

マブキャンパス点滴静注 30mg に係る 医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|---------------------|-------------|------------------|
| 販売名 | マブキャンパス点滴静注 30mg | 有効成分 | アテムツズマブ (遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | サノフィ株式会社 | 薬効分類 | 429 |
| 提出年月日 | | 2023年10月27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】 |
| Infusion reaction | 免疫障害 (自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く) | 該当なし |
| 感染症 | 進行性多巣性白質脳症 | |
| 血液毒性 | | |
| 自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症 | | |
| 出血 | | |
| 腫瘍崩壊症候群 | | |
| B型肝炎ウイルスの再活性化 | | |
| 心臓障害 | | |
| 頭頸部動脈解離 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| 使用実態下における慢性リンパ性白血病に対する有効性 | | |

↓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<慢性リンパ性白血病><同種造血幹細胞移植の前治療> |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 使用成績調査<慢性リンパ性白血病> |

↓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) の作成と配布<慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療> |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日 | 2014年9月26日 | 薬効分類 | 429 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | 22600AMX01312000 |
| 国際誕生日 | 2001年5月7日 | | |
| 販売名 | マブキャンパス点滴静注 30mg | | |
| 有効成分 | アレムツズマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤型 | 1バイアル（1mL）中、アレムツズマブ（遺伝子組換え）30mg | | |
| 用法及び用量 | <p>○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病の場合 通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>○同種造血幹細胞移植の前治療の場合 通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。</p> | | |
| 効能又は効果 | <p>○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病</p> <p>○同種造血幹細胞移植の前治療</p> | | |
| 承認条件 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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 | 効能追加（同種造血幹細胞移植の前治療）及び効能追加に伴う用法・用量の追加の承認年月日：2020年12月25日 |
|-----|--|

| | |
|---|--|
| 変更の履歴 | |
| 前回提出日：2022年10月6日 | |
| 変更内容の概要： | |
| <p>① 2 医薬品安全性監視活動の項における追加の医薬品安全性監視活動の使用成績調査において以下の変更</p> <p style="padding-left: 20px;">＜慢性リンパ性白血病＞における目的、実施計画の調査期間、登録期間の変更</p> <p style="padding-left: 20px;">＜同種造血幹細胞移植の前治療＞における実施計画の調査期間、登録期間の変更</p> <p>② 製造販売後調査 実施計画書において以下の変更（添付資料）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 「1.調査の目的」の項において＜慢性リンパ性白血病＞に対する目的の表現 2) 「6.調査の実施期間」の項において、＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞における調査期間及び登録期間の記載 3) 「7.2 安全性検討事項」の項において＜慢性リンパ性白血病＞の安全性検討事項の記載 4) 「8.1 解析を行う項目」の項において＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞において解析を行う項目 5) 「8.3 中間解析」の項において再発又は難治性の慢性リンパ性白血病における安全性情報の提供時期 <p>③ 適正使用ガイド、免疫障害の項に「自己免疫性脳炎」の記載を追記、他</p> | |
| 変更理由： | |
| <p>① 使用成績調査において、令和5年8月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ&Aについて」の一部改正について」に基づき、登録期間、調査期間を変更したため。また実施計画書の改訂したため。</p> <p>② 製造販売後調査 実施計画書において以下の変更</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 「平成29年11月28日付の課長通知「新医療用医薬品の再審査申請に際し添付すべき資料について」に基づく見直しのため。 2) ①と同様。 3) 4) 5) 見直し及び記載の整備のため。 <p>③ 電子添文改訂に伴い、適正使用ガイドに「自己免疫性脳炎」を追記</p> | |

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

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験における発現状況は以下のとおりであった。海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）において発現した infusion reaction に関連する事象は、悪寒 87.8%（108/123 名）、発熱 79.7%（98/123 名）、悪心 52.8%（65/123 名）、嘔吐 36.6%（45/123 名）、発疹 28.5%（35/123 名）、疲労 28.5%（35/123 名）、蕁麻疹 27.6%（34/123 名）、咳嗽 26.8%（33/123 名）呼吸困難 24.4%（30/123 名）及び下痢 21.1%（26/123 名）等であったが、その多くがグレード 1 又は 2 であった。海外第Ⅱ相試験で、本事象のために治験中止となった例は、CAM211 試験で 3.2%（3/93 名）が報告され、CAM213 試験では報告されなかった。国内臨床試験（CAMCLL07709）で infusion reaction に関連する事象（悪心、嘔吐及び発熱（それぞれ 66.7%（4/6 名））、悪寒（50.0%（3/6 名））、便秘、低血圧、蕁麻疹、倦怠感及び末梢性浮腫（それぞれ 33.3%（2/6 名））、頭痛、低酸素症、口腔咽頭不快感、そう痒症及び発疹（それぞれ 16.7%（1/6 名）））が報告されたが、重篤なものはなく治験中止例もなかった。海外第Ⅰ/Ⅱ相用量探索試験（125-001-C91、125-002-C91、125-003-C91）において、投与開始後の用量漸増と抗ヒスタミン剤及び解熱剤の前投薬により本事象の発現率及び重症度が軽減することが確認されたが、海外市販後においては、重篤なもの、及び infusion reaction の関連事象で死亡に至るもの（気管支痙攣、低酸素症、失神、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、呼吸停止、心筋梗塞、不整脈、急性心不全、心停止を含む）が報告されている。
- 造血器悪性腫瘍患者及び再生不良性貧血患者を対象とした同種造血幹細胞移植時の移植片対宿主病（GVHD）及び移植片拒絶の抑制に対して国内で医師主導により実施された 2 つの第Ⅰ/Ⅱ相試験（以下、同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした 2 つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験）（HE0402 及び HE0403）において本剤投与期間中に発現した主な事象は、C-反応性蛋白増加 75.9%（22/29 名）、発熱 51.7%（15/29 名）、食欲減退 44.8%（13/29 名）、倦怠感 41.4%（12/29 名）、悪心 34.5%（10/29 名）、頭痛 24.1%（7/29 名）、発疹 24.1%（7/29 名）、乳酸脱水素酵素増加 24.1%（7/29 名）、過敏症 20.7%（6/29 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 20.7%（6/29 名）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 20.7%（6/29 名）であった。重篤な事象及び本剤の中止に至った症例はなかった。
- 本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 使用成績調査（重点調査項目（安全性検討事項）として設定）＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

本事象は、本剤投与開始早期に見られる例が多く、本剤投与前に適切な対策を講じておくことが副作用の重篤化を防ぐ上で重要であることが臨床試験においても確認されているが、投与終了後に重篤な本事象が発現した例も報告されており、製造販売後における本事象の発現割合及び好発時期をより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として添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 本剤の薬効薬理試験においてリンパ球数の減少が確認されていることから、原疾患や本剤の薬理作用によって、サイトメガロウイルス感染を含む日和見感染症に罹患しやすい状態となることが懸念される。このため、慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）では、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎や帯状疱疹、単純ヘルペスに対する治療薬の予防的投与を行い、同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）においては、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、真菌等に対する予防投与を推奨していた。
- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）において発現した感染症に関する主な事象は、肺炎 8.9%（11/123 名）、敗血症 8.1%（10/123 名）、サイトメガロウイルス感染 7.3%（9/123 名）、口腔カンジダ症 7.3%（9/123 名）等であった。国内臨床試験（CAMCLL07709）では、本剤との因果関係が否定できないサイトメガロウイルス感染（グレード3）（16.7%（1/6 名））及び肺結核（グレード3）（16.7%（1/6 名））が報告された。また、海外市販後において、重篤及び死に至るウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、真菌感染症、結核及び非定型抗酸菌症が報告されている。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）において発現した感染症に関する主な事象は、敗血症 34.5%（10/29 名）、肺炎 17.2%（5/29 名）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 13.8%（4/29 名）、毛包炎 13.8%（4/29 名）、鼻咽頭炎 13.8%（4/29 名）、及び膀胱炎 10.3%（3/29 名）であり、そのうち、観察期間中に認められた Grade 3 以上の主な感染症は、敗血症 34.5%（10/29 名）及び肺炎 10.3%（3/29 名）であった。
- 本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 使用成績調査（重点調査項目（安全性検討事項）として設定）＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

本剤の作用機序を踏まえると、本剤の投与により免疫力が低下し、通常では感染することなく生体に症状が出ない微生物によっても、容易に感染を起こす可能性が考えられる。国内外での臨床試験においても、サイトメガロウイルス感染等の日和見感染症や重篤な肺結核が報告されているため、製造販売後における感染症、結核の再活性化に関連する有害事象の発現割合、重篤度、及び好発時期をより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として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

血液毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

- 本剤の薬理作用からリンパ球が減少することが予測される。
- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外の第 I / II 相用量探索試験（125-001-C91、125-002-C91、125-003-C91）において、本剤の 1 回の投与量が 30mg を超える、あるいは累積用量が週 90mg を超えると汎血球減少症の発現率が増加しており、海外第 II 相試験（CAM211）で、血液毒性（汎血球減少症、血小板減少症）（6.5%（6/93 名））により治験中止となった症例が報告された。また、国内臨床試験（CAMCLL07709）においてもグレード 3 以上の主な血液障害（好中球減少症（100%（6/6 名））、血小板減少症及び貧血（それぞれ 50.0%（3/6 名））が報告されている。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした 2 つの国内第 I / II 相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）においては、血液毒性に関するグレード 3 以上の主な有害事象の発現頻度は、発熱性好中球減少症 37.9%（11/29 名）、貧血 13.8%（4/29 名）、好中球減少症 6.9%（2/29 名）であった。
- 本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 使用成績調査（重点調査項目（安全性検討事項）として設定）＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

国内外の臨床試験において、グレード3または4の血小板減少症、好中球減少症などの血液障害が報告されており、製造販売後においても、広く情報を収集し、血液障害の発現割合、重篤度、及び好発時期をより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として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211及びCAM213）で発現した有害事象は、自己免疫性溶血性貧血0.8%（1/123名）及び特発性血小板減少性紫斑病0.8%（1/123名）であり、国内臨床試験（CAMCLL07709）では、自己免疫性溶血性貧血16.7%（1/6名）であった。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402及びHE0403）においては、自己免疫性溶結性貧血及び特発性血小板減少性紫斑病の発現はなかった。
- 特発性血小板減少性紫斑病は本来慢性リンパ性白血病に関連した病態であると考えられるが、本剤の薬理作用から、本事象に対する本剤の影響を完全に否定できない。また、本事象は時に致死的な転帰をとる場合があり実地医療では重要であることから重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 使用成績調査（免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を含む）として、重点調査項目に設定）＜慢性リンパ性白血病＞（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症として、安全性検討事項に設定）＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

本剤による自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症の発現頻度は低いと考えられるが、製造販売後においても、広く情報を収集し、自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症の発現状況の把握を行うため。

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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

出血

重要な特定されたリスクとした理由：

- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）において、出血事象に関する有害事象の発現率は、26.0%（32/123 名）であった。その内グレード3以上の有害事象は4.9%（6/123 名）であった。国内臨床試験（CAMCLL07709）において、出血事象に関する有害事象の発現率は、33.3%（2/6 名）であり、グレード3以上の発現はなかった。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）における出血に関する有害事象の発現率は、72.4%（21/29 名）であり、その内グレード3以上の有害事象は13.8%（4/29 名）であった。
- 本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 使用成績調査（重点調査項目（安全性検討事項）として設定）＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

国内外の臨床試験において、出血に関連する事象が報告されており、製造販売後においても、広く情報を収集し、発現割合、重篤度、及び好発時期をより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として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

- 本剤の治療に伴う腫瘍細胞の急激かつ大量の崩壊により、細胞内物質が細胞外へ放出され、尿酸、カリウム、カルシウム、リンなどの電解質バランスに異常をきたすおそれがある。
- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）及び国内臨床試験（CAMCLL07709）において、報告はなかったが、未治療慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CAM307）で腫瘍崩壊症候群の有害事象 0.7%（1/147 名）が報告され、また、海外市販後においても認められている。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした 2 つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）における腫瘍崩壊症候群に関する有害事象の発現はなかった。
- 本事象が発現した場合は致命的な転帰に至る可能性が考えられることから重要な特定されたリスクとした。

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 of 医薬品安全性監視活動
- 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 使用成績調査（重点調査項目として設定）＜慢性リンパ性白血病＞

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、腫瘍崩壊症候群の発現状況をより詳細に把握し、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 of リスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

B 型肝炎ウイルスの再活性化

重要な特定されたリスクとした理由：

- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）及び国内臨床試験（CAMCLL07709）において、報告はなかったが、未治療慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CAM307）で B 型肝炎再燃が疑われる「肝炎」の有害事象 0.7%（1/147 名）が報告された。また、海外市販後において本剤と因果関係が否定できない重篤な症例が認められている。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした 2 つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）では B 型肝炎ウイルスの再活性化に関すると考えられる有害事象の発現はなかった。
- 本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 使用成績調査（B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪として、重点調査項目に設定）＜慢性リンパ性白血病＞（B 型肝炎ウイルスの再活性化として、安全性検討事項に設定）＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況をより詳細に把握し、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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

心臓障害

重要な特定されたリスクとした理由：

- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内臨床試験（CAMCLL07709）では、「心臓障害」の有害事象は報告されなかったが、海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）において、グレード3または4の心臓障害（頻脈（1.6%（2/123名））、心房細動（1.6%（2/123名））、心筋梗塞（0.8%（1/123名））、急性心筋梗塞（0.8%（1/123名））、心肺停止（0.8%（1/123名））、上室性頻脈（0.8%（1/123名）））が報告された。海外市販後では、心毒性があると考えられる薬剤で前治療を受けていた患者において、うっ血性心不全、心筋症、駆出率減少が報告されている。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）では、心臓障害に関するグレード3以上の有害事象は、狭心症及び心不全各3.4%（1/29名）であった。
- 本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性があることから重要な特定されたリスクとした。

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 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、以下を実施する。
 - 使用成績調査（重点調査項目（安全性検討事項）として設定）＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、心臓障害の発現状況をより詳細に把握し、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 of リスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

頭頸部動脈解離

重要な特定されたリスクとした理由：

- 海外での市販後において、頸動脈、椎骨動脈等の頭頸部動脈解離があらわれ虚血性脳卒中に至った症例が報告されている。
- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）、国内臨床試験（CAMCLL07709）、及び同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）において報告はなかったが、本事象が発現した場合は重篤な転帰を辿る可能性がある。

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】

製造販売後における頭頸部動脈解離の発現状況を把握するため。

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、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク

免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）

重要な潜在的リスクとした理由：

- 本剤は慢性リンパ性白血病細胞の細胞膜に発現する CD52 と結合し、主に慢性リンパ性白血病細胞に対して抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性を誘導するだけでなく、その他の免疫細胞にも同様の障害活性を誘導するため、免疫機能に異常をきたすおそれがある。
- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）、国内臨床試験（CAMCLL07709）、及び同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした 2 つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）において、免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）に関する有害事象は報告されなかったが、海外市販後において本剤と因果関係が否定できない死亡に至った再生不良性貧血、ギランバレー症候群、血清病等が報告されている。

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 of 医薬品安全性監視活動
- 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 使用成績調査（免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を含む）として、重点調査項目に設定）＜慢性リンパ性白血病＞

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、免疫障害の発現状況をより詳細に把握し、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 of リスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

進行性多巣性白質脳症

重要な潜在的リスクとした理由：

- 慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CAM211 及び CAM213）、国内臨床試験（CAMCLL07709）、及び同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）において、報告はなかったが、海外市販後において本剤と因果関係が否定できない死亡に至った進行性多巣性白質脳症が報告されている。

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 of 医薬品安全性監視活動
- 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 使用成績調査（重点調査項目（安全性検討事項）として設定）＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、進行性多巣性白質脳症の発現状況をより詳細に把握し、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 of リスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載し、本剤投与期間中及び当該事象発現の注意等について注意喚起する。
- 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布

【選択理由】

製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

| | |
|----------------|------|
| 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慢性リンパ性白血病に対する有効性 | |
|----------------------------------|--|
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 日本人において、臨床試験で有効性評価対象患者数は限られている。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査＜慢性リンパ性白血病＞ |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。 |

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

通常

追加の医薬品安全性監視活動

使用成績調査<慢性リンパ性白血病><同種造血幹細胞移植の前治療>

<慢性リンパ性白血病>

【安全性検討事項】

「Infusion reaction」、「感染症」、「血液毒性」、「自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症」、「出血」、「腫瘍崩壊症候群」、「B型肝炎ウイルスの再活性化」、「心臓障害」、「免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）」、「進行性多巣性白質脳症」の発現状況。

【目的】

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。

- 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握
- 2) 安全性または有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因

【実施計画】

実施期間：

- ・ 調査期間：登録症例の観察期間終了まで
- ・ 登録期間：調査開始から8年または症例数として216例の症例が集積した時点までに投与開始された全症例を調査票でのデータ収集対象とする。（2023年7月終了）
なお、2023年1月14日までに投与開始された全症例を調査票のデータ収集対象とする。

症例数：216例または調査開始後8年間に本剤を投与した全症例のいずれか早い方

実施方法：全例調査方式にて実施する。各症例の観察期間は、最長24週間（本剤投与終了後12週間まで）とする。なお、本観察期間中に本剤の投与が中止された場合は、その時点から12週間まで安全性、有効性を評価する。

【実施計画の根拠】

目標症例数：

本調査において日本人での安全性情報を可能な限り収集し、適正使用情報として医療現場に提供すべきと考えていることから、全例調査にて調査票回収を伴う登録期間を発売日から8年間とする。なお、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する本剤の推定使用患者数は、年間27例であり、登録期間を8年とすることで216例が登録可能と考える。従って、調査開始から8年で登録された全症例、もしくは216例を調査票回収対象とする。

観察期間：

本剤投与終了後のリンパ球数回復時期及び感染症発現状況等を踏まえ、各症例の観察期間を最長24週間（本剤投与終了後12週間まで）とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。

- ・ 100例登録された時点以降の直近の安全性定期報告時（中間解析）：早期に医療機関に安全性情報を提供するため、100例が登録された時点以降の直近の安全性定期報告時に、固定された調査票を基に中間解析を実施する。なお、調査開始4年を経過した時点において登録例数が100例に到達していない場合は、調査開始4年を経過した直近の安全性定期報告時に、中間解析を実施する。また、中間解析の結果を踏まえて、追加解析の必要性を検討する。なお2年、3年を経過した時点以降の直近の安全性定期報告時及び調査終了時に、収集した安全性情報を取りまとめ、医療機関に提供する。
- ・ 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・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書（RMP）の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

<同種造血幹細胞移植の前治療>

【安全性検討事項】

「Infusion reaction」、「感染症」、「血液毒性」、「自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症」、「出血」、「B型肝炎ウイルスの再活性化」、「心臓障害」、「進行性多巣性白質脳症」の発現状況。

【目的】

同種造血幹細胞移植の前治療に対する本剤の使用実態下における安全性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。

- 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握
- 2) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因

【実施計画】

実施期間：

- ・ 調査期間：登録症例の観察期間終了まで
- ・ 登録期間：承認日から調査予定症例数の登録が完了するまで（2023年4月終了）
なお、2022年6月30日までに本剤が投与開始された全症例を調査票のデータ収集対象とする。

症例数：50例（安全性解析対象として）

実施方法：全例調査方式にて実施する。各症例の観察期間は、本剤の投与開始から造血幹細胞移植後60日までとする。有効性の観察期間として造血幹細胞移植後60日までとする。安全性の観察期間として本剤投与開始から造血幹細胞移植後60日までとする。

【実施計画の根拠】

目標症例数：

同種造血幹細胞移植の前治療に対する本剤の推定使用患者数は、年間10-12例と推定している。

安全性検討事項である感染症、血液毒性、出血、心臓障害の有害事象発現割合は2つの国内第I/II相医師主導治験（HE0402及びHE0403）において、本剤投与開始から造血幹細胞移植後60日までの期間において、それぞれ75.9%、58.6%、58.6%、41.4%であった。

実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、50例収集することで95%信頼区間がそれぞれ以下のとおりとなるような精度の推定が可能である。
 また、当該事象を95%以上の確率で少なくともそれぞれ33例、24例、24例、15例収集でき、発現状況を把握するとともにその背景情報と合わせて検討することが可能である。
 なお、infusion reaction の予想発現割合は100%であることから、発現割合の95%信頼区間や予測例数の推定は不能であった。
 本調査の登録期間を5年間とすることで50例が登録可能と考える。

| 有害事象 | 発現割合 | 95% 信頼区間 |
|------|-------|---------------|
| 感染症 | 75.9% | 64.00 - 87.72 |
| 血液毒性 | 58.6% | 44.97 - 72.27 |
| 出血 | 58.6% | 44.97 - 72.27 |
| 心臓障害 | 41.4% | 27.73 - 55.03 |

観察期間：

各症例の観察期間は、本剤の投与開始から造血幹細胞移植後 60 日までとする。

有効性の観察期間として造血幹細胞移植後 60 日までとする。

有効性の観察期間について、2つの国内第 I / II 相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）において、移植後 60 日までの有効性を評価していることから、本調査においても同様に設定した。

安全性の観察期間について、移植前処置関連毒性以外の安全性情報についても広く情報収集することを踏まえ、投与開始から、有効性の観察期間と合わせて移植後 60 日までと設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
- ・ 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・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書（RMP）の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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、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<慢性リンパ性白血病> | |
| | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。 |

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： 添付文書及び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 | |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞ | |
| | <p>【安全性検討事項】 Infusion reaction、感染症、血液毒性、自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症、出血、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスの再活性化、心臓障害、免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）、進行性多巣性白質脳症、頭頸部動脈解離</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報（患者選択における注意点、投与方法・用量調節における注意点、治療前から治療終了後までの注意すべき事項、安全性検討事項の発現状況や早期検出と適切な診断・治療のための情報）を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">● 納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。● 医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <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】 市販直後調査期間中は1ヵ月毎に、それ以降は安全性定期報告のデータロック時あるいは製造販売後調査が得られた各時点において、安全性検討事項の発現件数・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や新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、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、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 of 医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|---|--|------|--|
| 自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、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＜慢性リンパ性白血病＞ | 該当せず | <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査終了時 | 終了 | 作成済み（平成 27 年 8 月提出） |
| 使用成績調査＜慢性リンパ性白血病＞ | 節目となる症例数：100 例（登録のみ） ／目標症例数：216 例（または登録期間終了時までに登録された全症例） | <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 節目となる症例数に到達した以降の直近の安全性定期報告時／調査開始 4 年を経過した直近の安全性定期報告時（中間解析の実施） 調査終了時 | 実施中 | 中間解析は中間解析対象期間後 6 ヶ月を予定 調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定 |
| 使用成績調査＜同種造血幹細胞移植の前治療＞ | 50 例 | <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 調査終了時 | 実施中 | 最終報告書作成時（2027 年 3 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 |
|-------------------|--|--|------|--|
| 使用成績調査＜慢性リンパ性白血病＞ | 節目となる症例数：100例 (登録のみ) ／目標症例数：216例（または登録期間終了時まで登録された全症例） | <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 節目となる症例数に到達した以降の直近の安全性定期報告時／調査開始4年を経過した直近の安全性定期報告時（中間解析の実施） 調査終了時 | 実施中 | 中間解析は中間解析対象期間後6ヵ月を予定 調査終了時の最終報告は再審査申請時を予定 |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|---|----------------------|------|
| 添付文書に記載し、使用上の注意改訂による注意喚起は継続して施行する。 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起を行う。 | | |
| 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 ＜慢性リンパ性白血病＞ | 販売開始6ヵ月後 | 終了 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞の作成、配布 | 安全性定期報告提出時 再審査申請時 | 実施中 |