

ダルビアス[®]点滴静注用 135 mg 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の責任は、ソレイジア・ファーマ株式会社に帰属するものであり、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。

ソレイジア・ファーマ株式会社

ダルビアス®点滴静注用 135 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ダルビアス®点滴静注用135 mg	有効成分	ダリナパルシン
製造販売業者	ソレイジア・ファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年4月13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】
骨髄抑制	末梢神経障害	なし
感染症		
精神障害 (せん妄、錯乱等)		
中枢神経障害		
QT 間隔延長		
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
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 (全例調査)
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
通常のリスク最小化活動
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) の作成と配布

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：ソレイジア・ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年6月20日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00208000
国際誕生日	2022年6月20日		
販売名	ダルビアス®点滴静注用 135 mg		
有効成分	ダリナパルシン		
含量及び剤形	1バイアル中にダリナパルシン 150 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはダリナパルシンとして1日1回 300 mg/m ² (体表面積) を1時間かけて5日間点滴静注した後、16日間休薬する。この21日間を1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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
<p>前回提出日 2022年8月18日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「追加の医薬品安全性監視活動」及び「追加のリスク最小化活動」としての市販直後調査に関する記載の変更。市販直後調査の活動状況を終了に変更。 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」一般使用成績調査（全例調査）の実施状況の更新 3. 追加のリスク最小化活動である「医療関係者向け資材（適正使用ガイド）」の市販直後調査マークを削除（軽微変更）
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 及び3. 市販直後調査が終了したため 2. 一般使用成績調査（全例調査）を2022年8月22日より開始したため

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	
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象に、日本、韓国、台湾及び香港で実施した国際共同第 II 相試験（以下、SP-02L02 試験）において、主な副作用として貧血、好中球減少症（含好中球数減少）、血小板減少症（含血小板数減少）が各 12.3%（8/65 例）で、白血球減少症（含白血球数減少）、リンパ球減少症（含リンパ球数減少）が各 4.6%（3/65 例）で認められた。重篤な症例は認められなかったが、Grade3 以上の副作用として好中球減少症が 9.2%（6/65 例）、血小板減少症が 6.2%（4/65 例）、白血球減少症が 4.6%（3/65 例）、リンパ球減少症が 3.1%（2/65 例）で認められた。 国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない Grade3 以上の骨髄抑制が認められていることから、骨髄抑制を重要な特定されたリスクとした。</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】</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】 骨髄抑制の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、骨髄抑制に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、適正使用ガイドを作成し提供する。 <p>【選択理由】 骨髄抑制について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： SP-02L02 試験において、感染症が 12.3%（8/65 例）で認められた。重篤な感染症の発現率は 4.6%（3/65 例）であり、肺炎、敗血症性ショック、帯状疱疹等が各 1.5%（1/65 例）で認められた。また、Grade3 以上の発現率は 4.6%（3/65 例）で肺炎、敗血症性ショック等が各 1.5%（1/65 例）で認められた。 国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていることから、感染症を重要な特定されたリスクとした。</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】 感染症の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、感染症に対する適切な安全対策を検討するため。</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、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、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、適正使用ガイドを作成し提供する。 <p>【選択理由】 感染症について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p>精神障害（せん妄、錯乱等）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SP-02L02 試験において、精神障害が 15.4%（10/65 例）で認められた。重篤な精神障害の発現率は 2.7%（1/65 例）であり、錯乱状態が 1.5%（1/65 例）で認められた。また、Grade3 以上の発現率は 6.2%（4/65 例）でせん妄が 3.1%（2/65 例）、錯乱状態、失見当識、幻覚が各 1.5%（1/65 例）で認められた。</p> <p>国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な精神障害が認められていることから、精神障害を重要な特定されたリスクとした。</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】 精神障害の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、精神障害に対する適切な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、適正使用ガイドを作成し提供する。 <p>【選択理由】 精神障害について、医療関係者及び患者等に対し確実に情報提供するため。</p>

中枢神経障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： SP-02L02 試験において、主な中枢神経障害の副作用として、傾眠及び浮動性めまいが 3.1% (2/65 例)、脳梗塞、回転性めまい、認知障害が各 1.5% で認められた。また、重篤な中枢神経障害として、脳梗塞及び回転性めまいが各 1.5% (1/65 例) で認められた。 Grade3 以上の副作用として回転性めまい及び認知障害が各 1.5% (1/65 例) で認められた。 国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害が認められていることから、中枢神経障害を重要な特定されたリスクとした。</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】</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】 中枢神経障害の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、中枢神経障害に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【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、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、適正使用ガイドを作成し提供する。 <p>【選択理由】 中枢神経障害について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： SP-02L02 試験において、心電図 QT 延長が 3.1% (2/65 例) で認められた。なお、重篤な症例はなかったが、Grade3 以上の心電図 QT 延長が 1.5% (1/65 例) で認められた。 また、イヌを用いた毒性試験において QT 間隔の延長が、<i>in vitro</i> 試験において濃度依存的な hERG カリウム電流の阻害が認められた。 臨床試験及び非臨床試験において、QT 間隔延長が認められたことから、QT 間隔延長を重要な特定されたリスクとした。</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】</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。 使用成績調査 <p>【選択理由】 QT 間隔延長の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、QT 間隔延長に対する適切な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「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」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、適正使用ガイドを作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>QT 間隔延長について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク	
末梢神経障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： SP-02L02 試験において、末梢神経障害が 10.8% (7/65 例) で認められた。重篤な症例はなかったが、Grade3 以上の末梢性ニューロパチーが 1.5% (1/65 例) で認められた。 国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない末梢神経障害が認められるも、その程度、重篤性が不明確であること、また、ヒ素化合物である三酸化二ヒ素において末梢神経障害が認められていることから、末梢神経障害を重要な潜在的リスクとした。</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】 <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。 使用成績調査 【選択理由】 末梢神経障害の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、末梢神経障害に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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「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、適正使用ガイドを作成し提供する。 【選択理由】 末梢神経障害について、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</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

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討をする。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、末梢神経障害、QT 間隔延長</p> <p>【目的】 本剤を投与する再発又は難治性 of 末梢性 T 細胞リンパ腫患者 of 使用実態下における安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は販売開始から最長 7 年間（2022 年 8 月から 2029 年 7 月まで）、登録期間は販売開始から最長 6 年 6 ヶ月間（2022 年 8 月から 2029 年 1 月まで）。 目標症例数：80 例（安全性解析対象症例として） 実施方法：本剤が納入された医療機関において、投与された患者を対象として全例調査方式にて実施する。 観察期間：観察期間は 27 週（9 サイクル）とする。観察期間終了時点で最終的な有効性と安全性評価を行う。</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用成績調査実施 of 根拠： 国内外において実臨床下での本剤 of 使用経験がないため、使用成績調査による安全性及び有効性に関する情報収集が必要と判断した。 • 目標症例数 of 設定根拠： SP-02L02 試験における安全性検討事項として設定した副作用発現率（症例割合）のうち、QT 間隔延長（心電図 QT 延長） of 3.1%（2/65 例）が最も低かった。このことから発現率が 3.1% と最も低い QT 間隔延長 of 副作用を 90% 以上 of 確率で 1 例以上検出するため必要な症例数は 75 例となるため、安全性解析対象として 80 例収集することとした。 • 観察期間 of 設定根拠： 	

SP-02L02 試験では 6 サイクルを規定の投与期間とし、継続投与を希望する場合は治験責任医師の判断により継続可能としていた。その結果、13.8% (9/65) の患者が継続投与に移行し、安定した治療効果が得られ、大部分の副作用は 9 サイクルまでに発現した。9 サイクル目には 4 症例を残し、93.8% (61/65) の症例が投与を中止していた。10 サイクル以降に初発で認められた副作用はいずれも Grade 2 以下で、特に問題となる副作用は認められなかった。以上より、9 サイクル目までを観察期間と設定した場合、日常診療においてもほとんどの症例は観察期間中に投与が終了すると考えられる。9 サイクル以降の継続投与症例についても通常の安全監視活動により安全性情報の把握は可能と判断できることから、本調査では観察期間を 9 サイクルとすることとした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- 最終報告書作成時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出するため。

【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医薬品リスク管理計画書 (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、本使用成績調査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。
- 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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制、感染症、精神障害（せん妄、錯乱等）、中枢神経障害、末梢神経障害、QT 間隔延長</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報（患者選択における注意点、投与方法・用量調節における注意点、治療前から治療終了までの注意すべき事項、安全性検討事項の発現状況や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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PMDA のウェブサイトに掲載する。 ・企業ホームページに掲載し、広く電子的に配布する。 ・本剤納入時に MR が内容の説明を行うとともに、資材の活用を依頼する。 <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】 安全性定期報告のデータロック時又は製造販売後調査データが得られた各時点において、安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。この結果より、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、又は新たな注意喚起や推奨される使用方法並びに措置が認められた場合等、適時適切に資材の改訂を実施し、必要に応じて追加の資材作成を検討する。</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・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び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	該当せず	販売開始6ヵ月後	<u>終了</u>	<u>作成済(2023年4月5日提出)</u>
一般使用成績調査 (全例調査)	80例	安全性定期報告時 最終報告書作成時 (2030年6月予定)	<u>実施中</u>	安全性定期報告時 最終報告書作成時 (2030年6月予定)

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6ヵ月後	終了
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	実施中