

エザルミア錠 50mg

エザルミア錠 100mg に係る

医薬品リスク管理計画書

第一三共株式会社

エザルミア錠 50mg・錠 100mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エザルミア錠 50mg、 エザルミア錠 100mg	有効成分	バレメトスタットトシル酸塩
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 7 年 4 月 11 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	なし
感染症	生殖発生毒性	
CYP3A 阻害剤及び P-gp 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
一般使用成績調査（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）
一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）
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（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：第一三共株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②2022年9月26日	薬効分類	87429
再審査期間	1. 10年 2. 2024年6月24日～ 2032年9月25日(残余期間)	承認番号	① 30400AMX00434000 ② 30400AMX00435000
国際誕生日	2022年9月26日		
販売名	① エザルミア錠 50 mg ② エザルミア錠 100 mg		
有効成分	バレメトスタットトシル酸塩		
含量及び剤形	① 1錠中にバレメトスタットトシル酸塩 67.6 mg (バレメトスタットとして 50 mg) を含むフィルムコーティング錠 ② 1錠中にバレメトスタットトシル酸塩 135 mg (バレメトスタットとして 100 mg) を含むフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはバレメトスタットとして 200 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	1. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 2. 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫		
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. 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	令和 6 年 6 月 24 日に、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に係る効能又は効果に関する承認事項一部変更承認を取得		

変更の履歴
<p>前回提出日：</p> <p>令和 6 年 6 月 24 日提出</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.医薬品安全性監視計画の概要の一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）の実施予定期間を更新。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂。 一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）の実施計画書及び実施要綱の調査の実施期間を更新（添付資料）。
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、3 一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）の登録期間が終了したため。 2 副作用発現までの期間等のデータを変更したため。

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	
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相臨床試験（以下、「J201試験」）及び国際共同第Ⅰ相臨床試験（以下、「J101試験」）の再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫に対して200 mg/日が投与された患者の併合解析（以下、「J201試験及びJ101試験の併合解析」）において、骨髄抑制に関する有害事象は30/37例（81.1%）に認められ、主な事象の内訳は、血小板数減少28/37例（75.7%）、貧血17/37例（45.9%）、好中球数減少12/37例（32.4%）、白血球数減少8/37例（21.6%）、リンパ球数減少7/37例（18.9%）等であった。Grade 3以上の事象は20/37例（54.1%）に認められ、主な事象の内訳は、血小板数減少10/37例（27.0%）、貧血9/37例（24.3%）、好中球数減少8/37例（21.6%）、白血球数減少5/37例（13.5%）、リンパ球数減少5/37例（13.5%）等であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は2/37例（5.4%）に認められ、その内訳は、血小板数減少、及び発熱性好中球減少症が各1/37例（2.7%）であった。</p> <p>国際共同第Ⅱ相臨床試験（以下、「U202試験」）及びJ101試験の末梢性T細胞リンパ腫に対して200 mg/日が投与された患者の併合解析（以下、「U202試験及びJ101試験の併合解析」）において、骨髄抑制に関する有害事象は121/188例（64.4%）に認められ、主な事象の内訳は、血小板減少*96/188例（51.1%）、貧血*69/188例（36.7%）、好中球減少*50/188例（26.6%）、白血球減少*27/188例（14.4%）、リンパ球数減少9/188例（4.8%）等であった。Grade 3以上の事象は78/188例（41.5%）に認められ、主な事象の内訳は、血小板減少*44/188例（23.4%）、貧血*35/188例（18.6%）、好中球減少*34/188例（18.1%）、白血球減少*15/188例（8.0%）等であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は2/188例（1.1%）に認められ、その内訳は、貧血*及び発熱性好中球減少症が各1/188例（0.5%）であった。</p> <p>臨床試験において、Grade 3以上の骨髄抑制が多く認められたこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>*事象抽出定義</p> <p>貧血：MedDRA 基本語: 貧血、赤血球数減少、ヘモグロビン減少 血小板減少：MedDRA 基本語: 血小板減少症、血小板数減少 好中球減少：MedDRA 基本語: 好中球減少症、好中球数減少 白血球減少：MedDRA 基本語: 白血球減少症、白血球数減少</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫） 2. 一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与後の骨髄抑制の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の可否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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」の項に、骨髄抑制に関する注意喚起を記載 2. 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の骨髄抑制のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用を促すため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>J201試験及びJ101試験の併合解析において、感染症に関する有害事象は15/37例（40.5%）に認められ、主な事象の内訳は、サイトメガロウイルス感染再燃3/37例（8.1%）、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、サイトメガロウイルス感染、膀胱炎、及びサイトメガロウイルス血症各2/37例（5.4%）等であった。Grade 3以上の事象は5/37例（13.5%）に認められ、その内訳は、サイトメガロウイルス感染再燃2/37例（5.4%）、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、肺炎、及び敗血症が各1/37例（2.7%）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は3/37例（8.1%）に認められ、その内訳は、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、及び肺炎が各1/37例（2.7%）であった。</p> <p>U202試験及びJ101試験の併合解析において、感染症に関する有害事象は93/188例（49.5%）に認められ、主な事象の内訳はCOVID-19 33/188例（17.6%）、尿路感染15/188例（8.0%）、上気道感染9/188例（4.8%）、皮膚感染6/188例（3.2%）、上咽頭炎5/188例（2.7%）等であった。Grade 3以上の事象は25/188例（13.3%）に認められ、</p>

	<p>その内訳は、COVID-19及びCOVID-19肺炎が各4/188例（2.1%）、肺炎、細菌性肺炎及び尿路感染が2/188例（1.1%）、インフルエンザ、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染、菌血症、蜂巣炎、シトロバクター性菌血症、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染、医療機器関連感染、喉頭蓋炎、壊死性筋膜炎、直腸周囲膿瘍、真菌性肺炎、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染、敗血症、ブドウ球菌性菌血症及びレンサ球菌性菌血症が各1/188例（0.5%）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は4/188例（2.1%）に認められ、その内訳は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎2/188例（1.1%）、尿路感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染及びサイトメガロウイルス感染が各1/188例（0.5%）であった。</p> <p>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫患者では細胞性免疫能が低下していることから感染症を併発しやすいと考えられるものの、臨床試験において感染症の発現が一定数認められており、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫） 2. 一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与後の感染症の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に、感染症を記載 2. 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の感染症のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用を促すため。</p>
<p>CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用</p>	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は主に CYP3A によって代謝され、P 糖蛋白（P-gp）の基質である。 ・臨床薬理試験において、本剤単独投与時に対して、強い CYP3A 阻害作用と P-gp 阻害作用を併せ持つイトラコナゾール併用時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 2.92 及び 4.19、中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール併用時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.61 及び 1.58 であった。 ・生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションから、本剤単独投与時に対する強い CYP3A 阻害剤併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 2.13 及び 2.67、本剤単独投与時に対する P-gp 阻害剤併用投与時のバレメトスタットの C_{max} 及び AUC_{0-96h} の幾何平均値の比はそれぞれ最大で 1.59 及び 2.58 と予測された。 ・J201 試験、U202 試験及び J101 試験の非ホジキンリンパ腫患者を対象として曝露-反応解析を実施した結果、曝露量の増加に伴い Grade 3 以上の有害事象等の発現割合が増加する傾向が認められた。 ・J201 試験、U202 試験及び J101 試験では、強い CYP3A 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用時には本剤を減量するよう規定していた。 <p>臨床試験における CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との併用経験は限られているものの、本剤と CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し副作用が増強されるおそれがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に情報を収集して本剤と CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤併用時のリスクを把握し、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「10.2 併用注意」の項に、強い・中程度の CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤併用時の注意喚起を記載 2. 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供

	<p>【選択理由】</p> <p>本剤と CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤併用時のリスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用を促すため。</p>
<p style="text-align: center;">重要な潜在的リスク</p>	
<p>二次性悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ J201試験及びJ101試験の併合解析において、二次性悪性腫瘍に関する有害事象としては扁平上皮癌が37例中1例（2.7%）に認められた。また、J101試験のデータカットオフ後に重篤な有害事象として慢性骨髄単球性白血病及び慢性白血病が各1例に認められた。 ・ U202試験及びJ101試験の併合解析において、二次性悪性腫瘍に関する有害事象として10/188例（5.3%）に認められた。扁平上皮癌及び急性骨髄性白血病が各3/188例（1.6%）、皮膚有棘細胞癌2/188例（1.1%）、基底細胞癌、慢性白血病及びファーター乳頭部の悪性新生物が各1/188例（0.5%）に認められ、二次性悪性腫瘍の集計定義には含まれていないが骨髄異形成症候群（重篤）が1例に認められた。また、J101試験及びU202試験のデータカットオフ後（各総括報告書作成時まで）に重篤な有害事象として、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病が各1例に認められた。 ・ 国内の医師主導臨床試験において、本剤が投与された小児の神経芽腫患者（適応外使用）に重篤な有害事象として前駆B細胞型急性白血病を認めた症例が1例報告された。 ・ 約8週齢のラットを用いた13週間反復投与毒性試験において、20 mg/kg/日群（臨床曝露量の0.14倍に相当する用量）で多くの器官に悪性リンパ腫の浸潤を認め、全用量で胸腺リンパ芽球の過形成が認められ、胸腺のリンパ腫はT細胞リンパ腫であることが確認された。なお、55週齢の加齢ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験（10 mg/kg/日群及び20 mg/kg/日群）（それぞれ臨床曝露量の0.04倍及び0.18倍に相当する用量）においては、悪性リンパ腫は認められなかった。 ・ EZH2遺伝子を欠損させたマウスにおいてT細胞性悪性腫瘍が発現する旨の報告がある¹²⁾。 <p>非臨床試験結果より悪性腫瘍のリスクが示唆され、臨床試験において慢性骨髄単球性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、前駆B細胞型急性白血病等の二次性悪性腫瘍が報告されたが、症例数が限られていること及び二次性悪性腫瘍のリスクが既知である前治療（化学療法、放射線治療及び造血幹細胞移植）や患者素因等の影響も考えられる症例が含まれることから、現時点において本剤と二次性悪性腫瘍との因果関係は明確ではない。ただし、二次性悪性腫瘍は患者の予後に大きく影響する可能性があり、本剤投与に伴い二次性悪性腫瘍を発現した</p>

	<p>場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を与え得ると考えられることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>¹⁾ Simon C., et. al. Genes Dev. 2012; 26(7): 651-656</p> <p>²⁾ Mochizuki-Kashio M., et. al. Blood. 2015; 126(10): 1172-1183</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫） 2. 一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与後の二次性悪性腫瘍の発現状況に関する詳細な情報を収集し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「15. その他の注意」の項に、二次性悪性腫瘍に関する臨床試験及び非臨床試験の情報を記載 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の二次性悪性腫瘍のリスクに関する情報を医療関係者に提供し、適正使用を促すため。</p>
<p>生殖発生毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、20 mg/kg/日群の生存胎児に骨格異常又は骨格変異が認められた。また、60 mg/kg/日以上群の母動物全例で全胚・胎児死亡がみられ、20 mg/kg/日群では着床後胚損失率が高値であった。</p> <p>雌雄ラット及び雄イヌを用いた反復投与毒性試験において、ラット200 mg/kg/日群及びイヌ7.5 mg/kg/日群で精巣（精上皮の萎縮）、精巣上体（管腔内の精子数減少）、卵巣（萎縮）、子宮（萎縮）等の形態学的変化が認められた。4週間の回復期間後、ラット200 mg/kg/日群及びイヌ15 mg/kg/日群で精巣（ラットで精上皮の消失及び精巣上体管腔内の精子数減少、イヌで精上皮の萎縮及び精巣上体管腔内の精子数減少）、子宮（萎縮）の形態学的変化も認められた。</p> <p>ヒトにおける生殖発生毒性に関する情報は得られていないが、本剤による生殖発</p>

	<p>生毒性は胎児死あるいは先天性異常に至るおそれがあるため、重要な潜在的リスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における情報を収集して本剤の生殖発生毒性のリスクを把握し、追加の安全対策措置の要否を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」の項に、妊娠する可能性のある女性、男性、生殖可能な男性、及び妊婦を対象とした注意喚起を、 「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に生殖発生毒性に関する非臨床試験の情報を記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の生殖発生毒性に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>なし</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍</p> <p>【目的】</p> <p>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者における本剤の使用実態下での本調査の安全性検討事項の発現状況を把握する。併せて、本調査の安全性検討事項以外の安全性に関する情報を収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：</p> <p>＜調査期間＞2022 年 12 月 20 日（発売日）から 2026 年 11 月 20 日まで</p> <p>＜登録期間＞2022 年 12 月 20 日（発売日）から 2023 年 11 月 21 日まで</p> <p>2023 年 11 月 21 日までに本剤投与開始した全症例について、調査票を回収する。</p> <p>実施方法：中央登録方式による全例調査</p> <p>観察期間：</p> <p>本剤投与開始日から 3 年間、あるいは死亡（いずれか早い時点）までとする。</p> <p>なお、有害事象の観察期間については、以下の通りとする。</p> <p>＜二次性悪性腫瘍＞</p> <p>本剤投与開始日から 3 年間あるいは死亡（いずれか早い時点）までとする。3 年以内に本剤投与終了／中止した場合でも、投与開始日から 3 年間の発現状況を調査する。</p> <p>＜骨髄抑制、感染症及びその他の有害事象＞</p> <p>本剤投与開始日から 1 年間、あるいは本剤投与終了／中止日（いずれか早い時点）までとする。</p> <p>予定症例数：150 例（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>観察期間の設定根拠：</p> <p>＜二次性悪性腫瘍＞</p> <p>J101 試験において、データカットオフ日以降に発現した二次性悪性腫瘍のうち、最</p>

も投与期間が長かった事象として、慢性骨髄単球性白血病（重篤事象）が報告された。本症例の本剤の投与期間 986 日間であることを踏まえ、本調査における二次性悪性腫瘍の観察期間を 3 年間とした。

なお、現時点で本剤と二次性悪性腫瘍との因果関係は明確ではないものの、J101 試験で報告された慢性骨髄単球性白血病の症例は、本剤投与終了後に当該事象を発現しており、本調査では本剤投与終了／中止日以降も観察を継続することとした。

<骨髄抑制>

J201 試験及び J101 試験の本剤 200 mg 投与集団において、投与期間に対応した Grade 3 以上の発現割合の増加は認められず、26 週以降に当該事象を初めて発現した被験者はいないものの、26 週以降の Grade 3 以上の当該事象の発現状況を踏まえ、骨髄抑制の観察期間を 1 年間と設定した。

<感染症>

J201 試験及び J101 試験の本剤 200 mg 投与集団において、投与期間に対応した Grade 3 以上の発現割合の増加は認められなかった。また、当該投与集団において、52 週以降に Grade 3 以上の当該事象を発現した被験者はいなかった。従って、本剤の使用実態下での発現状況を検討するにあたり、感染症の観察期間を 1 年間と設定した。

<その他の有害事象>

J201 試験において発現したすべての有害事象のうち、約 98%（267 件中 261 件）が本剤の投与開始日から 1 年以内に発現していたことを踏まえ、本調査において、ほぼすべての有害事象の発現を捕捉できる期間として、本剤投与開始日から 1 年間を設定した。

予定症例数の設定根拠：

本剤による治療の対象となる再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者数の予測を踏まえ、登録期間内に投与され得る例数の 150 例とした。

臨床試験における各安全性検討事項の発現割合を踏まえ、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍の発現割合をそれぞれ 75%~85%、35%~45%、及び 1%~3%と仮定し、本調査の目標症例数を 150 例とした場合、発現割合の 95%信頼区間幅はそれぞれ骨髄抑制で 14.5%以下、感染症で 16.5%以下、及び二次性悪性腫瘍で 6.5%以下となり、各安全性検討事項の発現割合を許容可能な精度で推定することが可能であると判断した。

【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行う。

最終報告書作成時：調査終了後、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

	<p>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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更の要否 ・新たな安全性検討事項の有無も含めた、計画内容の変更の要否 ・新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否
<p>一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍</p> <p>【目的】</p> <p>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者における本剤の使用実態下での本調査の安全性検討事項の発現状況を把握する。併せて、本調査の安全性検討事項以外の安全性に関する情報を収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：</p> <p>＜調査期間＞2024 年 6 月 24 日（一部変更承認取得日）から 2028 年 1 月 13 日まで</p> <p>＜登録期間＞2024 年 6 月 24 日（一部変更承認取得日）から 2025 年 1 月 14 日まで</p> <p><u>登録期間内に本剤投与開始した全症例について、調査票を回収する。</u></p> <p>実施方法：中央登録方式による全例調査</p> <p>観察期間：</p> <p>本剤投与開始日から 3 年間、あるいは死亡（いずれか早い時点）までとする。</p> <p>なお、有害事象の観察期間については、以下の通りとする。</p> <p>＜二次性悪性腫瘍＞</p> <p>本剤投与開始日から 3 年間、あるいは死亡（いずれか早い時点）までとする。3 年以内に本剤投与終了／中止した場合でも、投与開始日から 3 年間の発現状況を調査する。</p> <p>＜骨髄抑制、感染症及びその他の有害事象＞</p> <p>本剤投与開始日から 1 年間、あるいは投与終了／中止日（いずれか早い時点）までとする。</p> <p>予定症例数：150 例（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>観察期間の設定根拠：</p> <p>＜二次性悪性腫瘍＞</p> <p>重症度別（全 Grade 及び Grade 3 以上）に発現状況を検討した結果、J101 試験での 1</p>

例（Grade 3 以上）を除き、いずれも本剤投与開始後 156 週以内に発現が認められた。二次性悪性腫瘍の初回発現総数に対する本剤投与開始後 156 週以内の発現症例数は、J101 試験の本剤 200 mg 投与集団及び U202 試験でそれぞれ 3 例中 2 例（66.7%）、8 例中 8 例（100.0%）であった。以上より、二次性悪性腫瘍の観察期間を 3 年間と設定した。

<骨髄抑制>

重症度別（全 Grade 及び Grade 3 以上）に発現状況を検討した結果、J101 試験及び U202 試験ともに本剤投与開始 0～26 週の期間の発現割合が高値であり、骨髄抑制発現総数に対する本剤投与開始後 52 週以内の発現例数は、J101 試験が全 Grade で 28 例中 21 例（75.0%）及び Grade 3 以上で 11 例中 10 例（90.9%）、U202 試験が全 Grade で 58 例中 55 例（94.8%）及び Grade 3 以上で 28 例中 26 例（92.9%）であった。骨髄抑制の初回発現総数に対する本剤投与開始後 52 週以内の発現症例数は、J101 試験で 22 例中 20 例（90.9%）、U202 試験で 49 例中 47 例（95.9%）であった。以上より、骨髄抑制の観察期間を 1 年間と設定した。

<感染症>

重症度別（全 Grade 及び Grade 3 以上）に発現状況を検討した結果、J101 試験において本剤投与開始 52 週以降に発現割合が高い期間を認めたものの、U202 試験では本剤投与開始 0～26 週や 26～52 週の発現割合が高値であった。さらに、感染症発現総数に対する本剤投与開始後 52 週以内の発現例数は、J101 試験が全 Grade で 33 例中 21 例（63.6%）及び Grade 3 以上で 10 例中 6 例（60.0%）、U202 試験が全 Grade で 89 例中 79 例（88.8%）及び Grade 3 以上で 22 例中 21 例（95.5%）であった。本剤投与開始後 26 週ごとの初回発現例数及び発現割合が高値であった期間は、J101 試験及び U202 試験において本剤投与開始 0～26 週であった。さらに、感染症の初回発現総数に対する本剤投与開始後 52 週以内の発現症例数は、J101 試験で 25 例中 20 例（80.0%）、U202 試験で 71 例中 69 例（97.2%）であった。以上より、感染症は概ね本剤投与開始後 52 週以内に発現が認められていることから、感染症の観察期間を 1 年間と設定した。

<その他の有害事象>

U202 試験及び J101 試験の本剤 200 mg 投与集団において、当該有害事象の約 90%（1438/1587 件）が本剤投与開始から 52 週以内に発現していたことを踏まえ、その他の有害事象の観察期間を 1 年間と設定した。

予定症例数の設定根拠：

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者数及び本剤投与患者数の予測を踏まえ、当該疾患の一部変更承認以降 12 ヶ月間に投与され得る例数は 150 例と推定した。臨床試験における各安全性検討事項の発現割合を踏まえ、骨髄抑制、感染症及び二次性悪性腫瘍の発現割合をそれぞれ 60%～70%、45%～55%、及び 3%～7%と仮定

し、本調査の予定症例数を 150 例とした場合、発現割合の 95%信頼区間幅はそれぞれ骨髄抑制で 16.2%以下、感染症で 16.6%以下、及び二次性悪性腫瘍で 9.0%以下となり、各安全性検討事項の発現割合を許容可能な精度で推定することが可能であると判断した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告作成時：安全性情報について包括的な検討を行う。

最終報告書作成時：調査終了後、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の見直しを行う。

- ・現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更の要否
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めた、計画内容の変更の要否
- ・新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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： 電子添文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（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>骨髄抑制、感染症、二次性悪性腫瘍、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性検討事項である骨髄抑制、感染症、及び二次性悪性腫瘍に関する詳細な情報提供及び CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との薬物相互作用に関する情報を含む本剤の使用における注意事項を情報提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が医療従事者に対し提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 医療従事者向け企業ホームページに掲載する。 ・ 医薬品医療機器総合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がある更なる措置】</p> <p>市販後の副作用の発現状況を定期的に確認し、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、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、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査実施報告書作成時及び安全性定期報告書提出時</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				
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（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）	なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み （2023 年 8 月提出）
一般使用成績調査（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）	150 例（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）	・安全性定期報告作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・調査開始 8 年後 （2030 年 12 月予定）
一般使用成績調査（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）	150 例（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）	・安全性定期報告作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・2030 年 12 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
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（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（エザルミア適正使用ガイド）の作成・提供	市販直後調査終了時及び安全性定期報告書提出時	実施中