

リサイオ点滴静注液 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書

住友ファーマ株式会社

(別紙様式 2)

リサイオ®点滴静注液 100 mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リサイオ点滴静注液100mg	有効成分	チオテパ
製造販売業者	住友ファーマ株式会社	薬効分類	874212
提出年月日		令和5年2月1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】
感染症	血栓性微小血管症	該当なし
骨髄抑制	肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群	
出血	(VOD/SOS : Venooclusive liver disease/Sinusoidal obstruction syndrome)	
肺水腫、浮腫、体液貯留	間質性肺疾患	
腎機能障害	二次性悪性腫瘍	
胃腸障害		
皮膚障害		
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
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
皮膚障害に関する資材（「小児におけるリサイオ®点滴静注液100mgの皮膚障害について」）の作成、提供（小児悪性固形腫瘍）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：住友ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019 年 3 月 26 日	薬効分類	874212
再審査期間	8 年	承認番号	23100AMX00292000
国際誕生日	1958 年 5 月 27 日		
販売名	リサイオ点滴静注液 100mg		
有効成分	チオテパ		
含量及び剤形	1 バイアル (2.5mL) 中にチオテパを 100mg、溶剤としてマクロゴール 400 を適量含有する注射液剤		
用法及び用量	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療 ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして 1 日 1 回 5mg/kg を 2 時間かけて点滴静注し、これを 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。 小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療 メルファランとの併用において、通常、チオテパとして 1 日 1 回 200mg/m² を 24 時間かけて点滴静注する。これを 2 日間連続で行い、5 日間休薬した後、さらに同用量を 2 日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	下記疾患における自家造血幹細胞移植の前治療 悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍		
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	2020 年 3 月 25 日に、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得		

変更の履歴
前回提出日： 2022 年 9 月 20 日
変更内容の概要： 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の製造販売後臨床試験（小児悪性固形腫瘍）に関する記載を削除。
変更理由： 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	
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、感染症に関する副作用が 4 例に報告され、その内訳は肺炎 1 件、細菌感染 3 件及び真菌感染 2 件等であった。CTCAE Grade 3 以上の副作用は、肺炎 1 件であった。チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、感染症に関する重篤な副作用が 5 件報告され、その内訳は敗血症 4 件、肺炎 1 件であり、このうち 2 件（敗血症 1 件、肺炎 1 件）で、致命的転帰に至った。
	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】 使用実態下での感染症の発現状況を把握し、感染症発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「1. 警告」欄、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に予防的措置、本剤投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 感染症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、骨髄抑制に関する副作用が 15 例に報告され、その内訳は発熱性好中球減少症 15 件であり、いずれも CTCAE Grade 3 であった。 チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、骨髄抑制に関する重篤な副作用が 39 件報告され、その内訳は骨髄機能不全 18

	件、好中球数減少 10 件、血小板数減少 9 件等であった。 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であるため、発熱性好中球減少症や骨髄抑制に伴う感染症、出血を発現し、致命的転帰となる可能性がある。
	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】 使用実態下での骨髄抑制の発現状況を把握し、骨髄抑制発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「1. 警告」欄、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 骨髄抑制に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、出血に関する副作用として、痔出血 1 件、鼻出血 1 件等が報告された。 テスパミン[®]注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、出血に関する重篤な副作用が4件報告されており、その内訳は、胃出血1件、胃腸出血2件、肺出血1件であった。このうち、肺出血1件と胃腸出血1件は致命的転帰に至っている。本剤が使用された場合、消化管等の出血を発現し、重篤化する可能性は否定できない。
	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】 使用実態下での出血の発現状況を把握し、出血発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「1. 警告」欄、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 出血に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
肺水腫、浮腫、体液貯留	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、顔面浮腫又は末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留を発現し、重篤な肺水腫あるいは重篤な心停止に至った小児症例が 2 例報告されている。また、これらの症例以外に、非重篤な顔面浮腫 2 件、末梢性浮腫 1 件及び限局性浮腫 1 件が報告された。
	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 【選択理由】 使用実態下での肺水腫、浮腫、体液貯留の発現状況を把握し、肺水腫、浮腫、体液貯留発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 肺水腫、浮腫、体液貯留に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
腎機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、急性腎障害の副作用が 2 例に報告され、いずれも CTCAE Grade 4 であった。 テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、重篤な急性腎障害、重篤な腎機能障害が各 1 例報告されており、急性腎障害の 1 例では合併していた感染症の影響もあり致命的転帰に至っている。 本剤が使用された場合、腎機能障害が発現する可能性は否定できない。

	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】 使用実態下での腎機能障害の発現状況を把握し、腎機能障害発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 腎機能障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
胃腸障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、胃腸障害に関する副作用が 19 例に報告され、その内訳は下痢 16 件、悪心 16 件、口内炎 14 件、食欲減退 14 件、嘔吐 13 件等であった。CTCAE Grade 3 以上の副作用は、口内炎 10 件、食欲減退 9 件、悪心 7 件、下痢 3 件等であった。 チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、胃腸障害に関する副作用は18件（うち重篤16件）であり、その内訳は、下痢10件（うち重篤10件）、胃腸出血2件（うち重篤2件）、胃出血1件（うち重篤1件）等であり、胃腸出血の1例は致命的転帰に至っている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での胃腸障害の発現状況を把握し、胃腸障害発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し

	て注意喚起する。 【選択理由】 胃腸障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本薬は高用量投与時に皮膚に移行することが知られており、皮膚剥離等の皮膚障害が発現する可能性がある。 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、皮膚障害に関する副作用が 12 例に報告され、その内訳は皮膚色素過剰 4 件、脱毛症 4 件、斑状丘疹状皮疹 4 件、皮膚炎 2 件、皮膚乾燥 2 件、皮膚疼痛、そう痒症、皮膚剥脱、紫斑各 1 件、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 件であった。CTCAE Grade 3 以上の副作用は、斑状丘疹状皮疹 1 件であった。 チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、皮膚障害に関する副作用は、非重篤なそう痒症 1 件であった。
	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】 使用実態下での皮膚障害の発現状況を把握し、皮膚障害発現に影響を与える要因等を検討する。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に、予防的措置及び発現時の対処法について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を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。 皮膚障害に関する資材（「小児におけるリサイオ®点滴静注液 100mg の皮膚障害について」）の作成、提供（小児悪性固形腫瘍） 【選択理由】 皮膚障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。また、皮膚障害に関する資材により、皮膚障害の状態や予防方法を医療従事者等に確実に情報提供し、皮膚障害のリスク最小化を図る。

重要な潜在的リスク	
血栓性微小血管症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、血栓性微小血管症に関する副作用報告はなかったが、チオテパ製剤であるテスパミン[®]注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、血栓性微小血管症に関する副作用として、溶血性尿毒症症候群 3 件（うち重篤 2 件）、微小血管症性溶血性貧血 2 件（うち重篤 1 件）が報告されている。 本剤が使用された場合、血栓性微小血管症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致死的となる可能性があるため設定した。
	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 【選択理由】 使用実態下での血栓性微小血管症の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 血栓性微小血管症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。
肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群（VOD/SOS：Venooclusive liver disease/Sinusoidal obstruction syndrome）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、肝中心静脈閉塞症（静脈閉塞性肝疾患：VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）に関する副作用報告はなかったが、テスパミン[®]注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、VOD の副作用 4 件（重篤 1 件、非重篤 3 件）が報告されている。 本剤が使用された場合、肝中心静脈閉塞症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致死的となる可能性があるため設定した。

	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 【選択理由】 使用実態下での肝中心静脈閉塞症の発現状況を把握する。
	間質性肺疾患
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、間質性肺疾患に関する副作用報告はなかったが、人道的見地から実施される治験（拡大治験）の症例において、ブスルファン併用の悪性リンパ腫症例で重篤な間質性肺炎 1 例が報告されている。 本剤が使用された場合、間質性肺疾患を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致死的となる可能性があるため設定した。 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 【選択理由】 使用実態下での間質性肺疾患の発現状況を把握する。 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、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 間質性肺疾患に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。

二次性悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験では、安全性評価対象19例（うち小児9例）中、二次性悪性腫瘍の報告はなかったが、テスパミン[®]注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、二次性悪性腫瘍に関する副作用として、骨肉腫1件、甲状腺癌1件が報告されている。 造血幹細胞移植の前治療としてチオテパを含むアルキル化剤を高用量で用いた場合、二次性悪性腫瘍発現のリスクが増加する可能性があることを示唆する報告がある。
	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】 二次性悪性腫瘍の発現頻度は低く、投与から発現まで長い期間を要することから、通常の安全監視活動の中で情報収集することが適切と考えた。
	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、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 二次性悪性腫瘍に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。

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 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： 副作用、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
該当なし

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 of リスク最小化活動
通常 of リスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供、患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
皮膚障害に関する資材（「小児におけるリサイオ®点滴静注液 100mg の皮膚障害について」）の作成、提供（小児悪性固形腫瘍）
【安全性検討事項】 皮膚障害 【目的】 本剤により皮膚障害が発現する可能性があること、皮膚障害の予防法、皮膚障害の具体的な対処方法について医療従事者に情報提供し、皮膚障害の発現や重篤化を予防する。 【具体的な方法】 ・ 医薬情報担当者等が医療従事者に資材を提供、説明し、その活用を依頼する。 ・ 企業及び医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 【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のある更なる措置】 安全性定期報告時：皮膚障害の発現状況を把握し、必要に応じて更なる注意喚起を行うことを検討する。

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（小児悪性固形腫瘍）	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み （2019 年 12 月提出）
一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）	30 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査終了時	終了	作成済み （2022 年 6 月提出）
一般使用成績調査（悪性リンパ腫）	30 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査終了時	終了	作成済み （2022 年 6 月提出）

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		
電子添文による情報提供、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（小児悪性固形腫瘍）による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了
皮膚障害に関する資材（「小児におけるリサイオ®点滴静注液 100mg の皮膚障害について」）の作成、提供（小児悪性固形腫瘍）	安全性定期報告時	実施中