

ルパフィン錠10mg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帝國製薬株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

帝國製薬株式会社

ルパフィン錠 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ルパフィン錠10mg	有効成分	ルパタジンフマル酸塩
製造販売業者	帝國製薬株式会社	薬効分類	87449
提出年月		令和元年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
傾眠	3	心血管系事象	5	該当なし	6
ショック、アナフィラキシー	3				
肝機能障害、黄疸	4				
痙攣及びてんかん	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
日常診療下での本剤の有効性	6頁				

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		7
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		9

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		9
追加のリスク最小化活動		
該当なし		9

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

令和元年 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：香川県東かがわ市三本松 567 番地

氏名：帝國製薬株式会社

代表取締役社長 藤岡 実佐子 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	平成 29 年 9 月 27 日	薬効分類	87449
再審査期間	8 年	承認番号	22900AMX00962000
国際誕生日	2001 年 7 月 4 日		
販売名	ルパフィン錠 10mg		
有効成分	ルパタジンフマル酸塩		
含量及び剤型	含量：ルパタジンとして 10 mg 剤型：錠剤		
用法及び用量	通常、12 歳以上の小児及び成人にはルパタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状に応じて、ルパタジンとして 1 回 20 mg に増量できる。		
効能又は効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒		
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

前回提出日：

平成 30 年 7 月 26 日

変更内容の概要：

2 項の医薬品安全性監視計画の概要の調査実施期間（登録期間）を変更（軽微変更）

変更理由：

必要十分例数の登録が見込まれるため

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	
傾眠	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験において、傾眠の発現率は9.3%（98例）であり、本剤の薬理作用に基づく副作用として傾眠が発現するおそれがある。本剤使用中に自動車の運転等危険を伴う機械の操作により、重大な事故につながるおそれがあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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.使用成績調査 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を実施することにより、日常診療下での当該事象の発現状況を詳細に把握できると考えられるため。</p>
	<p>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、添付文書の「副作用」、「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 当該事象の発現状況について、医療関係者及び患者に対し注意喚起及び情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
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： 国内臨床試験において当該事象は報告されていない。しかしながら、海外市販後において、重篤なものを含む、因果関係が否定できない関連事象（アナフィラキシーショック）が確認されている。想定される患者群にはアレルギー関連の疾患を有する患者が多く含まれ、当該事象及び関連事象の発現する可能性があること、また、類薬において発現症例が報告されていることから設定した。</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として、以下を実施する。 <p>1.使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を実施することにより、日常診療下での当該事象の発現状況を詳細に把握できると考えられるため。</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、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の発現状況について、医療関係者及び患者に対し注意喚起及び情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝機能障害、黄疸</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験において本剤と因果関係が否定できない関連事象は報告されていないが、海外臨床試験においては本剤と関連性のある事象が1例（4317例中）報告されている。また、類薬において発現症例が報告されていることから設定した。</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として、以下を実施する。 <p>1.使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を実施することにより、日常診療下での当該事象の発現状況を詳細に把握できると考えられるため。</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、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の発現状況について、医療関係者及び患者に対し注意喚起及び情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>痙攣及びてんかん</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験において本剤と因果関係が否定できない関連事象は報告されていない。しかしながら、海外市販後において、重篤なものを含む、因果関係が否定できない関連事象（痙攣）が確認されている。また、類薬において発現症例が報告されていることから設定した。</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 of 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。 <ul style="list-style-type: none"> 1.使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を実施することにより、日常診療下での当該事象の発現状況を詳細に把握できると考えられるため。</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、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>当該事象の発現状況について、医療関係者及び患者に対し注意喚起及び情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>心血管系事象</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内外の臨床試験において重大な関連事象の報告は確認されていない。しかしながら、海外市販後において、重篤なものを含む、因果関係が否定できない関連事象（動悸、頻脈等）が確認されており、国内においても発現する可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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.使用成績調査 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査を実施することにより、日常診療下での当該事象の発現状況を詳細に把握できると考えられるため。</p>
	<p>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、添付文書の「副作用」の項に関連事象（動悸、頻脈）を記載して注意喚起する。 【選択理由】 当該事象の発現状況について、医療関係者に対し注意喚起及び情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

日常診療下での本剤の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 日常診療下でのルパタジンのアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対す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</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： 日常診療下における本剤の有効性を確認することを目的として、製造販売後に本剤の投与を開始する患者を対象に使用成績調査を実施する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び海外規制情報等により報告される有害事象の情報収集・評価並びに安全対策の検討（実施）	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 傾眠 2) ショック、アナフィラキシー 3) 肝機能障害、黄疸 4) 痙攣及びてんかん 5) 心血管系事象 <p>【目的】</p> <p>日常診療下での本剤の有効性及び安全性の情報収集 小児（12歳以上）及び高齢者（65歳以上）における有効性及び安全性の確認 傾眠の発現状況の確認</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：登録期間：2018年1月～2019年12月（2年間） 調査期間：2018年1月～2020年12月（3年間）</p> <p>実施方法：Electronic Data Captures システムを用いた中央登録方式で実施予定 観察期間は投与開始後最大12週 目標症例数：2500例（アレルギー性鼻炎として1250例、蕁麻疹・皮膚疾患に伴うそう痒として1250例）</p> <p>重点調査項目：高齢者における安全性、傾眠の発現状況</p>

【実施計画の根拠】

目標症例数設定：

国内臨床試験における重症度 Grade2 以上の傾眠の発現頻度は、0.38 % (4 例/1059 例) であった。重症度 Grade2 以上の傾眠の発現が 1 %程度までは増加しないことを 80 %の検出力 (有意水準 $\alpha = 0.05$) で検出可能な例数は 2204 例以上であった。

各疾患の有効性評価に必要な例数については、非対照試験であり、有効性評価を一定の精度 (95%CI を $\pm 10\%$) とするために必要な例数は 100 例であった。

12 歳以上の小児及び高齢者についても前述のとおり、それぞれ 100 例以上含むことで有効性及び安全性を一定の精度で確認が可能と考えた。なお、人口動態から各疾患の患者比率は、アレルギー性鼻炎では小児で 8~9% (10~19 歳で約 11%)、高齢者で 25%程度、皮膚疾患では小児で 5~6% (10~19 歳で約 8%)、高齢者で 28%程度と推定され、アレルギー性鼻炎及び皮膚疾患の目標症例数をそれぞれ 1100 例以上とした場合、小児は各 55 例以上、高齢者は各 275 例以上となることが予想され、小児が 55 例であった場合も 95%CI を $\pm 14\%$ の精度に保つことができることから、小児及び高齢者の疾患毎の有効性評価も一定の精度で実施可能と考えた。

1 割程度の解析除外症例を想定し、2500 例を目標症例数とし、アレルギー性鼻炎として 1250 例、皮膚疾患として 1250 例とすることで、疾患ごとの安全性及び有効性についても、評価可能と考えた。さらに、特定の患者集団 (小児及び高齢者) についても各 100 例以上と最低例数を規定することにより、有効性及び安全性についての評価が可能と考えた。

*:JammNet 2015 年該当疾患の患者推計より

【節目となる予定の時期及びその根拠】

有効性及び安全性情報の包括的な検討を行う安全定期報告時及び調査結果が得られた各時点

【当該調査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】

新たな安全性検討事項が認められた場合は、本使用成績調査の計画変更の要否、追加の安全監視活動の要否及びリスク最小化活動の変更の要否について検討する。また、現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否についても検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照

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： 添付文書による情報提供及び注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

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

通常のリスク最小化活動				
自発報告、文献・学会情報及び海外規制情報等により報告される有害事象の情報収集・評価並びに安全対策の検討（実施）				
追加のリスク最小化活動				
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	該当せず	販売開始から6箇月後	終了	作成済み (2018年7月提出)
使用成績調査	2500例	安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点	実施中	調査終了後の定期報告時

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
使用成績調査	目標症例数 2500例	安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点	実施中	調査終了後の 定期報告時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供及び注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起		
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	販売開始後 6 箇月間	終了