ハイヤスタ®錠10mgに係る
医薬品リスク管理計画書

Meiji Seika ファルマ株式会社

（別紙様式 2）

ハイヤスタ®錠 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ハイヤスタ®錠 10mg	有効成分	ツシジノスタット
製造販売業者	Meiji Seika ファルマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 7 年 3 月 27 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	不整脈（QT間隔延長を含む）	該当なし
間質性肺疾患		
感染症		
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（再発又は難治性のATL患者）
一般使用成績調査（再発又は難治性のPTCL患者）
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（適正使用ガイド）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：Meiji Seika ファルマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021 年 6 月 23 日	薬効分類	874291
再審査期間	①10 年（令和 3 年 6 月 23 日～令和 13 年 6 月 22 日） ②10 年（令和 3 年 11 月 25 日～令和 13 年 11 月 24 日）	承認番号	30300AMX00293000
国際誕生日	2014 年 12 月 23 日		
販売名	ハイヤスタ®錠 10mg		
有効成分	ツシジノスタット		
含量及び剤形	1 錠中にツシジノスタット 10 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはツシジノスタットとして 1 日 1 回 40 mg を週 2 回、3 又は 4 日間隔で食後に経口投与する。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ずること。		
備考	・令和 3 年 11 月 25 日再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認取得 ・令和 4 年 11 月 30 日付 Huya Japan 合同会社より承継		

変更の履歴
前回提出日： 令和 6 年 12 月 9 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の「2.2 適正な投与患者の選択」の「3) 特定の背景を有する患者に関する注意」の「(3) 生殖能を有する者」及び「(4) 妊婦」の記載の追記・修正
変更理由： 1. 電子添文 9.4 項改訂に伴う記載変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">骨髄抑制</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
・国内臨床試験（HBI-8000-210 試験）の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、ATL）患者において、本剤と関連性がある骨髄抑制関連事象として、血小板減少症（18/23 例、78.3%）、好中球減少症（12/23 例、52.2%）、白血球減少症（10/23 例、43.5%）、貧血（9/23 例、39.1%）及びリンパ球減少症（2/23 例、8.7%）が認められた。また、グレード 3 以上の本剤と関連性がある事象が 16/23 例（69.6%）に認められ、その内訳は血小板減少症（12/23 例、52.2%）、好中球減少症（10/23 例、43.5%）、白血球減少症（7/23 例、30.4%）、貧血（5/23 例、21.7%）及びリンパ球減少症（1/23 例、4.3%）であった。
・国内及び韓国で実施された臨床試験（HBI-8000-203 試験）の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、PTCL）患者において、本剤と関連性がある骨髄抑制関連事象として、血小板減少症（42/55 例、76.4%）、好中球減少症（31/55 例、56.4%）、白血球減少症（21/55 例、38.2%）、リンパ球減少症（16/55 例、29.1%）、貧血（12/55 例、21.8%）及び発熱性好中球減少症（3/55 例、5.5%）が認められた。また、グレード 3 以上の本剤と関連性がある事象が 37/55 例（67.3%）に認められ、その内訳は血小板減少症（24/55 例、43.6%）、好中球減少症（20/55 例、36.4%）、リンパ球減少症（12/55 例、21.8%）、白血球減少症（10/55 例、18.2%）、貧血（6/55 例、10.9%）及び発熱性好中球減少症（3/55 例、5.5%）であった。</td></tr>
<tr><td>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として、以下を実施する。
1. 一般使用成績調査（再発又は難治性のATL）
2. 一般使用成績調査（再発又は難治性のPTCL）
【選択理由】
製造販売後において、使用実態下での骨髄抑制の発現状況、発現頻度、治療及び転帰に関する情報を把握し、必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td>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「7. 用法・用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
・追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。
【選択理由】
医療関係者に対し、骨髄抑制に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2">間質性肺疾患</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
・国内臨床試験（HBI-8000-210 試験）の ATL 患者において、1/23 例（4.3%）にグレード 4 の間質性肺疾患が認められた。本事象は本剤と関連性があると判定され、本剤の投与が中止された。
・国内及び韓国で実施された臨床試験（HBI-8000-203試験）の末梢性T細胞リンパ腫（以下、PTCL）患者において、5/55例（9.1%）に本剤と関連性がある間質性肺疾患が認められ、その内訳は肺臓炎（4/55例、7.3%）及び間質性肺疾患（1/55例、1.8%）であった。グレード3の事象は3/55例（5.5%）に認められ、その内訳は肺臓炎（2/55例、3.6%）及び間質性肺疾患（1/55例、1.8%）であった。グレード4の間質性肺疾患は認められなかった。</td></tr>
<tr><td></td><td>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として、以下を実施する。
1. 一般使用成績調査（再発又は難治性のATL）
2. 一般使用成績調査（再発又は難治性のPTCL）
【選択理由】
製造販売後において、使用実態下での間質性肺疾患の発現状況、発現頻度、治療及び転帰に関する情報を把握すると共に間質性肺疾患の早期診断に関する情報を収集し、安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>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」並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
・追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。
【選択理由】
医療関係者に対し、間質性肺疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</td></tr>
</table>

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（HBI-8000-210試験）のATL患者において、2/23例（8.7%）に本剤と関連性がある重篤な感染症が認められ、その内訳は尿路感染（グレード3）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（グレード3）であった。これらの事象はいずれも1/23例（4.3%）に認められた。また、日和見感染としてサイトメガロウイルス感染（グレード2）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（グレード3、上記の重篤な感染症と同一事象）が各1例に発現した。なお、HBVの再活性化はみられなかった。 ・国内及び韓国で実施された臨床試験（HBI-8000-203試験）のPTCL患者において、2/55例（3.6%）に本剤と関連性がある重篤な感染症が認められ、その内訳は肺炎（グレード3）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（グレード3）であった。これらの事象はいずれも1/55例（1.8%）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 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査（再発又は難治性のATL） 2. 一般使用成績調査（再発又は難治性のPTCL） 【選択理由】 製造販売後において、使用実態下での感染症の発現状況、発現頻度、並びに感染症に対する治療の状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 【選択理由】 医療関係者に対し、感染症についてリスクの高い患者のスクリーニング、感染モニタリング及び適切な予防投与に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

重要な潜在的リスク	
不整脈（QT 間隔延長を含む）	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・国内臨床試験（HBI-8000-210試験）のATL患者において、2/23例（8.7%）に本剤と関連性がある不整脈関連事象が認められ、その内訳は第1度房室ブロック（1/23例、4.3%、グレード1）及び動悸（1/23例、4.3%、グレード1）であった。 ・国内及び韓国で実施された臨床試験（HBI-8000-203試験）のPTCL患者において、4/55例（7.3%）に本剤と関連性がある不整脈関連事象が認められ、その内訳は動悸（2/55例、3.6%、グレード1）、心房細動（1/55例、1.8%、グレード1）及び不整脈（1/55例、1.8%、グレード2）であった。 ・海外で実施された臨床試験のPTCL患者において、本剤と関連性がある死亡に至った心臓障害関連の事象（心突然死）が1例に認められた。 ・海外の製造販売承認後に実施された「Focused Monitoring」において、51/3382例（1.51%）がグレード3以上の本剤と関連性がある心電図QT間隔延長を示した。 ・イヌを用いた4週間の非臨床毒性試験において、用量依存的な血清カリウム濃度及び血清カルシウム濃度の低下が認められ、これらに伴うと考えられるQTc間隔の延長が認められた。 ・国内外の臨床試験及び製造販売後における不整脈（QT間隔延長を含む）の発現例数は限られていること等を考慮すると、本剤と不整脈（QT間隔延長を含む）の関連について明確に結論付けることは困難であるものの、上記発現状況及び類薬における状況等を考慮し、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として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査（再発又は難治性のATL） 2. 一般使用成績調査（再発又は難治性のPTCL） 【選択理由】 製造販売後において、使用実態下での不整脈（QT 間隔延長を含む）の発現状況、発現頻度、治療及び転帰に関する情報を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供を実施する。 【選択理由】 医療関係者に対し、不整脈（QT 間隔延長を含む）のリスクの可能性に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価
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 ATL 患者）
【安全性検討事項】 骨髄抑制、間質性肺疾患、感染症、不整脈（QT 間隔延長を含む） 【目的】 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者の使用実態下における安全性情報として本剤投与時の「骨髄抑制」、「間質性肺疾患」、「感染症」、「不整脈（QT 間隔延長を含む）」の発現状況について検討する。 【実施計画】 実施期間： 予定調査期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで 予定登録期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで 2023 年 4 月 23 日までに本剤が投与開始された症例を調査票入力対象とし、2023 年 4 月 24 日以降に本剤が投与開始された症例については登録及び調査票入力を不要とする。なお、全例調査に係る承認条件の解除が通知されるまでの間は、必要に応じて調査依頼者から調査票入力を依頼し、適切な情報を入手できる体制を維持する。 目標症例数：150 例 実施方法：全例調査方式で実施する。観察期間は、本剤投与開始後 36 週間とする。 【実施計画の根拠】 調査計画： 国内臨床試験における投与症例数が限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄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。 目標症例数： 国内臨床試験において、本剤が投与された症例が限られているため、全例調査とした。製造販売後の使用実態下での有害事象の発生頻度が臨床試験で確認された有害事象と同程度であると仮定したとき、国内臨床試験で報告された最も低い発生頻度（4.3%、1/23 例）の有害事象よりも低い 2.0%の有害事象を 95%以上の確率で 1 例以上検出するために 149 例が必要であることから安全性解析対象 150 例を設定した。 観察期間： 国内臨床試験（HBI-8000-210 試験）で確認された安全性検討事項の有害事象のうち最も遅く発現した「感染症（麦粒種）」の発現時期が投与 224 日後（32 週後）であったことから、観察期間を 36 週に設定する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、最終報告書作成時及び再審査申請時。安全性及び有効性の情報について、包括的な検討を実施するため。

	【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書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・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。
一般使用成績調査（再発又は難治性の PTCL 患者）	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制、間質性肺疾患、感染症、不整脈（QT 間隔延長を含む） 【目的】 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者の使用実態下における安全性情報として本剤投与時の「骨髄抑制」、「間質性肺疾患」、「感染症」、「不整脈（QT 間隔延長を含む）」の発現状況について検討する。 【実施計画】 実施期間： 予定調査期間：承認事項一部変更承認日から全例調査の承認条件解除まで 予定登録期間：承認事項一部変更承認日から全例調査の承認条件解除まで 2023 年 4 月 23 日までに本剤が投与開始された症例を調査票入力対象とし、2023 年 4 月 24 日以降に本剤が投与開始された症例については登録及び調査票入力を不要とする。なお、全例調査に係る承認条件の解除が通知されるまでの間は、必要に応じて調査依頼者から調査票入力を依頼し、適切な情報を入手できる体制を維持する。 目標症例数：170 例 実施方法：全例調査方式で実施する。観察期間は、本剤投与開始後 24 週間とする。 【実施計画の根拠】 調査計画： 臨床試験における投与症例数が限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄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。 目標症例数： 臨床試験において、本剤が投与された症例が限られているため、全例調査とした。製造販売後の使用実態下での有害事象の発生頻度が臨床試験で確認された有害事象と同程度であると仮定したとき、臨床試験で報告された最も低い発生頻度（1.8%、1/55 例）の有害事象を 95%以上の確率で 1 例以上検出するために 164 症例が必要であることから安全性解析対象 170 例を設定した。 観察期間： 国際共同試験（HBI-8000-203 試験）で確認された安全性検討事項の有害事象のうち、最も遅くに初回発現した本剤と関連性のある「心房細動」の発現時期であった投与後 142 日（約 20 週）よりも長い 24 週間を観察期間に設定する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、最終報告書作成時及び再審査申請時。安全性及び有効性の情報について、包括的な検討を実施するため。

	【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書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・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。

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

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：
電子添文による情報提供・注意喚起
患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
骨髄抑制、間質性肺疾患、感染症、不整脈（QT 間隔延長を含む）
【目的】
本剤の安全性の包括的な情報、各検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】
・医薬情報担当者が医療関係者に当該資材を提供、説明する。
・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。
【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加措置】
安全性定期報告時に、各安全性検討事項の発現状況等を確認する。なお、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又は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、追加の資材作成等について検討する。</td></tr>
</table>

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				
自発報告による副作用、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。				
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 ATL 患者）	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済（2022 年 6 月 16 日提出）
市販直後調査（再発又は難治性の PTCL 患者）	該当せず	承認事項一部変更承認日から 6 ヵ月後	終了	作成済（2022 年 7 月 22 日提出）
一般使用成績調査（再発又は難治性の ATL）	150 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 ・再審査申請時	販売開始時より実施中	2027 年 3 月予定（最終報告書作成時）
一般使用成績調査（再発又は難治性の PTCL）	170 例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 ・再審査申請時	承認事項一部変更承認日より実施中	2025 年 3 月予定（最終報告書作成時）

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
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・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
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（再発又は難治性の ATL 患者）	販売開始から 6 ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供（再発又は難治性の PTCL 患者）	承認事項一部変更承認日から 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	販売開始時より実施中