

# アーリーダ錠60mg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ヤンセンファーマ株式会社にあります。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。

ヤンセンファーマ株式会社

アーリーダ錠 60mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アーリーダ錠60mg	有効成分	アパルタミド
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和2年6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
痙攣発作	3	心臓障害（虚血性心疾患を除く）	8	該当なし	11
重度の皮膚障害	5	骨折	10		
虚血性心疾患	6				
間質性肺疾患	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		12			

↓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	13
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） （nmCRPC）	13
非転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした製造販売後臨床試験（ARN-509-003 試験）	14
製造販売後データベース調査（虚血性心疾患）	15
製造販売後データベース調査（骨折）	16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	17

↓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	18
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（痙攣発作 安全の手引き）の作成と提供	19
医療従事者向け資材（アーリーダ錠 60mg 適正使用に関するお願い - 間質性肺疾患のリスクについて - ）の作成、提供	19
患者向け資材（アーリーダ錠を服用される患者さんにご家族の皆様へ - アーリーダ錠を服用するときの注意事項 - ）の作成、提供	20

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2年6月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田三丁目5番2号

氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社

代表取締役社長

クリストファー・フウリガン

印

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	2019年3月26日	薬効分類	87429
再審査期間	① 8年 ② 2020年5月29日~2027年3月25日	承認番号	23100AMX00311000
国際誕生日	2018年2月14日		
販売名	アーリーダ錠 60 mg		
有効成分	アパルタミド		
含量及び剤型	1錠中にアパルタミド 60 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, 成人にはアパルタミドとして1日1回240 mgを経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	① 遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 ② 遠隔転移を有する前立腺癌		
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	<u>2020年5月29日に「遠隔転移を有する前立腺癌」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得した。</u>		

## 変更の履歴

前回提出日：

令和2年4月10日

変更内容の概要：

- ① 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクの「痙攣発作」, 「重度の皮膚障害」, 「間質性肺疾患」に重要な特定されたリスクとした理由として遠隔転移を有する前立腺癌（去勢抵抗性を除く）を対象とした試験成績を追記
- ② 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクの「重度の皮膚障害」に重要な特定されたリスクとした理由として国内製造販売後における中毒性表皮壊死融解症の発現状況を追記
- ③ 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクに「虚血性心疾患」を追加
- ④ 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスクの「心臓障害」を「心臓障害（虚血性心疾患を除く）」へ変更, 重要な潜在的リスクとした理由として遠隔転移を有する前立腺癌（去勢抵抗性を除く）を対象とした試験成績を追記
- ⑤ 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスクの「骨折」に重要な潜在的リスクとした理由として遠隔転移を有する前立腺癌（去勢抵抗性を除く）を対象とした試験成績を追記, 追加の安全性監視活動として「製造販売後データベース調査」を追記
- ⑥ 「1.1 安全性検討事項」のリスク最小化活動の内容及びその理由の添付文書の項目名を変更
- ⑦ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」, 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「特定使用成績調査（長期使用）」の名称及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」, 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査」の名称を変更（nmCRPCの追記）
- ⑧ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」, 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に「製造販売後データベース調査（虚血性心疾患）」, 「製造販売後データベース調査（骨折）」を追記
- ⑨ 「7. 添付資料」を追加

変更理由：

- ①, ③, ④, ⑤, ⑦, ⑧, ⑨ 承認事項一部変更承認のため
- ② 国内製造販売後において本薬との因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症が2例報告されたため
- ⑥ 新記載要領に基づく添付文書改訂を行ったため

# 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	
痙攣発作	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 非転移性去勢抵抗性前立腺癌（以下、nmCRPC）を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、ARN-509-003 試験）において、痙攣発作は本薬投与群において 0.2 %（2/803 例）であった。Grade 3 以上の痙攣発作は認められなかった。また、プラセボ群において認められなかった。</li><li>・ ARN-509-003 試験、進行性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした海外第 I/II 相試験（以下、ARN-509-001 試験）及び転移性又は非転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした海外第 Ib 相試験（以下、PCR1019 試験）の 3 つの臨床試験の統合解析において、痙攣発作は 0.2 %（2/948 例）であった。Grade 3 以上の痙攣発作は認められなかった。</li><li>・ <u>遠隔転移を有する前立腺癌（去勢抵抗性を除く）を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、PCR3002 試験）において、痙攣発作は本薬投与群において 0.6 %（3/524 例）、プラセボ群において 0.4 %（2/527 例）であった。Grade 3 以上の痙攣発作は本薬投与群のみに認められ、0.2 %（1/524 例）であった。</u></li><li>・ 痙攣発作は、イヌ及びマウスの反復投与毒性試験におけるアパルタミドの高用量で認められており、本薬の GABA<sub>A</sub> 受容体に対する阻害作用が痙攣発作の作用機序として考えられている。</li><li>・ 海外の製造販売後において重篤な痙攣発作の発現が認められている。</li></ul> <p>以上より、痙攣発作は臨床試験において<u>プラセボ群より本薬投与群において発現率が高い傾向が認められたこと</u>、動物を用いた非臨床試験において、アパルタミドの高用量で痙攣発作が観察されたことから、重要な特定された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"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査（nmCRPC）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において使用実態下における発現割合、重篤性等の情報を確認するため、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：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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，患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（痙攣発作 安全の手引き）の作成，提供

**【選択理由】**

臨床試験における発現状況，患者選択時の注意点等を医療従事者に対し確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促す。

## 重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ ARN-509-003 試験において、本薬投与群で多形紅斑 0.5 % (4/803 例)、類天疱瘡 0.1 % (1/803 例) が認められた。
- ・ ARN-509-003 試験において、皮膚障害は本薬投与群において 23.8 % (191/803 例)、プラセボ群において 5.5 % (22/398 例) であった。Grade 3 以上の皮膚障害は、本薬投与群において 5.2 % (42/803 例)、プラセボ群において 0.3 % (1/398 例) であった。日本人の被験者において、皮膚障害は本薬投与群において 55.9 % (19/34 例)、プラセボ群において認められなかった。Grade 3 以上の皮膚障害は本薬投与群のみに認められ、14.7 % (5/34 例) であった。
- ・ PCR3002 試験において、本薬投与群で多形紅斑 0.4 % (2/524 例) が認められた。
- ・ PCR3002 試験において、皮膚障害は本薬投与群において 27.1 % (142/524 例)、プラセボ群において 8.5 % (45/527 例) であった。Grade 3 以上の皮膚障害は、本薬投与群において 6.3 % (33/524 例)、プラセボ群において 0.6 % (3/527 例) であった。日本人の被験者において、皮膚障害は本薬投与群において 50.0 % (14/28 例)、プラセボ群において 8.7 % (2/23 例) であった。Grade 3 以上の皮膚障害は本薬投与群のみに認められ、17.9 % (5/28 例) であった。
- ・ 国内製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症が 2 例報告され、いずれも本薬との因果関係が否定できない症例であった (2020 年 3 月 12 日時点)。

以上より、臨床試験において多形紅斑及び類天疱瘡が認められたこと、皮膚障害はプラセボ群より本薬投与群において高頻度で認められ、Grade 3 以上の皮膚障害も認めていること、日本人被験者において特に高頻度に認められたこと、国内製造販売後において本薬との因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症が 2 例報告されたことから、重要な特定された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。
  1. 特定使用成績調査 (nmCRPC)

### 【選択理由】

製造販売後において使用実態下における発現割合、重篤性等の情報を確認するため、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。

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、添付文書の「11.1 重大な副作用」、 「11.2 その他の副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。

### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

## 虚血性心疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ PCR3002 試験において、虚血性心疾患は本薬投与群において 4.4 % (23/524 例)、プラセボ群において 1.5 % (8/527 例)であった。Grade 3 以上の虚血性心疾患は、本薬投与群において 2.3 % (12/524 例)、プラセボ群において 0.6 % (3/527 例)であった。重篤な虚血性心疾患は本薬投与群において 2.9 % (15/524 例)、プラセボ群において 0.6 % (3/527 例)であった。

以上より、虚血性心疾患は臨床試験においてプラセボ群より本薬投与群において発現率が高い傾向が認められたこと、Grade 3 以上及び死亡例を含む重篤な虚血性心疾患を認めていることから、重要な特定された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。
  1. 製造販売後データベース調査

### 【選択理由】

本薬による虚血性心疾患の発現状況、リスク因子を確認することを目的とし、対照群を設定した調査を実施するため、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。

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、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。

### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

## 間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 国内製造販売後において、市販直後調査期間中に死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が4例報告され、そのうち2例が本薬との因果関係が否定できない症例であった（2019年10月31日時点）。
- ・ PCR3002 試験において、間質性肺疾患は本薬投与群のみに認められ、0.2%（1/524例）であった。なお、ARN-509-003 試験においては、本薬投与群及びプラセボ群において間質性肺疾患は認められなかった。

以上より、国内製造販売後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たこと、臨床試験において本薬投与群で間質性肺疾患が認められたことから、重要な特定された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】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

### 【選択理由】

通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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、添付文書の「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、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（アーリーダ錠 60mg 適正使用に関するお願い - 間質性肺疾患のリスクについて -）の作成，提供
  2. 患者向け資材（アーリーダ錠を服用される患者さんとご家族の皆様へ - アーリーダ錠を服用するときの注意事項 -）の作成，提供

### 【選択理由】

間質性肺疾患を発現した症例が報告されたこと、本薬投与時及び間質性肺疾患発現時の注意点について、医療従事者及び患者 に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

## 重要な潜在的リスク

### 心臓障害（虚血性心疾患を除く）

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ ARN-509-003 試験において、不整脈関連事象は本薬投与群 8.7 % (70/803 例)、プラセボ群 6.5 % (26/398 例)、Grade 3 以上の不整脈関連事象は本薬投与群 4.1 % (33/803 例)、プラセボ群 2.3 % (9/398 例)であった。心不全関連事象は本薬投与群 2.2 % (18/803 例)、プラセボ群 1.0 % (4/398 例)、Grade 3 以上の心不全関連事象は本薬投与群 0.9 % (7/803 例)、プラセボ群 0.5 % (2/398 例)であった。死亡に至った不整脈関連事象は本薬投与群 0.1 % (1/803 例)、プラセボ群 0.3 % (1/398 例)であった。死亡に至った心不全関連事象は認めなかった。重篤な不整脈関連事象は本薬投与群 2.1 % (17/803 例)、プラセボ群 1.0 % (4/398 例)であった。重篤な心不全関連事象は本薬投与群 1.1 % (9/803 例)、プラセボ群 0.5 % (2/398 例)であった。
- ・ PCR3002 試験において、不整脈関連事象は本薬投与群 4.0 % (21/524 例)、プラセボ群 3.2 % (17/527 例)、Grade 3 以上の不整脈関連事象は本薬投与群 1.7 % (9/524 例)、プラセボ群 1.1 % (6/527 例)であった。心不全関連事象は本薬投与群 1.7 % (9/524 例)、プラセボ群 1.9 % (10/527 例)、Grade 3 以上の心不全関連事象は本薬投与群 0.8 % (4/524 例)、プラセボ群 0.6 % (3/527 例)であった。死亡に至った不整脈関連事象は本薬投与群 0.4 % (2/524 例)、プラセボ群 0.4 % (2/527 例)であった。死亡に至った心不全関連事象は本薬投与群 0.2 % (1/524 例)、プラセボ群 0.2 % (1/527 例)であった。重篤な不整脈関連事象は本薬投与群 1.0 % (5/524 例)、プラセボ群 0.6 % (3/527 例)であった。重篤な心不全関連事象は本薬投与群 0.4 % (2/524 例)、プラセボ群 0.8 % (4/527 例)であった。
- ・ ARN-509-003 試験において、投与期間で標準化した 100 人年あたりの不整脈関連事象の発現件数は本薬投与群 7.2 件/100 人年、プラセボ群 6.0 件/100 人年、Grade 3 以上の不整脈関連事象の発現件数は、本薬投与群 3.0 件/100 人年、プラセボ群 2.0 件/100 人年であった。100 人年あたりの心不全関連事象の発現件数は本薬投与群 1.7 件/100 人年、プラセボ群 1.1 件/100 人年、Grade 3 以上の心不全関連事象の発現件数は、本薬投与群 0.6 件/100 人年、プラセボ群 0.4 件/100 人年であった。
- ・ PCR3002 試験において、投与期間で標準化した 100 人年あたりの不整脈関連事象の発現件数は本薬投与群 3.4 件/100 人年、プラセボ群 2.7 件/100 人年、Grade 3 以上の不整脈関連事象の発現件数は、本薬投与群 1.2 件/100 人年、プラセボ群 0.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの心不全関連事象の発現件数は本薬投与群 1.2 件/100 人年、プラセボ群 1.5 件/100 人年、Grade 3 以上の心不全関連事象の発現件数は、本薬投与群 0.5 件/100 人年、プラセボ群 0.4 件/100 人年であった。
- ・ ARN-509-003 試験において、本薬投与により重篤な心臓障害（本薬との因果関係あり）を発現した症例を認めたが、すべての症例で心臓疾患の危険因子及び/又は心臓疾患の病歴を有していたことから、本薬との関連性は明確でない。
- ・ ARN-509-003 試験及び PCR3002 試験において去勢レベルを維持するため、すべての被験者でアンドロゲン除去療法が実施されており、アンドロゲン除去療法により心臓

	<p>障害（心血管障害）のリスクが増加することが報告されている<sup>1) 2)</sup>。</p> <p>以上より、心臓障害（<u>虚血性心疾患を除く</u>）は臨床試験において、プラセボ群より本薬投与群で発現率が高い傾向が認められ、死亡例及び重篤例が認められているが、重篤例において本薬との関連性は明確でなく、併用療法であるアンドロゲン除去療法において心臓障害のリスクが示唆されており、アンドロゲン除去療法により発現した可能性もあることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>1) Keating NL, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4448-56.</p> <p>2) Lester JF, et al. Cardiovascular effects of hormone therapy for prostate cancer. Drug Healthc Patient Saf. 2015;7:129-38.</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>併用療法であるアンドロゲン除去療法により発現した可能性もあり、本薬と心臓障害（<u>虚血性心疾患を除く</u>）との関連性が明確でないが、製造販売後調査において関連性を明確にすることが困難であると考えことから、通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>8. 重要な基本的注意</u>」，「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

## 骨折

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ ARN-509-003 試験において、骨折は本薬投与群において 11.7 % (94 /803 例) ， プラセボ群において 6.5 % (26 /398 例) であった。Grade 3 以上の発現状況は本薬投与群において 2.7% (22/803 例) ， プラセボ群において 0.8% (3/398 例) であった。
- ・ 転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした国内第 I 相試験 (以下、PCR1008 試験) において、骨折は 16.7 % (1 /6 例) であった。Grade 3 以上の骨折は認められなかった。
- ・ PCR3002 試験において、骨折は本薬投与群において 6.3 % (33 /524 例) ， プラセボ群において 4.6 % (24 /527 例) であった。Grade 3 以上の骨折は、本薬投与群において 1.3 % (7 /524 例) ， プラセボ群において 0.8 % (4 /527 例) であった。

以上より、骨折は臨床試験において、プラセボ群より本薬投与群において高頻度で認められているが、骨折の発現経過・要因が不明瞭な症例が多く、併用療法であるアンドロゲン除去療法において骨折のリスクが増加する可能性が示唆されていることも考慮すると、アンドロゲン除去療法により発現した可能性もあることから、重要な潜在的リスクとして設定した<sup>1)</sup>。

- 1) Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med. 2004; 10: 33-39.

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、以下を実施する。
  1. 製造販売後データベース調査

### 【選択理由】

本薬と骨折の因果関係、リスク因子を確認することを目的とし、対照群を設定した調査を実施するため、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。

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、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し、注意喚起を行う。

### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な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： 自発報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価、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	
特定使用成績調査（長期使用） <u>（nmCRPC）</u>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：痙攣発作、重度の皮膚障害</p> <p>【目的】</p> <p>遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌の患者を対象に、本薬の長期使用実態下における痙攣発作、重度の皮膚障害の発現状況を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：調査実施期間は販売開始より4年6カ月（登録期間は販売開始より3年）            目標症例数：200例（安全性解析症例数として）            実施方法：中央登録方式で実施する。観察期間は12カ月（52週）とする。但し、各期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可となった場合、観察が不可となった時点までを観察期間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>観察期間：観察期間は重度の皮膚障害に着目して設定した。ARN-509-003試験において皮膚障害の本薬投与開始から初回発現までの期間の中央値（範囲）は2.69カ月（0~32.7カ月）、初回発現から回復までの期間の中央値は59.5日であったことを考慮し、観察期間を12カ月（52週）とする。なお、痙攣発作については、ARN-509-003試験における全被験者での発現割合は0.2%（2/803例）と発現例数が少ないため、本調査における発現例数も少ない可能性が考えられることから、考慮しなかった。</p> <p>調査期間：登録期間を3年、観察期間を1年、調査票回収及び症例固定までの期間6カ月間を考慮し、調査期間は販売開始より4年6カ月とする。</p> <p>目標症例数：症例数は重度の皮膚障害に着目して設定した。ARN-509-003試験における全被験者での皮膚障害発現割合は23.8%（191/803例）、Grade3以上の重度の皮膚障害発現割合は5.2%（42/803例）（95%信頼性区間 3.8-7.0%）であった。調査予定症例数を200例と設定した場合、95%以上の確率で少なくともGrade3以上の重度の皮膚障害5例が収集可能となる。また、ARN-509-003試験における日本人被験者での皮膚障害発現割合は55.9%（19/34例）、Grade3以上の重度の皮膚障害発現割合は14.7%（5/34例）（95%信頼性区間 5.0-31.1%）であった。</p> <p>なお、痙攣発作については、ARN-509-003試験における全被験者での発現割合は0.2%（2/803例）と発現例数が少ないため、本調査における発現例数も少ない可能性が考えられる。本調査にて発現を認めた場合には、適切に情報を収集し個別に評価を行う。</p>

	<p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>販売開始より3年後に中間解析を行い、販売開始より5年後に最終解析を行う。安全性定期報告時に定期的に安全性の検討を行い、再審査申請時に再審査期間の安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p><b>【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】</b></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"> <li>・ 新たな情報が得られた場合には、リスク最小化活動の内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・ 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討を行う。</li> </ul>
<p><b>非転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした製造販売後臨床試験（ARN-509-003 試験）</b></p>	
	<p><b>【目的】</b></p> <p>国際共同第III相試験（ARN-509-003 試験）を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした本薬長期投与における安全性、有効性の検討を行う。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：承認日～2023年（予定）</p> <p>症例数：本薬投与群 803 例（国内症例 34 例）、プラセボ群 398 例（国内症例 21 例）のうち、承認時に本薬を継続投与している症例</p> <p>試験デザイン：本試験は、PSA 倍加時間（PSA Doubling Time, 以下 PSADT）が 10 カ月以下と定義される高リスク（M0）非転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象として、本薬の有効性と安全性をプラセボと比較評価するための無作為化（2:1）多施設二重盲検プラセボ対照第III相臨床試験である。患者は以下の基準により層別化する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PSADT: 6 カ月超、又は 6 カ月以下</li> <li>・ 骨粗鬆症治療剤の使用:あり又はなし</li> <li>・ 局所領域疾患: N0 又は N1</li> </ul> <p>患者は治験スケジュールに従って、安全性及び有効性についての調査が行われ、画像上の病勢進行が確認される（遠隔転移が盲検的独立中央評価によって評価される）か、許容できない毒性が発現するまで治験治療を継続する。画像上で病勢進行が確認されたため治療を中止した患者は、長期追跡調査期間に入り、死亡、追跡調査不能、同意撤回のいずれかに至るまで、症状進行及び後続の抗癌治療（特に細胞毒性を有する化学療法）の開始について 4 カ月ごとに追跡調査が行われる。画像上の病勢進行が確認される前に投与を中止した患者も、長期追跡調査期間に入り、画像上の病勢進行が確認されるまで引き続き 16 週ごとにスケジュールどおりの疾患評価を行い、死亡、追跡調査不能、同意撤回のいずれかに至るまで、4 カ月ごとに症状の病勢進行及び後続の抗癌治療（特に細胞毒性を有する化学療法）の開始について追跡調査が行われる。2017年7月に治験の結果が良好であったことから盲検を解除し、プラセボが投与されたすべての被験者に本薬の実薬投与を受ける機会を与えている。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>ARN-509-003 試験終了時に最終解析を行い、「総括報告書」を作成する。</li> <li>安全性定期報告時に定期的に安全性情報の検討を行い、再審査申請時に再審査期間の有効性及び安全性情報について包括的に検討を行う。</li> </ul> <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、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>
---

### 製造販売後データベース調査（虚血性心疾患）

<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：虚血性心疾患</p> <p>【目的】</p> <p>本薬処方患者の虚血性心疾患の発現状況を対照群と比較し、本薬による虚血性心疾患のリスク因子を確認する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>データソース：検討中</p> <p>調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>対象コホート：前立腺癌</p> <p>曝露群：本薬処方患者</p> <p>対照群：本薬以外の抗アンドロゲン剤処方患者</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD-10 コード、医薬品処方、入院等の診療及び処置（手術含む）・検査（なお、アウトカム定義の詳細はバリデーション研究を踏まえて検討する。）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>調査の方法：虚血性心疾患の発現状況、リスク因子を確認することを目的として、対照群を設定した調査を実施するため、本薬及び対照群の処方情報やアウトカムに関連する情報が取得可能である医療情報データベースが有用であると考えられたため。</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"> <li>検出力が十分な時期、又は機構と合意した時期に解析を実施する。</li> <li>安全性情報について最終的な検討を行うため、再審査申請時に報告書を作成・提出する。</li> </ul> <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"> <li>新たな情報が得られた場合には、リスク最小化活動の内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否について検討を行う。</li> </ul>
---

## 製造販売後データベース調査（骨折）

### 【安全性検討事項】

重要な潜在的リスク：骨折

### 【目的】

本薬処方患者の骨折の発現状況を対照群と比較し、本薬と骨折の因果関係、リスク因子を確認する。

### 【実施計画案】

データソース：検討中

調査デザイン：コホートデザイン

対象コホート：前立腺癌

曝露群：本薬処方患者

対照群：本薬以外の抗アンドロゲン剤処方患者

アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD-10 コード、医薬品処方、入院等の診療及び処置（手術含む）・検査（なお、アウトカム定義の詳細はバリデーション研究を踏まえて検討する。）

### 【実施計画の根拠】

調査の方法：本薬と骨折の因果関係、リスク因子を確認することを目的として、対照群を設定した調査を実施するため、本薬及び対照群の処方情報やアウトカムに関連する情報が取得可能である医療情報データベースが有用であると考えられたため。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 検出力が十分な時期、又は機構と合意した時期に解析を実施する。
- ・ 安全性情報について最終的な検討を行うため、再審査申請時に報告書を作成・提出する。

【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の見直しを行う。

- ・ 新たな情報が得られた場合には、リスク最小化活動の内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施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（痙攣発作 安全の手引き）の作成と提供

【安全性検討事項】

痙攣発作

【目的】

痙攣発作の臨床試験時の発現状況，患者選択時の注意点等について，医療従事者への情報提供を行い，患者への適切な指導を促すため。

【具体的な方法】

- ・ 本薬納入先の医療機関及び調剤薬局に提供し，注意事項の徹底を依頼する。
- ・ 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）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のある更なる措置】

市販直後調査終了時，安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において，資材配布状況及び有害事象の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項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。

報告の予定時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。

医療従事者向け資材（アーリーダ錠 60mg 適正使用に関するお願い - 間質性肺疾患のリスクについて - ）の作成，提供

【安全性検討事項】

間質性肺疾患

【目的】

本薬投与時及び間質性肺疾患発現時の注意点について，医療従事者へ情報提供を行い，本薬投与中の間質性肺疾患発現リスクの認識を促すため。

【具体的な方法】

- ・ 本薬納入先の医療機関及び調剤薬局に提供し，注意事項の徹底を依頼する。
- ・ 企業ホームページ及びPMDA 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のある更なる措置】

市販直後調査終了時，市販直後調査終了から3カ月間は1カ月毎，安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において，間質性肺疾患の発現状況と推定使用患者数の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項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。

報告の予定時期：市販直後調査終了時，市販直後調査終了から3カ月間は1カ月毎，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。

患者向け資材（アーリーダ錠を服用される患者さんにご家族の皆様へ - アーリーダ錠を服用するときの注意事項 - ）の作成，提供

【安全性検討事項】

間質性肺疾患

【目的】

患者やその家族が間質性肺疾患の初期症状を理解し，早期発見及び早期受診することにより，間質性肺疾患の健康被害を最小化するため。

【具体的な方法】

- ・ 本薬納入先の医療機関及び調剤薬局に提供し，患者への配布を依頼する。
- ・ 企業ホームページ及びPMDA 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のある更なる措置】

市販直後調査終了時，市販直後調査終了から3 カ月間は1 カ月毎，安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において，間質性肺疾患の発現状況と推定使用患者数の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項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。

報告の予定時期：市販直後調査終了時，市販直後調査終了から3 カ月間は1 カ月毎，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。

## 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，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，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 <u>(nmCRPC)</u>	該当なし	販売開始日より 6 カ月後	終了	作成済（令和 2年1月提出）
間質性肺疾患発現状況に 関する迅速かつ確実な情 報収集	該当なし	市販直後調査終 了から3 カ月後	終了	作成済（令和 2年3月最終 報告）
特定使用成績調査（長期 使用） <u>(nmCRPC)</u>	200 例	・販売開始より3 年後（中間解 析の実施） ・販売開始より5 年後（最終解 析の実施） ・安全性定期報 告時 ・再審査申請時	実施中	・販売開始より 3 年後（中間 解析） ・販売開始より 5 年後（最終 解析）
非転移性去勢抵抗性前立 腺癌を対象とした製造販 売後臨床試験（ARN-509- 003 試験）	承認時に本薬を継続 投与している症例	・最終解析の実 施時 ・安全性定期報 告時 ・再審査申請時	実施中	2023 年（予 定）
<u>製造販売後データベース 調査（虚血性心疾患）</u>	<u>該当せず</u>	・ <u>検出力が十分 な時期/機構と 合意した時期</u> ・ <u>最終報告書作 成時</u>	<u>計画中</u>	<u>未定</u>
<u>製造販売後データベース 調査（骨折）</u>	<u>該当せず</u>	・ <u>検出力が十分 な時期/機構と 合意した時期</u> ・ <u>最終報告書作 成時</u>	<u>計画中</u>	<u>未定</u>

## 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 (nmCRPC)	販売開始より 6 カ月後	終了
間質性肺疾患発現状況に関する迅速かつ確実な情報提供	市販直後調査終了から 3 カ月後	終了
医療従事者向け資材 (痙攣発作 安全の手引き) の作成と提供	市販直後調査終了時, 安全性定期報告時及び再審査申請時	実施中
医療従事者向け資材 (アーリーダ錠 60mg 適正使用に関するお願い-間質性肺疾患のリスクについて-) の作成, 提供	市販直後調査終了時, 市販直後調査終了から 3 カ月間は 1 カ月毎, 安全性定期報告書提出時及び再審査申請時	実施中
患者向け資材 (アーリーダ錠を服用される患者さんにご家族の皆様へ -アーリーダ錠を服用するときの注意事項-) の作成, 提供	市販直後調査終了時, 市販直後調査終了から 3 カ月間は 1 カ月毎, 安全性定期報告書提出時及び再審査申請時	実施中