

ポテリジオ点滴静注 20mg に係る
医薬品リスク管理計画書

協和キリン株式会社

ポテリジオ点滴静注 20mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ポテリジオ点滴静注 20mg	有効成分	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 4年 10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】
皮膚障害	自己免疫疾患の悪化	造血幹細胞移植後の患者への投与
Infusion reaction	心機能障害	
腫瘍崩壊症候群	造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の増加	
骨髄抑制		
感染症及び免疫障害 (B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV 感染を含む)		
肝機能障害		
間質性肺疾患		
高血糖		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性 (再発又は難治性の CCR4陽性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL、化学療法未治療の CCR4陽性の ATL)		

↓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
特定使用成績調査 (化学療法未治療の CCR4陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 (化学療法未治療の CCR4陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫)

↓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
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) 作成

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：協和キリン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2012年3月30日	薬効分類	874291
再審査期間	「CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫」 (10年) 「再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」 (10年)	承認番号	22400AMX00660000
国際誕生日	2012年3月30日		
販売名	ポテリジオ点滴静注 20mg		
有効成分	モガムリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	モガムリズマブ（遺伝子組換え）を1バイアル5 mL中に20 mg含有する注射剤		
用法及び用量	<p>CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1 mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1 mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。</p> <p>なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。</p> <p>再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1 mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。</p> <p>再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1 mg/kgを1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。</p>		
効能又は効果	<p>CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫</p> <p>再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫</p> <p>再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫</p>		

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	2014年3月17日に「再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫」の効能効果で、また、2014年12月18日に化学療法未治療のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫に対し、「再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫」の効能効果を「CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫」に変更した効能効果で、さらに、2018年8月21日に「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫」の効能効果を「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」に変更した効能効果で承認事項一部変更承認を取得。

変更の履歴

前回提出日：
令和3年4月12日

変更内容の概要：

- 1) 1.1「安全性検討事項」の各リスク及び不足情報の追加の医薬品安全性監視活動より「再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL患者及び再発又は難治性のCTCL患者を対象とした特定使用成績調査」を削除。
- 2) 1.2「有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を更新。
- 3) 2「医薬品安全性監視計画の概要」及び3「有効性に関する調査・試験の計画の概要」より「特定使用成績調査（再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫及び再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫）」を削除。
- 4) 5.1「医薬品安全性監視計画の一覧」及び5.2「有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の、「特定使用成績調査（PTCL、CTCL）」の実施状況を「終了」とし、報告書の作成予定日を更新。
- 5) 5.1「医薬品安全性監視計画の一覧」及び5.2「有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の、「特定使用成績調査（化学療法未治療ATL）」の報告書の作成予定日を更新。
- 6) 通知に基づく様式変更（軽微な変更）
- 7) 「添付文書」から「電子添文」への用語変更（軽微な変更）
- 8) 追加のリスク最小化資材である「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」の情報更新（市販後使用経験を踏まえた修正、B型肝炎治療ガイドラインの版更新）及び記載整備をし、添付資料として提出。
- 9) 「特定使用成績調査（化学療法未治療ATL）」の実施計画書の「9. 調査実施のための組織体制」の項の記載変更をし、添付資料として提出。

変更理由：

- 1)、2)、3)、4) 調査終了及び最終報告書の提出に伴う変更。
- 5) 中間報告書の提出に伴う変更。
- 6) 「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）に基づく変更。
- 7)、8) 「医薬品等の注意事項等情報の提供について」（令和3年2月19日付け薬生安発0219第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）及び「「医薬品等の注意事項等情報の提供について」に関する質疑応答集（Q&A）」（令和3年2月19日付け、令和3年7月14日付け一部改正 事務連絡）に基づく変更。
- 8) 「特定使用成績調査（PTCL、CTCL）」の終了及び「B型肝炎治療ガイドライン」の版改訂に伴う変更。
- 9) 変更6)に伴う変更。

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	
皮膚障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下 ATL）を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下 PTCL）及び皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下 CTCL）を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、Grade 3 以上の皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）0.4%（1/264 例）、薬疹 3.0%（8/264 例）、発疹 1.9%（5/264 例）、丘疹性皮疹 0.4%（1/264 例）、紅斑性皮疹 0.4%（1/264 例）等が報告されている。化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に Grade 3 以上の発疹 3.4%（1/29 例）、丘疹性皮疹 20.7%（6/29 例）、紅斑性皮疹 6.9%（2/29 例）等が報告されている。</p> <p>市販後の本剤使用例では、2014 年 4 月 30 日時点で「中毒性表皮壊死融解症」8 例 8 件及び「スティーブンス・ジョンソン症候群」8 例 8 件が集積された。</p> <p>以上の結果から、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。なお、非臨床試験において皮膚障害の発現に対するリスク因子の検討については、現在継続中である。</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• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>皮膚障害の発現状況及び重症度の変化を把握するとともにリスク因子の検討を行い、予防策を検討するため。</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、電子添文の「1. 警告」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、Infusion reaction 40.9%（108/264 例）が報告されている。Grade 3 以上の Infusion reaction は 2.3%（6/264 例）であった。化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に Infusion reaction 44.8%（13/29 例）が報告されている。Grade 3 以上の Infusion reaction は 6.9%（2/29 例）であった。以上の結果から、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

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。
化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

Infusion reaction の発現状況及び重症度の変化を把握するため。

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、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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、腫瘍崩壊症候群 1.1%（3/264 例）が報告されている。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に腫瘍崩壊症候群 20.7%（6/29 例）が報告されている。

更に、市販後の本剤使用例で、死亡例 1 例を含む重篤な腫瘍崩壊症候群が複数報告された。

以上の結果から、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

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。
化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

腫瘍崩壊症候群の発現状況及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、Grade 3 以上のリンパ球減少^注 71.3%（57/80 例）、好中球数減少 5.7%（15/264 例）、白血球減少 5.7%（15/264 例）等が報告されている。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時にリンパ球減少 96.6%（28/29 例）、好中球数減少 100%（29/29 例）、白血球減少 100%（29/29 例）等が報告され、他の抗悪性腫瘍剤と併用投与時に骨髄抑制が増強される傾向が認められた。

以上の結果から、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

注) 国際共同第 III 相臨床試験ではリンパ球数減少は有害事象として収集していないため、リンパ球減少の発現頻度は国内臨床試験に基づく。

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。
化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

骨髄抑制の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染を含む）

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性のCCR4陽性のATLを対象とした国内第I相及び第II相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL及びCTCLを対象とした国内第II相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性のCTCLを対象とした国際共同第III相臨床試験（0761-010）において、感染症23.9%（63/264例）、B型肝炎ウイルス再活性化による肝炎0.4%（1/264例）が報告されている。

化学療法未治療のCCR4陽性のATLを対象とした国内第II相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に感染症58.6%（17/29例）が報告され、このうち、サイトメガロウイルス感染は10.3%（3/29例、Grade3：2例）であり、他の抗悪性腫瘍剤と併用投与時に感染症が重症化する傾向が認められた。

更に市販後における本剤使用例において、B型肝炎ウイルスの再活性化後に劇症肝炎に至った症例1例が報告された。

また、本剤のワクチン応答に対する影響は十分に解明されておらず、不活化ワクチンを接種しても期待した効果が得られない可能性や生ワクチンを接種したときに病原性を発現する可能性が否定できない。

以上の結果から、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

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。

化学療法未治療のCCR4陽性のATL患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染を含む）の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、ALT（GPT）上昇 12.9%（34/264 例、Grade 3 以上：5 例）、AST（GOT）上昇 10.6%（28/264 例、Grade 3 以上：6 例）等が報告されている。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に ALT（GPT）上昇 37.9%（11/29 例、Grade 3 以上：2 例）、AST（GOT）上昇 27.6%（8/29 例、Grade 3 以上：2 例）等が報告されている。

以上より、本剤の重要な特定されたリスクに設定した。

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。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

肝機能障害の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、肺臓炎（Grade 2）0.4%（1/264 例）及び間質性肺炎（Grade 2）0.4%（1/264 例）が報告されている。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に間質性肺疾患 10.3%（3/29 例、Grade 3：2 例、Grade 4：1 例）、肺臓炎（Grade 3）3.4%（1/29 例）が報告されている。

以上より、本剤の重要な特定されたリスクに設定した。

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。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

間質性肺疾患の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

高血糖

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、高血糖 2.3%（6/264 例、Grade 3 以上：1 例）が報告されている。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に高血糖 37.9%（11/29 例、Grade 3 以上：3 例）が報告されている。

以上より、本剤の重要な特定されたリスクに設定した。

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。
化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

高血糖の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

自己免疫疾患の悪化

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験の T 細胞サブセット解析の結果から、本剤は ATL 細胞のみならず、制御性 T 細胞を初回投与直後から減少させ、2 回目投与以降も長期にわたり抑制することが判明している。現在のところ、本剤の自己免疫疾患への影響については十分な科学的検討には至っていないが、免疫機能を制御する制御性 T 細胞を抑制することで、自己免疫疾患が悪化する可能性は否定できないと考えられる。

自己免疫疾患の悪化に分類できる副作用として、再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験 (0761-0501、002)、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験 (0761-004) 及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (0761-010) において、サルコイドーシス 0.4% (1/264 例)、乾癬 0.8% (2/264 例)、多発性筋炎 0.8% (2/264 例) 及びリウマチ性多発筋痛 0.4% (1/264 例) が報告された。

市販後の本剤使用例では、リウマチ性多発性筋痛及びシェーグレン症候群の悪化 (各 1 例) が報告された。

以上より、本剤の重要な潜在的リスクに設定した。

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。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査 (重点調査項目として設定)

【選択理由】

自己免疫疾患の悪化の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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はなし。本剤と自己免疫疾患の悪化との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、自己免疫疾患の悪化の発現状況に応じて、電子添文等での注意喚起の可否を検討する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) による情報提供

【選択理由】

使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

心機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 I 相及び第 II 相臨床試験（0761-0501、002）、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-004）及び再発又は難治性の CTCL を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（0761-010）において、Grade3 以上の急性心筋梗塞 0.4%（1/264 例）及び心筋炎 0.4%（1/264 例）が報告された。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を対象とした国内第 II 相臨床試験（0761-003）において、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時に Grade 3 以上の駆出率減少 3.4%（1/29 例）等の心機能障害が認められた。本剤に化学療法を併用することにより、心機能障害の発現が増加する傾向は認められなかったが、今後、心機能に影響を及ぼす抗悪性腫瘍剤と本剤が併用されることが予想される。

また、2014 年 10 月 29 日時点の市販後での使用例において、心機能障害 17 例が報告されている（本剤と関連あり：10 例）。このうち、同種造血幹細胞移植（Allo-SCT）を施行した症例は 3 例であり、Allo-SCT 後に心機能障害を発現した症例は 1 例で、本剤との関連性は否定されている。現時点では集積された情報が少ないことから、本剤の Allo-SCT 施行時の心機能障害への影響については不明である。

以上より、重要な潜在的リスクに設定した。

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。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

心機能障害の発現数及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.2 その他の副作用」の項に記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

使用実態化の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の増加

重要な潜在的リスクとした理由：

国内製造販売後において、ATLに対する本剤投与後の Allo-SCT では、本剤を投与しなかった患者と比較して Grade3-4 の急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの後ろ向き比較研究結果が複数報告されている（Inoue et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51:725-7, Sugio et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:1608-14, Fuji et al. J Clin Oncol. 2016;34:3426-33, Iyama et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17:23-30）。

国内臨床試験の T 細胞サブセット解析の結果から、本剤は ATL 細胞のみならず、制御性 T 細胞を初回投与直後から減少させ、2 回目投与以降も長期にわたり抑制することが判明しており（Ishida et al. J Clin Oncol. 2012;30:837-42）、Allo-SCT 後に宿主内に残存する本剤がドナー由来の制御性 T 細胞を減少させることで、ドナー由来の対宿主免疫反応の制御が不十分になる可能性は否定できないと考えられる。

以上より、重要な潜在的リスクに設定した。

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。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

造血幹細胞移植前に本剤を使用した患者の急性移植片対宿主病の発現状況及び重症度の変化を把握するため。

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、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

造血幹細胞移植後の患者への投与

重要な不足情報とした理由：

臨床試験では、当該患者への使用経験は限られている。一方、本剤は造血幹細胞移植後の患者に対して使用されることが想定され、本剤の作用機序から造血幹細胞移植への影響が起ころうと考えられたため、重要な不足情報に設定した。

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。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

造血幹細胞移植後に本剤を使用した患者の状況及び副作用発現を詳細に把握するため。

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はなし。本剤の造血幹細胞移植後の患者への影響は十分に確認されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、造血幹細胞移植後に本剤を投与した患者での副作用の発現状況に応じて、電子添文等での注意喚起の要否を検討する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供

【選択理由】

使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性(再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL)	
	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有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u><再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL></u> 該当なし <u><化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL></u> 特定使用成績調査(化学療法未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫)
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u><再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL></u> 該当なし <u><化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL></u> 特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。有効性評価項目として、主治医判定による病変別及び総合判定を設定し、転帰とともに確認し、奏効率及び生存率を解析する。

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、外国措置報告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	
特定使用成績調査（化学療法未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）	
【安全性検討事項】	皮膚障害、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制、感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV 感染を含む）、肝機能障害、間質性肺疾患、高血糖、自己免疫疾患の悪化、心機能障害、造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の増加、造血幹細胞移植後の患者への投与
【目的】	本剤使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）重点調査事項 等を検討し、安全性及び有効性について確認する。
【実施計画】	<ul style="list-style-type: none">実施期間：調査期間は 2015 年 2 月から 8 年 2 ヶ月 （登録期間は 2015 年 2 月から 7 年 2 ヶ月）目標症例数：化学療法未治療 ATL 150 例 設定根拠：治験時における発現頻度が低い副作用（3.4%）に着目し、発現例数がポアソン分布に従うとした場合、95%以上の確率で 1 例以上観察するためには 89 例以上必要であるため、中止・脱落例数並びに現在実施中の再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査の目標症例数を考慮し、150 例とした。重点調査項目：注入に伴う反応（Infusion reaction）、皮膚障害（各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等）、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV 感染、並びに自己免疫疾患の増悪・再発の有無を含む）、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患、高血糖、心機能障害実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、本剤投与開始日から本剤最終投与日までの治療期（原則として 8 回投与 14 週間）、及び本剤最終投与日翌日から 31 週間の追跡期を含む合計 45 週間とする。
【実施計画の根拠】	重点調査項目の使用実態下における発現状況について検討する。未知の副作用の検出、副作用発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討し、安全性及び有効性を確認する。

<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、再審査申請時及び調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。最終報告書については、医療機関に情報提供する。 <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">・重点調査項目について好発時期やリスク要因が明確になった場合や、その他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合、<u>電子添文</u>の改訂要否及び新たな資材の作成要否を検討する。・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及びリスク最小化計画の策定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

特定使用成績調査（化学療法未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）	
	本剤使用実態下での有効性並びに有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について確認する。有効性評価項目は、奏効率（主治医判定による病変別及び総合判定）、生存率を設定する。（2 医薬品安全性監視計画の概要の項参照）

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： 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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）作成	
【安全性検討事項】 皮膚障害、Infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制、感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV感染を含む）、肝機能障害、間質性肺疾患、高血糖、自己免疫疾患の悪化、心機能障害、造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の増加、造血幹細胞移植後の患者への投与	【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、各検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">・納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。・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がある更なる措置】 調査・試験結果が得られた各時点において、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、追加の資材作成等を検討する。

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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査 (再発難治 of ATL)	100 例/300 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 中間解析時 (分冊①100 例回収時、分冊②300 例固定時) 最終報告書作成時 	終了 ^{注1)}	<ul style="list-style-type: none"> 中間報告書 (分冊①100 例回収時) は作成済 (2013 年 3 月提出) 中間報告書 (分冊②300 例固定時) は作成済 (2015 年 11 月提出) 最終報告書は作成済 (2020 年 6 月提出)
特定使用成績調査 (PTCL、CTCL)	150 例/150 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 	終了	最終報告書は <u>作成済 (2022 年 6 月提出)</u>
特定使用成績調査 (化学療法未治療 ATL)	89 例/150 例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 調査終了時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 中間報告書は<u>作成済 (2022 年 6 月提出)</u> 最終報告書は調査終了時
市販直後調査 (PTCL、CTCL)	該当せず	効能追加承認から 6 ヶ月後	終了	作成済 (2014 年 11 月提出)

注 1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

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
特定使用成績調査 (再発難治の ATL)	100 例/300 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間解析時(分冊①100 例回収時、分冊②300 例固定時) ・最終報告書作成時 	終了 ^{注2)}	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告書(分冊①100 例回収時)は作成済(2013 年 3 月提出) ・中間報告書(分冊②300 例固定時)は作成済(2015 年 11 月提出) ・最終報告書は作成済(2020 年 6 月提出)
特定使用成績調査 (PTCL、CTCL)	150 例/150 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・再審査申請時 	終了	最終報告書は作成済(2022 年 6 月提出)
特定使用成績調査 (化学療法未治療 ATL)	89 例/150 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・再審査申請時 ・調査終了時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・中間報告書は作成済(2022 年 6 月提出) ・最終報告書は調査終了時

注2) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供。 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
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂と提供	安全性定期報告時	実施中 ^{注3)}
市販直後調査（PTCL、CTCL） （市販直後調査による情報提供）	効能追加承認から6ヵ月後	終了

注3) 再発難治のATLについては医薬品リスク管理計画策定以前より開始