

**ライアット MIBG-I131 静注に係る
医薬品リスク管理計画書**

PDR ファーマ株式会社

ライアット MIBG-I131 静注に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ライアット MIBG-I131 静注	有効成分	3-ヨードベンジルグアニジン (¹³¹ I)
製造販売業者	PDR ファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 6 年 2 月 29 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	該当なし
	甲状腺機能低下症	
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
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
医療従事者向け資材の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

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：PDR ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年9月27日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	30300AMX00452000
国際誕生日	2021年9月27日		
販売名	ライアット MIBG-I131 静注		
有効成分	3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I)		
含量及び剤形	1バイアル (5.0 mL) 中に 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 1.85 GBq (検定日時)を含有する水性の注射剤		
用法及び用量	通常、成人には 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) として 1回 5.55~7.4 GBq を 1時間かけて点滴静注する。		
効能又は効果	MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマ		
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、本剤の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	2022年3月28日に富士フイルム富山化学株式会社から PDR ファーマ株式会社へ製造販売承認が承継された。		

変更の履歴

前回提出日：

2023年10月25日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「一般使用成績調査（全例調査）」の「実施計画（患者登録期間）」の終了日を「承認条件解除日（2029年5月見込み）」から「2024年3月31日以降，調査票回収が完了するまで」に変更。
2. 一般使用成績調査（全例調査）の実施計画書，実施要綱の患者登録期間を上記同様に変更（添付資料）。

変更理由：

- 1.～2. 一般使用成績調査（全例調査）において，調査票の記入を要さない症例の患者登録を終了するため。

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> <ol style="list-style-type: none">1. 本剤は放射性医薬品であり、臓器・組織の中でも細胞分裂が盛んな造血器である骨髄は放射線感受性が高いため、放射線被曝による骨髄抑制が懸念される。また、悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマの転移の好発部位は骨であるため、本剤が骨病変に集積することで骨髄の被曝が多くなるリスクも想定される。2. 国内第 II 相臨床試験 (16 例) において、本剤との因果関係が「関連あり」と判定された骨髄抑制に関連する有害事象は、リンパ球数減少 (13 例, 81.3%) , 血小板数減少 (10 例, 62.5%) , 白血球数減少 (7 例, 43.8%) , 好中球数減少 (4 例, 25.0%) であった。このうち、重症度*が Grade 3 以上と判定されたのは、リンパ球数減少 (Grade 3 が 5 例, 31.3%) であった。 ※有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に準じて 5 段階 (Grade 1~5) で判定3. 先進医療 B 臨床研究 (20 例) において、全コース (複数回投与を含む) で認められた因果関係が否定できないあるいは不明と判断された骨髄抑制に関連する有害事象は、血小板数減少 (15 例, 75.0%) , リンパ球数減少 (13 例, 65.0%) , 白血球数減少 (10 例, 50.0%) , 貧血 (9 例, 45.0%) , 好中球数減少 (8 例, 40.0%) であった。このうち、重症度*で Grade 3 以上と判定されたのは、リンパ球数減少 (Grade 3 が 10 例, 50.0%) , 白血球数減少 (Grade 3 が 4 例, 20.0%) , 血小板数減少及び好中球数減少 (Grade 3 が各 1 例, 33.3%) であった。 ※有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて 5 段階 (Grade 1~5) で判定4. 海外において、¹³¹I-MIBG による核医学治療後に重篤又は Grade 3 以上の骨髄抑制が発現したとの報告がある。 1) Mukherjee JJ,et al:Clin Endocrinol (Oxf).2001;55:47-60 2) Gedik GK,et al:Eur J Nucl Med Mol Imaging.2008;35:725-733 3) Loh KC,et al:J Endocrinol Invest.1997;20:648-658 <p>以上の理由により、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<ul style="list-style-type: none">・ 一般使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における骨髄抑制の発現状況を把握するため。</p>

重要な特定されたリスク

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、添付文書の「8.重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに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。
医療従事者向け資材（ライアット MIBG-I131 静注を適正にご使用いただくために）の作成と提供
患者向け資材（ライアット MIBG による治療を受ける患者さんご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し骨髄抑制に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。

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：

1. 核医学治療後の晩期の有害事象として造血・リンパ組織系の二次性悪性腫瘍のリスクが想定される。
2. 国内第Ⅱ相臨床試験 (16 例) 及び先進医療 B 臨床研究 (20 例) において、試験治療終了又は中止後 24 週まで有害事象を収集したが、二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はなかった。
3. 海外において ^{131}I -MIBG による核医学治療後に白血病や二次性悪性腫瘍が発現したという報告があるが、本剤の投与量よりも高用量の場合であり、頻度は不明である。

以上より、本剤による核医学治療において、二次性悪性腫瘍の発現は限定的であるが、核医学治療後の晩期の有害事象として想定されること及び臨床試験等では追跡期間が短かったことを踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。

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】

二次性悪性腫瘍の発現頻度は低く、かつ、核医学治療後短期間での発現は考えにくいことから、通常の医薬品安全性監視活動、特に文献調査等により国内外の知見を収集するため。

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、添付文書の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に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。
医療従事者向け資材 (ライアット MIBG-I131 静注を適正にご使用いただくために) の作成と提供
患者向け資材 (ライアット MIBG による治療を受ける患者さんとご家族の方へ) の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し二次性悪性腫瘍に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。

重要な潜在的リスク

甲状腺機能低下症

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 本剤投与後、遊離した ^{131}I が甲状腺に集積し、甲状腺の被曝線量が増大することにより甲状腺機能低下症の発現が懸念される。
2. 国内第 II 相臨床試験 (16 例) 及び先進医療 B 臨床研究 (20 例) において、甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現はなかった。
3. 海外において、甲状腺ブロックの目的でヨード剤を服用した場合でも ^{131}I -MIBG 投与後 10.7~20.0%の患者に甲状腺機能低下症が発現したとの報告がある。
 - 1) Shapiro B, et al:J Nucl Biol Med. 1991;35:269-276
 - 2) Rutherford MA, et al:QJM.2015;108:361-368
 - 3) Shilkrut M, et al:Am J Clin Oncol.2010;33:79-82

以上の理由により、本剤投与後、遊離した ^{131}I による甲状腺機能低下症発現の懸念があること、本剤の国内臨床試験での発現は認められなかったものの、海外においてヨード剤の前投与を行った場合でも ^{131}I -MIBG 投与後一定の割合の患者に甲状腺機能低下症が認められたとの報告があることを踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。

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
 - ・ 一般使用成績調査 (全例調査)

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における甲状腺機能低下症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、添付文書の「7.用法及び用量に関連する注意」「11.2 その他の副作用」の項及び患者向け医薬品ガイドに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。
 - 医療従事者向け資材 (ライアット MIBG-I131 静注を適正にご使用いただくために) の作成と提供
 - 患者向け資材 (ライアット MIBG による治療を受ける患者さんにご家族の方へ) の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し甲状腺機能低下症に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。

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： 副作用自発報告，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	
一般使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄抑制 ・ 甲状腺機能低下症 <p>【目的】</p> <p>承認条件に基づく全例調査として，使用実態下における安全性等を確認し，以下の事項を把握する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄抑制の発現状況 ・ 甲状腺機能低下症の発現状況 <p>【実施計画】</p> <p>調査予定期間：2022年1月18日～承認条件解除日（2029年5月見込み）（7年5ヵ月） 患者登録期間：2022年1月18日～<u>2024年3月31日以降，調査票回収が完了するまで（2年3ヵ月）</u></p> <p>販売開始日（<u>2022年1月18日</u>）から2023年10月31日までに本剤の初回投与を開始した症例を調査票回収対象とする。</p> <p><u>2024年3月31日をもって患者登録期間（本剤が投与された全症例の登録）を終了するが，未回収の調査票がある医療機関については調査票回収が完了するまで当該症例の2回目以降の投与に関する症例登録を継続する。</u></p> <p><u>なお，安全対策等の観点から追加的な調査等が必要と判断された場合には，2023年11月1日以降に本剤の初回投与を開始した患者も調査票の回収対象とする。</u></p> <p>対象患者：本剤が投与された全症例 （本調査の実施に関する契約締結前に本剤が投与された症例も対象とする）</p> <p>目標症例数：安全性解析対象症例として70例（少なくとも1回の本剤の投与を受けたMIBG集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマの患者）</p> <p>登録方式：全例調査方式</p> <p>観察期間：本剤初回投与日から最終投与日の3ヵ月後まで</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数：</p> <p>国内第II相臨床試験において，骨髄抑制に関連する副作用の発現割合は87.5%（14/16例）であり，MedDRA/JPT別での発現割合は，リンパ球数減少81.3%（13/16</p>	

	<p>例) , 血小板数減少 62.5% (10/16 例) , 白血球数減少 43.8% (7/16 例) , 好中球数減少 25.0% (4/16 例) であった。また, 国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B 臨床研究において, 甲状腺機能低下症の副作用は認められなかった。</p> <p>骨髄抑制に関連する副作用の発現割合を 85%と仮定した場合, Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間の半値幅 10%, 検出力 80%以上の確率で検出するために必要な症例数は 66 例であることから, 骨髄抑制に関連する副作用の発現割合を検討するために必要な症例数として 70 例 (安全性解析対象症例: 少なくとも 1 回の本剤の投与を受けた MIBG 集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・パラガングリオーマの患者) を設定した。</p> <p>また, 甲状腺機能低下症に関連する副作用の発現割合は不明であるが, 発現割合を 5%と仮定した場合, 95%以上の確率で 1 例以上検出するために必要な症例数は 59 例であることから, 調査予定症例数を 70 例とすることにより, 甲状腺機能低下症の発現割合の概要を検討することが可能であると考えた。</p> <p>観察期間:</p> <p>国内第 II 相臨床試験において, 骨髄抑制に関連する有害事象 (リンパ球数減少, 血小板数減少, 白血球数減少, 好中球数減少) が発現するまでの日数は, 本剤投与後 45 日以内が 90%以上, 発現までの日数が最も長い症例は 83 日であった。また, 国内第 II 相臨床試験及び先進医療 B 臨床試験において甲状腺機能低下症の副作用は認められていないため甲状腺機能低下症の発現時期は明確ではないが, バセドウ病に対する放射性ヨウ素治療後の経過¹⁾より, 放射性ヨウ素による甲状腺機能への影響は投与 1~2 ヶ月で現れると考えられたことから, 観察期間を「本剤初回投与日から最終投与日の 3 ヶ月後まで」と設定した。</p> <p>1) 日本核医学会分科会 腫瘍・免疫核医学研究会 甲状腺 RI 治療委員会. 放射性ヨウ素内用療法に関するガイドライン (第 6 版). 2018 年</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>[節目の時期]</p> <p>安全性定期報告時, 最終報告書作成時</p> <p>[根拠]</p> <p>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ため。</p> <p>最終報告書作成時: 承認条件解除のための最終報告書を作成・提出するため。</p> <p>【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】</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書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 得られた結果を踏まえ, 更なる検討が必要と判断する場合には, 新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。 ・ 実施中のリスク最小化活動の見直しの必要性を検討する。
--	---

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： 添付文書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（ライアット MIBG-I131 静注を適正にご使用いただくために）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制，二次性悪性腫瘍，甲状腺機能低下症</p> <p>【目的】 本剤の安全性検討事項に関する添付文書「使用上の注意」，国内臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用の適切な診断・治療のための情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時等に MR 等が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 PMDA ホームページ及び企業ホームページに掲載する。</p> <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】 安全性定期報告時及び再審査申請時に安全性検討事項に関する副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。この結果から，リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合，又は新たな安全性検討事項や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資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。 節目の時期：安全性定期報告時，一般使用成績調査（全例調査）の最終報告書作成時及び再審査申請時</p>
患者向け資材（ライアット MIBG による治療を受ける患者さんにご家族の方へ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 骨髄抑制，二次性悪性腫瘍，甲状腺機能低下症</p> <p>【目的】 患者に本剤による褐色細胞腫・パラガングリオーマの治療，副作用や治療中・治療後の注意（患者への生活上の注意を含む）に関する情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時等に MR 等が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 PMDA ホームページ及び企業ホームページに掲載する。</p> <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</p>

置】

安全性定期報告時及び再審査申請時に安全性検討事項に関する副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。この結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や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資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

節目の時期：安全性定期報告時、一般使用成績調査（全例調査）の最終報告書作成時及び再審査申請時

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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用自発報告，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				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始 6 ヶ月後	2022 年 7 月 17 日 終了	作成済 (2022 年 8 月 18 日 提出済)
一般使用成績調査 (全例調査)	70 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 (2029 年 4 月 予定)

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 of リスク最小化活動		
添付文書及び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		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	終了 (2022 年 8 月 18 日 付で 実施報告書 提出済)
医療従事者向け資材 (ライアット MIBG-I131 静注を適正にご使用いただくために) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・一般使用成績調査 (全例調査) の最終報告書作成時 ・再審査申請時 	実施中
患者向け資材 (ライアット MIBG による治療を受ける患者さんにご家族の方へ) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・一般使用成績調査 (全例調査) の最終報告書作成時 ・再審査申請時 	実施中