

ニューベクオ錠300mg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バイエル薬品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本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

ニューベクオ錠 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ニューベクオ錠300mg	有効成分	ダロルタミド
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	874291
提出年月		令和3年7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
該当なし	3	心臓障害	4	該当なし	6
		間質性肺疾患	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					7頁
該当なし					

↓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	8
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査(長期使用)	8
ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する男性を対象とした製造販売後臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験:試験17712)	9
先行試験に組み入れられた被験者に本薬を継続投与する非盲検、単一群、ロールオーバー試験(製造販売後臨床試験:試験20321)	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	11

↓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	12
追加のリスク最小化活動	
該当なし	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 3 年 7 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 大阪市北区梅田 2-4-9

氏名： バイエル薬品株式会社

代表取締役社長 ハイケ・プリンツ

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	2020年1月23日	薬効分類	874291
再審査期間	8年間	承認番号	30200AMX00029000
国際誕生日	2019年7月30日		
販売名	ニューベクオ錠 300mg		
有効成分	ダロルタミド		
含量及び剤型	1錠中ダロルタミドを 300mg 含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはダロルタミドとして1回 600mg を1日2回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌		
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：

2021年4月8日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「特定使用成績調査（長期使用）」において、【実施計画】の実施予定期間及び登録予定期間を修正。

変更理由：

1. 「特定使用成績調査（長期使用）」の実施予定期間及び登録予定期間を延長したため。

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
該当なし

重要な潜在的リスク

心臓障害

重要な潜在的リスクとした理由：

・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 17712）において、すべての心臓障害の発現割合（因果関係が否定されたものを含む）は、本薬群で 10.6% [101/954 例、うち重篤な心臓障害は 44 例（4.6%）]、プラセボ群で 6.3% [35/554 例、うち重篤は 14 例（2.5%）] であった。死亡例は本薬群で 7 例（0.7%）、プラセボ群で 4 例（0.7%）認められた。

本薬との因果関係を否定できない重篤な心臓障害は、本薬群では 0.2%（2/954 例）、プラセボ群では 0.2%（1/554 例）であった。

・試験 17712 においては、すべての被験者でアンドロゲン遮断療法を併用していた。併用療法であるアンドロゲン遮断療法は、心血管障害のリスクの上昇傾向をもたらすことが知られている^{1) 2)}。

以上より、臨床試験において発現した心臓障害は、アンドロゲン遮断療法による可能性もあるが、本薬群でプラセボ群より高い発現割合であったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤例が認められたことから、重要な潜在的リスクとして設定した。

1) Michaelson MD et al. Management of Complications of Prostate Cancer Treatment. CA Cancer J Clin. 2008;58:196-213.

2) Keating NL et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24:4448-4456.

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、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における心臓障害の発現状況に関する情報を収集するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

	<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> <p>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」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 17712）において、間質性肺疾患に関連する症例として、肺臓炎が3例（0.3%、グレード1から3が各1例）、肺線維症が3例（0.3%、いずれもグレード1）本薬群で認められた。MedDRA 基本語としての間質性肺疾患の報告はなかった。プラセボ群では、間質性肺疾患に関連する事象は報告されなかった。 <p>上記6例はいずれも、本薬との因果関係が治験担当医師により否定されているが、本薬群でのみ認められたことから、重要な潜在的リスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験において本薬との因果関係が否定できない間質性肺疾患が報告されなかったこと、また、因果関係が否定できる間質性肺疾患の発現割合も0.6%と低かったことから、通常 of 医薬品安全性監視活動によって関連情報を収集し、発現状況を把握する。</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> <p>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」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</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

該当なし

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献報告、学会報告、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>心臓障害</p> <p>【目的】</p> <p>去勢抵抗性前立腺癌を有する男性患者を対象として、本薬の長期使用実態下における心臓障害の発現状況に関する情報収集を行い、安全性及び有効性を検討する。</p> <p>本調査は、国際共同観察研究（DAROL、試験 20590）の一部として実施する（目標症例数 1,000 例、日本人 150 例を含む）。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：<u>2020 年 5 月～ 2026 年 9 月</u></p> <p>登録予定期間：<u>2020 年 5 月～ 2022 年 9 月</u></p> <p>目標症例数：150 例（解析対象症例として）</p> <p>観察期間：同意撤回、追跡不能又は死亡のために不可能とならない限り、少なくとも本薬投与開始から 36 ヶ月間観察する。国際共同観察研究（DAROL、試験 20590）における最後の症例の本薬投与開始から 36 ヶ月間となる日又は中断、追跡不能若しくは死亡のため観察が終了した日までとする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数：国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 17712）における「心臓障害」の発現割合が、有害事象として 10.6%、グレード 3 以上の有害事象として 4.2%、重篤な有害事象として 4.6%であったことから、発現割合が 4.2%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 3 例観察するために必要な症例数を二項分布に基づいて算出すると 150 例となる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告作成時 ・国際共同観察研究（DAROL、試験20590）で計画している中間解析時のうち、日本人集団として約100例が6ヵ月以上治療を継続した又は治療を中止した時点

	<ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書作成時 ・再審査申請資料作成時 <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の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する男性を対象とした製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験：試験 17712）</p>	
	<p>実施中の「ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する男性を対象とした本薬の有効性及び安全性を検討する多国間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験（試験 17712）」を「去勢抵抗性前立腺癌」の製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。その後、「先行試験に組入れられた被験者に本薬を継続投与する非盲検、単一群、ロールオーバー試験（製造販売後臨床試験：試験 20321）」へ順次移行する。</p> <p>【目的】</p> <p>ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する男性を対象とし、本薬の有効性、安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：承認取得日～最終症例の追跡調査終了時</p> <p>対 象 症 例：承認取得日に本薬を投与中の患者及び追跡調査中の患者</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告作成時 ・最終症例の追跡調査終了後 ・再審査申請資料作成時 <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の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>先行試験に組入れられた被験者に本薬を継続投与する非盲検、単一群、ロールオーバー試験（製造販売後臨床試験：試験 20321）</p>	

	<p>【目的】</p> <p>バイエルが治験依頼者として実施した先行試験に組み入れられた被験者を対象として、本薬の投与を継続し、安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：販売開始後～最終症例の追跡調査終了時</p> <p>対 象 症 例：以前にバイエルが治験依頼者として実施した先行試験（試験17712）に組み入れられ、本薬の投与を受けている被験者</p> <p>移行予定時期：2020年11月</p> <p>移行予定例数：34例</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告作成時 ・最終症例の追跡調査終了後 ・再審査申請資料作成時 <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の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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・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	該当なし	販売開始から6ヵ月	終了	作成済み (2021年1月提出)
特定使用成績調査 (長期使用)	国際共同観察研究 (DAROL、試験20590)で計画している中間解析時のうち、日本人として約100例／150例が集積された時点 1000例／1000例 (うち日本人150例を予定)	安全性定期報告書作成時 国際共同観察研究(DAROL、試験20590)において、6ヵ月以上治療を継続した又は治療を中止した症例が左記に達した時点 国際共同観察研究(DAROL、試験20590)終了時 再審査申請資料作成時	実施中	安全性定期報告時 国際共同観察研究(DAROL、試験20590)において、6ヵ月以上治療を継続した又は治療を中止した症例が左記に達した時点以降の安全性定期報告時 国際共同観察研究(DAROL、試験20590)終了以降の安全性定期報告時 再審査申請時
ハイリスクの非転移性去勢抵抗性前立腺癌を有する男性を対象とした製造販売後臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験：試験17712)	1,509例(うち日本人95例)	安全性定期報告書作成時 最終症例の追跡調査終了後 再審査申請資料作成時	実施中	安全性定期報告時 最終治験総括報告書作成後の安全性定期報告時 再審査申請時

<p>先行試験に組入れられた被験者に本薬を継続投与する非盲検、単一群、ロールオーバー試験（製造販売後臨床試験：試験 20321）</p>	<p>34 例</p>	<p>安全性定期報告書作成時 最終症例の追跡調査終了後 再審査申請資料作成時</p>	<p>実施中</p>	<p>安全性定期報告時 最終治験総括報告書作成後の安全性定期報告時 再審査申請時</p>
--	-------------	--	------------	--

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
該当なし				

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・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	販売開始から6ヵ月後	終了