

オータイロカプセル40mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社

オータイロカプセル 40mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オータイロカプセル 40mg	有効成分	レポトレクチニブ
製造販売業者	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和6年11月20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】
中枢神経系障害	胚・胎児毒性	肝機能障害患者での使用
間質性肺疾患		
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
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 (オータイロ服用中にご注意いただきたい副作用) 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：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	30600AMX00256000
国際誕生日	2023年11月15日		
販売名	オータイロカプセル 40mg		
有効成分	レポトレクチニブ		
含量及び剤形	1カプセル中にレポトレクチニブを40mg含有するカプセル剤		
用法及び用量	通常、成人にはレポトレクチニブとして1回160mgを1日1回14日間経口投与する。その後、1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		
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

前回の提出日：

令和6年9月26日

変更内容の概要：

1. 「5.1.医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3.リスク最小化計画の一覧」における市販直後調査の実施状況の更新（軽微な変更）
2. 「5.3.リスク最小化計画の一覧」における「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（オータイロ服用中にご注意いただきたい副作用）の作成と提供」の実施状況の更新（軽微な変更）
3. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の市販直後調査マーク等の更新（軽微な変更）

変更理由：

1～3. 本剤の販売開始に伴い、これらの活動を開始したため。

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	
中枢神経系障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、中枢神経系障害が高頻度に報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。また、本剤を含むトロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) に阻害作用を有する薬剤は、運動失調やめまい、認知機能の変化などの神経系の有害作用を引き起こすことが知られている。</p> <p>国際共同第 I/II 相試験 (TRIDENT-1 試験) における <i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 312 例において、中枢神経系障害の有害事象として、めまい 202 例 (64.7%)、運動失調 87 例 (27.9%)、認知障害 74 例 (23.7%) が発現した。報告された中枢神経系障害の多くは軽度であり、死亡に至った症例はなかった。</p> <ul style="list-style-type: none">めまいに関連する事象として、浮動性めまい 194 例 (62.2%)、回転性めまい 11 例 (3.5%)、体位性めまい 2 例 (0.6%)、労作性めまい 1 例 (0.3%) が認められた。Grade 3 以上は、浮動性めまい 5 例 (1.6%) であった。発現までの期間 [中央値 (範囲)] は 7 日 (1 日~526 日) であった。めまいのために 21 例 (6.7%) で投与中断、28 例 (9.0%) が減量を要し、投与中止はなかった。運動失調に関連する事象として、運動失調 65 例 (20.8%)、歩行障害 16 例 (5.1%)、平衡障害 11 例 (3.5%)、小脳性運動失調及び眼振が各 1 例 (0.3%) に認められた。Grade 3 以上は、運動失調及び歩行障害が各 1 例 (0.3%) であった。発現までの期間 [中央値 (範囲)] は 18 日 (1 日~589 日) であった。運動失調のために 16 例 (5.1%) で投与中断、23 例 (7.4%) が減量を要し、1 例 (0.3%) で投与中止した。認知障害に関連する事象として、記憶障害 43 例 (13.8%)、注意力障害 35 例 (11.2%)、認知障害 22 例 (7.1%)、錯乱状態 4 例 (1.3%)、注意欠如・多動性障害 4 例 (1.3%)、健忘 3 例 (1.0%)、譫妄及び意識変容状態が各 2 例 (0.6%)、失語症、精神緩慢、妄想、意識レベルの低下、書字障害、幻覚及び精神状態変化が各 1 例 (0.3%) に認められた。Grade 3 以上は、記憶障害、意識変容状態及び意識レベルの低下が各 1 例 (0.3%) であった。発現までの期間 [中央値 (範囲)] は 38 日 (1 日~519 日) であった。認知障害のために 5 例 (1.6%) で投与中断、7 例 (2.2%) が減量を要し、1 例 (0.3%) で投与中止した。
	<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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による中枢神経系障害の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討する。</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> <ul style="list-style-type: none">通常のリスク最小化活動

	<p>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」、「11.1 重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> － 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 － 患者向け資材（オータイロ服用中にご注意いただきたい副作用）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、中枢神経系障害に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すことにより患者の安全確保を図るため。</p>
--	---

間質性肺疾患

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>TRIDENT-1 試験における <i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 312 例において、間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺疾患を含む）の有害事象が 9 例（2.9%）に認められた。そのうち、Grade 3 以上の症例は、4 例（1.3%）であったが、死亡に至った症例はなかった。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による間質性肺疾患の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の必要性を検討する。</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> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>電子添文の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに当該副作用について記載し注意喚起する。</p> ● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> － 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 － 患者向け資材（オータイロ服用中にご注意いただきたい副作用）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し、間質性肺疾患に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すことにより副作用を早期発見し重症化を防ぐため。</p>

重要な潜在的リスク

胚・胎児毒性

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>
--	------------------------

	<p>動物試験結果より胚・胎児毒性が認められている。ヒトにおける胚・胎児毒性データはないが、妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることから、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 動物実験（ラット）で、臨床曝露量（160mg 1日2回）の約3倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢の異常回転）及び体重の低値が認められている。
	<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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による胚・胎児毒性は非臨床試験において一定の情報が得られており、製造販売後の情報収集を通じてリスクを評価し、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の要否を検討する。</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> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動 電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」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 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、妊婦等の生殖能を有する患者での安全性に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すことにより患者の安全確保を図るため。</p>

重要な不足情報	
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は、肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、中等度以上の肝機能障害患者への安全性に関する情報が十分に得られていないことから、重要な不足情報とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 母集団薬物動態（PPK）解析により肝機能の程度別に本剤の曝露量を推定した結果、肝機能が正常な患者、軽度又は中等度の肝機能障害患者において本剤の曝露量に明確な差異は認められなかった。 TRIDENT-1 試験において、本剤の曝露量の増加に伴い、浮動性めまい等の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。 本剤は、主に肝代謝により消失する薬剤である。 <p>なお、海外において、中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施する予定である。</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 <p>【選択理由】</p> <p>海外において、中等度又は重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施する予定であることから、本邦においては、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <hr/> <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 <ul style="list-style-type: none"> 電子添文の「9.3 肝機能障害患者」及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、肝機能障害患者の安全性に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すことにより患者の安全確保を図るため。</p>
--	--

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（及 び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 中枢神経系障害、間質性肺疾患、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項に関する注意喚起及び適正使用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"> ● 本剤を使用あるいは今後使用予定の医療従事者に MR が提供、説明し、本剤の適正使用を推進する。 ● 企業ホームページに掲載する。 ● PMDA ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告作成時に、各安全性検討事項の発現状況、当該資材の配布状況等を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意喚起すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（オータイロ服用中にご注意いただきたい副作用）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 中枢神経系障害、間質性肺疾患</p> <p>【目的】 本剤の安全性に関する情報を患者に提供することで、副作用を早期に発見し、重症化を防ぐため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者が当該資料を患者に提供する。 ● 企業ホームページに掲載する。 ● PMDA ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告作成時に、各安全性検討事項の発現状況、当該資材の配布状況等を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たに注意喚起すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方</p>

	法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
--	--

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	なし	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>	販売開始から8ヵ月以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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	安全性定期報告提出時	<u>実施中</u>
患者向け資材（オータイロ服用中にご注意いただきたい副作用）の作成と提供	安全性定期報告提出時	<u>実施中</u>