

クービビック錠25mg、クービビック錠50mgに係る
医薬品リスク管理計画書

ネクセラファーマジャパン株式会社

クービビック錠 25mg、クービビック錠 50mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	① クービビック錠25mg ② クービビック錠50mg	有効成分	ダリドレキサント塩酸塩
製造販売業者	ネクセラファーマージャパン 株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		令和6年 12月 19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】
傾眠	薬物乱用の可能性	なし
	自殺念慮・自殺行動	
	睡眠時随伴症	
	睡眠時麻痺	
	ナルコレプシー	
1.2. 有効性に関する検討事項		
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
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
一般使用成績調査
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ネクセラファーマージャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②2024年9月24日	薬効分類	87119
再審査期間	8年	承認番号	①30600AMX00253000 ②30600AMX00254000
国際誕生日	2022年1月7日		
販売名	① クービビック錠 25mg ② クービビック錠 50mg		
有効成分	ダリドレキサント塩酸塩		
含量及び剤形	① 1錠中ダリドレキサントとして 25 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中ダリドレキサントとして 50 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはダリドレキサントとして1日1回 50 mg を就寝直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて1日1回 25 mg を投与することができる。		
効能又は効果	不眠症		
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

令和6年11月29日

変更内容の概要：

1. 「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「市販直後調査」の実施状況を変更（軽微変更）。
2. 「5. 3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」、「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」及び「患者向け資材の作成と提供」の実施状況を変更（軽微変更）。
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（軽微変更）。
 - ・ 表紙の「発売準備中」マークを「発売中」マークに変更
 - ・ 表紙の「市販直後調査」マークに市販直後調査実施期間を記載
 - ・ DIを2版から3版に差し替え

変更理由：

- 1.~3. 販売開始に伴う変更。

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：</p> <p>傾眠の有害事象※は、国内第 III 相試験の ID-078A304 試験ではプラセボ群 2.4% (4/164 例)、本剤 25 mg 群 3.7% (6/163 例)、本剤 50 mg 群 6.8% (11/162 例) であり、本剤の用量に依存して発現頻度が増加した。ID-078A305 試験では本剤 25 mg 群 13.5 % (7/52 例)、本剤 50 mg 群 14.7 % (15/102 例) であり、投与期間が 52 週であった本試験において、傾眠のほとんどの初回発現は本剤の投与開始から 1 ヶ月以内に見られた。</p> <p>海外第 III 相試験では、発現頻度は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none">・ ID-078A301 試験：プラセボ群 2.3% (7/309 例)、本剤 25mg 群 3.5% (11/310 例)、本剤 50mg 群 1.9% (6/308 例)・ ID-078A302 試験：プラセボ群 1.3% (4/306 例)、本剤 10mg 群 2.3% (7/306 例)、本剤 25mg 群 3.2% (10/308 例)・ ID-078A303 試験：プラセボ群 0% (0/128 例)、本剤 10mg 群 0% (0/142 例)、本剤 25mg 群 0.7% (2/268 例)、本剤 25mg 移行群 0.8% (1/126 例)、本剤 50mg 群 2.2% (3/137 例) <p>傾眠が発現した場合、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に影響するリスクの増大等、重大な事故や傷害につながるおそれがあることから重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>※MedDRA PT「傾眠」を集計したもの</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">・ 通常の医薬品安全監視活動・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する<ul style="list-style-type: none">- 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p>

	<p>本剤による傾眠の発現状況に関する製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</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「重要な基本的注意」（「眠気」として）及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">-医療従事者向け資材の作成と提供-患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、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

薬物乱用の可能性

重要な潜在的リスクとした理由：

レクリエーションドラッグの使用経験がある健康成人を対象とした薬物乱用性検討試験（ID-078-107）において、2つの陽性対照群（ゾルピデム 30 mg 及びスボレキサント 150 mg）と比較して、ダリドレキサントは 50 mg（第III相試験での最高用量）の用量では Drug Liking（薬物嗜好性）が有意に低下したが、100 ならびに 150 mg の supratherapeutic dose（超治療用量）では有意差はなかった。Drug Liking（薬物嗜好性）は、ダリドレキサントのどの用量でもプラセボよりも高かった。

すでに販売されているオレキシン受容体デュアルアンタゴニスト（DORA）のスボレキサント及びレンボレキサントについて、乱用の潜在的な特性が報告されている。

これまでに得られたダリドレキサントの非臨床及び臨床データ（海外市販後を含める）に基づくと、潜在的な乱用の可能性は低く、リスク・ベネフィットバランスへの影響は最小限であると考えられる。しかしながら、薬物乱用性検討試験（ID-078-107）はレクリエーションドラッグ使用者が対象であったことから、不眠症患者の対象集団においても乱用に関して同様の安全性を示すか否かは、市販後に得られるデータに基づいてさらに調査する必要がある。

薬物の誤用/乱用は公衆衛生に重大な影響を与える可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

本剤による薬物乱用の発現状況に関する製造販売後使用実態下での情報入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

	<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"> ・追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> -医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>自殺念慮・自殺行動</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>不眠症と精神障害は併存することが知られており、双方向の関係を示す。催眠鎮静薬にて治療を受けた主にうつ病の患者では、うつ病の悪化と自殺念慮及び自殺行動（自殺既遂を含む）が報告されている。</p> <p>海外第Ⅲ相試験では、自殺念慮と関連することが知られている疾患（妄想型統合失調症（ID-078A302 試験：本剤 25mg 群で 1 例）もしくはうつ病（ID-078A302 試験：本剤 10mg 群、ID-078A303 試験：本剤 50mg 群で各 1 例））を有するハイリスクの被験者 3 名及び酌量すべき個人的な状況下の被験者 1 名（ID-078A303 試験：プラセボ群）で自殺念慮の有害事象の報告があった。</p> <p>ダリドレキサントの海外市販後において、自殺念慮及び自殺行動が報告されており、病歴として精神疾患を有する患者が含まれていた。</p> <p>国内第Ⅲ相試験では、安定したうつ病及びその他の精神疾患を有する被験者を含め、自殺行動は報告されておらず、自殺念慮の有害事象の報告はなかった。</p> <p>上記のとおり海外第Ⅲ相試験で報告された自殺念慮において、実薬が投与された 3 例全例で精神疾患を病歴として有していたが、精神疾患を有していない患者においても自殺念慮を有する可能性がないか検討する必要がある。</p>

	<p>自殺念慮・自殺行動は、致命的な転帰の有無にかかわらず、不眠症治療薬を服用する際にリスクと見なされることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</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"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する <ul style="list-style-type: none"> - 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による自殺念慮・自殺行動の発現状況に関する製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</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"> ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>睡眠時随伴症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>睡眠時随伴症に関する有害事象※は、国内第 III 相試験においては悪夢 7 例、睡眠慣性 1 例（プラセボ群）が認められ、発現頻度は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ID-078A304 試験：プラセボ群 0.6%（1/164 例）、本剤 25 mg 群 0.6%（1/163 例）、本剤 50 mg 群 1.2%（2/162 例） ・ ID-078A305 試験：本剤 25 mg 群 1.9%（1/52 例）、本剤 50 mg 群 2.9%（3/102 例） <p>海外第 III 相試験においては異常な夢 8 例（うち 2 例がプラセボ群）、悪夢 8 例（うち 3 例がプラセボ群）、レム睡眠異常 3 例、レム睡眠行動障害 1 例、夢遊症 1 例（プラセボ群）が認められた。</p>

- ・ ID-078A301 試験：プラセボ群 1.3% (4/309 例)、本剤 25mg 群 1.0% (3/310 例)、本剤 50mg 群 1.0% (3/308 例)
- ・ ID-078A302 試験：プラセボ群 0.3% (1/306 例)、本剤 10mg 群 0.7% (2/306 例)、本剤 25mg 群 0.6% (2/308 例)
- ・ ID-078A303 試験：プラセボ群 0.8% (1/128 例)、本剤 10mg 群 0% (0/142 例)、本剤 25mg 群 0.7% (2/268 例)、本剤 25mg 移行群 1.6% (2/126 例)、本剤 50mg 群 0.7% (1/137 例)

睡眠時随伴症が発現した場合、外傷・事故等の重大なリスクが引き起こされるおそれがあることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

※MedDRA HLT「睡眠時随伴症」に含まれる事象を集計したもの

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

本剤による睡眠時随伴症の発現状況に関する製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

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「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

睡眠時麻痺

重要な潜在的リスクとした理由：

睡眠時麻痺の有害事象※は、国内第 III 相試験においては 2 例が認められ、発現頻度は以下のとおりであった。

- ・ ID-078A304 試験：プラセボ群 0% (0/164 例)、本剤 25 mg 群 0% (0/163 例)、本剤 50 mg 群 0.6% (1/162 例)
- ・ ID-078A305 試験：本剤 25 mg 群 0% (0/52 例)、本剤 50 mg 群 1.0% (1/102 例)

海外第 III 相試験においては、睡眠時麻痺 4 例が認められ、発現頻度は以下のとおりであった。

- ・ ID-078A301 試験：プラセボ群 0% (0/309 例)、本剤 25mg 群 0.3% (1/310 例)、本剤 50mg 群 0.3% (1/308 例)
- ・ ID-078A302 試験：プラセボ群 0% (0/306 例)、本剤 10mg 群 0% (0/306 例)、本剤 25mg 群 0.6% (2/308 例)
- ・ ID-078A303 試験：プラセボ群 0% (0/128 例)、本剤 10mg 群 0% (0/142 例)、本剤 25mg 群 0% (0/268 例)、本剤 25mg 移行群 0% (0/126 例)、本剤 50mg 群 0% (0/137 例)

本剤投与における睡眠時麻痺の有害事象の発現頻度は低いが、国内第 II 相試験 (ID-078A206 試験) において本剤投与後にレム睡眠潜時が短縮することが示されていること、及び国内外の第 III 相試験において見られた睡眠時麻痺の有害事象はすべて本剤の実薬投与群のみで認められたことから、本剤投与時には、睡眠時麻痺の発現に留意する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。

※MedDRA PT「睡眠時麻痺」を集計したもの

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

	<p>本剤による睡眠時麻痺の発現状況に関する製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。</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「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> -医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ナルコレプシー</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ナルコレプシーに関する有害事象※は、国内第 III 相試験においては認められなかった。</p> <p>海外第 III 相試験においては、入眠時幻覚 2 例が認められ、発現頻度は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ID-078A301 試験：プラセボ群 0% (0/309 例)、本剤 25mg 群 0% (0/310 例)、本剤 50mg 群 0% (0/308 例) ・ ID-078A302 試験：プラセボ群 0% (0/306 例)、本剤 10mg 群 0% (0/306 例)、本剤 25mg 群 0.6% (2/308 例) ・ ID-078A303 試験：プラセボ群 0% (0/128 例)、本剤 10mg 群 0% (0/142 例)、本剤 25mg 群 0% (0/268 例)、本剤 25mg 移行群 0% (0/126 例)、本剤 50mg 群 0% (0/137 例) <p>本剤投与におけるナルコレプシーの有害事象の発現頻度は低いが、国内第 II 相試験 (ID-078A206 試験) において本剤投与後にレム睡眠潜時が短縮することが示されている。また、ナルコレプシーが発現した場合は QOL 障害等が考えられ、さらに国内外第 III 相試験においてナルコレプシーの症状の一</p>

つであるカタプレキシーの報告はなかったが、カタプレキシーが発現した場合は怪我等につながるおそれがあることから、本剤投与時には、ナルコレプシーの発現に留意する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。

※MedDRA HLT「ナルコレプシー及び関連症状」に含まれる事象（ただし、PT「睡眠時麻痺」を除く）を集計したもの

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

本剤によるナルコレプシーの発現状況に関する製造販売後使用実態下での情報を入手し、必要に応じて適切な安全確保措置を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材の作成と提供
 - 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

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	
通常の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（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 傾眠、薬物乱用の可能性、自殺念慮・自殺行動、睡眠時随伴症、睡眠時麻痺、ナルコレプシー</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下での安全性について検討する。</p> <p>【実施計画案】 実施予定期間 調査期間：5年（登録期間：4年） 目標症例数：安全性解析対象症例として500例 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠は、国内第Ⅲ相試験（ID-078A304、ID-078A305）で最も多く発現した副作用で、重要な特定されたリスクに設定した「傾眠」7.7%（37/479例）に注目し、閾値としての発現率を7.0%、リスクの増加を約1.6倍として期待値を11.2%、有意水準を両側0.05、検出力を90%以上の推定精度にした場合、安全性解析対象集団として少なくとも464例が必要となるため、目標症例数を500例（安全性解析対象として）とした。</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：安全性検討事項を定期的に確認し、包括的な安全性の検討並びに報告を行うため。 調査終了時期及び再審査申請時：本調査の最終的な安全性の検討ならびに報告を行うため。</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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・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の変更の要否について検討を行う。
<p>市販直後調査</p>	
	<p>実施期間：販売開始から6ヵ月間</p> <p>評価・報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価・報告の予定時期：調査終了から2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	
	【安全性検討事項】 傾眠、薬物乱用の可能性、自殺念慮・自殺行動、睡眠時随伴症、睡眠時麻痺、ナルコレプシー 【目的】 本剤の安全性検討事項及び副作用の発現状況を含む包括的な情報について、早期発見及び適切な診断。治療のための情報を提供するため。 【具体的な方法】 当該資材を作成し、医薬情報担当者が医療従事者に説明のうえ、提供するとともに、企業ホームページに掲載する。 【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さらなる措置】 市販直後調査終了時及び安全性定期報告時に、安全性検討事項の発現状況を確認する。確認結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

患者向け資材の作成と提供

【安全性検討事項】

傾眠、ナルコレプシー

【目的】

本剤の服用方法、服薬に際しての注意点及び服用時の副作用、自覚症状等について、患者の理解のための情報を提供する。

【具体的な方法】

・本剤の納入時に、医療情報担当者（MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。

【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さらなる措置】

市販直後調査終了時及び安全性定期報告時に、安全性検討事項の発現状況を確認する。確認結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

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・学会情報及び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（及び実行）				
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ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
一般使用成績調査	500例	安全性定期報告時	市販直後調査終了後より実施予定	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
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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
市販直後調査による情報 提供	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（適 正使用ガイド）の作成と 提供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成と提 供	安全性定期報告時	<u>実施中</u>