

**イストダックス点滴静注用 10mg 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

(別紙様式2)

イストダックス点滴静注用 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イストダックス点滴静注用 10mg	有効成分	ロミデプシン
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	429
提出年月日		令和4年7月22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	出血	該当なし
感染症 (B型肝炎ウイルス及び エプスタイン・バーウイルスの 再活性化を含む)	静脈血栓塞栓症	
QT 間隔延長	心臓障害 (心室性不整脈、虚血 性心疾患等)	
腫瘍崩壊症候群	肝機能障害患者における使用	
過敏症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における再発又は難治性の PTCL 患者に対する有効性		

↓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
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓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
医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) 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	2017年7月3日	薬効分類	429
再審査期間	10年	承認番号	22900AMX00586000
国際誕生日	2009年11月5日		
販売名	イストダックス点滴静注用 10mg		
有効成分	ロミデプシン		
含量及び剤型	1バイアル中にロミデプシン 11mg を含有する凍結乾燥製剤		
用法及び用量	通常、成人にはロミデプシンとして 14mg/m ² (体表面積) を 1、8、15 日目に 4 時間かけて点滴静注した後、休薬 (16~28 日目) する。この 28 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	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	2021年7月1日にブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社がセルジーン株式会社より製造販売承認を承継した。		

変更の履歴

前回提出日：

令和3年7月1日

変更内容の概要：

- 1) 「1.1 安全性検討事項」の各安全性検討事項における「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」で、通常のリスク最小化活動として記載している添付文書の項目を新記載要領の添付文書の項目に変更した。
- 2) 「1.1 安全性検討事項」の過敏症における「重要な特定されたリスクとした理由」の外国臨床試験（GPI-06-0002）でのグレード3以上の各事象の発現数の記載から「名」を削除した。
- 3) 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」における、使用成績調査の実施期間を更新した。
- 4) 「4. リスク最小化計画の概要」における「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）の作成と提供」の具体的な方法を更新した。
- 5) 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における、使用成績調査の最終報告書作成時期を更新した。
- 6) 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における、使用成績調査の報告書の作成予定日について、中間報告書を作成済みに更新した。
- 7) 追加のリスク最小化活動における医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の会社住所を変更した。（軽微変更）
- 8) 追加の医薬品安全性監視活動である使用成績調査の実施計画書及び実施要綱の登録期間及び実施期間を更新した。
- 9) 追加の医薬品安全性監視活動である使用成績調査の実施計画書に別紙1「製造販売後調査等業務のための組織体制」を添付した（軽微変更）。
- 10) 通知に基づく様式変更（軽微変更）

変更理由：

- 1) 本剤の添付文書を新記載要領に基づき更新したため
- 2) 4) 記載整備のため
- 3) 5) 8) 使用成績調査の実施期間を延長したため
- 6) 使用成績調査の中間報告書を提出したため
- 7) 本社移転のため
- 9) 「製造販売後調査等業務のための組織体制」をリスク管理計画書から「使用成績調査 実施計画書」に移行したため
- 10) 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発 0318第2号・薬生安発 0318第1号）に従い様式を変更したため。

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：</p> <ul style="list-style-type: none">● 国内臨床試験（TCL-001）の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、PTCL）患者において、血小板減少症 97.9% (47/48)、白血球減少症 83.3% (40/48)、好中球減少症 81.3% (39/48)、リンパ球減少症 87.5% (42/48)、貧血 56.3% (27/48)が認められた。また、グレード 3 以上の血小板減少症 39.6% (19/48)、白血球減少症 47.9% (23/48)、好中球減少症 56.3% (27/48)、リンパ球減少症 72.9% (35/48)、貧血 12.5% (6/48)が認められた。● 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、血小板減少症 40.5% (53/131)、白血球減少症 12.2% (16/131)、好中球減少症 29.8% (39/131)、リンパ球減少症 3.8% (5/131)、貧血 26.0% (34/131)が認められた。また、グレード 3 以上の血小板減少症 24.4% (32/131)、白血球減少症 6.1% (8/131)、好中球減少症 19.8% (26/131)、リンパ球減少症 3.1% (4/131)、貧血 10.7% (14/131)が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、好中球減少症、発熱性好中球減少症各 3 例、血小板減少症、白血球減少症、貧血各 2 例が認められた。
	<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● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査（重点調査項目として設定）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、臨床試験の発現状況等から注意を要すると考えられる有害事象である骨髄抑制の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、重要な基本的注意、<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>、<u>重大な副作用及び患者向医薬品ガイド</u>に記載し、注意喚起する。● 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 <p>【選択理由】</p>

	<p>医療関係者に対し、骨髄抑制に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
<p>感染症 (B 型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む)</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 国内臨床試験 (TCL-001) の PTCL 患者において、感染症 33.3% (16/48) が認められ、4 例にウイルス再活性化 (サイトメガロウイルス 3 例、B 型肝炎ウイルス 1 例) が認められた。また、グレード 3 以上の感染症 14.6% (7/48) が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、サイトメガロウイルス感染 2 例、肺炎、敗血症、尿路感染、細菌感染、B 型肝炎各 1 例が認められた。 ● 外国臨床試験 (GPI-06-0002) の PTCL 患者において、感染症 56.5% (74/131) が認められ、5 例にウイルス再活性化 (水痘帯状疱疹ウイルス 4 例、B 型肝炎ウイルス 1 例) が認められた。また、グレード 3 以上の感染症 19.8% (26/131) が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、蜂巣炎 4 例、肺炎 3 例、敗血症 2 例、带状疱疹、気道感染、口腔カンジダ症、尿路感染、腹膜炎、感染、ブドウ球菌感染各 1 例が認められた。また、因果関係の否定されない死亡例として、敗血症 1 例が認められた。 ● 外国医師主導治験において、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型の患者でエプスタイン・バーウイルスの再活性化による重篤な肝不全 2 例が認められ、1 例は死亡に至った。本剤との因果関係はいずれも否定されなかった。
	<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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査 (重点調査項目として設定) を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、臨床試験の発現状況等から注意を要すると考えられる有害事象である感染症 (B 型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む) の発現状況及び感染症に対する予防投与の状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、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、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。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供を実施する。

	<p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、感染症（B型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む）についてスクリーニング、モニタリング、予防投与に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
<p>QT 間隔延長</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 国内臨床試験（TCL-001）の PTCL 患者において、QT 間隔延長 6.3% (3/48)が認められた。また、グレード 3 以上の QT 間隔延長 2.1% (1/48)が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、心肺停止 1 例が認められた。 ● 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、QT 間隔延長 3.8% (5/131)が認められた。また、グレード 3 以上の QT 間隔延長 1.5% (2/131)が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、心電図 QT 延長 1 例が認められた。 ● 海外の製造販売承認後の使用経験において、因果関係の否定されない重篤例として、心電図 QT 延長 14 例が報告されている（平成 29 年 2 月 11 日時点）。 <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、使用成績調査（重点調査項目として設定）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、臨床試験の発現状況等から注意を要すると考えられる有害事象である QT 間隔延長の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、重要な基本的注意、<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u>、相互作用、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。 ● 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、QT 間隔延長に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
<p>腫瘍崩壊症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験（TCL-001）の PTCL 患者において、腫瘍崩壊症候群 6.3% (3/48)が認められた。また、グレード3以上の腫瘍崩壊症候群 2.1%(1/48)が認められた。 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、腫瘍崩壊症候群 1.5% (2/131)が認められた。また、グレード3以上の腫瘍崩壊症候群 1.5% (2/131)が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、腫瘍崩壊症候群 2例が認められた。 海外の製造販売承認後の使用経験において、因果関係の否定されない重篤例として、腫瘍崩壊症候群 9例が報告されている（平成 29 年 2 月 11 日時点）。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、腫瘍崩壊症候群の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、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>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、腫瘍崩壊症候群に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験（TCL-001）の PTCL 患者において、発疹 10.4% (5/48)、顔面浮腫 4.2% (2/48) が認められた。これらの事象について、グレード3以上の事象はなく、いずれも因果関係は否定されず、重篤な事象はなかった。 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、発疹 7.6% (10/131)、眼窩周囲浮腫 3.1% (4/131)、過敏症 2.3% (3/131)、蕁麻疹 1.5% (2/131)、剥脱性発疹、眼球浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫、顔面腫脹、喉頭浮腫各 0.8% (1/131)が認められた。これらの事象について、グレード3以上の事象として、発疹が 0.8% (1/131)、過敏症が 0.8% (1/131)、喉頭浮腫が 0.8% (1/131)の患者に認められた。また、因果関係が否定されない重篤例として、過敏症 1例が認められた。 海外の製造販売承認後の使用経験において、因果関係の否定されない重篤例として、低血圧 13例、呼吸困難 10例、過敏症 3例、剥脱性皮膚炎、咳嗽、浮腫各 2例、アナフィラキシー反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、発疹、剥脱性発疹、中毒性

	<p>皮疹、紅斑性皮疹、眼窩周囲浮腫、顔面腫脹、舌浮腫各 1 例が報告されている（平成 29 年 2 月 11 日時点）。</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、使用成績調査（重点調査項目として設定）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、臨床試験の発現状況等から注意を要すると考えられる有害事象である過敏症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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<u>禁忌</u>、用法・用量に関連する注意、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>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、過敏症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>

<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>出血</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験（TCL-001）の PTCL 患者において、出血 8.3% (4/48)が認められた。 • 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、出血 7.6% (10/131)が認められた。また、グレード 3 以上の出血 2.3% (3/131)が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、下部消化管出血 1 例が認められた。 • 海外の製造販売承認後の使用経験において、因果関係の否定されない重篤例として、肺出血、メレナ、鼻出血、播種性血管内凝固各 2 例、脳出血、硬膜下血腫、胃出血、胃腸出血、下部消化管出血、直腸出血、眼出血、筋肉内出血、出血性膀胱炎、血便排泄、血尿各 1 例が報告されている（平成 29 年 2 月 11 日時点）。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後において、出血の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、その他の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>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、出血に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験（TCL-001）の PTCL 患者において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。 • 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、静脈血栓塞栓症 6.1% (8/131) が認められた。また、グレード 3 以上の静脈血栓塞栓症 4.6% (6/131) が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、深部静脈血栓症 3 例、肺塞栓症 3 例が認められた。 • 海外の製造販売承認後の使用経験において、因果関係の否定されない重篤例として、肺塞栓症 12 例、深部静脈血栓症 4 例、頸静脈血栓症 2 例が報告されている（平成 29 年 2 月 11 日時点）。
	<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 of 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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、静脈血栓塞栓症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、その他の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>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、静脈血栓塞栓症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
<p>心臓障害（心室性不整脈、虚血性心疾患等）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験（TCL-001）の PTCL 患者において、狭心症 2.1% (1/48)、心電図 ST-T 部分上昇 2.1% (1/48)、心電図 T 波逆転 2.1% (1/48)が認められた。また、グレード 3 以上の狭心症 2.1% (1/48)が認められた。 外国臨床試験（GPI-06-0002）の PTCL 患者において、心筋虚血 0.8% (1/131)、心内膜下虚血 0.8% (1/131)、心電図 T 波振幅減少 0.8% (1/131)、心電図 T 波逆転 0.8% (1/131)、心電図再分極異常 0.8% (1/131)が認められ、心内膜下虚血 1 例は死亡に至った。また、グレード 3 以上の心筋虚血 0.8% (1/131)、心内膜下虚血 0.8% (1/131)が認められた。また、因果関係の否定されない重篤例として、心電図 T 波逆転、心電図再分極異常各 1 例が認められた。 海外の製造販売承認後の使用経験において、因果関係の否定されない重篤例として、トロポニン I 増加 4 例、心室性不整脈、急性冠動脈症候群、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波逆転各 3 例、心筋梗塞、心筋虚血各 2 例、急性心筋梗塞、トロポニン増加、心電図 T 波振幅減少各 1 例が報告されている（平成 29 年 2 月 11 日時点）。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、心臓障害（心室性不整脈、虚血性心疾患等）の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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・用量に関連する注意、その他の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>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、心臓障害（心室性不整脈、虚血性心疾患等）に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
肝機能障害患者における使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は主として肝代謝後に排泄され、肝機能障害を有する患者では本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。</p> <p>なお、外国における肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験（NCI-9008 試験）の解析結果として、肝機能障害の重症度別の本剤の血漿中薬物動態パラメータを下表に示す。当該試験では、肝機能が正常な患者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者に対して、それぞれ本剤 14、14、7 及び 5mg/m² を 1 日 1 回、第 1、8 及び 15 日目に 4 時間かけて静脈内投与した。肝機能が正常な患者及び軽度の肝機能障害患者に本剤 14mg/m²</p>

を投与した際の曝露量は、中等度及び重度の肝機能障害患者にそれぞれ7及び5mg/m²を投与した際の曝露量と同程度であった。

肝機能障害	用量	評価患者数	AUCinf (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)
正常	14 mg/m ²	12	1692 ^a (38.6)	428 (35.3)
軽度	14 mg/m ²	8	2443 ^b (30.2)	494 (40.1)
中等度	7 mg/m ²	5	1921 (54.1)	411 (55.9)
重度	5 mg/m ²	6	1957 (44.8)	405 (28.6)

幾何平均（幾何 CV%）、a：評価患者数 10 名、b：評価患者数 7 名

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、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後には肝機能障害を有する患者での使用が想定されることから、製造販売後において得られた肝機能障害を有する患者での安全性に関する情報を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。

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、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者に対し、肝機能障害患者における安全性に関する情報を確実に提供し、本剤の適正使用の推進を行うため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における再発又は難治性の PTCL 患者に対する有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

使用実態下における本剤の有効性を確認するため。

有効性に関する調査・試験の名称：

使用成績調査

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

	使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、評価する。
--	--------------------------------

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、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制、感染症（B 型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む）、QT 間隔延長、腫瘍崩壊症候群、過敏症、出血、静脈血栓塞栓症、心臓障害（心室性不整脈、虚血性心疾患等）、肝機能障害患者における使用</p> <p>【目的】 本剤が投与された再発又は難治性の PTCL 患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を把握する。また、重点調査項目として定めた事象の発現状況についても検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間： 調査期間：本剤の販売開始 6 ヶ月後から <u>6 年間</u> 登録期間：本剤の販売開始 6 ヶ月後から 4 年 <u>6 ヶ月間</u></p> <p>目標症例数： 130 例</p> <p>実施方法： 中央登録方式で実施する。なお、1 症例あたりの観察期間は、本剤投与開始から 6 サイクルとする。</p> <p>重点調査項目： 骨髄抑制、感染症、QT 間隔延長、過敏症</p> <p>【実施計画の根拠】 調査計画： 国内臨床試験における症例数が限られていることから、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握するため。</p> <p>目標症例数：</p>	

	<p>国内臨床試験及び外国臨床試験における PTCL 患者数は、それぞれ 48 例、131 例であることから、本調査と国内臨床試験、又は本調査と外国臨床試験との間で結果の比較が可能となるよう、目標症例数を 130 例と設定した。</p> <p>なお、本調査の重点調査項目として設定した事象のうち、PTCL 患者を対象とした本剤による外国/国内臨床試験における発現割合の最も低い事象は QT 間隔延長（3.8%）である。130 例を収集した場合、2.3%の頻度で発現する事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例以上収集することが可能となることから、使用実態下において、臨床試験と同程度の頻度で有害事象が発現すると仮定した場合、重点調査項目として設定したすべての事象を少なくとも 1 例以上把握することが可能である。</p> <p>観察期間：</p> <p>外国/国内臨床試験における事象別の初回発現時期は、本剤投与後 24 週まで同一事象の初回発現が複数例に認められたものの、24 週を超えてからの初回発現はすべて 1 例であることから、24 週を観察することで大部分の初回発現を捉えることができると考え、観察期間を 6 サイクルと設定した。</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"> ● 安全性定期報告時 根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。 ● 中間報告書作成時（調査票 1 が 50 例収集された時点） 根拠：早期に安全性情報を提供するとともに調査計画改訂の要否について検討するため。 ● 最終報告書作成時（収集された調査票が全て固定された時点） 根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。 <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の有無も含めて、本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

使用成績調査

	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
--	-----------------------

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： 添付文書による情報提供・注意喚起 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	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制、感染症（B 型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む）、QT 間隔延長</p> <p>【目的】 本剤投与時に特に注意を要すると考えられる感染症（B 型肝炎ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの再活性化を含む）に関する臨床試験での安全対策や発現状況、ならびにその他の注意を要する有害事象に関する注意事項など、本剤の適正使用のために必要な情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医薬情報担当者が医療関係者に当該資材を提供、説明する。 ● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構の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】 安全性定期報告書提出時に、各安全性検討事項の発現状況等を確認する。なお、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、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、追加の資材作成等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</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

通常のリスク最小化活動
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、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	調査開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2018年12月提出）
使用成績調査	50例/130例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間報告書作成時（調査票1が50例収集された時点） 最終報告書作成時（収集された調査票が全て固定された時点） 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <u>中間報告書作成済み（2022年1月提出）</u> 最終報告書作成時（収集された調査票が全て固定された時点：<u>2025年1月</u>を予定）
製造販売後臨床試験（TCL-001試験の継続試験）	本剤の投与継続症例として最大2例	試験終了後、総括報告書作成時	終了	作成済み（2019年8月提出）

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
使用成績調査	50例/130例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間報告書作成時（調査票1が50例収集された時点） 最終報告書作成時（収集された調査票が全て固定された時点） 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <u>中間報告書作成済み（2022年1月提出）</u> 最終報告書作成時（収集された調査票が全て固定された時点：<u>2025年1月</u>を予定）

製造販売後臨床試験 (TCL-001 試験の継続試験)	本剤の投与継続 症例として最大 2例	試験終了後、総括 報告書作成時	終了	作成済み (2019年 8月提出)
--------------------------------	--------------------------	--------------------	----	----------------------

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供・注意喚起 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	調査開始から6ヵ月後	終了
医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告書提出時 再審査申請時 	実施中