エプキンリ皮下注4mg、48mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ジェンマブ株式会社

（別紙様式 2）

エプキンリ皮下注 4mg、48mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	エプキンリ皮下注4mg、48mg	有効成分	エプコリタマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	ジェンマブ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和7年6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】
サイトカイン放出症候群	なし	なし
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群		
感染症		
腫瘍崩壊症候群		
血球減少		
進行性多巣性白質脳症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
一般使用成績調査（全例調査）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓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
患者向け資材（エプキンリ連絡カード）の作成、配布
使用条件の設定

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ジェンマブ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年9月25日	薬効分類	87429
再審査期間	8年	承認番号	① 30500AMX00259000 ② 30500AMX00260000
国際誕生日	2023年5月19日		
販売名	① エプキンリ皮下注4mg ② エプキンリ皮下注48mg		
有効成分	エプコリタマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	① 1バイアル（0.8 mL）中、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として4 mgを含有する皮下注製剤 ② 1バイアル（0.8 mL）中、エプコリタマブ（遺伝子組換え）として48 mgを含有する皮下注製剤		
用法及び用量	〈再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫／高悪性度B細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉 ・2ステップ漸増 通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16 mg、8日目に1回0.8 mg、15日目及び22日目に1回48 mgを皮下投与する。その後は1回48 mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。 〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉 ・3ステップ漸増 通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16 mg、8日目に1回0.8 mg、15日目に1回3 mg、22日目に1回48 mgを皮下投与する。その後は1回48 mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4から9サイクル目には1、15日目、10サイクル目以降は1日目に皮下投与する。		
効能又は効果	以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 高悪性度B細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫		
承認条件	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. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候		

	群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫)、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B)〉 3. 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	2025 年 2 月 20 日に〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A)〉の用法及び用量の追加に係る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 7 年 5 月 30 日
変更内容の概要： 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂した。
変更理由： 誤記修正のため。

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
サイトカイン放出症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

・再発性、進行性、又は難治性の B 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）Grade 3B 患者が組み入れられた）及び再発又は難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）の用量拡大パート DLBCL（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）コホートにおけるサイトカイン放出症候群（CRS）の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）						
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート aNHL コホート （157 例）			GCT3013-04 試験 用量拡大パート DLBCL コホート （36 例）		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
CRS	79 (50.3%)	5 (3.2%)	46 (29.3%)	30 (83.3%)	3 (8.3%)	7 (19.4%)

また、GCT3013-01 試験の用量拡大パート iNHL コホートの FL Grade 1～3A 患者、GCT3013-01 試験の最適化パート FL 最適化コホート Arm A 及び GCT3013-04 試験の用量拡大パート FL コホート（FL Grade 1～3A 患者が組み入れられた）における CRS の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）						
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート iNHL コホート [a)] （128 例 [b)]）			GCT3013-04 試験 用量拡大パート FL コホート [a)] （21 例）		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
CRS	85 (66.4%)	2 (1.6%)	54 (42.2%)	19 (90.5%)	1 (4.8%)	5 (23.8%)

例数（%）			
	GCT3013-01 試験 最適化パート FL 最適化コホート Arm A [c)] （86 例）		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
CRS	42 (48.8%)	0	24 (27.9%)

a) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。なお、本剤の FL Grade 1～3A に対して承認された用法及び用量では、15 日目には 1 回 3 mg を皮下投与する。

b) WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく FL1～3A と診断された患者。

c) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回

	0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。 ※GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の各コホートの Grade は、米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス [1)]に基づいて判定した。 ・GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の上記以外のコホート（未承認適応を含む）では、死亡に至った CRS が GCT3013-01 試験で 2 例に認められ、本剤投与との因果関係は否定されなかった。また、本剤投与との因果関係が否定されなかった重篤例が複数報告された。 ・CRS は、キメラ抗原受容体を用いた T 細胞療法や他の T 細胞に作用する薬剤による治療において高い発現頻度で認められ、T 細胞に作用する治療法に共通する副作用（クラスエフェクト）として知られている [2)]。本剤は、標的となる T 細胞上の CD3 及び B 細胞又は腫瘍細胞上の CD20 に同時に結合し、T 細胞の活性化及び細胞傷害活性を誘導することで、CD20 を発現している B 細胞を死滅させる作用機序を有していることから、CRS は本剤の作用機序から想定される事象である。 本剤の作用機序から想定される事象であり、臨床試験で死亡例を含む重篤な CRS 発現例が認められたことから、重要な特定されたリスクとして設定した。 1) Lee D. W, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2019；25：625-638. 2) Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2018;6(1):56.
	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。 - 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 承認時の国内臨床試験データは限られており、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を一般使用成績調査（全例調査）において把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。
	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。 - 電子添文の「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」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 - 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 (2) 患者向け資材（エプキンリ連絡カード）の作成、配布 (3) 使用条件の設定 【選択理由】 (1) 医療従事者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すために選択した。

(2) 患者又はその家族に副作用の早期発見、早期受診を促すことで副作用の重篤化を防ぐために選択した。
(3) 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例についてのみ投与されるよう選択した。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

・海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート及び国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートにおける免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）の発現割合は以下の通りであった。

例数（%）						
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート aNHL コホート （157 例）			GCT3013-04 試験 用量拡大パート DLBCL コホート （36 例）		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
ICANS	10 (6.4%)	1 (0.6%) a)	4 (2.5%)	1 (2.8%)	0	1 (2.8%)

a) 死亡に至った事象（Grade 5）であり、本剤投与との因果関係は否定されなかった。

また、GCT3013-01 試験の用量拡大パート iNHL コホートの FL Grade 1～3A 患者、GCT3013-01 試験の最適化パート FL 最適化コホート Arm A 及び GCT3013-04 試験の用量拡大パート FL コホート（FL Grade 1～3A 患者が組み入れられた）における ICANS の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）						
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート iNHL コホート b) （128 例 c)）			GCT3013-04 試験 用量拡大パート FL コホート b) （21 例）		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
ICANS	8 (6.3%)	0	3 (2.3%)	0	0	0

例数（%）			
	GCT3013-01 試験 最適化パート FL 最適化コホート Arm A d) （86 例）		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
ICANS	0	0	0

b) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。なお、本剤の FL Grade 1～3A に対して承認された用法及び用量では、15 日目には 1 回 3 mg を皮下投与する。
c) WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく FL1～3A と診断された患者。
d) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。

	※GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の各コホートの Grade は、ASTCT コンセンサスに基づいて判定した。 ・ICANS の発現機序は明確でないが、キメラ抗原受容体を用いた T 細胞療法や他の T 細胞に作用する薬剤による治療において神経毒性が高い頻度で報告されており、ICANS は T 細胞に作用する治療法のクラスエフェクトとして知られている事象である [1)]。 本剤の作用機序から想定される事象であり、臨床試験で ICANS の重篤例が認められ、死亡に至った例もあったことから、重要な特定されたリスクとして設定した。 1) Salvaris R, Ong J, Gregory GP. Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas. J Pers Med. 2021;11(5).
	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。 - 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 承認時の国内臨床試験データは限られており、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を一般使用成績調査（全例調査）において把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。
	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。 - 電子添文の「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」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 - 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 (2) 患者向け資材（エプキンリ連絡カード）の作成、配布 【選択理由】 (1) 医療従事者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すために選択した。 (2) 患者やその家族に副作用の早期発見、早期受診を促すことで重篤化を防ぐために選択した。
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート及び国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートにおける感染症関連事象（いずれかで 5%以上）の発現割合は以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート aNHL コホート （157 例）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート DLBCL コホート （36 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症関連事象	83 (52.9%)	39 (24.8%) a)	16 (44.4%)	8 (22.2%)
COVID-19	21 (13.4%)	13 (8.3%) b)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
肺炎	12 (7.6%)	5 (3.2%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
尿路感染	10 (6.4%)	0	5 (13.9%)	3 (8.3%)
上気道感染	8 (5.1%)	3 (1.9%)	0	0
敗血症	5 (3.2%)	5 (3.2%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
気管支炎	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
単純ヘルペス	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (5.6%)	0

a) このうち 6 例（3.8%）は死亡に至った事象であり、その内訳は COVID-19 が 3 例、COVID-19 肺炎が 2 例、進行性多巣性白質脳症が 1 例であった。
b) このうち 3 例（1.9%）は死亡に至った事象であった。

また、GCT3013-01 試験の用量拡大パート iNHL コホートの FL Grade 1～3A 患者、GCT3013-01 試験の最適化パート FL 最適化コホート Arm A 及び GCT3013-04 試験の用量拡大パート FL コホート（FL Grade 1～3A 患者が組み入れられた）における感染症関連事象（いずれかで 5%以上）の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート iNHL コホート c) （128 例 d)）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート FL コホート c) （21 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症関連事象	99 (77.3%)	47 (36.7%) e)	12 (57.1%)	6 (28.6%)
COVID-19	40 (31.3%)	15 (11.7%) e)	3 (14.3%)	1 (4.8%)
上気道感染	17 (13.3%)	0	1 (4.8%)	0
尿路感染	13 (10.2%)	5 (3.9%)	0	0
COVID-19 肺炎	11 (8.6%)	9 (7.0%) e)	2 (9.5%)	1 (4.8%)
肺炎	10 (7.8%)	7 (5.5%) e)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
上咽頭炎	9 (7.0%)	0	0	0
副鼻腔炎	7 (5.5%)	2 (1.6%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)
帯状疱疹	6 (4.7%)	1 (0.8%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)
口腔カンジダ症	4 (3.1%)	0	0	0
結膜炎	3 (2.3%)	0	2 (9.5%)	0
ライノウイルス感染	1 (0.8%)	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	2 (9.5%)	1 (4.8%)

例数（%）	
	GCT3013-01 試験 最適化パート FL 最適化コホート Arm A f) （86 例）

	全 Grade	Grade 3 以上
感染症関連事象	48 (55.8%)	15 (17.4%)
COVID-19	16 (18.6%)	4 (4.7%)
上気道感染	4 (4.7%)	0
尿路感染	4 (4.7%)	1 (1.2%)
COVID-19 肺炎	2 (2.3%)	1 (1.2%)
肺炎	4 (4.7%)	1 (1.2%)
上咽頭炎	1 (1.2%)	0
副鼻腔炎	0	0
帯状疱疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)
口腔カンジダ症	5 (5.8%)	0
結膜炎	3 (3.5%)	0
ライノウイルス感染	5 (5.8%)	1 (1.2%)
細菌性肺炎	0	0

c) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。なお、本剤の FL Grade 1～3A に対して承認された用法及び用量では、15 日目には 1 回 3 mg を皮下投与する。

d) WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく FL1～3A と診断された患者。

e) このうち 8 例（6.3%）は死亡に至った事象であり、その内訳は COVID-19 肺炎が 5 例（3.9%）、COVID-19 が 1 例（0.8%）、肺炎が 1 例（0.8%）、シュードモナス性敗血症が 1 例（0.8%）であった。

f) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。

※GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の各コホートの Grade は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events、CTCAE）5.0 版に基づいて判定した。

・感染症は、基礎疾患である悪性腫瘍及びその治療に起因する免疫不全により、B 細胞悪性腫瘍及びその治療における最も一般的な合併症の一つである。また、本剤は B 細胞―T 細胞相互作用、B リンパ球の枯渇及び低γグロブリン血症による免疫調節を引き起こす可能性がある。
・GCT3013-01 及び GCT3013-04 試験では、B 型肝炎ウイルス（HBV）及びサイトメガロウイルス（CMV）に対してスクリーニング・モニタリングとして、抗体検査、PCR 検査が行われた。また予防投与については、医学的に適切な場合に抗菌薬、抗ウイルス薬及び抗真菌薬の予防投与が推奨され、実際に HBV、CMV、ニューモシスチス・イロベチイ、水痘帯状疱疹ウイルスに対する予防投与等が行われた。

本剤の作用機序から想定される事象であり、臨床試験で死亡例を含む Grade 3 以上の感染症の発現例が認められていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

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。

- 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】
承認時の国内臨床試験データは限られており、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を一般使用成績調査（全例調査）において把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

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。
- 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」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。
- 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】
(1) 医療従事者に対して当該事象のリスクに関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すために選択した。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

・海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート及び国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートにおける腫瘍崩壊症候群（TLS）の発現割合は以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート aNHL コホート （157 例）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート DLBCL コホート （36 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
TLS	2 (1.3%)	2 (1.3%) [a)]	0	0

a) CTLS と判断され、本剤投与との因果関係は否定されなかった。

また、GCT3013-01 試験の用量拡大パート iNHL コホートの FL Grade 1～3A 患者、GCT3013-01 試験の最適化パート FL 最適化コホート Arm A 及び GCT3013-04 試験の用量拡大パート FL コホート（FL Grade 1～3A 患者が組み入れられた）における TLS の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート iNHL コホート [b)] （128 例 [c)]）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート FL コホート [b)] （21 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
TLS	0	0	0	0

例数（%）	
	GCT3013-01 試験 最適化パート FL 最適化コホート Arm A [d)]

	（86 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
TLS	1 (1.2%)	0

b) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。なお、本剤の FL Grade 1～3A に対して承認された用法及び用量では、15 日目には 1 回 3 mg を皮下投与する。
c) WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく FL1～3A と診断された患者。
d) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。

※GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の各コホートの Grade は、臨床的腫瘍崩壊症候群（CTLS）と診断された TLS は Cairo-Bishop の基準[1)]、CTLS でない場合は CTCAE 5.0 版に基づいて判定した。

・GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の上記以外のコホート（未承認適応を含む）では、本剤投与との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TLS が、両試験に各 1 例報告された。
・TLS は、非ホジキンリンパ腫を含む造血器悪性腫瘍等の患者において、化学療法などの原因による腫瘍の急速な細胞崩壊のために発現することが知られる。

本剤の作用機序から想定される事象であり、臨床試験で本剤投与との因果関係が否定されない Grade 3 以上の発現例が認められていることから、適切な予防措置を行う必要性があること等を考慮し、重要な特定されたリスクとして設定した。

1) Coiffier B et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 2767-2778.

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。
- 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】
承認時の国内臨床試験データは限られており、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を一般使用成績調査（全例調査）において把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

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。
- 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」、及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。
- 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
(2) 患者向け資材（エプキンリ連絡カード）の作成、配布

【選択理由】
(1) 医療従事者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すために選択した。
(2) 患者やその家族に副作用の早期発見、早期受診を促すことで重篤化を防ぐために選択した

血球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

・海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート及び国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートにおける血球減少関連事象（いずれかで 5%以上）の発現割合は以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート aNHL コホート （157 例）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート DLBCL コホート （36 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少関連事象	69 (43.9%)	52 (33.1%)	26 (72.2%)	24 (66.7%)
好中球減少症	34 (21.7%)	23 (14.6%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
貧血	28 (17.8%)	16 (10.2%)	4 (11.1%)	3 (8.3%)
血小板減少症	21 (13.4%)	9 (5.7%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
好中球数減少	10 (6.4%)	10 (6.4%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)
リンパ球数減少	3 (1.9%)	3 (1.9%)	9 (25.0%)	9 (25.0%)
血小板数減少	3 (1.9%)	2 (1.3%)	8 (22.2%)	5 (13.9%)
白血球数減少	2 (1.3%)	2 (1.3%)	7 (19.4%)	5 (13.9%)

また、GCT3013-01 試験の用量拡大パート iNHL コホートの FL Grade 1～3A 患者、GCT3013-01 試験の最適化パート FL 最適化コホート Arm A 及び GCT3013-04 試験の用量拡大パート FL コホート（FL Grade 1～3A 患者が組み入れられた）における血球減少関連事象（いずれかで 5%以上）の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート iNHL コホート [a)] （128 例 [b)]）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート FL コホート [a)] （21 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少関連事象	60 (46.9%)	48 (37.5%)	10 (47.6%)	8 (38.1%)
好中球減少症	26 (20.3%)	22 (17.2%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
貧血	19 (14.8%)	8 (6.3%)	0	0
好中球数減少	13 (10.2%)	12 (9.4%)	7 (33.3%)	5 (23.8%)
血小板減少症	11 (8.6%)	5 (3.9%)	0	0
リンパ球減少症	9 (7.0%)	8 (6.3%)	0	0
リンパ球数減少	7 (5.5%)	6 (4.7%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)

例数（%）

	GCT3013-01 試験 最適化パート FL 最適化コホート Arm A [c)] （86 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少関連事象	35 (40.7%)	29 (33.7%)
好中球減少症	15 (17.4%)	14 (16.3%)
貧血	10 (11.6%)	2 (2.3%)
好中球数減少	3 (3.5%)	3 (3.5%)
血小板減少症	8 (9.3%)	2 (2.3%)
リンパ球減少症	4 (4.7%)	4 (4.7%)
リンパ球数減少	7 (8.1%)	6 (7.0%)

a) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。なお、本剤の FL Grade 1～3A に対して承認された用法及び用量では、15 日目には 1 回 3 mg を皮下投与する。

b) WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく FL1～3A と診断された患者。

c) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。

※GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の各コホートの Grade は、CTCAE 5.0 版に基づいて判定した。

本剤の臨床試験において Grade 3 以上の血球減少関連事象が発現していることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

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。

- 一般使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

承認時の国内臨床試験データは限られており、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を一般使用成績調査（全例調査）において把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

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。

- 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起し、「7. 用法及び用量に関連する注意」に血小板減少及び好中球減少発現時の休薬基準を設定する。
- 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】
(1) 医療従事者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すために選択した。

進行性多巣性白質脳症

重要な特定されたリスクとした理由：

・海外第 I/II 相試験（GCT3013-01 試験）の用量拡大パート aNHL コホート及び国内第 I/II 相試験（GCT3013-04 試験）の用量拡大パート DLBCL コホートにおける進行性多巣性白質脳症（PML）の発現割合は以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート aNHL コホート （157 例）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート DLBCL コホート （36 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
PML	2 (1.3%)	2 (1.3%) [a)]	0	0

a) このうち 1 例は死亡に至った事象（Grade 5）であった。

また、GCT3013-01 試験の用量拡大パート iNHL コホートの FL Grade 1～3A 患者、GCT3013-01 試験の最適化パート FL 最適化コホート Arm A 及び GCT3013-04 試験の用量拡大パート FL コホート（FL Grade 1～3A 患者が組み入れられた）における PML の発現割合は、以下の通りであった。

例数（%）				
	GCT3013-01 試験 用量拡大パート iNHL コホート [b)] （128 例 [c)]）		GCT3013-04 試験 用量拡大パート FL コホート [b)] （21 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
PML	0	0	2 (9.5%) [d)]	0

例数（%）		
	GCT3013-01 試験 最適化パート FL 最適化コホート Arm A [e.)] （86 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
PML	0	0

b) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。なお、本剤の FL Grade 1～3A に対して承認された用法及び用量では、15 日目には 1 回 3 mg を皮下投与する。
c) WHO 分類第 4 版（2008 年）又は WHO 分類改訂第 4 版（2016 年）に基づく FL1～3A と診断された患者。
d) いずれも本剤投与との因果関係が否定されなかった。死亡に至った PML は認められなかった。
e) 28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与。2 サイクル目以降は投与スケジュールに従い、1 回 48 mg を皮下投与。

※GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験の各コホートの Grade は、CTCAE 5.0 版に基づいて判定した。

	・PML は中枢神経系の日和見ウイルス感染症であり、ほとんどは免疫抑制患者に発生する。 本剤の臨床試験において PML が複数例に発現し、本剤投与との因果関係が否定されない症例も報告されたことから、PML は致死的疾患であることを考慮し、重要な特定されたリスクとして設定した。
	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。 - 一般使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 承認時の国内臨床試験データは限られており、製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を一般使用成績調査（全例調査）において把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。
	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。 - 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 - 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】 (1) 医療従事者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すために選択した。

重要な潜在的リスク
該当なし

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： 副作用報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（全例調査）	
	【安全性検討事項】 サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、腫瘍崩壊症候群、血球減少、進行性多巣性白質脳症 【目的】 エプキンリ®皮下注［一般名：エプコリタマブ（遺伝子組換え）］の一般使用成績調査として、本剤を投与した再発又は難治性の大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者における使用実態下での以下の事項を確認することを目的とする。 主目的：製造販売後の使用実態下において、サイトカイン放出症候群（CRS）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）、感染症、血球減少、腫瘍崩壊症候群（TLS）、及び進行性多巣性白質脳症（PML）の発現状況を確認する。 副次目的 1：CRS の発現時期を確認する。 副次目的 2：CRS の予防管理の遂行率を確認する。 副次目的 3：CRS 及び ICANS の管理ガイダンス順守状況を確認する。 副次目的 4：使用実態下で発現した全ての有害事象及び副作用の発現状況を確認する。 【実施計画】 調査予定期間：2023 年 11 月 22 日～2025 年 11 月 30 日 登録予定期間：2023 年 11 月 22 日～2025 年 11 月 30 日 なお、本剤の投与症例数が調査予定症例数に到達した 2024 年 2 月 10 日までに本剤の投与を開始した全例を登録する。また、全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる社内体制を維持する。 調査対象： 本剤が投与された全症例を対象とする。 目標症例数：250 例（安全性解析対象症例） 実施方法：中央登録方式による全例調査 観察期間：24 週間 【実施計画の根拠】 ＜目標症例数＞ 安全性検討事項のうち、発現があり、かつ、最も発現割合の低かった有害事象は、GCT3013-01 試験における TLS 及び PML（1.3%）であった。本調査における TLS 及び PML の発現割合が GCT3013-01 試験と同程度であると仮定した場合、95%以上の確率で少なくとも 1 例の発現症例を検出するために、229 例の集積が必要となる。これに脱落例を考慮し、本調査の調査予定症例数を 250 例と設定した。 また、229 例を集積することにより、安全性検討事項である CRS、ICANS、感染症及び血球減少について、その発現割合が GCT3013-01 試験及び GCT3013-04 試験と同程度であると仮定した場合、95%以上の確率でそれぞれ 103-181 例、3-9 例、89-109 例

	及び 88-154 例観察できる。なお、GCT3013-04 試験においては TLS 及び PML の発現はなく、本調査の観察期間における発現も少ないと考えられるが、当該事象が発現した場合には確実に収集し、発現状況を確認する。 ＜観察期間＞ CRS、ICANS、TLS 及び PML については、臨床試験において、全ての事象が 24 週以内に発現したこと、また、感染症及び血球減少については、その発現の中央値はいずれも 24 週以内であること、24 週以降発現率が高くなる傾向はみられないことより、本調査の安全性検討事項を適切に観察できる期間として、観察期間を 24 週間と設定した。 【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定期的に検討を行い、安全性定期報告として報告を行うため。 最終報告書作成時：本調査の結果を総合的に検討するため、調査票回収対象症例のすべてのデータ固定が終わった時点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】 節目となる各時期に、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。 新たな安全性検討事項の有無を含む、本調査の計画変更の要否検討。 新たな安全性検討事項に対してリスク最小化計画を策定する必要性についての検討。

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

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">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を通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、感染症、腫瘍崩壊症候群、血球減少、進行性多巣性白質脳症

【目的】
各安全性検討事項に関する発現状況、適切な診断と治療に関する包括的な製品情報を提供するため。

【具体的な方法】
医薬情報担当者が提供、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】
安全性定期報告時に上記安全性検討事項の発現状況を確認する。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、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、本資材の改訂、配布実施方法の改善又は追加資材の作成を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者向け資材（エプキンリ連絡カード）の作成、配布</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、腫瘍崩壊症候群

【目的】
安全性検討事項に設定した各事象について、患者又はその家族が早期に異常に気付き、速やかに担当医師に連絡できるようにするため。

【具体的な方法】
・ 医薬情報担当者が医療従事者に提供し、患者への提供を依頼する。
・ 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】
安全性定期報告時に上記安全性検討事項の発現状況を確認する。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、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、本資材の改訂、配布実施方法の改善又は追加資材の作成を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">使用条件の設定</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
サイトカイン放出症候群</td></tr>
</table>

【目的】
製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例についてのみ投与が行われるよう設定する。

【具体的な方法】
（1）施設要件
本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。
・ 医師要件を満たす医師が常勤する施設
・ CRS 等が発生した際に 24 時間診療体制の下、(i) 自施設[*1] 又は連携施設[*2] において入院管理が可能、かつ（ii）必要な検査の結果が当日中に得られ直ちに対応可能な体制が整っている施設
・ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設
*1：集中治療室（ICU）又は ICU と同等の設備を有する医療施設
*2：ICU 又は ICU と同等の設備を有する医療施設と連携している医療施設

（2）医師要件
本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。
・ がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師
・ 製造販売業者又は販売提携業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師
・ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師

（3）医療従事者への事前説明
製造販売業者又は販売提携業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資材（電子ファイルを含む）を提供する。
提供資材：
・ 電子添文
・ 医療従事者向け資材（サイトカイン放出症候群の管理ガイダンスを含む）
・ 患者向け資材
また、製造販売業者又は販売提携業者の担当者は、以下のことを医療従事者に依頼する。
・ 本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明すること
・ 患者又はその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資材に担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること
・ 2 回目の本剤投与時以降も、患者が患者向け資材を所持しているか及び緊急連絡先を把握しているか確認すること

（4）流通管理
製造販売業者は、製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件を満たしている

	施設への納品を可能とする。なお、2 回目以降の納品は制限しない。 【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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果等から、現行の措置内容の終了・変更の要否及び追加の措置の要否について検討する。

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				
副作用報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。				
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	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2024年6月提出）
一般使用成績調査（全例調査）	250例	- 安全性定期報告時 - 最終報告書作成時	実施中	- 最終報告書作成時

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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。		
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6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（医療従事者向け適正使用ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（エプキンリ連絡カード）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
使用条件の設定	安全性定期報告時	実施中