

ガザイバ[®]点滴静注1000 mgに係る
医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

**ガザイバ®点滴静注 1000 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	ガザイバ®点滴静注1000 mg	有効成分	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2022年12月23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】
Infusion reaction	二次性悪性腫瘍	該当なし
腫瘍崩壊症候群		
血小板減少		
好中球減少, 白血球減少		
感染症		
B型肝炎ウイルスの再活性化		
進行性多巣性白質脳症		
心障害		
消化管穿孔		
間質性肺疾患		

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
特定使用成績調査 (CD20陽性の濾胞性リンパ腫)
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
該当なし

(別紙様式1)
医薬品リスク管理計画書

会社名：中外製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年7月2日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	23000AMX00488000
国際誕生日	2013年11月1日		
販売名	ガザイバ®点滴静注 1000 mg		
有効成分	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル（40 mL）中にオビヌツズマブ（遺伝子組換え）として 1000 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>① CD20陽性の濾胞性リンパ腫 通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回1000 mg を点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1, 8, 15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし、8サイクル ○ シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用の場合 3週間を1サイクルとし、8サイクル ○ ベンダムスチン塩酸塩併用の場合 4週間を1サイクルとし、6サイクル <p>② CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） <u>アカラブルチニブとの併用において、通常、成人には、オビヌツズマブ（遺伝子組換え）として、アカラブルチニブとの併用での1サイクル目の1日目に 100mg、2日目に 900mg、8日目及び 15日目に 1,000mg、2サイクル目以降は1日目に 1,000mg を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最大で 6サイクル投与を繰り返す。</u></p>		
効能又は効果	<u>CD20陽性の濾胞性リンパ腫</u> <u>CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）</u>		
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	<p>本文書の作成においては、以下のとおり略字を使用している。</p> <p><u>低悪性度非ホジキンリンパ腫</u> : iNHL, <u>濾胞性リンパ腫</u> : FL, <u>慢性リンパ性白血病</u> : CLL, <u>びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者</u> : DLBCL</p> <p><u>2022年12月23日に「CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）」の効能又は効果で、承認事項一部変更承認を取得。</u></p>
----	--

変更の履歴	
前回提出日 :	<u>2020年1月16日</u>
変更内容の概要 :	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>CD20陽性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の効能又は効果に関する記載を追加。</u> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>品目の概要: 用法及び用量, 効能又は効果, 備考</u> ● <u>1.1 安全性検討事項</u> <u>未治療慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内外臨床試験の有害事象の発現状況を追記。</u> ● <u>「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生審査発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更（軽微な変更）</u> ● <u>1.1 安全性検討事項及び2. 医薬品安全性監視計画の概要, 4. リスク最小化計画の概要, 5.3 リスク最小化計画の一覧における「添付文書」記載を「電子添文」へ変更。</u> ● <u>2. 医薬品安全性監視計画の概要 観察期間の詳細を追記。</u>
変更理由 :	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>承認事項一部変更承認取得のため</u> ● <u>「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生審査発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更のため。</u> ● <u>記載整備のため。</u> ● <u>観察期間に関する詳細を明記するため。</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	
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none">未治療の iNHL 患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 BO21223試験（以降, GALLIUM 試験）の FL 患者において, infusion reaction※の発現は, 本剤併用群（本剤+化学療法）72.6% (432/595例), 対照群（リツキシマブ+化学療法）64.2% (383/597例), そのうち Grade3/4は, 各々13.8% (82/595例), 8.9% (53/597例) と, 本剤併用群においても高い頻度で認められ, また重度の症例も報告されている。リツキシマブ治療抵抗性の iNHL 患者を対象とした海外第III相臨床試験 GAO4753g 試験（以降, GADOLIN 試験）において, infusion reaction※の発現は, 本剤併用群（本剤+ベンダムスチン）72.5% (148/204例), 対照群（ベンダムスチン）70.4% (143/203例), そのうち Grade3/4は各々, 13.7% (28/204例), 7.4% (15/203例) と, 本剤併用群においても高い頻度で認められ, また重度の症例も報告されている。なお, FL 患者を対象とした場合は, 本剤併用群73.8% (121/164例), 対照群74.7% (124/166例) であった。<u>未治療 CLL 患者を対象とした海外第III相臨床試験 ACE-CL-007試験(以降, ELEVATE-TN 試験)において, 注入に伴う反応***の発現は, AO 群（本剤+アカラブルチニブ群）13.5% (24/178例), A 群（アカラブルチニブ群）では認められなかった。そのうち Grade3以上は AO 群2.2% (4/178例) であり, 投与中止に至った症例も報告されている。</u> <u>未治療 CLL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 D8220C00001試験において, 注入に伴う反応***の発現は, パート3（本剤+アカラブルチニブ群）30.0% (3/10例) に認められた。Grade3以上は認められなかった。</u> ※上記2試験において, 投与中又は投与終了後24時間以内に発現した有害事象（因果関係を問わない）を infusion reaction と定義し集計した。 ※※MedDRA PT「注入に伴う反応」を集計した。
	<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>本剤の臨床試験において, 当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから, 通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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 <p>電子添文の「7. 用法及び用量に関する注意」, 「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」の項に記載して注意喚起を行う。また, 患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して, 臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し, 本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。</p>

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由 :

- ・ 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、腫瘍崩壊症候群の発現は、本剤併用群1.0% (6/595例)、対照群0.5% (3/597例) であり、また両群ともに全ての症例が Grade3/4 の発現を認めている。
- ・ リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、腫瘍崩壊症候群の発現は、本剤併用群0.5% (1/204例)、対照群1.0% (2/203例) であり、いずれも Grade3 以上の発現を認めている。なお、そのうち FL 患者を対象とした場合は、各々0.6% (1/164例)、1.2% (2/166例) であった。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、腫瘍崩壊症候群の発現は、AO 群（本剤＋アカラブルチニブ群）1.7% (3/178例)、A 群（アカラブルチニブ群）では認められなかった。そのうち Grade3 以上は、AO 群1.1% (2/178例) に認められた。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、腫瘍崩壊症候群の発現は、パート3（本剤＋アカラブルチニブ群）で認められなかった。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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

電子添文の「8. 重要な基本的注意」「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。

血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

- 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、血小板減少の発現は、本剤併用群11.4% (68/595例)、対照群7.5% (45/597例) であり、本剤併用群において多く認められている。なお、急性血小板減少（投与開始から24時間以内に発現と定義）は、本剤併用群のみ1.2% (7/595例) に認められ、その内訳は、Grade 2が0.3% (2/595例)、Grade 3/4が0.8% (5/595例) であった。
- リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、血小板減少の発現は、本剤併用群14.7% (30/204例)、対照群24.6% (50/203例) と、ベンダムスチンのみの群の方が高いものの、本剤併用群においても発現が認められている。
なお、FL 患者を対象とした場合は、本剤併用群15.2% (25/164例)、対照群24.1% (40/166例) であり、また、本剤併用群でのみ、Grade3の急性血小板減少が1例に認められた。
- GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験において、初回サイクルで血小板減少の発現が高い傾向が認められている。
- 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、血小板減少の発現は、AO 群（本剤+アカラブルチニブ群）15.2% (27/178例)、A 群（アカラブルチニブ群）9.5% (17/179例)、そのうち Grade3以上は、各々9.0% (16/178例)、3.4% (6/179例) と、本剤併用群において高い頻度で認められ、また重度の症例も報告されている。
- 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、血小板減少の発現は、パート3（本剤+アカラブルチニブ群）10.0% (1/10例) に認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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

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」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。

好中球減少、白血球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

- 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、好中球減少※の発現は、本剤併用群51.3% (305/595例)、対照群45.1% (269/597例) と本剤併用群においても高い頻度で認められており、うち発熱性好中球減少は、本剤併用群7.4% (44/595例)、対照群4.9% (29/597例) であった。好中球減少の発現については、両群とも、日本人集団における発現率が日本人以外集団と比較して高くなる傾向が認められた。また、遅発性（治験薬の投与完了／中止後28日以降に発現）の好中球減少は本剤併用群4.2% (25/592例)、対照群3.9% (23/590例)、遷延性（治験薬の投与終了後28日間以上にわたって持続）の好中球減少は本剤併用群0.8% (5/592例)、対照群0.5% (3/590例) であった。
白血球減少の発現は、本剤併用群11.6% (69/595例)、対照群12.1% (72/597例) と本剤併用群においても認められている。
 - リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、好中球減少※の発現は、本剤併用群39.7% (81/204例)、対照群32.5% (66/203例) と本剤併用群においても高い頻度で認められている。また、本剤併用群において、遅発性好中球減少は 8.3% (17/194例)、遷延性好中球減少は2.5% (5/194例) であった。
白血球減少の発現は、本剤併用群2.5% (5/204例)、対照群2.0% (4/203例) と本剤併用群においても認められている。
FL 患者を対象とした場合は、好中球減少；(本剤併用群41.5% (68/164例)、対照群29.5% (49/166例))、うち発熱性好中球減少；(本剤併用群6.1% (10/164例)、対照群3.0% (5/166例))、白血球減少；(本剤併用群3.0% (5/164例)、対照群2.4% (4/166例)) であった。
 - 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、好中球減少***の発現は、AO 群（本剤＋アカラブルチニブ）33.1% (59/178例)、A 群（アカラブルチニブ群）11.7% (21/179例) と、本剤併用群において高い頻度で認められており、うち発熱性好中球減少は各々1.7% (3/178例)、1.1% (2/179例) であった。
白血球減少の発現は、AO 群（本剤＋アカラブルチニブ群）0.6% (1/178例)、A 群（アカラブルチニブ群）では認められず、本剤併用群において認められている。
 - 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001試験において、MedDRA PT「好中球減少症」の発現は、パート3（本剤＋アカラブルチニブ群）10.0% (1/10例)、MedDRA PT「好中球数減少」は20.0% (2/10例) に認められており、発熱性好中球減少は認められなかった。
白血球減少の発現は、パート3（本剤＋アカラブルチニブ群）で認められなかった。
- ※MedDRA PT の無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、フェルティ症候群、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少及び好中球百分率減少を集計した。
- ***MedDRA PT の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球数減少、好中球減少性敗血症を集計した。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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

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」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、感染症 (SOC; 感染症および寄生虫症) の発現は、本剤併用群78.2% (465/595例), 対照群71.2% (425/597例) と、本剤併用群においても高い頻度で認められ、また死亡例も報告されている。Grade 3以上は、本剤併用群20.3% (121/595例), 対照群16.4% (98/597例), そのうち Grade 5は各々 1.5% (9/595例), 0.3% (2/597例) であった。なお、時期別での発現率 (全 Grade) は、本剤併用群において、導入療法期47.9% (285/595例), 維持療法期66.7% (360/540例) であり、導入療法より維持療法の期間が長いことを考慮する必要があるものの、維持療法期で発現率の増加が認められている。また、併用化学療法別での発現率は、本剤と CHOP 又は CVP との併用群に比して、本剤とベンダムスチンとの併用群において重度な感染症の発現率が高い傾向が認められている。
- ・ リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、感染症の発現は、本剤併用群67.6% (138/204例), 対照群59.1% (120/203例) と、本剤併用群においても高い頻度で認められ、また死亡例も報告されている。なお、FL 患者を対象とした場合は、本剤併用群66.5% (109/164例), 対照群59.6% (99/166例) であり、Grade 3以上は本剤併用群18.3% (30/164例), 対照群20.5% (34/166例)、そのうち Grade 5は各々 2.4% (4/164例), 3.0% (5/166例) であった。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、感染症の発現は、AO 群 (本剤+アカラブルチニブ群) 69.1% (123/178例), A 群 (アカラブルチニブ群) 65.4% (117/179例) と、本剤併用群においても高い頻度で認められ、また死亡例も報告されている。Grade 3以上は、各々 20.8% (37/178例), 14.0% (25/179例) であり、そのうち Grade 5は各々 1.7% (3/178例), 1.1% (2/179例) であった。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、感染症の発現は、パート3 (本剤+アカラブルチニブ群) 50.0% (5/10例) に認められている。
- ・ 本剤の作用機序に起因する B 細胞の枯渇又はその遷延により、細菌、真菌及びウイルス (新規感染又は再活性化) 感染の発現及び感染リスクを増大させる恐れがある。

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
 - ・追加の医薬品安全性監視活動
- 特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下での Grade 3 以上の感染症の発現割合を、本剤とベンダムスチン併用症例と本剤とベンダムスチン以外の薬剤併用症例とで比較するため選択した。

	<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 <p>電子添文の「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」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。</p>
	<p>B型肝炎ウイルスの再活性化</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"> 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、投与開始前のスクリーニング時に、HBsAg 陰性かつ HBcAb 陽性で HBV-DNA が検出されない患者が、本剤併用群で29例、対照群で53例含まれており、この内、B型肝炎ウイルス（以降、HBV）の再活性化（「治験薬投与開始後に HBV-DNA 濃度が100 IU/ml を超えた場合又は MedDRA 標準検索式 PT；B型肝炎（ただし再燃の場合）」と定義）に該当した症例は、本剤併用群で3例、対照群で4例と、本剤併用群において認められている。 リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、HBV の再活性化の定義に該当した症例は、本剤併用群で1例、対照群で1例であり、本剤併用群において認められている。 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、MedDRA PT「B型肝炎再活性化」の発現は、AO群（本剤+アカラブルチニブ群）で2例、A群（アカラブルチニブ群）では認められず、本剤併用群において認められている。 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、B型肝炎再活性化の発現はパート3（本剤+アカラブルチニブ群）に認められていない。 一般に本剤を含む抗 CD20 抗体薬投与患者において、HBV の再活性化が起こり、劇症肝炎、肝不全など致命的な転帰をたどる可能性が知られている。本剤の作用機序に起因する B 細胞の枯渇又はその遷延が、ウイルスの再活性化に影響を及ぼす可能性が考えられる。
	<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>本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</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> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> 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」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。</p>

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：

- 未治療iNHL患者を対象としたGALLIUM試験、及びリツキシマブ治療抵抗性iNHL患者を対象としたGADOLIN試験において、進行性多巣性白質脳症(PML)の発現は認められていない。しかしながら、本剤の国際共同第Ⅲ相臨床試験；BO21005試験(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者(以降DLBCL)対象)、海外第Ib相臨床試験；BO21000試験(再発・治療抵抗性又は未治療FL患者対象)、海外第Ib/II相試験；GO29365試験(再発・治療抵抗性FL又はDLBCL患者対象)、海外第IIIb相試験；MO28543試験(慢性リンパ性白血病患者対象)において、PMLが各1例認められている。
- 未治療CLL患者を対象としたELEVATE-TN試験において、PMLがAO群(本剤+アカラブルチニブ群)において1例認められており、A群(アカラブルチニブ群)では認められていない。未治療CLL患者を対象としたD8220C00001試験において、PMLの発現は認められていない。
- 本剤の作用機序に起因するB細胞の枯渇及びその遷延が、ウイルス感染の発現に影響を及ぼす可能性があり、発現した場合致命的な転帰をたどる疾患である。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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

電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。

心障害

重要な特定されたリスクとした理由：

- 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、心障害 (SOC；心臓障害) に該当する事象の発現は、本剤併用群13.6% (81/595例)，対照群9.9% (59/597例) と、本剤併用群で高い頻度で認められ、また死亡例も報告されている。心障害のうち多く認められた事象は、本剤併用群及び対照群で各々、動悸 (2.5%, 2.5%)，頻脈 (2.7%, 1.2%)，心房細動 (1.8%, 1.5%)，洞性頻脈 (1.3%, 0.5%)，狭心症 (0.7%, 0.8%) 等であった。
- リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、心障害に該当する事象の発現は、本剤併用群11.8% (24/204例)，対照群5.9% (12/203例) であり、心不全 (2.0%, 0%)，洞性徐脈 (1.5%, 0%)，頻脈 (2.0%, 1.0%)，動悸 (1.5%, 1.0%)，急性冠動脈症候群 (0.5%, 0%)，冠動脈疾患 (0.5%, 0%)，心臓内血栓 (0.5%, 0%)，心房粗動 (0.5%, 0%)，心房細動 (2.5%, 1.5%) 等、わずかではあるものの、各々本剤併用群において発現を多く認めている。なお、FL 患者を対象とした場合は、本剤併用群12.8% (21/164例)，対照群5.4% (9/166例) であった。
※上記2試験において心障害として集計された事象の中には、infusion reaction の徵候・症状も含まれている。
- 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、心障害に該当する事象の発現は、AO 群 (本剤+アカラブルチニブ群) 14.0% (25/178例)，A 群 (アカラブルチニブ群) 14.0% (25/179例) であり、心障害のうち多く認められた事象は、狭心症 (2.8%, 2.2%)，心房細動 (2.8%, 3.4%)，動悸 (1.7%, 1.7%)，頻脈 (1.7%, 0.6%)，心筋虚血 (1.1%, 0.6%) 等であった。
- 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、心障害に該当する事象の発現は、パート3 (本剤+アカラブルチニブ群) 20.0% (2/10例) であり、狭心症及び心房細動が各1例であった。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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

電子添文の「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」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐために選択した。

消化管穿孔

重要な特定されたリスクとした理由 :

- ・ 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、消化管穿孔※の発現は、本剤併用群0.7% (4/595例)、対照群0.5% (3/597例) に認められている。
- ・ リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、消化管穿孔※の発現は、本剤併用群においてのみ1.0% (2/204例) 認められている。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験、及び未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、消化管穿孔***の発現は認められなかった。

※MedDRA SMQ 消化管穿孔(狭域)を集計した。

***MedDRA PT の消化管穿孔を集計した。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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

電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐために選択した。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由 :

- ・ 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「間質性肺疾患」(狭域) に含まれる事象(以降、間質性肺疾患)の発現は、本剤併用群1.5% (9/595例)、対照群1.5% (9/597例) に認められている。
- ・ リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、間質性肺疾患の発現は、本剤併用群1.5% (3/204例)、対照群1.5% (3/203例) に認められている。
- ・ なお、FL 患者を対象とした場合は、本剤併用群1.2% (2/164例)、対照群1.2% (2/166例) であった。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、間質性肺疾患の発現は、AO 群(本剤+アカラブルチニブ群) 肺臓炎1例、A 群(アカラブルチニブ群) 肺線維症2例に認められている。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、間質性肺疾患の発現は、パート3(本剤+アカラブルチニブ群)に認められていない。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- ・通常のリスク最小化活動

電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、臨床試験等における当該副作用発現状況及び対処法等の情報を提供し、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐため選択した。

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 :

- ・ 未治療 iNHL 患者を対象とした GALLIUM 試験の FL 患者において、二次性悪性腫瘍 (SOC；良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)) に該当する事象は、本剤併用群13.6% (81/595例)、対照群9.4% (56/597例) と、本剤併用群においても認められている。なお、最も多く認められた癌腫は、皮膚癌 (非メラノーマ) であり、本剤併用群で17例、対照群で15例であった。
- ・ リツキシマブ治療抵抗性 iNHL 患者を対象とした GADOLIN 試験において、二次性悪性腫瘍に該当する事象は、本剤併用群11.8% (24/204例)、対照群7.9% (16/203例) と、本剤併用群においても認められている。なお、FL 患者を対象とした場合は、本剤併用群9.1% (15/164例)、対照群7.2% (12/166例) であった。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした ELEVATE-TN 試験において、二次性悪性腫瘍に該当する事象は、AO 群 (本剤+アカラブルチニブ群) 15.7% (28/178例)、A 群 (アカラブルチニブ群) 12.3% (22/179例) と、本剤併用群においても認められている。なお、最も多く認められた癌腫は、基底細胞癌であり、AO 群で7例、A 群で8例であった。
- ・ 未治療 CLL 患者を対象とした D8220C00001 試験において、二次性悪性腫瘍に該当する事象は、パート3 (本剤+アカラブルチニブ群) に認められなかった。
- ・ 基礎疾患に伴う免疫機能不全、各種化学療法薬及び放射線療法の発癌性副作用等の複数の要因により、リンパ腫患者における二次癌発現率は一般に高いとされており、本剤においても、作用機序に起因する B 細胞の枯渇が間接的に影響する可能性がある。しかしながら、現時点で本剤との関連性を示唆する明確な情報は得られていない。

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】

本剤の臨床試験において、当該事象に関する一定の安全性情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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：なし

【選択理由】

現時点で本剤との関連性を示唆する明確な情報は得られていないため、電子添文への記載は不要と判断した。

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、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
特定使用成績調査（CD20 陽性の濾胞性リンパ腫）

【安全性検討事項】

感染症

【目的】

本剤とベンダムスチンの併用における Grade3 以上の感染症の発現割合を他の併用療法と比較する。

【実施計画】

調査期間：販売開始2カ月後より6年6カ月

症例登録期間：販売開始 2 カ月後より 3 年

観察期間：1症例あたりの観察期間は投与開始から3年間とする（導入療法期 6カ月，維持療法期 2年，フォローアップ期 6カ月とし，導入療法期および維持療法期においては，投与中止までの時点。なお，導入療法期もしくは維持療法期に，本剤の投与を中止した場合は，フォローアップ期へ移行する）

予定症例数：登録症例として 1000 例

安全性の評価項目：

全症例，本剤とベンダムスチン併用症例，本剤とベンダムスチン以外の薬剤併用症例，それぞれについて以下の集計を行う。

- Grade3 以上の感染症の有害事象発現割合（あわせて人年法による発生率，95%信頼区間），ベンダムスチン非併用症例に対するベンダムスチン併用症例のオッズ比，95%信頼区間を算出する。副次的に感染症の副作用発現割合についても算出する。
- Grade3, 4 および 5（死亡）別の感染症の有害事象発現割合（あわせて人年法による発生率，95%信頼区間），ベンダムスチン非併用症例に対するベンダムスチン併用症例のオッズ比，95%信頼区間を算出する。副次的に感染症の副作用発現割合についても算出する。

【実施計画の根拠】

症例数の設定根拠：

本剤とベンダムスチン併用症例，および，本剤とベンダムスチン以外の薬剤併用症例における Grade 3 以上の感染症の発現割合の真値を GALLIUM 試験より，26.0%，12.1%，ベンダムスチン併用症例を全症例の 60%とした場合，安全性解析対象として 700 例収集時の Grade 3 以上の感染症発現に関する相対リスク（オッズ比）の 95% 信頼区間は 1.68 ~3.89 であり，ベンダムスチン併用によるリスクを確認することが可能である。脱落等を考慮し，登録症例 1000 例を目標に設定した。

観察期間の設定根拠：

第Ⅲ相臨床試験（GALLIUM 試験，GADOLIN 試験）において，Grade3 以上の感染症の多くが維持療法期までに発現しており，また，GALLIUM 試験においては，フォローアップ期において，Grade5 の感染症が認められている。導入療法期 6 カ月，維持療法期 2 年に加え，フォローアップ期 6 カ月の合計 3 年間とすることで，GALLIUM 試験および GADOLIN 試験における初回発現の Grade 3 以上の感染症 95% 以上，GALLIUM 試験における Grade 5 の感染症の約 90% を捕捉できる期間とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し、安全性定期報告時にその状況等について報告するため。

中間解析時：本調査の調査期間が長期であることを鑑み、調査開始から3年時点における中間解析を実施し、安全性上の問題点を確認するため。

最終報告書作成時：調査票回収並びに再調査実施、集計解析に要する期間を考慮の上、最終解析を実施し、最終解析から6ヶ月以内に報告を行う。

【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】

評価の結果、本剤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等には、電子添文改訂等の措置を行う。

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： (1) <u>電子添文</u> の作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイド
追加のリスク最小化活動
該当なし

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				
<u>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）</u>				
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 <u>(CD20 陽性の濾胞性リンパ腫)</u>	該当せず	市販直後調査 終了時（販売開始から 6 カ月後）	終了	作成済（2019 年 5 月提出）
特定使用成績調査： <u>(CD20 陽性の濾胞性リンパ腫)</u>	1000 例	安全性定期報告時 中間解析時 最終報告書作成時	実施中	中間解析時、 最終解析時から 6 カ月以内

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		
(1) <u>電子添文</u> の作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイド		
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
<u>市販直後調査による情報提供 (CD20 陽性の濾胞性リンパ腫)</u>	市販直後調査終了時（販売開始から 6 カ月後）	終了