

# ジフォルタ注射液 20 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はムンディファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ムンディファーマ株式会社

ジフォルタ注射液 20mg に係る  
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ジフォルタ注射液 20mg	有効成分	プララトレキサート
製造販売業者	ムンディファーマ株式会社	薬効分類	874229
提出年月		令和2年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">粘膜炎（口内炎等）</a>	3	<a href="#">腎機能障害患者における使用</a>	7	<a href="#">肝機能障害患者における使用</a>	10
<a href="#">骨髄抑制</a>	3	<a href="#">血栓塞栓症</a>	7		
<a href="#">重度の皮膚障害</a>	4	<a href="#">プロベネシドとの併用</a>	8		
<a href="#">感染症</a>	5	<a href="#">間質性肺疾患</a>	9		
<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態化における有効性		10			

↓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	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	11
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">使用成績調査</a>	11
<a href="#">製造販売後臨床試験</a>	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">使用成績調査</a>	12
<a href="#">製造販売後臨床試験</a>	13

↓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	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	14

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

令和2年 9月 8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都港区港南 2-15-1  
品川インターシティ A 棟 19 階  
氏 名 : ムンディファーマ株式会社  
木村 昭介 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年7月3日	薬効分類	874229
再審査期間	10年	承認番号	22900AMX00585000
国際誕生日	2009年9月24日		
販売名	ジフォルタ注射液 20 mg		
有効成分	プララトレキサート		
含量及び剤型	含量: 1 mL 中にプララトレキサートを 20 mg 含有 剤型: 1 mL バイアル (液剤)		
用法及び用量	通常、成人には、プララトレキサートとして、1日1回 30 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を 3~5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 6 週連続で行い、7 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫		
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			

変更の履歴
前回提出日: <u>令和元年 7 月 3 日</u>
変更内容の概要: ① <u>2. 医薬品安全性監視計画の概要</u> 使用成績調査 使用成績調査実施計画書: 調査の方法及び実施予定期間を変更した改訂版を提出する。

- ② 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  
使用成績調査及び製造販売後臨床試験の報告書作成予定日を変更する。

**変更理由：**

- ① 使用成績調査の進捗を踏まえて計画を変更したため。  
② 使用成績調査及び製造販売後臨床試験の進捗に合わせるため。

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	
<b>粘膜炎（口内炎等）</b>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b>            再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）において、粘膜炎が 84.0%（21/25 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の粘膜炎の発現率は 20.0%（5/25 例）であった。口内炎は 84.0%（21/25 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の発現率は 20.0%（5/25 例）であった。            再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PDX-008）において、粘膜炎が 70.3%（78/111 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の発現率は 21.6%（24/111 例）であった。口内炎は 66.7%（74/111 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の発現率は 19.8%（22/111 例）であった。            本剤投与による口内炎等の粘膜炎の発現率は高く、粘膜炎により中止に至った例も認められること、粘膜炎が重症化すると患者の QOL が低下することから、重要な特定されたリスクとした。            注：CTC-AE version 3.0 に準じる。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 使用成績調査（口内炎として重点調査項目に設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b>            口内炎等の粘膜炎の発現状況及び重症度や転帰等の詳細な実態を把握し、粘膜炎に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>            通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド（口内炎を記載）に記載し、注意喚起する。  <b>【選択理由】</b>            口内炎等を含む粘膜炎について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
<b>骨髄抑制</b>	

<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>PDX-JP1 試験において、骨髄抑制が 92.0% (23/25 例) で認められ、グレード 3<sup>注)</sup> 以上の骨髄抑制の発現率は 72.0% (18/25 例) であった。</p> <p>主な骨髄抑制の発現率は、血小板減少症 64.0% (16/25 例)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) 60.0% (15/25 例)、リンパ球減少症 52.0% (13/25 例)、好中球減少症及び白血球減少症各 44.0% (11/25 例) で、グレード 3<sup>注)</sup> 以上はリンパ球減少症 48.0% (12/25 例)、血小板減少症 40.0% (10/25 例)、白血球減少症 28.0% (7/25 例)、好中球減少症 24.0% (6/25 例) 及び貧血 (ヘモグロビン減少を含む) 20.0% (5/25 例) であった。</p> <p>PDX-008 試験において、骨髄抑制が 53.1% (59/111 例) で認められ、グレード 3<sup>注)</sup> 以上の骨髄抑制の発現率は 43.2% (48/111 例) であった。</p> <p>主な骨髄抑制の発現率は、血小板減少症 39.6% (44/111 例)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) 32.4% (36/111 例) 及び好中球減少症 24.3% (27/111 例) で、グレード 3<sup>注)</sup> 以上は血小板減少症 31.5% (35/111 例)、好中球減少症 21.6% (24/111 例) 及び貧血 (ヘモグロビン減少を含む) 15.3% (17/111 例) であった。</p> <p>本剤投与による骨髄抑制の発現率は高く、本剤投与との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていることなどから、本剤投与による骨髄抑制については注意が必要と考え、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注：CTC-AE version 3.0 に準じる。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 使用成績調査 (重点調査項目に設定)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>骨髄抑制の発現状況及び重症度や転帰等の詳細な実態を把握し、貧血、血小板数減少による出血、リンパ球数減少等による二次感染等に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>骨髄抑制について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p><b>重度の皮膚障害</b></p>

	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b>  PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後において、本剤投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、皮膚剥脱、皮膚潰瘍等の重篤な皮膚障害が認められており、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）により死亡に至った症例も報告されている。  PDX-JP1 試験において、皮膚障害が 40.0%（10/25 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の皮膚障害の発現率は 12.0%（3/25 例）であった。グレード 3<sup>注）</sup>以上の皮膚障害は、薬疹、斑状丘疹状皮疹及び皮膚潰瘍各 4.0%（1/25 例）であった。  PDX-008 試験において、皮膚障害が 36.0%（40/111 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の皮膚障害の発現率は 5.4%（6/111 例）であった。グレード 3<sup>注）</sup>以上の皮膚障害は、皮膚潰瘍 1.8%（2/111 例）、そう痒症、皮膚病変、蕁麻疹、紅斑性皮疹及びそう痒性皮疹各 0.90%（1/111 例）であった。  国内外の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本剤投与との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な皮膚障害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た。  注：CTC-AE version 3.0 に準じる。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  【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。  ➤ 使用成績調査（重点調査項目に設定）  【選択理由】  TEN を含む重度の皮膚障害の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、皮膚障害に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  【内容】  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。  【選択理由】  重度の皮膚障害について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p><b>感染症</b></p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b>  PDX-JP1 試験において、感染症が 56.0%（14/25 例）で認められ、グレード 3<sup>注）</sup>以上の感染症の発現率は 16.0%（4/25 例）であった。グレード 3<sup>注）</sup>以上の感染症は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 8.0%（2/25 例）、敗血症及び腹膜炎各 4.0%（1/25 例）であった。</p>

	<p>PDX-008試験において、感染症が35.1% (39/111例) で認められ、グレード3<sup>注)</sup>以上の感染症の発現率は9.9% (11/111例) であった。グレード3<sup>注)</sup>以上の感染症は、敗血症2.7% (3/111例)、帯状疱疹1.8% (2/111例)、カンジダ症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、毛包炎、感染、肺炎、上気道感染及び尿路感染各0.90% (1/111例) であった。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染を含め、本剤投与との因果関係の否定できない重篤な感染症の発現が認められていること、本剤投与による感染症の発現率は高いことなどから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注：CTC-AE version 3.0 に準じる。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 使用成績調査（重点調査項目に設定）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>感染症の発現状況及び重症度や転帰等の詳細な実態を把握し、感染症に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>感染症について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p><b>腫瘍崩壊症候群</b></p>	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後において、本剤投与との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な腫瘍崩壊症候群が認められた。PDX-JP1 試験においては認められていないが、PDX-008 試験において腫瘍崩壊症候群が 0.9% (1/111 例) で認められた。本剤投与による腫瘍崩壊症候群について注意が必要と考えたため、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>腫瘍崩壊症候群の発現状況及び経過や転帰等の詳細な実態を把握し、腫瘍崩壊症候群に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>腫瘍崩壊症候群について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>

<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>腎機能障害患者における使用</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b>  腎機能障害を有する患者を対象とした海外第I相試験（PDX-019試験）において、重度の腎機能障害を有する患者に本剤15 mg/m<sup>2</sup>を投与した場合のAUCは、腎機能が正常の患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本剤30 mg/m<sup>2</sup>を投与した場合のAUCと同程度であったことから、重度の腎機能障害を有する患者に対して腎機能が正常な患者と同一用量の本剤を投与する場合には、腎機能が正常な患者と比較して本剤の曝露量が上昇する可能性が考えられ、有害事象の発現率が上昇する又は重症化する可能性がある。なお、PDX-019試験において、本剤15 mg/m<sup>2</sup>を投与された重度の腎機能障害を有する患者と、本剤30 mg/m<sup>2</sup>を投与された腎機能が正常の患者並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。  以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  ・ 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      &gt; 使用成績調査  <b>【選択理由】</b>  腎機能障害を有する患者における副作用の発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「薬物動態」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。  <b>【選択理由】</b>  腎機能障害患者における使用について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>
<b>血栓塞栓症</b>	

	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b>  PDX-JP1 試験においては認められなかったが、PDX-008 試験において、血栓塞栓関連副作用が 2.7% (3/111 例) (頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び肺塞栓症の各 1 例) で認められた。また、PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後において、血栓塞栓関連の重篤な副作用として肺塞栓症、心筋梗塞、深部静脈血栓症、血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び播種性血管内凝固が認められ、播種性血管内凝固による死亡例も報告されている。血栓塞栓症の発現について原疾患や本剤以外の要因も考えられるが、本剤投与により本剤との関連性が否定できない死亡例を含む重篤な血栓塞栓症の発現が認められているため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  ・ 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      &gt; 使用成績調査  <b>【選択理由】</b>  使用実態下において血栓塞栓関連副作用の発現状況及び重症度や転帰等の詳細な実態を把握し、血栓塞栓関連副作用に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に血栓塞栓関連事象を記載し、注意喚起する。  <b>【選択理由】</b>  血栓塞栓症について、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>
<p><b>プロベネシドとの併用</b></p>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b>  プロベネシドの用量の上昇に伴って、本剤のAUC<sub>inf</sub>の増加及びt<sub>1/2β</sub>の延長が認められた理由については不明であるものの、本剤とプロベネシドとの併用により、本剤の曝露量が27%上昇することが示された。また、口内炎等の有害事象の発現率についても上昇する傾向が認められた。以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  ・ 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      &gt; 使用成績調査  <b>【選択理由】</b>  使用実態下において本剤とプロベネシドが併用された場合の副作用の発症やその発症経過等を詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項に併用注意として記載し、注意喚起する。  <b>【選択理由】</b>  プロベネシドとの併用について、医療関係者に対し確実に情報提供するため。</p>

間質性肺疾患	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b>  PDX-JP1試験においては報告されなかったが、PDX-008試験において肺臓炎が0.9%（1/111例）で認められた。また、PDX-JP1試験及びPDX-008試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後において、間質性肺疾患関連の重篤な副作用として肺臓炎と細気管支炎が認められた。  本剤投与による間質性肺疾患の発現については明確でないが、PDX-008試験において本剤投与との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が認められているため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>2. 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ol> <p><b>【選択理由】</b>  使用実態下において間質性肺疾患の発現状況及び重症度や転帰等の詳細な実態を把握し、間質性肺疾患に対する適切な安全対策を検討するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b>  通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b>  間質性肺疾患について、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供するため。</p>

## 重要な不足情報

### 肝機能障害患者における使用

#### 重要な不足情報とした理由：

PPK 解析等の結果から肝機能の低下が本剤の PK に影響を及ぼす可能性は低い、肝機能障害を有する患者でのデータは限られており、当該患者に本剤を投与した際の安全性は不明であることから、重要な不足情報とした。海外において、肝機能患者での本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、海外提携企業が臨床試験の実施を計画中である。

#### 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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動
  - 使用成績調査

##### 【選択理由】

肝機能障害を有する患者における副作用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はなし。

##### 【選択理由】

肝機能障害を有する患者における本剤投与時のデータは限られており、本剤投与によるリスクは十分に示されていないことから、現状は特記すべき注意喚起内容はなし。今後、肝機能障害を有する患者における副作用の発現状況等に応じて、添付文書等での注意喚起の要否を検討するため。

## 1. 2 有効性に関する検討事項

### 使用実態下における有効性

#### 有効性に関する検討事項とした理由：

日本人において臨床試験での有効性評価対象患者数は限られているため、製造販売後に有効性に関する情報を広く収集し、使用実態下の本剤の有効性を確認するため。

#### 有効性に関する調査・試験の名称：

使用成績調査

#### 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

本剤の使用成績調査において、調査期間を7サイクル（49週間）とし、本剤投与後の安全性並びに有効性に関する情報を収集し、有効性に影響を及ぼす要因を検討する。

有効性評価項目として、主治医による最良総合効果判定を設定する。

## 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	
<p><b>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</b>            自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例 of 評価。</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            粘膜炎（口内炎等）、骨髄抑制、重度 of 皮膚障害、感染症、腫瘍崩壊症候群、腎機能障害患者における使用、血栓塞栓症、プロベネシドとの併用、間質性肺疾患、肝機能障害患者における使用</p> <p><b>【目的】</b>            本剤使用実態下における以下の事項を把握し、本剤 of 安全性と有効性 of 検討を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 未知 of 副作用 of 発現状況</li> <li>(2) 全副作用発現頻度及び発現時 of 処置及び転帰</li> <li>(3) 安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因</li> </ol> <p>国内臨床試験において組入れ対象だった病理組織型のうち、当該試験に組入れられなかった病理組織型 of 再発又は難治性 of 末梢性 T 細胞リンパ腫患者における安全性及び有効性 of 情報を把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施期間：販売開始日～<u>2027 年 7 月 2 日</u></li> <li>・目標症例数：160 例（安全性解析対象症例として 140 例）</li> <li>・登録期間：販売開始日～<u>2021 年 12 月 31 日</u></li> <li>・実施方法：中央登録方式にて実施する。</li> <li>・重点調査項目：口内炎、骨髄抑制、重度 of 皮膚障害、感染症</li> <li>・観察期間：1 症例あたり of 観察期間は、投与開始後 49 週（6 週投与、1 週休薬を 1 サイクルとして 7 サイクル）までを観察期間とする。               <ul style="list-style-type: none"> <li>（分冊①）本剤投与開始～14 週後（1-2 サイクル終了まで）</li> <li>（分冊②）15 週目～49 週後（3-7 サイクル終了まで）</li> </ul>               途中投与を中止した場合は投与中止日から 30 日間を観察期間とする。             </li> </ul> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・目標症例数：160 例（安全性解析対象症例として 140 例）</li> <li>・設定根拠：本調査における有害事象 of 発現状況を PDX-JP1 試験（安全性解析対象症例：25 例）あるいは PDX-008 試験（安全性解析対象症例：111 例） of 結果と比較検討が可能となるよう、140 例を安全性解析対象症例として収集する。ただし、安全性解析除外症例を考慮し、目標登録症例数は 160 例とする。                なお、重点調査項目のうち、PDX -JP1 試験において最も発現頻度が低かった重篤な副作用は 25 例中 1 例（4.0%）に発現しており、4.0% で発現する副作用を 95% 以上 of 確率で 1 例以上検出するためには、75 例以上必要である。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・調査終了時：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。</li> </ul> <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（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
<b>製造販売後臨床試験</b>	
	<p>再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）の対象症例のうち、製造販売承認日以降も投与継続する症例について、製造販売承認の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2017 年 7 月（製造販売承認時）～  目標症例数：1 例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内第 I/II 相試験における投与継続症例 1 例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>試験終了時及び安全性定期報告時。</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、リスク最小化策の追加あるいは強化が必要と判断される場合、ならびに新たな安全性検討事項が認められた場合には、医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行い、内容の緊急性に応じて適切な情報提供等の安全確保措置を実施する。</p>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<b>使用成績調査</b>	
	<p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「使用成績調査」を参照</p>

製造販売後臨床試験

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「製造販売後臨床試験」を参照

#### 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。

## 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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価。				
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	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2018年4月提出)
使用成績調査	160 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 (2025年12月)
製造販売後臨床試験	1 例 (承認時点で投与継続中の症例)	・安全性定期報告時 ・試験終了時	実施中	・安全性定期報告時 ・試験終了時 (2021年12月)

### 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
使用成績調査	160 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 (2025年12月)
製造販売後臨床試験	1 例 (承認時点で投与継続中の症例)	・安全性定期報告時 ・試験終了時	実施中	・安全性定期報告時 ・試験終了時 (2021年12月)

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
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	販売開始後 6 ヶ月	終了