

ベスポンサ点滴静注用 1 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ベスポンサ点滴静注用 1 mg
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベスポンサ点滴静注用 1 mg	有効成分	イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え)
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87423
提出年月日		令和4年11月30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】
静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群を含む肝障害	間質性肺疾患	なし
骨髄抑制	炎症性消化管事象	
感染症	生殖発生毒性	
出血	QTc 間隔延長	
腫瘍崩壊症候群		
Infusion Reaction		
膝炎		
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
特定使用成績調査
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
医療従事者向け資材 (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。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年1月19日	薬効分類	87423
再審査期間	10年	承認番号	23000AMX00021000
国際誕生日	2017年6月29日		
販売名	ベスポンサ点滴静注用 1mg		
有効成分	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	ベスポンサ点滴静注用 1mg 1バイアル中：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え） 1mg		
用法及び用量	通常，成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m ² （体表面積），8及び15日目は0.5mg/m ² （体表面積）を1日1回，1時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。1サイクル目は21～28日間，2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお，患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果 ²	再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病		
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ● 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 ● 国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 		
備考	2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し，同日，ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。		

変更の履歴

前回提出日：

令和 3 年 10 月 22 日

変更内容の概要：

1. 「5.1. 医薬品安全監視一覧計画の一覧」の特定使用成績調査の報告書作成予定日の変更
2. 特定使用成績調査 実施計画書および実施要綱の改訂
3. 通知に基づく様式変更

変更理由：

1. 特定使用成績調査のスケジュール変更のため
2. 実施計画書テンプレート変更に伴う記載整備のため
3. 「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	
静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群を含む肝障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験のイノツズマブ オゾガマイシン群（以下、本薬群）で、治験担当医師が選択した標準化学療法群^b（以下、対照群）よりも高頻度の静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群（VOD/SOS）を含む肝障害が発現し、本薬との関連も認められたため。これらの事象の多くが Grade 3 以上であり、死亡に至った肝障害が複数例（全例が VOD/SOS）に認められた。</p> <p>再発または難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの臨床試験（B1931022 試験）において、「VOD/SOS を含む肝障害^a」の全 Grade の発現頻度は本薬群で 50.6% [83/164 例（AST 増加 37 例，GGT 増加および高ビリルビン血症 各 35 例，ALT 増加 25 例，VOD/SOS 23 例を含む）]，対照群で 36.4% [52/143 例（高ビリルビン血症 24 例，ALT 増加 18 例，AST 増加 16 例，GGT 増加 12 例，血中 ALP 増加 10 例，低アルブミン血症 7 例，VOD/SOS 3 例を含む）]であった。本薬群で認められた「VOD/SOS を含む肝障害^a」のうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 29.3% [48/164 例（VOD/SOS 19 例，GGT 増加 18 例，高ビリルビン血症 10 例，AST 増加 7 例，ALT 増加 6 例を含む），Grade 5 の事象の発現頻度は 3.0% [5/164 例（VOD/SOS 5 例）]であった。本薬と関連のある「VOD/SOS を含む肝障害^a」の発現頻度は 34.8%（57/164 例）であり，このうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 18.3%（30/164 例）であった。</p> <p>本薬の投与期間中または投与後に HSCT の施行なく発現した VOD/SOS は 3.0%（5/164 例）であった。本薬の投与後に HSCT を施行した後に発現した VOD/SOS は 22.8%（18/79 例）であった。</p> <p>a. 「VOD/SOS を含む肝障害」：MedDRA 標準検索式（SMQ）の肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域），肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域），非感染性肝炎（狭域），肝臓関連臨床検査，徴候および症状（狭域および広域）に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語の肝静脈閉塞，肝静脈血栓症，門脈血栓症，バッドキアリ症候群，慢性肝移植片対宿主病，急性肝移植片対宿主病に該当する有害事象。基本語の静脈閉塞性肝疾患，静脈閉塞性疾患に該当する有害事象。初回投与から最終投与後 42 日までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象，それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象，および無作為割り付け後 2 年以内に認められたすべての VOD を含む。</p> <p>b. 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン [フルダラビン，シタラビン，顆粒球コロニー刺激因子（FLAG），ミトキサントロンおよびシタラビン（MXN/Ara-C）または高用量シタラビン（HIDAC）] から 1 レジメンを選択した。</p> <p>データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。 • 特定使用成績調査において、VOD/SOSを含む肝障害のリスク因子を評価するため。
	<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「警告」、「用法及び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」、「高齢者」および「重大な副作用」の項ならびに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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群を含む肝障害の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験で本薬と関連のある骨髄抑制が高頻度に発現し、これらの事象の多くが Grade 3以上であり、重篤な事象も認められたため。

B1931022試験において、「骨髄抑制^{a)}」の発現頻度は本薬群で82.9% [136/164例 (血小板減少症81例, 好中球減少症80例, 貧血55例を含む)] , 対照群で89.5% [128/143例 (血小板減少症87例, 貧血79例, 発熱性好中球減少症77例を含む)] であった。本薬群で認められた「骨髄抑制^{a)}」のうち Grade 3以上の事象の発現頻度は81.1% [133/164例 (好中球減少症77例, 血小板減少症67例, 白血球減少症および発熱性好中球減少症 各44例を含む)] , Grade 5の事象の発現頻度は0.6% [1/164例 (好中球減少性敗血症)] であった。本薬と関連のある「骨髄抑制^{a)}」の発現頻度は62.8% (103/164例) であり、このうち Grade 3以上の事象の発現頻度は59.8% (98/164例) であった。重篤な「骨髄抑制^{a)}」の発現頻度は本薬群で14.6% (24/164例) であり、このうち発熱性好中球減少症13例, 好中球減少症2例, 好中球減少性敗血症, 貧血, 白血球減少症および血小板減少症 各1例では、本薬との関連があるとされた。

a. 「骨髄抑制」：SMQ の造血障害による血小板減少症 (狭域および広域) , 造血障害による白血球減少症 (狭域) , 造血障害による赤血球減少症 (狭域および広域) , 造血障害による2種以上の血球減少症 (狭域) に含まれる基本語に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象, それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。

データカットオフ日：2016年9月1日

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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

- 承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。
- 特定使用成績調査において、骨髄抑制のリスク因子を評価するため。

	<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「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項ならびに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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における骨髄抑制の発現状況に関する情報，および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療関係者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
感染症	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>骨髄抑制の結果として好中球減少に起因する感染症が発現することが考えられ，臨床試験で発現した感染症の多くがGrade 3以上であったため。本薬と関連のある重篤な事象および死亡に至った事象も認められた。</p> <p>B1931022試験において，「感染症^{a)}」の発現頻度は本薬群で48.8% [80/164例（肺炎13例，菌血症および尿路感染 各7例を含む）]，対照群で76.9% [110/143例（菌血症14例，肺炎および敗血症 各12例を含む）]であった。本薬群で認められた「感染症^{a)}」のうちGrade 3以上の事象の発現頻度は28.7% [47/164例（肺炎10例，菌血症6例，好中球減少性敗血症および敗血症 各5例を含む）]，Grade 5の事象の発現頻度は4.9% [8/164例（肺炎3例，敗血症2例を含む）]であった。本薬と関連のある「感染症^{a)}」の発現頻度は15.2%（25/164例）であり，このうちGrade 3以上の事象の発現頻度は7.9%（13/164例）であった。</p> <p>重篤な「感染症^{a)}」の発現頻度は本薬群で23.8%（39/164例）であり，このうちの肺炎4例，敗血症性ショック2例，蜂巣炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，腸球菌性菌血症，腸球菌性敗血症，真菌血症，感染，好中球減少性敗血症，熱性感染症，ブドウ球菌性敗血症およびセラチア性菌血症 各1例では，本薬との関連があるとされた。</p> <p>a. 「感染症」：器官別大分類（SOC）の感染症および寄生虫症に含まれる基本語に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象，それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。</p> <p>データカットオフ日：2016年9月1日</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。 • 特定使用成績調査において、感染症のリスク因子を評価するため。
	<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「特定の背景を有する患者に関する注意」および「重大な副作用」の項ならびに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>医療従事者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>出血</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>骨髄抑制の結果として血小板減少に起因する出血が発現することが考えられ、臨床試験の対照群と比較して本薬群で重篤な出血の発現頻度が高い傾向が認められたため。重篤な出血には本薬と関連のある事象も含まれていた。</p> <p>B1931022 試験において、「出血^{a)}」の発現頻度は本薬群で 33.5% [55/164 例（鼻出血 24 例，挫傷 10 例，血尿 4 例を含む）]，対照群で 29.4% [42/143 例（鼻出血 12 例，口腔内出血および点状出血 各 5 例を含む）] であった。本薬群で認められた「出血^{a)}」のうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 6.1% [10/164 例（鼻出血および胃腸出血 各 2 例を含む）]，Grade 5 の事象の発現頻度は 1.2% [2/164 例（胃腸出血，腹腔内出血および出血性ショック各 1 例を含む）] であった。本薬と関連のある「出血^{a)}」の発現頻度は 6.7%（11/164 例）であり，このうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 1.8%（3/164 例）であった。</p> <p>重篤な「出血^{a)}」の発現頻度は本薬群で 5.5%（9/164 例），対照群で 3.5%（5/143 例）であり，このうち本薬群の腸間膜出血および上部消化管出血 各 1 例ならびに対照群の頭蓋内出血 1 例では本薬および対照群の薬剤との関連があるとされた。</p> <p>a. 「出血」：SMQ の出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）に含まれる基本語に該当する有害事象。初回投与から最終投与後 42 日までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象，それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。</p> <p>データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。 • 特定使用成績調査において、出血のリスク因子を評価するため。
	<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「重大な副作用」の項およ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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
腫瘍崩壊症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験で本薬の投与により腫瘍崩壊症候群が認められた患者数は限定的であったものの、いずれの発現例も予防投与が実施されていたにも関わらず発現し、本薬と関連のある事象も含まれたため。腫瘍崩壊症候群は造血器腫瘍に寛解導入療法が施行された際に最も高頻度に認められ、特に ALL 自体が腫瘍崩壊症候群の発現のリスク因子であることが知られている^a。</p> <p>B1931022 試験において、「腫瘍崩壊症候群^b」の発現頻度は本薬群で 2.4% [4/164 例（腫瘍崩壊症候群 4 例）]，対照群で 2.1% [3/143 例（腫瘍崩壊症候群 3 例）] であった。本薬群および対照群のいずれの発現例も予防投与を実施されていた。本薬群で認められた「腫瘍崩壊症候群^b」のうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 1.8% (3/164 例) であり，Grade 5 の事象は認められなかった。本薬と関連のある「腫瘍崩壊症候群^b」の発現頻度は 1.8% (3/164 例) であり，このうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 1.2% (2/164 例) であった。</p> <p>a. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008;26(16):2767-78.</p> <p>b. 「腫瘍崩壊症候群」：SMQ の腫瘍崩壊症候群（狭域）に含まれる基本語に該当する有害事象。初回投与から最終投与後 42 日までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象，それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。</p> <p>データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</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「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項ならびに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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における腫瘍崩壊症候群の発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

Infusion Reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験の本薬群で認められた infusion reaction はおおむね Grade 2 以下の事象であったものの、ほとんどの患者に予防投与が実施されていたにもかかわらず重篤な infusion reaction が認められ、本薬と関連のある事象も含まれたため。

B1931022試験において、「infusion reaction^{a)}」の発現頻度は本薬群で32.3% [53/164例（発熱21例，悪寒および発疹 各8例，低血圧7例を含む）]，対照群で44.1% [63/143例（発熱36例，発疹12例，悪寒および低血圧 各8例を含む）] であった。本薬群で認められた「infusion reaction^{a)}」のうち Grade 3以上の事象の発現頻度は0.6% [1/164例（発熱および斑状丘疹状皮疹 各1例）] であり，Grade 5の事象は認められなかった。本薬と関連のある「infusion reaction^{a)}」の発現頻度は17.1%（28/164例）であり，このうち Grade 3以上の事象の発現頻度は0.6%（1/164例）であった。重篤な「infusion reaction^{a)}」の発現頻度は本薬群で1.2%（2/164例）であり，このうち発熱1例では，本薬との関連があるとされた。

a. 「infusion reaction」：SMQ のアナフィラキシー反応（狭域），血管浮腫（狭域），過敏症（狭域）に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語のサイトカイン放出症候群，注入に伴う反応，悪寒，発熱，ほてり，潮紅，熱感，多汗症，浮動性めまい，呼吸困難，喘鳴，頻脈，低血圧に該当する有害事象。投与開始時から投与終了後 1 暦日以内に認められた本薬との因果関係を問わない有害事象を含む。

データカットオフ日：2016年9月1日

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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

承認申請時の国内臨床データは限られていることから，特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。

	<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「用法及び用量に関連する注意」および「重大な副作用」の項ならびに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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験におけるInfusion Reactionの発現状況に関する情報、および臨床試験において実施された具体的な処置内容等の情報と製造販売後の監視活動で得られた情報について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>膵炎</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験の本薬群で対照群よりも高頻度の膵炎が発現し、本薬と関連のある重篤な事象も含まれたため。</p> <p>B1931022試験において、「膵炎^a」の発現頻度は本薬群で11.0% [18/164例（リパーゼ増加15例、アミラーゼ増加8例を含む）]、対照群で2.1% [3/143例（アミラーゼ増加、リパーゼ増加、膵炎 各1例）]であった。本薬群で認められた「膵炎^a」のうち Grade 3以上の事象の発現頻度は4.9% [8/164例（リパーゼ増加7例、アミラーゼ増加3例、膵炎1例）]であり、Grade 5の事象は認められなかった。本薬と関連のある「膵炎^a」の発現頻度は6.7%（11/164例）であり、このうち Grade 3以上の事象の発現頻度は2.4%（4/164例）であった。</p> <p>再発または難治性 ALL 患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの臨床試験（B1931022試験および B1931010試験）で、本薬の投与により認められた重篤な「膵炎^a」の発現頻度は B1931022試験で0.6%（1/164例）、B1931010試験で5.3%（3/57^b例）であり、このうち B1931010試験の膵炎および急性膵炎 各1例では本薬との関連があるとされた。</p> <p>本薬投与後の重篤な「膵炎^a」は、非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした臨床試験（B1931006試験および B1931008試験）においても各1例（それぞれリパーゼ増加および急性膵炎）に認められ、いずれも本薬との関連があるとされた。</p> <p>a. 「膵炎」：SMQの急性膵炎（狭域）に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語のアミラーゼ異常、アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常、アミラーゼ増加、リパーゼ異常、リパーゼ増加、尿中リパーゼ増加、膵酵素異常、膵酵素検査異常、膵酵素増加に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日（ALL患者を対象とした試験）または56日（NHL患者を対象とした試験）までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象、それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。</p> <p>b. 分母は第I相パート用量漸増コホートの1.8 mg/m²/cycle 投与群、第I相パート拡大コホートおよび第II相パートの患者数</p> <p>データカットオフ日：2016年9月1日（B1931022試験および B1931010試験）、2016年1月14日（B1931006試験および B1931008試験）</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</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「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項ならびに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>医療従事者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

本薬との関連は十分に確認されていないものの、NHL患者を対象とした臨床試験（B1931006試験）で本薬と関連のある間質性肺疾患を発現した患者で死亡例が認められたため。本薬と同様にN-アセチルカリケアマイシンを薬物部分とする抗体-薬物複合体であるゲムツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）においても間質性肺疾患の発現について注意喚起がなされている。

B1931022試験において、「間質性肺疾患^a」の発現頻度は本薬群で0.6% [1/164例（閉塞性細気管支炎および肺臓炎 各1例）]，対照群で0.7% [1/143例（細気管支炎）]であった。本薬群でGrade 3以上の事象の発現は認められなかった。

本薬投与後の重篤な「間質性肺疾患^a」はB1931006試験の1例（びまん性肺胞障害および肺浸潤）で認められた。これらの事象は本薬との関連があるとされ、本患者は呼吸不全により死亡に至った。

a. 「間質性肺疾患」：SMQの間質性肺疾患（狭域）に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語の肺移植片対宿主病に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日（ALL患者を対象とした試験）または56日（NHL患者を対象とした試験）までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象、それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。

データカットオフ日：2016年9月1日（B1931022試験），2016年1月14日（B1931006試験）

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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。

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実施しない。

【選択理由】

国内外の臨床試験において、本事象の発現率が対照群と同程度であり本剤との関連が明確でないこと、および発現率も低いいため、現時点での使用上の注意喚起は必要ないと判断した。

炎症性消化管事象

重要な潜在的リスクとした理由：

本薬との関連は十分に確認されていないものの、臨床試験で本薬と関連のある重篤な炎症性消化管事象が発現したため。

B1931022試験において、「炎症性消化管事象^{a)}」の発現頻度は本薬群で17.1% [28/164例 (粘膜の炎症, 口腔内痛, 口腔咽頭痛および口内炎 各6例を含む)] , 対照群で28.7% [41/143例 (粘膜の炎症20例, 口腔咽頭痛および口内炎 各10例を含む)] であった。本薬群で認められた「炎症性消化管事象^{a)}」のうち Grade 3以上の事象の発現頻度は3.0% [5/164例 (口内炎2例, 粘膜の炎症, 大腸炎および虚血性大腸炎 各1例)] であり, Grade 5の事象の発現頻度は0.6% [1/164例 (虚血性大腸炎)] であった。

本薬投与後の重篤な「炎症性消化管事象^{a)}」は, NHL 患者を対象とした臨床試験 (B1931003, B1931004 および B1931008 試験) の各 1 例, B1931010 試験の 2 例および B1931022 試験の 3 例で認められた。このうち小腸炎, 十二指腸炎, 食道炎, 潰瘍性大腸炎および大腸炎 各 1 例では本薬との関連があるとされた。

a. 「炎症性消化管事象」：SMQ の消化管の非特異的炎症 (狭域) に含まれる基本語に該当する有害事象。高位語の結腸炎 (感染性を除く) (all paths) ならびに口内炎および口腔内潰瘍形成 (all paths) に該当する有害事象。基本語の口腔内痛, 口腔咽頭痛, 粘膜の炎症に該当する有害事象。初回投与から最終投与後42日 (ALL 患者を対象とした試験) または56日 (NHL 患者を対象とした試験) までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象, それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。

データカットオフ日：2016年9月1日 (B1931022 および B1931010 試験) , 2016年1月14日 (B1931003, B1931004 および B1931008 試験)

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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

承認申請時の国内臨床データは限られていることから, 特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。

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実施しない。

【選択理由】

臨床試験において, 本事象の発現率は対照群より低く, また本剤との関連が明確でないことから, 現時点での使用上の注意喚起は必要ないと判断した。

生殖発生毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験で妊娠中または授乳中の曝露は報告されていないものの、非臨床試験で本薬の臨床曝露量以下で生殖器および胚・胎児での所見が認められたため。</p> <p>雌性生殖器系に対する作用 ラットまたはサルの単回または反復投与毒性試験で、卵巣、子宮、膣および乳腺に萎縮が認められた。</p> <p>胚・胎児に対する作用 雌ラットの受胎能試験で、胚吸収数の増加および生存胚数の減少が認められた。ラットの胚・胎児発生に関する試験では、胎児体重の減少およびそれに伴う骨化遅延、短い/厚い上腕および肩甲骨または尺骨の形態異常が認められた。これらの骨化遅延および形態学的変化は母動物に対する毒性および胎児成長遅延によるものと考えられる。ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験では、胎児体重の減少および胎児死亡が認められた。これらの変化は、ラットの胎児体重減少を除き、母動物に対して毒性が発現する用量で認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 承認申請時の国内臨床データは限られていることから、特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常リスク最小化活動として、添付文書の「妊婦」および「その他の注意」の項ならびに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 医療従事者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>

QTc 間隔延長

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験で全 Grade および Grade 3 以上の QTc 間隔延長の発現頻度は低く、トルサード ド ポアント等の致死性の不整脈は認められていないものの、再発または難治性 ALL 患者を対象とした本薬の臨床試験では QTc 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本薬投与後に Fridericia 法による補正 QT (QTcF) 間隔がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が認められたため。

B1931022 試験において、「QTc 間隔延長^{a)}」の発現頻度は本薬群で 3.0% [5/164 例 (心電図 QT 延長 3 例, 失神および心室性頻脈 各 1 例)] , 対照群で 2.1% [3/143 例 (心電図 QT 延長, 失神および心室性頻脈 各 1 例)] であった。本薬群で認められた「QTc 間隔延長^{a)}」のうち Grade 3 以上の事象の発現頻度は 0.6% [1/164 例 (失神, 本患者で心電図 QT 延長は認められなかった)] であり, Grade 5 の事象の発現は認められなかった。

本薬群で QTcF 間隔のベースラインからの最大増加量が 60 ms 以上であった患者は 2.5% (4/162 例) であった。本薬群で QTcF 間隔が 500 ms 超であった患者は認められなかった。

a. 「QTc 間隔延長」：SMQ のトルサード ド ポアント/QT 延長 (狭域) に含まれる基本語に該当する有害事象。基本語の心細動, 痙攣発作, 意識消失, 心突然死, 突然死, 失神, 心室性不整脈, 心室細動, 心室粗動, 心室性頻脈性不整脈に該当する有害事象。初回投与から最終投与後 42 日までに認められた本薬との因果関係を問わない有害事象, それ以降に認められた本薬と因果関係のある有害事象。

データカットオフ日：2016 年 9 月 1 日 (有害事象の発現頻度), 2016 年 3 月 8 日 (QTcF 間隔)

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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

承認申請時の国内臨床データは限られていることから, 特定使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。

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「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し確実な情報提供を行い, リスクに関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

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・学会情報およ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（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>「静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群（VOD/SOS）を含む肝毒性」，「骨髄抑制」，「感染症」，「出血」，「腫瘍崩壊症候群」，「Infusion reaction」，「膵炎」，「間質性肺疾患」，「QTc 間隔延長」，「炎症性消化管事象」，「生殖発生毒性」</p> <p>本剤の投与時における以下の事項について問題点，疑問点等を把握することを目的とする。</p> <p>① 有害事象の発現状況（以下の検討を含む）</p> <p>VOD/SOS を含む肝障害，骨髄抑制，感染症および出血の発現および Grade 3 以上の事象の発現に影響を与えると考えられる背景因子並びに本剤投与後の造血幹細胞移植（Hematopoietic Stem Cell Transplant，以下 HSCT とする）施行例における早期死亡に関するリスク因子</p> <p>② 有効性（血液学的寛解率，生存期間）</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：5 年間</p> <p>登録期間：本剤発売開始日～全例調査の承認条件解除時</p> <p>調査対象：本剤が投与された全症例</p> <p>予定症例数：安全性解析対象症例数として再発または難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者 176 例</p> <p>観察期間：本剤投与開始から 52 週以内に HSCT を施行しなかった症例は 52 週，本剤投与開始から 52 週以内に HSCT を施行した症例は HSCT 施行後 52 週までを観察期間とする。</p> <p>調査方式：全例調査</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>症例数の設定根拠：</p> <p>VOD/SOS の発現に関連するリスク因子の評価が可能な症例数として 176 例を設定した。</p> <p>VOD/SOS の発現割合は，臨床試験（B1931022 試験および B1931010 試験）では 12.3%（26/212 例）であった。</p> <p>使用実態下において臨床試験で特定された VOD/SOS 発現のリスク要因の影響が確認でき，また他のリスク要因を探索できる症例数を設定した。全体集団における真の発現割合を 12.3%，部分集団における事象発現に関する真の相対リスクを 3.0（高リスク集団および低リスク集団の発現割合をそれぞれ 18.5% および 6.2% と仮定することに相当），各集団の症例数の比を 1:1 と仮定したとき，統計的に有意な相対リスクを検出する確率を検出力とすると，176 例の症例数は有意水準 0.1 のカイ 2 乗検定（両側）で 80.4% の検出力を有する。</p>

<p>【節目となる予定の時期およびその根拠】</p> <p>安全性定期報告提出時，登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時），調査終了時期（第9回もしくは第10回安全性定期報告書作成時），および再審査申請資料作成時に安全性の検討ならびに報告を行う。また，第9回もしくは第10回安全性定期報告書作成時と再審査申請資料作成時には，全体の調査結果とその考察についても報告を行う。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <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およ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（RMP）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について検討を行う。• 新たな安全性検討事項に対する追加の安全性監視活動の計画の要否およびリスク最小化策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追加の安全性監視活動の計画変更の要否および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

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： 添付文書およ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）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「静脈閉塞性肝疾患/類洞閉塞症候群を含む肝障害」，「骨髄抑制」，「出血」，「腫瘍崩壊症候群」，「Infusion Reaction」</p> <p>【目的】 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するため，投与患者の選択，投与方法，投与開始時および投与期間中に注意すべき事項や，発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資材を提供し，本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">• 納入時に資材を提供・説明し，活用を依頼する。• 企業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】</p> <ul style="list-style-type: none">• 節目となる予定の時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告書提出時 収集された安全性情報の検討結果から，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

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報およ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（および実行）				
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2,4,6ヵ月後	終了	作成済（2018年12月提出）
特定使用成績調査	最終目標症例数：安全性解析対象症例数として176例	安全性定期報告提出時、登録完了となる時期（第5回もしくは第6回安全性定期報告書作成時）、調査終了時期（第9回もしくは第10回安全性定期報告書作成時）、および再審査申請資料作成時	実施中	・第5回もしくは第6回安全性定期報告書として作成する。 最終報告書として調査終了時に作成する（2024年10月予定）。

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		
添付文書およ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2,4,6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告時	実施中