

タズベリク錠200mg
に係る医薬品リスク管理計画書

エーザイ株式会社

タズベリク錠 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	タズベリク錠200mg	有効成分	タゼメトスタット臭化水素酸塩
製造販売業者	エーザイ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年4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】
骨髄抑制	二次性悪性腫瘍	肝機能障害患者での使用
感染症	光線過敏症	CYP3A 阻害剤との薬物相互作用
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 (全例調査)
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, 配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：エーザイ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年6月23日	薬効分類	874291
再審査期間	8年(2021年6月23日～2029年6月22日)	承認番号	30300AMX00278000
国際誕生日	2020年1月23日		
販売名	タズベリク錠 200 mg		
有効成分	タゼメトスタット臭化水素酸塩		
含量及び剤形	1錠中にタゼメトスタット臭化水素酸塩 228.3 mg (タゼメトスタットとして 200 mg) を含有する赤色のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはタゼメトスタットとして1回 800 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	再発又は難治性の <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)		
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			

変更の履歴

前回提出日：

2022年11月21日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」において「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫における製造販売後臨床試験」を削除
2. 「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」において「再発又は難治性の *EZH2* 遺伝子変異を有する濾胞性リンパ腫における製造販売後臨床試験」を削除

変更理由：

- 1.及び 2. 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について，通知に基づく削除

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： 国内第Ⅱ相試験（206 試験）及び外国臨床試験（101 試験第Ⅱ相パート）の濾胞性リンパ腫患者群において、血小板減少，好中球減少，貧血，リンパ球減少等の骨髄抑制関連事象は有害事象として 26.7%（31 例/116 例）で報告されている。 また，Grade 3 以上は 10.3%（12 例/116 例），重篤な有害事象は 2.6%（3 例/116 例）であり，本剤投与による重篤な事象発現の可能性が否定できないため。</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】 ・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（全例調査） 【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，骨髄抑制関連事象の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また，骨髄抑制関連事象を発現する患者背景因子について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・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」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 （1）医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 【選択理由】 臨床試験における骨髄抑制関連事象の発現状況，その対処法に関する情報及び定期的な血液学的検査実施の重要性等を医療関係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し安全性を確保するため。</p>
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅱ相試験（206 試験）及び外国臨床試験（101 試験第Ⅱ相パート）の濾胞性リンパ腫患者群において，敗血症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，異型肺炎，肺炎，肺感染等の感染症関連事象は有害事象として 61.2%（71 例/116 例）で報告されている。 また，Grade 3 以上は 6.0%（7 例/116 例），重篤な有害事象は 6.0%（7 例/116 例）であり，本剤投与による重篤な事象発現の可能性が否定できないため。</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】 ・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（全例調査） 【選択理由】 製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，感染症の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。また，感染症を発現する患者背景因子について検討するため。</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添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布

【選択理由】

臨床試験における感染症の発現状況等を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し，適正使用を推進することで，安全性を確保するため。

重要な潜在的リスク

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

国内第Ⅱ相試験（206 試験）及び外国臨床試験（101 試験第Ⅱ相パート）の濾胞性リンパ腫患者群において，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍関連事象は有害事象として 6.9%（8 例/116 例）で報告されている。

本試験におけるこれらの症例では，化学療法等の前治療の影響や患者背景等その他の影響は否定できないもののラットを用いたタゼメトスタットでの毒性試験で T-LBL が観察されたことや，構造的に異なるタゼメトスタットと同様の薬理作用を有する 2 種類の化合物（EPZ-10961 及び EPZ011989）を用いてラットでの 13 週間反復投与毒性試験を実施した結果，タゼメトスタットでの試験と同様，T-LBL の発生がみられたことから，EZH2 阻害と T-LBL の発生には関連があるものと考えられ，詳細な発生メカニズムの特定には至らないが，本薬投与と二次性悪性腫瘍の関連性は否定できない。また，小児の再発又は難治性の INI1 陰性腫瘍又は滑膜肉腫の患者を対象とした海外 102 試験において，有害事象として T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫が報告されているため。

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。
 - (1) 特定使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

製造販売後に本剤が投与される症例を対象に，二次性悪性腫瘍の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。

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「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 - (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布

【選択理由】

臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現に関する情報等を医療関係者に対し確実に情

報提供し、適正使用を推進することで、安全性を確保するため。	
光線過敏症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>BALB/c マウスの 3T3 細胞におけるニュートラルレッド色素取り込みを指標とした光毒性試験において光毒性のポテンシャルを有することが示された。また、¹⁴C 標識体タゼメトスタットを用いたラットにおける動物実験にて、本剤がメラニンに対して親和性を有することが示唆されており、マウス、ラット、サルを用いた動物実験では薬力学的作用として皮膚への分布が認められているため。</p> <p>なお、外国臨床試験（101 試験第Ⅱ相パート）の濾胞性リンパ腫患者群において、有害事象として光線過敏症反応が 0.9%（1 例/116 例）で報告されている。同試験では Grade 3 以上及び重篤な光線過敏症は認められておらず、また、国内第Ⅱ相試験（206 試験）において、光線過敏症は認められていないが、これらの試験において、本剤投与中は日光への長期的な暴露を控える対策（日焼け止め、サングラス、日の当たらない服装を着用するなど）を行うことを指導していた。</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"> • 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"> (1) 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に本剤が投与される症例を対象に、光線過敏症の発現状況を詳細に把握し安全対策に活用するため。</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「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における光線過敏症に関する情報等を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用を推進することで、安全性を確保するため。</p>

重要な不足情報	
肝機能障害患者での使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないが、PPK 解析の結果を踏まえるとアルブミンが低下した患者において曝露量が増加する傾向が認められているため。また、中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象に PK を検討する臨床薬理試験が計画されているため。</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 <p>【選択理由】 通常的安全性監視活動を介して情報を収集することで、製造販売後における中等度以上の肝機能障害患者での使用における副作用の発現状況を把握するため。なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象に PK を検討する臨床薬理試験が計画されているため、追加の医薬品安全性監視活動は設定していない。</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「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し中等度以上の肝機能障害患者への投与に関する情報提供を確実にを行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>CYP3A 阻害剤との薬物相互作用</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量の増加が認められているが、強力な CYP3A 阻害剤併用時の本薬の曝露量に関する情報は得られていないため。また、強力な CYP3A 阻害剤併用時の PK を検討する臨床薬理試験が計画されているため。</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 <p>【選択理由】 通常的安全性監視活動を介して情報を収集することで、本剤による製造販売後における CYP3A 阻害剤との薬物相互作用における副作用の発現状況を把握するため。なお、強力な CYP3A 阻害剤併用時の PK を検討する臨床薬理試験が計画されているため、追加の医薬品安全性監視活動は設定していない。</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「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し CYP3A 阻害剤併用に関する情報提供を確実にを行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

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 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，二次悪性腫瘍及び光線過敏症</p> <p>【目的】 本調査は，国内臨床試験の症例数が限られていることから，再発又は難治性の <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者に対する本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。</p> <p>(1)副作用の発現状況 (2)骨髄抑制，感染症，二次悪性腫瘍及び光線過敏症の発現状況 (3)骨髄抑制及び感染症の発現に影響を与えられとされる要因</p> <p>【実施計画】 調査期間：本剤の販売開始日から 2028 年 3 月（6 年 7 ヶ月） 登録期間：本剤の販売開始日から 2026 年 9 月（5 年 1 ヶ月） 予定症例数：再発又は難治性の <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者 145 例 観察期間：1 例あたりの観察期間について，1 年間（52 週）とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 予定症例数の設定根拠： 外国臨床試験（101 試験第 II 相パート）の <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者群にて確認された骨髄抑制，感染症，二次悪性腫瘍及び光線過敏症のうち最も発現頻度が低い有害事象（2.2%）を少なくとも 1 例で観察できる確率を 95%にするために必要な症例数から，安全性解析対象症例として 135 例を収集する。また，前述の試験の同対象患者群で，骨髄抑制及び感染症の発現率はそれぞれ 13.3%及び 60.0%であったことから，本調査で安全性解析症例数として設定した 135 例の場合，真の発現率が 13.0%及び 60.0%の有害事象を 90%以上の確率でそれぞれ 13 例以上及び 74 例以上観察でき，これら例数で発現に影響を与えられとされる要因を検討することは可能であると考えた。以上より，脱落例を考慮し，調査予定症例数を 145 例と設定した。</p> <p>観察期間の設定根拠： 安全性検討事項に設定した有害事象は，外国臨床試験（101 試験第 II 相パート）の <i>EZH2</i> 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者群において，本剤投与開始から 1 年以内に発現していたことから，本調査の観察期間を 1 年間と設定することで，安全性検討事項に設定した事象の発現状況を把握できると考えた。</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：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終報告書作成時：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

	<p>報告書を作成・提出する。</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

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（適正使用ガイド）の作成，配布	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，二次性悪性腫瘍，光線過敏症</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</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。・企業ホームページに掲載する。・機構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のある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，または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，配布方法等の見直し，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>節目となる予定の時期：安全性定期報告時，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

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，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	該当せず	販売開始後6ヵ月	終了	作成済み（2022年4月提出）
特定使用成績調査（全例調査）	145例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	販売開始時より実施中	最終報告書作成時（2029年8月予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布	安全性定期報告時 再審査申請時	販売開始時より実施中