

**トレアキシン点滴静注用25mg
トレアキシン点滴静注用100mg
トレアキシン点滴静注液100mg/4mL
に係る医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はシンバイオ製薬株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

シンバイオ製薬株式会社

トレアキシ点滴静注用 25mg
トレアキシ点滴静注用 100mg
トレアキシ点滴静注液 100mg/4mL
に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	トレアキシ点滴静注用25mg トレアキシ点滴静注用100mg	有効成分	ベンダムスチン塩酸塩
	トレアキシ点滴静注液100mg/4mL		ベンダムスチン塩酸塩水和物
製造販売業者	シンバイオ製薬株式会社	薬効分類	874219
提出年月		令和4年3月	

1. 1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
骨髄抑制	5	二次性悪性腫瘍	11	なし	12
感染症	7				
中毒性表皮壊死融解症、 皮膚粘膜眼症候群	8				
腫瘍崩壊症候群	8				
ショック、アナフィラキシー	9				
間質性肺疾患	10				
1. 2. 有効性に関する検討事項					
なし	12頁				

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	13
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における 重症感染症発現状況に関する調査)	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	15

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	15
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 及び配布	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年3月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門三丁目2番2号

虎ノ門30森ビル

氏名：シンバイオ製薬株式会社

代表取締役社長 吉田 文紀

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	(1) 2016年9月28日 (2) 2010年10月27日 (3) 2020年9月18日	薬効分類	874219
再審査期間	①-1 及び②-1：①-2 及び②-2 の残余期間（2020年10月26 日まで） ①-2 及び②-2：10年 ③：該当しない ④：10年〔(3)の製剤における 用法変更に伴う再審査期間 は、残余期間（2026年8月 25日）〕 ⑤：①-2 及び②-2 の残余期間 （2020年10月26日まで）	承認番号	(1)22800AMX0070000 0 (2)22200AMX0096400 0 (3)30200AMX0092700 0
国際誕生日	2010年7月7日		
販売名	(1)トレアキシ点滴静注用 25 mg (2)トレアキシ点滴静注用 100mg (3)トレアキシ点滴静注液 100 mg/4 mL		
有効成分	(1)及び(2) ベンダムスチン塩酸塩 (3) ベンダムスチン塩酸塩水和物		
含量及び剤型	(1) 1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg 含有の凍結乾燥注射剤 (2) 1 バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有の凍結乾燥注射剤 (3) 1 バイアル 4mL 中ベンダムスチン塩酸塩水和物 104.6 mg（ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg）含有の注射剤		
用法及び用量	① 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 1 抗 CD20 抗体併用の場合 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m ² （体表面積）を 1 日 1 回 10 分*又は 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 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。 2 単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る） 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m ² （体表面		

	積)を1日1回 <u>10分*又は1時間</u>かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを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。 ② マントル細胞リンパ腫 1 未治療の場合 リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2（体表面積）を1日1回 <u>10分*又は1時間</u>かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを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。 2 再発又は難治性の場合 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2（体表面積）を1日1回 <u>10分*又は1時間</u>かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを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。 ③ 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 1 リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2（体表面積）を1日1回 <u>10分*又は1時間</u>かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2 リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2（体表面積）を1日1回 <u>10分*又は1時間</u>かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ④ 慢性リンパ性白血病 通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m^2（体表面積）を1日1回 <u>10分*又は1時間</u>かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを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。 ⑤ 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。 <u>*：1日1回10分投与は、トレアキシシン点滴静注液 100 mg/4mL のみ</u>
効能又は効果	1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 2. 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 3. 慢性リンパ性白血病 4. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
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	1) 2016 年 8 月 26 日に慢性リンパ性白血病に係る承認事項一部変更承認を取得した。 2) 2016 年 9 月 28 日に本剤の 25mg 製剤について剤型追加の承認を取得した。 3) 2016 年 12 月 19 日に未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に係る承認事項一部変更承認を取得した。 4) 2018 年 7 月 2 日に低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に係る用法及び用量の変更の承認事項一部変更承認を取得した。 5) 2019 年 3 月 26 日に腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置に係る承認事項一部変更承認を取得した。 6) 2020 年 9 月 18 日にトレアキシシン点滴静注液 100 mg/4 mL の剤型追加に係る承認を取得した。 7) 2021 年 3 月 23 日に再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に係る承認事項一部変更承認を取得した。 8) 2021 年 4 月 28 日にトレアキシシン点滴静注液 100 mg/4 mL において再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に係る承認事項一部変更承認を取得した。 9) <u>2022 年 2 月 25 日にトレアキシシン点滴静注液 100mg/4mL において用法及び用量に係る承認事項一部変更承認を取得した。</u>
--------	---

変更の履歴
前回提出日 2022 年 2 月 7 日
変更内容の概要： 1) 「品目の概要」 ・「用法及び用量」の①～④にトレアキシン点滴静注液 100mg/4mL として 1 日 1 回 10 分投与を追記 ・「再審査期間」の④に残余期間である旨を追記 2) 「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」 【節目となる予定の時期及びその根拠】に記載している最終報告書作成時期を修正
変更理由： 1) <u>トレアキシン点滴静注液 100 mg/4 mL の用法及び用量に係る承認事項一部変更承認を取得し、再審査期間が慢性リンパ性白血病の再審査期間の残余期間とされたため、「再審査期間」、並びに「用法及び用量」の項に 1 日 1 回 10 分投与を追記した。</u> 2) <u>誤記修正のため。</u>

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	重要な特定されたリスクとした理由： 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫（以下、「r/r-NHL/MCL」という）を対象として実施した国内第Ⅰ相臨床試験（以下、「2006001 試験」）及び国内第Ⅱ相臨床試験（以下、「2007002 試験」）並びに慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」という）を対象として実施した国内第Ⅱ相臨床試験（以下、「2012003 試験」）を併合した 88 例において、リンパ球減少 97.7% (86/88 例)、白血球減少 96.6% (85/88 例)、好中球減少 88.6% (78/88 例)、血小板減少 78.4% (69/88 例)、CD4 リンパ球減少 72.7% (64/88 例)、ヘモグロビン減少 63.6% (56/88 例)、赤血球減少 63.6% (56/88 例)等が発現した。 CLL 患者を対象として実施した国外第Ⅲ相臨床試験（以下、「02CLLIII 試験」）（本薬投与群）において、好中球減少症 27.3% (44/161 例)、血小板減少症 24.2% (39/161 例)、白血球減少症 17.4% (28/161 例)、リンパ球減少症 6.2% (10/161 例)、汎血球減少症 0.6% (1/161 例)等が発現した。 未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫（以下、「1st-line-NHL/MCL」という）を対象として実施した国内第Ⅱ相臨床試験（以下、「2011002 試験」）において、白血球数減少 100.0% (69/69 例)、リンパ球数減少 97.1% (67/69 例)、好中球数減少 92.8% (64/69 例)、CD4 リンパ球数減少 92.8% (64/69 例)、血小板数減少 55.1% (38/69 例)、赤血球数減少 13.0% (9/69 例)、発熱性好中球減少症 5.8% (4/69 例)、単球数減少及び好中球百分率減少 各 1.4% (1/69 例)が発現した。また、進行期の 1st-line-NHL/MCL 患者を対象としたリツキシマブ併用の本薬投与群と対照治療群を比較した国外第Ⅲ相臨床試験（以下、「3064 試験」）（本薬投与群）及び進行期の 1st-line-NHL/MCL 患者を対象としてリツキシマブ併用の本薬投与群と対照治療群を比較した多施設共同無作為化国外第Ⅲ相臨床試験（以下、「2003 試験」）（本薬投与群）の両試験を併合した 488 例において、白血球数減少 45.9% (224/488 例)、顆粒球数減少 29.7% (145/488 例)、ヘモグロビン減少 20.9% (102/488 例)、血小板数減少 15.4% (75/488 例)、好中球減少症 15.0% (73/488 例)等が発現した。 未治療の CD20 陽性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「CD20(+)-NHL」という）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（以下、「GALLIUM 試験」）において、本薬とオビヌツズマブとの併用では好中球減少症 27.8% (115/413 例)、血小板減少症 9.4% (39/413 例)、白血球減少症 4.8% (20/413 例)、発熱性好中球減少症 1.9% (8/413 例)等が発現した。一方、本薬とリツキシマブとの併用では好中球減少症 27.1% (109/402 例)、血小板減少症 7.5% (30/402 例)、白血球減少症 6.0% (24/402 例)、発熱性好中球減少症 2.7% (11/402 例)、リンパ球減少症 1.0% (4/402 例)等が発現した。また、リツキシマブ抵抗性の CD20(+)-NHL 患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（以下、「GADOLIN 試験」）において、本薬とオビヌツズマブとの併用では好中球減少症 28.4% (58/204 例)、血小板減少症 12.7% (26/204 例)、発熱性好中球減少症 3.4% (7/204 例)、白血球減少症 0.5% (1/204 例)等が発現した。一方、本薬単独投与では好中球減少症 27.6% (56/203 例)、血小板減少症 21.7% (44/203 例)、発熱性好中球減少症 3.4% (7/203 例)、白血球減少症 1.0% (2/203 例)等が発現した。

r/r-NHL/MCL 患者を対象として実施した特定使用成績調査（以下、「r/r-NHL/MCL 全例調査」）において、リンパ球数減少 71.9% (419/583 例)、白血球数減少 57.5% (335/583 例)、好中球数減少 55.6% (324/583 例)、血小板数減少 40.1% (234/583 例)、赤血球数減少 2.7% (16/583 例)、汎血球減少症 1.7% (10/583 例)、CD4 リンパ球減少 0.3% (2/583 例)等、骨髄抑制が高頻度に発現した。 また、骨髄抑制により本薬の投与中止、減量等の処置を要する症例が報告されたため。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本薬の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き骨髄抑制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、以下を実施する。 - 添付文書の「1.警告」、「7.用法及び用量に関連する注意」、「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」及び「11.1 重大な副作用」の項に、投与期間中及び骨髄抑制発現時の注意について記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドに初期症状を記載し、患者に対し注意喚起を行う。 ・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）の作成及び配布（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「i-NHL」という）及び MCL、CLL） 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における骨髄抑制の発現状況に関する情報提供、並びに臨床試験において実施された観察・検査のスケジュールの例、具体的な処置内容について情報提供に努めると共に、適正使用を推進するため。また、患者に対し注意喚起を行うため。

感染症
重要な特定されたリスクとした理由： CLL 患者を対象として実施した 2012003 試験及び 02CLLIII 試験（本薬投与群）の両試験を併合した 171 例において、有害事象としての感染症の発現症例率は 31.6% (54/171 例)（重症感染症の発現症例率は 7.0% (12/171 例)）であった。r/r-NHL/MCL 患者を対象として実施した 2006001 試験及び 2007002 試験を併合した 78 例において、有害事象としての感染症の発現症例率は 33.3% (26/78 例)（重症感染症の発現症例率は 7.7% (6/78 例)）であった。 2011002 試験において、感染症の発現症例率は 43.5% (30/69 例)（重症感染症の発現症例率は 7.2% (5/69 例)）であった。3064 試験（本薬投与群）及び 2003 試験（本薬投与群）を併合した 488 例においては、感染症の発現症例率は 27.3% (133/488 例)（重症感染症の発現症例率は 7.4% (36/488 例)）であった。 GALLIUM 試験において、本薬とオビヌツズマブとの併用における感染症の発現症例率は 21.8% (90/413 例)（重症感染症の発現症例率は 6.5% (27/413 例)）であった。一方、本薬とリツキシマブとの併用における感染症の発現症例率は 18.4% (74/402 例)（重症感染症の発現症例率は 6.2% (25/402 例)）であった。また、GADOLIN 試験において、本薬とオビヌツズマブとの併用における感染症の発現症例率は 27.0% (55/204 例)（重症感染症の発現症例率は 9.3% (19/204 例)）であった。一方、本薬単独投与における感染症の発現症例率は 31.0% (63/203 例)（重症感染症の発現症例率は 13.8% (28/203 例)）であった。 r/r-NHL/MCL 全例調査において、発熱性好中球減少症 8.2% (48/583 例)、肺炎 1.7% (10/583 例)、帯状疱疹 1.5% (9/583 例)、サイトメガロウイルス感染 1.5% (9/583 例)、敗血症 1.4% (8/583 例)等、重度の感染症が発現した。
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 - 使用成績調査（慢性リンパ性白血病における重症感染症発現状況に関する調査） 【選択理由】 重症感染症を重点調査項目に設定し、使用実態下における発現状況を使用成績調査にて収集・評価する。
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、以下を実施する。 添付文書の「1.警告」、「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」及び「11.1 重大な副作用」の項に、投与期間中及び重症感染症発現時の注意について記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドに初期症状を記載し、患者に対し注意喚起を行う。 ・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）の作成及び配布（i-NHL 及び MCL、CLL） 【選択理由】

	臨床試験及び製造販売後における感染症の発現状況に関する情報提供、並びに臨床試験において実施された観察・検査のスケジュールの例、具体的な処置内容について情報提供に努めると共に、適正使用を推進するため。また、患者に対し注意喚起を行うため。
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の全ての臨床試験及び r/r-NHL/MCL 全例調査においては発現していないが、自発報告において、中毒性表皮壊死融解症が 5 件及び皮膚粘膜眼症候群が 6 件集積されている（2016 年 11 月 30 日時点）。 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】 本薬の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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、以下を実施する。 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に、投与期間中の観察、及び重篤な皮膚症状の発現時の注意について記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドに初期症状を記載し、患者に対し注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、確実に情報提供を行い中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群の発現リスクに関する理解を促すため。また、患者に対し注意喚起を行うため。
腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 2006001 試験、2007002 試験及び 2012003 試験では腫瘍崩壊症候群は発現していないが、02CLLIII 試験（本薬投与群）において 1.2% (2/161 例)、2011002 試験において 4.3% (3/69 例)、3064 試験（本薬投与群）及び 2003 試験（本薬投与群）を併合した 488 例において 0.2% (1/488 例)、r/r-NHL/MCL 全例調査において 1.4% (8/583 例)発現した。 また、GALLIUM 試験では、本薬とオビヌツズマブとの併用において 0.5% (2/413 例)、本薬とリツキシマブとの併用において 0.2% (1/402 例)発現した。一方、GADOLIN 試験では、本薬とオビヌツズマブとの併用において 0.5% (1/204 例)、本薬単独投与において 0.5% (1/203 例)発現した。 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 【選択理由】 本薬の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き腫瘍崩壊症候群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、以下を実施する。 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に、投与期間中の観察、及び腫瘍崩壊症候群の発現時の注意について記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドに初期症状を記載し、患者に対し注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、確実に情報提供を行い腫瘍崩壊症候群の発現リスクに関する理解を促すため。また、患者に対し注意喚起を行うため。
ショック、アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： GALLIUM 試験における本薬とオビヌツズマブとの併用例でアナフィラキシーショックが 0.2% (1/413 例)発現したが、それ以外の国内外の全ての臨床試験及び r/r-NHL/MCL 全例調査においては発現していない。この他に、自発報告において、アナフィラキシーショックが 5 件集積されている（2016 年 11 月 30 日時点）。
	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】 本薬の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、引き続きショック、アナフィラキシー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、以下を実施する。 添付文書の「2.禁忌」及び「11.1 重大な副作用」の項に、ショック、アナフィラキシーの発現時の注意について記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドに初期症状を記載し、患者に対し注意喚起を行う。 ・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）の作成及び配布（i-NHL 及び MCL、CLL） 【選択理由】 ショック、アナフィラキシーの発現状況及び具体的な処置内容について情報提供に努めると共に、適正使用を推進するため。また、患者に対し注意喚起を行うため。

間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： 02CLLIII 試験（本薬投与群）、2011002 試験、3064 試験（本薬投与群）、2003 試験（本薬投与群）、GALLIUM 試験（本薬とオビヌツズマブ又はリツキシマブ併用例）及び GADOLIN 試験においては、間質性肺疾患は発現していないが、2006001 試験、2007002 試験及び 2012003 試験を併合した 88 例において 1.1% (1/88 例)、r/r-NHL/MCL 全例調査において 0.34% (2/583 例)発現した。 この他に、自発報告において 11 件集積されている（2016 年 11 月 30 日時点）。
	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】 本薬の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き間質性肺疾患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、以下を実施する。 添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に、間質性肺疾患の発現時の注意について記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドに初期症状を記載し、患者に対し注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し、確実に情報提供を行い間質性肺疾患の発現リスクに関する理解を促すため。また、患者に対し注意喚起を行うため。

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： 2012003 試験において胃腺癌が 1.1% (1/88 例)及び 02CLLIII 試験（本薬投与群）において皮膚転移が 0.6% (1/161 例)発現した。 また、r/r-NHL/MCL 全例調査において、急性リンパ性白血病、結腸腺癌、基底細胞癌、消化管のカルチノイド腫瘍、胃癌、ホジキン病、脾癌、皮膚有棘細胞癌、肝細胞癌が各 0.2% (1/583 例)発現した。 しかし、これらの症例には、二次性悪性腫瘍の発現リスクが上昇する可能性がある細胞傷害性抗癌剤を使用している症例が含まれており、患者背景等その他のリスク要因も考えられた。 なお、3064 試験（本薬投与群）においてケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌が各 0.5% (1/221 例) 発現した。2011002 試験及び 2003 試験（本薬投与群）においては、観察期間内の二次性悪性腫瘍の発現は認められなかったが、観察期間外に 2011002 試験においては乳癌が 1.4% (1/69 例)、2003 試験（本薬投与群）においてはリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫が各 1.1% (3/267 例)、悪性新生物及び直腸癌が 0.4% (1/267 例)発現した。また、3064 試験（対照群）においては、二次性悪性腫瘍の発現は認められなかったが、2003 試験（対照群）においては、リンパ腫が 1.2% (3/252 例)、悪性新生物が 0.8% (2/252 例)、咽頭癌、肺の悪性新生物、乳癌、非ホジキンリンパ腫が各 0.4% (1/252 例)発現した。 GALLIUM 試験において、本薬とオビヌツズマブとの併用ではT細胞性リンパ腫、ホジキン病、急性骨髄性白血病、乳癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌が各 0.2% (1/413 例)発現した。一方、本薬とリツキシマブとの併用では基底細胞癌が 0.5% (2/402 例) 発現した。また、GADOLIN 試験において、本薬とオビヌツズマブとの併用では急性骨髄性白血病、基底細胞癌、膀胱癌が各 0.5% (1/204 例)発現した。一方、本薬単独投与では急性骨髄性白血病、白血病、平滑筋肉腫、扁平上皮癌が各 0.5% (1/203 例)発現した。
	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 【選択理由】 本薬の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き二次性悪性腫瘍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、以下を実施する。 - 添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起を行う。 ・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）の作成及び配布（i-NHL 及び MCL、CLL） 【選択理由】 国内外の臨床試験等における二次性悪性腫瘍の発現状況について情報提供を行い、注

	意喚起を行うため。
--	-----------

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

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： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告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	
使用成績調査（慢性リンパ性白血病における重症感染症発現状況に関する調査）	
	【安全性検討事項】 感染症 【調査の目的】 本調査は、使用実態下において CLL に対して、トレアキシン®を使用した患者における重症感染症発現状況の把握を目的として実施する。 【実施計画】 1. 重点調査項目 重症感染症の発現状況 2. 調査を予定する症例数 45 例 3. 調査の方法 中央登録方式 4. 調査の実施予定期間 調査期間 2016 年 11 月～2023 年 3 月（6 年 5 カ月） 登録期間 2016 年 11 月～2022 年 6 月（5 年 8 カ月） 5. 観察期間 1 症例あたりの観察期間は、6 サイクルまでとし、最終投与サイクルについては、転院等の特別な理由がない限り最終投与サイクルの投与開始日（Day1）から Day28 まで観察する。 【実施計画の根拠】 -重点調査項目の設定根拠 本薬投与により骨髓機能が抑制され、易感染状態になることから、感染症の増悪、発現、再発等が起こることがある。また、感染症を発現した場合、重症化する可能性が考えられる。 2012003 試験及び 02CLLIII 試験（本薬投与群）の両試験を併合した 171 例において、有害事象として重症感染症は 12 例に認められ、発現症例率は 7.0%(12 例/171 例)であった。このことから、重症感染症を重点調査項目として、使用実態下における発現状況を使用成績調査にて収集・評価することとした。 -症例数設定根拠 2012003 試験及び 02CLLIII 試験（本薬投与群）における重症感染症の発現率（7.0%）に基づき、当該事象が、95%の確率で少なくとも 1 例以上検出可能な症例数である 42 例を満たす例数として設定した。

	-観察期間設定根拠 重点調査項目である重症感染症の 2012003 試験（最大 6 サイクル）及び 02CLLIII 試験（本薬投与群）における発現は、171 例中 12 例（7.0%）に認められており、全ての症例で第 1 サイクル Day1 から 168 日（24 週）以内に発現していた。このことから、観察期間を最大 6 サイクルに設定することにより、本薬投与後に発現する重症感染症を概ね把握できると考え設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性について包括的な検討を行うため、安全性定期報告にて調査の進捗状況の報告及びその時点での安全性評価を行う。 最終報告書の作成は、全データ固定後の安全性定期報告書作成時（<u>2023</u> 年 10 月）を予定している。 【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】 調査終了時：調査結果に基づき、本薬の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、使用上の注意改訂等の措置を行う。また、必要に応じ追加の調査・試験の実施を検討する。
--	---

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： 医療従事者に対する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）の作成及び配布（i-NHL 及び MCL、CLL）	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制、感染症、ショック、アナフィラキシー、二次性悪性腫瘍 【目的】 本薬の包括的な安全性情報、上記の安全性検討事項に関する副作用発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。 【具体的な方法】 ・納入に先立ち、MR が情報の提供・説明を行い、適正使用を依頼する。 ・企業ホームページ掲載による情報提供。 【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】 安全性定期報告書作成の各報告時期及び再審査申請時において、安全性検討事項に記載した副作用の集積情報を評価し、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、あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、資材の改訂及び配布方法の変更、追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

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、外国措置報告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				
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
使用成績調査（慢性リンパ性白血病における重症感染症発現状況に関する調査）	45例	安全性定期報告書提出時	実施中	最終報告書：全データ固定後の安全性定期報告書作成時（2023年10月）

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		
医療従事者に対する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
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布（i-NHL及びMCL、CLL）	安全性定期報告書提出時、再審査申請時	実施中 ^注

注：r/r-NHL/MCLにおいては、医薬品リスク管理計画策定以前より開始。