよび DI を更新したため 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）の EDC 入力画面が確定したため

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	
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれ、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、平成14年10月、12月および平成15年12月に使用上の注意を改訂し、緊急安全性情報（イエローレター）・安全性速報（ブルーレター）を配布している。2015年4月3日までに、腎機能障害に関連する重篤な副作用として、急性腎不全^{*1}449件、ネフローゼ症候群10件が報告されている。特に、腎機能障害、脱水のある患者、感染症のある患者、抗生物質を併用する患者、心疾患のある患者、高度な意識障害（Japan Coma Scale 100以上又は準じる状態）のある患者、高齢者では、急性腎不全又は腎機能障害の発現・増悪が認められるおそれがある。</p> <p>^{*1}：急性腎不全、腎機能障害、腎不全、腎障害</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として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤） <p>【選択理由】</p> <p>市販後における腎機能障害の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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として電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。 <注射剤・経口剤><ul style="list-style-type: none">・「禁忌」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」「重大な副作用」・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤） <p>【選択理由】</p> <p>市販後における腎機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク	
肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害があらわれ、肝障害と腎障害が同時に発現し、致命的な経過をたどる症例があることを受けて、平成15年に使用上の注意を改訂し、安全性速報（ブルーレター）を配布している。2015年4月3日までに、肝機能障害に関連する重篤な副作用として、劇症肝炎*2 24件、肝機能障害*3 176件、黄疸*4 14件が報告されている。</p> <p>*2：劇症肝炎，肝炎，急性肝炎，肝不全，急性肝不全 *3：肝機能異常，肝障害，肝機能検査異常 *4：黄疸，高ビリルビン血症</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として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤） 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤） <p>【選択理由】</p> <p>市販後における肝機能障害の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。 <注射剤・経口剤> <ul style="list-style-type: none"> ・「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供 3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤） <p>【選択理由】</p> <p>市販後における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク

血小板減少・顆粒球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない重篤な血小板減少・顆粒球減少があらわれ、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の副作用が同時に発現し、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、平成15年に使用上の注意を改訂し、安全性速報（ブルーレター）を配布している。2015年4月3日までに、重篤な副作用として、血小板減少^{*5}87件、顆粒球減少^{*6}8件が報告されている。

*5：血小板数減少，血小板減少症

*6：顆粒球数減少，顆粒球減少症

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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）

【選択理由】

市販後における血小板減少、顆粒球減少の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。
<注射剤・経口剤>
 - ・「重要な基本的注意」「重大な副作用」
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤）

【選択理由】

市販後における血小板減少・顆粒球減少の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

播種性血管内凝固症候群（DIC）

重要な特定されたリスクとした理由：

脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない重篤な播種性血管内凝固症候群があらわれ、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の副作用が同時に発現し、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、平成15年に使用上の注意を改訂し、安全性速報（ブルーレター）を配布している。2015年4月3日までに、播種性血管内凝固症候群に関連する重篤な副作用として、80件が報告されている。

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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）

【選択理由】

市販後における播種性血管内凝固症候群の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。
<注射剤・経口剤>
 - ・ 「重要な基本的注意」「重大な副作用」
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤）

【選択理由】

市販後における播種性血管内凝固症候群の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

急性肺障害

重要な特定されたリスクとした理由：

脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積したため。2015年4月3日までに、急性肺障害に関連する重篤な副作用*7として、60件が報告されている。

*7：間質性肺疾患，肺障害，急性呼吸窮迫症候群，肺水腫，急性肺水腫，急性呼吸不全，呼吸不全，呼吸困難，呼吸障害

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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）

【選択理由】

市販後における急性肺障害の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。
<注射剤・経口剤>
 - ・「重大な副作用」
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤）

【選択理由】

市販後における急性肺障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積したため。2015年4月3日までに、横紋筋融解症に関連する重篤な副作用として、31件が報告されている。

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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）

【選択理由】

市販後における横紋筋融解症の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。
<注射剤・経口剤>
 - ・ 「重大な副作用」
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤）

【選択理由】

市販後における横紋筋融解症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
ショック・アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>脳梗塞急性期を適応症として、市販後で本注射剤が投与された際に、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積したため。2015年4月3日までに、ショック・アナフィラキシーに関連する重篤な副作用*8として、15件が報告されている。</p> <p>*8：ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応</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として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤） 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤） <p>【選択理由】</p> <p>市販後におけるショック、アナフィラキシーの発現割合等の情報をより詳細に把握するため。</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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。 <ul style="list-style-type: none"> <注射剤・経口剤> <ul style="list-style-type: none"> ・「禁忌」「重大な副作用」 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供 3. 在宅投与に関する安全性対策（注射剤） <p>【選択理由】</p> <p>市販後におけるショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

神経線維変性

重要な潜在的リスクとした理由：

非臨床試験で以下の結果が得られているため。

イヌに 5 日間以上又はサルに 28 日間連続して、本薬を 24 時間かけて持続静注したとき、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脳脊髄での神経線維変性が観察された（無毒性量：イヌ 30 mg/kg/日，サル 100 mg/kg/日）。

イヌに 39 週間連続して、本薬を 1 日 1 回経口投与したとき、16 日目以降に同様の変化が観察された（無毒性量：イヌ 30 mg/kg/日）。

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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）

【選択理由】

市販後における神経線維変性^{*9}の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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として、電子添文の以下の項に記載し、注意喚起する。
 - <注射剤・経口剤>
 - ・「その他の注意」

【選択理由】

市販後における神経線維変性^{*9}の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、さらなる注意喚起を促すため。

^{*9}：HLT「感覚異常NEC」に含まれる事象並びにPTで「振動検査」、「振動検査異常」、「神経毒性」、「神経変性」、「神経変性障害」に該当する事象

重要な不足情報

ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与

重要な不足情報とした理由：

臨床試験では、ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び努力性肺活量 70%未満等の呼吸機能が低下した患者への投与経験は少ないが、本剤投与中に ALS が進行した場合、これらの患者に対しても本剤が使用される可能性があるため。

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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）
 2. 一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）

【選択理由】

市販後における ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者での副作用の発現状況を把握するため。

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として、ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験を含む本剤の臨床試験成績を熟知すること、ALS 重症度分類 4 度以上の患者及び努力性肺活量 70%未満に低下している患者における有効性及び安全性は確立していない旨を電子添文に記載し、注意喚起する。

<注射剤・経口剤>

- ・ 「効能又は効果に関連する注意」

- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
 2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者の ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への適正な使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

長期予後に対する影響（筋萎縮性側索硬化症）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 検証的試験では、本剤を6クール（約6ヶ月間）投与した際のALSにおける機能障害（ALSFRS-R）を指標とした有効性を検討しており、死亡、人工換気導入、独立歩行不能等の病態の進行に関する臨床的なイベントに対する有効性は十分に検討されていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査のデータを用いて、使用実態下における安全性及び有効性を検討するとともに、臨床的なイベント非発現率、発現までの期間等を評価指標として検討する。

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： 副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）。
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（経口剤）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査期間終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）	
	<p>【安全性検討事項】 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）、肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）、血小板減少・顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性肺障害、横紋筋融解症、ショック・アナフィラキシー、神経線維変性、ALS重症度分類3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性ならびに長期予後に及ぼす影響の確認</p> <p>【実施計画】 登録期間：2年 実施期間：7年 1症例あたりの安全性の観察期間：1年間 ただし、臨床的イベント①（死亡及び永続的な人工換気導入*）は、本剤の投与を第3クール以降継続した症例（投与開始から8週間を超えて本剤の投与を行った症例^注）について、永続的な人工換気導入*の有無にかかわらず投与開始から最大5年間観察する。また、臨床的イベント②（経管栄養導入、胃瘻造設、間欠的非侵襲的換気補助（NIPPVなど）導入、気管切開、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、独力で寝返り不能）及び ALSFRS-R スコアの観察期間は、投与開始1.5年間（調査時期は、本剤投与開始6ヵ月後、1年後、1.5年後または本剤投与中止時とし、投与中止以降の評価は行わない）とする。 ^注：投与開始から8週間を超えて本剤の投与を行った症例とは、第3クールの投与を開始している症例である。 *：気管切開を伴う永続的な人工換気導入 実施方法：中央登録方式 目標症例数：新規登録例として700例</p> <p>【実施計画の根拠】 ＜観察期間の設定根拠＞ 安全性の観察期間の設定根拠：ALS患者を対象とした国内臨床試験では、最大60週間までの継続投与がなされているため、この期間とほぼ同様の1年と設定した。 臨床的イベント①の観察期間の設定根拠：本剤投与開始から死亡までの期間は0.5年～3.5年（平均2年）と見込まれる。ヒストリカルコントロールは、JaCALS*1データを使うことも想定し、投与開始から最大5年間とした。ただし、観察期間については、利用可能なヒストリカルコントロールが確定した時点で再設定する。 臨床的イベント②及び ALSFRS-R スコアの観察期間の設定根拠：現在の標準的な</p>

治療薬であるリルゾールの製造販売後調査データ*^{2,3}との比較を考慮し、同データの評価期間と同様の1.5年と設定した。

*¹:<http://www.jacals.jp/team/schedule.html>

*²: 田村昌博, 田崎智子, 奥泉薫. 筋萎縮性側索硬化症に対するリルゾール（リルテック®錠50）の使用成績調査. 診療と新薬. 2013;50:684-97.

*³: 田村昌博, 田崎智子, 奥泉薫. 筋萎縮性側索硬化症に対するリルゾール（リルテック®錠50）の特定使用成績調査（特別調査）. 診療と新薬. 2013;50:673-83.

<目標症例数の根拠>

主に ALS 重症度分類 1,2 度の患者を対象とした国内臨床試験の安全性統合解析において、副作用発現率は 12%であった。本調査においても同程度の発現率であると仮定し、目標精度を臨床試験と同程度としたとき必要なサンプルサイズは 300 例となる。使用実態下では ALS 重症度分類 1,2 度に加え 3 度以上も対象になると想定され、1,2 度と 3 度以上の構成比を 1:1 と仮定した場合、安全性解析対象として計 600 例、解析除外例を 15%として、登録症例数を 700 例とした。

臨床試験成績より、本調査の脱落率（本剤投与中止も含めて）は年間約 10%と想定される。ALS 重症度分類 1, 2 の患者を 350 例登録した場合、1.5 年観察例は 300 例、5 年観察例は 208 例と予測される。

ALS 重症度分類 1,2 度の患者における本剤投与 5 年間の生存率（臨床的イベント①：死亡及び永続的な人工換気導入^注）を Log-rank test を用いて、対照とするヒストリカルコントロールとの差を検出する。ALS 重症度分類が 1 及び 2 度の患者における 2 年生存率は既に公表されているヒストリカルコントロール*の MRC SCORE=4 及び 5 の生存割合から 60%程度と予測され、本剤による生存期間延長を 0.5 年（ハザード比：HR=0.7）と仮定した場合、目標症例数は 188 例（検出力=0.8）となる。HR が 0.75~0.8 の場合でも、検出力=0.6~0.7 で対照との差が検出可能である。

また、臨床的イベント②については、上記ヒストリカルデータより 1.5 年間の非発現率は 40%程度と予測され、臨床的イベント①と同様の設定（ハザード比：HR=0.7, 検出力=0.8）での必要症例数は 228 例となる。

注：気管切開を伴う人工換気導入

*：熱田直樹, 中村亮一, 渡辺はづき, 祖父江元. 病態解明・新規治療を目指した神経疾患の患者レジストリシステム第 1 回 筋萎縮性側索硬化症:JaCALS Brain Nerve. 2014;66:1090-1096.

【節目となる予定の時期及びその根拠】

時期：安全性定期報告時、中間報告時並びに調査終了時

根拠：安全性情報について包括的な検討を行うため

【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の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）の計画内容の変更要否について検討を行う。

- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

350 症例の投与開始後 2 年間のデータが集積された時点で中間報告を、調査が終了した時点で最終報告を取り纏め、それらを速やかに医療従事者に情報提供する。

特定使用成績調査及び自発報告において急性腎不全等の重大な事象が認められた場合には、当該事象の発現までの経緯（臨床検査値異常を含む）を、情報提供資料等を通

	<p>じて速やかに医療現場に提供する。 重大な事象が一定数集積された段階で、モニタリング方法の適切性について再検討を行う。</p>
<p>一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）、肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）、血小板減少・顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性肺障害、横紋筋融解症、ショック・アナフィラキシー、神経線維変性、ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p>【目的】 ALS の治療に対し、ラジカット内用懸濁液 2.1%(以下、本剤)投与患者の使用実態下における安全性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画】 登録期間：2 年間 調査期間：3 年間 観察期間：本剤の投与開始から 1 年間 実施方法：中央登録方式 目標患者数：350 名</p> <p>【実施計画の根拠】 <観察期間の設定根拠> 注射剤の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）における安全性の観察期間と同様の 1 年と設定した。</p> <p><目標症例数の根拠> 注射剤の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）で第 9 回安全性定期報告時（2022 年 4 月 3 日）までの観察にて副作用が複数例発現した安全性検討事項のうち、最も発現率の低かった安全性検討事項は腎機能障害であり、発現率は 1%(8/800 例)であった。本剤においても腎機能障害の発現率が 1%であると仮定した場合、95%以上の確率で 1 例以上の発現が観察可能な例数は 300 例である。</p> <p>また、腎機能障害の発現率が 1%であった場合、300 例は標準誤差 0.0057 の精度で推定可能な例数である。「肝機能障害、血小板減少・顆粒球減少」については、発現率 1%である腎機能障害より発現率が高いため、より高い確率で 1 例以上の副作用を観察することが可能である。よって、安全性解析対象症例数として 300 例の登録を目指す。</p> <p>さらに、重要な不足情報である ALS 重症度分類 3 度以上の患者の割合は、注射剤の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）では、ALS 重症度分類 3 度以上の患者の割合は 42.38%であった。この数値から本調査でも登録される患者の ALS 重症度の割合が同程度であると仮定した場合、300 例あれば、ALS 重症度分類 3 度以上の患者を 127 例登録することができる。127 例は、ALS 重症度分類 3 度以上の患者の肝機能障害（有害事象）について注射剤の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）の発現率 7.67%（26/339 例）と本調査の発現率が同等であると仮定した場合、95%以上の確率で 5 例以上を確認することができる例数である。</p> <p>また、肝機能障害（有害事象）の発現率が 7.67%であった場合、標準誤差 0.0236 の精度で発現率を推定可能な例数である。よって、安全性解析対象症例 300 例を目標症例数とする。注射剤の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）の安全性解析除外症例の割合を考慮し、登録患者数は 350 例とする。</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：安全性情報を包括的に評価する。

調査終了時：本調査に登録された全ての患者の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施する。

【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の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、新たな知見が見出された場合には、電子添文の改訂などリスク最小化計画の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）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：電子添文による情報提供.	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（経口剤）	
実施期間；販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：販売開始から8ヵ月以内	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤・経口剤）	
<p>【安全性検討事項】 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，ALS重症度分類3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，安全性検討事項の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・MRが資材の提供及び説明を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及び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】 ・副作用の発現状況等を踏まえて，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，適宜資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>・報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，中間報告時，再審査申請時</p>	
患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤・経口剤）	
<p>【安全性検討事項】 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，ALS重症度分類3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p>【目的】 安全性検討事項の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・MRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び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】 ・副作用の発現状況等を踏まえて，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，適宜資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>・報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，中間報告時，再審査申請時</p>	
在宅投与に関する安全性対策（注射剤）	
<p>【安全性検討事項】 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝</p>	

炎・肝機能障害・黄疸), 血小板減少・顆粒球減少, 播種性血管内凝固症候群 (DIC), 急性肺障害, 横紋筋融解症, ショック・アナフィラキシー

【目的】

本剤は医療機関での投与を原則とするものの, 病態の進行に伴って在宅での投与が必要となる状況が生じると想定される。在宅投与時の本剤の適正使用を確実にし, 患者の安全性を確保することを目的とする。

【具体的な方法】

- ・医療従事者向け資材（在宅診療の手引き）の作成と提供：在宅投与に関わる医師及び訪問看護師等の医療従事者に対し, 適正使用ガイドと併せて在宅診療の手引きの提供及び説明を行い, 医療従事者の理解が得られたことを確認する。
- ・在宅投与に関する要件の設定
 1. 専門医（十分な ALS に対する治療経験を有し, ALS の診断が可能である医師）が通院困難と判断する患者に限定すること。また, 在宅投与の対象となる患者及びその家族に対して, 担当医師により予想される副作用等について十分な説明を行い, 理解を得ること。
 2. 本剤投与の第 1 クールは, 必ず医療施設にて投与することとし, 第 2 クール以降, 在宅投与となる場合は, 各クールの投与開始時に, 腎機能, 肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査を実施するとともに, 医師が診察して禁忌, 特定の背景を有する患者に関する注意への該当性を確認した上で投与の可否を判断すること。
 3. 在宅医が投与する場合には, 専門医との連携体制を構築すること。また, 患者の状態に応じて入院等の処置が可能な体制を確保すること。

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・学会情報, 外国措置報告, 製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価.				
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（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）	該当せず	承認日から6ヵ月後	終了	作成済(2016年2月提出)
市販直後調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）	350例/700例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・350例の2年間の情報集積時 ・調査終了時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・350例の2年間の情報集積時 ・調査終了時
一般使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）	350例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・調査終了時 	実施予定	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・調査終了時

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
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）	350例/700例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・350例の2年間の情報集積時 ・調査終了時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・350例の2年間の情報集積時 ・調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供.		
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（筋萎縮性側索硬化症）（注射剤）	承認日から6ヵ月後	終了
市販直後調査（筋萎縮性側索硬化症）（経口剤）	販売開始から6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告書提出時 ・ 中間報告時 ・ 再審査申請時 	実施中
患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告書提出時 ・ 中間報告時 ・ 再審査申請時 	実施中
在宅投与に関する安全性対策（注射剤）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告書提出時 ・ 中間報告時 ・ 再審査申請時 	実施中