

トルカプ錠 160mg、トルカプ錠 200mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

トルカブ錠 160mg、トルカブ錠 200mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	トルカブ錠 160mg トルカブ錠 200mg	有効成分	カピバセルチブ
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 7 年 3 月 14 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】
高血糖	腎機能障害	該当なし
重度の下痢	QT間隔延長	
重度の皮膚障害		
CYP3A阻害剤との薬物相互作用		
1.2. 有効性に関する検討事項		
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
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
製造販売後データベース調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 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
該当なし

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：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024 年 3 月 26 日	薬効分類	874291
再審査期間	8 年	承認番号	① 30600AMX00119000 ② 30600AMX00120000
国際誕生日	2023 年 11 月 16 日		
販売名	① トルカプ錠 160mg ② トルカプ錠 200mg		
有効成分	カピバセルチブ		
含量及び剤形	① 1 錠中にカピバセルチブ 160mg を含む錠剤 ② 1 錠中にカピバセルチブ 200mg を含む錠剤		
用法及び用量	フルベストラントとの併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回、4 日間連続して経口投与し、その後 3 日間休薬する。これを 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	内分泌療法後に増悪した <i>PIK3CA</i> 、 <i>AKT1</i> 又は <i>PTEN</i> 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ <i>HER2</i> 陰性の手術不能又は再発乳癌		
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：

2024 年 5 月 22 日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「高血糖」の項に糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況を追記
2. 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実施された市販直後調査に関する記載を削除し、市販直後調査の実施状況を終了に変更、報告書の作成予定日を更新（軽微変更）

変更理由：

1. 電子添文に糖尿病性ケトアシドーシスに関する注意喚起を追加したため
2. 市販直後調査を終了したため

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	
高血糖	重要な特定されたリスクとした理由： 高血糖は、発現した場合に<u>糖尿病性ケトアシドーシス等の生命を脅かす重度の副作用に至る可能性がある。</u> 国際共同第Ⅲ相試験（以下、CAPItello-291 試験）において、高血糖関連*の有害事象の発現割合はプラセボ+フルベストラント併用群 4.0%（14/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 16.9%（60/355 例）と高く、Grade3 以上の有害事象も、プラセボ+フルベストラント併用群 0.3%（1/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 2.3%（8/355 例）と高かった。高血糖により本剤の投与中止に至った症例は 1 例であった。<u>糖尿病性ケトアシドーシス（MedDRA PT）の有害事象の発現割合はプラセボ+フルベストラント併用群で 0.0%（0/350 例）、本剤+フルベストラント併用群で 0.3%（1/355 例）であった。</u> <u>国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない糖尿病性ケトアシドーシスが 4 例報告され、そのうちの 1 例が転帰死亡に至っている（データカットオフ日：2024 年 11 月 21 日）。</u> * 高血糖関連：MedDRA PT 高血糖、血中ブドウ糖増加 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、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 本剤による高血糖の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、臨床試験では 1 型糖尿病及びインスリンの投与を必要とする 2 型糖尿病患者は除外されている等、選択・除外基準の影響により、実臨床下での使用状況や高血糖のリスク因子について不明な点が残ることから、本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況を把握するため、製造販売後データベース調査を実施する。 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「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 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。 【選択理由】 臨床試験で得られた高血糖の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促す。

重度の下痢	
	重要な特定されたリスクとした理由： CAPItello-291 試験において、下痢*の有害事象の発現割合はプラセボ+フルベストラント併用群 20.0%（70/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 72.4%（257/355 例）と高く、Grade3 以上の有害事象も、プラセボ+フルベストラント併用群 0.3%（1/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 9.3%（33/355 例）と高かった。 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重度の下痢が認められている。 * 下痢：MedDRA PT 下痢、排便回数増加
	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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、新たな懸念が生じた場合に追加の安全対策の必要性を検討する。
	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「7. 用法及び用量に関連する注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験で得られた重度の下痢の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促す。
重度の皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： CAPItello-291 試験において、皮膚障害*の有害事象の発現割合はプラセボ+フルベストラント併用群 20.0%（70/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 60.0%（213/355 例）と高く、Grade3 以上の有害事象も、プラセボ+フルベストラント併用群 0.6%（2/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 16.6%（59/355 例）と高かった。 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない多形紅斑、全身性剥脱性皮膚炎等の重度の皮膚障害が認められている。 * 皮膚障害：MedDRA SOC 皮膚および皮下組織障害
	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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、新たな懸念が生じた場合に追加の安全対策の必要性を検討する。
	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「7. 用法及び用量に関連する注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 臨床試験で得られた重度の皮膚障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、本剤の適正使用に対する理解と注意喚起を促す。

CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、CYP3A により代謝される。海外の健康被験者（11 例）を対象とした臨床薬理試験（D3614C00004 試験）において、イトラコナゾールの反復投与によりカピバセルチブの曝露量が増加し、C_{max} は 1.70 倍（90%CI：1.56～1.86 倍）、AUC_{inf} は 1.95 倍（90%CI：1.82～2.10 倍）であった。 強い若しくは中程度の CYP3A 阻害剤との併用時に本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強されるおそれがある。
	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 【選択理由】 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に関する情報を収集し、追加の安全対策の必要性を検討する。
	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「7. 用法及び用量に関連する注意」、「10.2 併用注意」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】 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に関する情報を医療関係者及び患者に対し提供し、併用投与のリスクに関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
腎機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： CAPitello-291 試験において、腎機能障害*の有害事象の発現割合はプラセボ+フルベストラント併用群 1.1%（4/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 7.6%（27/355 例）と高く、Grade3 以上の有害事象も、プラセボ+フルベストラント併用群 0.3%（1/350 例）と比較して、本剤+フルベストラント併用群で 1.4%（5/355 例）と高かった。 本剤はラットの腎関連パラメーターに種々の変化を引き起こした。ラットの 1 ヶ月及び 6 ヶ月間反復投与毒性試験において、摂水量の増加、糖尿及び蛋白尿を伴う多尿が認められた。蛋白尿は、尿細管機能の変化を示唆しており、ラットの 1 ヶ月間試験では腎臓に病理組織学的所見は認められなかったものの、6 ヶ月間試験では、核密集を伴う尿細管上皮細胞サイズの減少が認められ、これは腎臓の重量及びサイズの減少を伴っていた。ラットの腎機能への影響を検討する試験において、本剤は Na、Cl、K、P 分画の排泄を増加させた。これらの変化の発現機序は明らかではないが、AKT は近位尿細管においてグルコース及びリン酸塩の輸送に関与していることが知られている¹⁾。 臨床試験において重篤な腎機能障害が認められた患者は限られており、本剤投与による腎機能障害の発現リスクは明らかではないが、本剤との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められている。 * 腎機能障害：MedDRA PT 腎機能障害、急性腎障害、腎不全、亜急性腎障害、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、糸球体濾過率減少、腎機能検査異常 参考文献 1) Kempe et al. Am J Physiol Renal Physiol 2010;298:F1113-F1117.

	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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、新たな懸念が生じた場合に追加の安全対策の必要性を検討する。
	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「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 腎機能障害の発現状況に関する情報を提供し、本剤の適正使用に関する理解を促す。

QT 間隔延長

	重要な潜在的リスクとした理由： CAPItello-291 試験において、QT 間隔延長*の有害事象の発現割合はプラセボ+フルベストラント併用群で 0.0% (0/350 例)、本剤+フルベストラント併用群で 0.8% (3/355 例) であった。 非臨床試験において、心拍数の低下、収縮期及び拡張期血圧の低下、QTcR 間隔の延長、心筋の収縮力の増加が認められた。 臨床試験において QT 間隔延長が認められた患者は限られており、本剤投与による QT 間隔延長の発現リスクは明らかではないが、本剤の安全性薬理試験において、QT 間隔延長に関連する所見が認められている。 * QT 間隔延長：MedDRA SMQ トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域）
	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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行い、新たな懸念が生じた場合に追加の安全対策の必要性を検討する。
	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「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 QT 間隔延長の発現状況に関する情報を提供し、本剤の適正使用に関する理解を促す。

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： 副作用、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	
製造販売後データベース調査	
	【安全性検討事項】 高血糖 【目的】 実臨床下において、本剤を使用する患者における血糖変動に関する安全対策の実施状況の把握、高血糖の発現に影響を与えると考えられるリスク因子の探索 【実施計画】（以下、計画中。） データベース：リアルワールドデータ株式会社の管理するデータベース データ期間：検討中 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：本適応症患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD-10 コード、診療行為、治療薬処方、臨床検査値等 【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。また、データベース上にない情報については、一次データ収集によって補完することを想定している。詳細については承認後の疫学相談等を踏まえて決定する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時：安全性情報について最終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】 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

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、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
<u>該当なし</u>

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				
副作用、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 カ月後	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> <u>(2025 年 1 月 提出)</u>
製造販売後データベース調査	検討中	最終報告書作成時	検討中	検討中

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		
電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・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 カ月後	<u>終了</u>