

モゾビル皮下注24mg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サノフィ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で利用することはできません。

サノフィ株式会社

モゾビル皮下注 24mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	モゾビル皮下注24mg	有効成分	プレリキサホル
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	873399
提出年月		平成29年1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
アレルギー反応/過敏症	4	白血球増加症	4	なし	
		血小板減少症	5		
		間質性肺疾患	6		
		心筋梗塞	7		
		腫瘍細胞動員	7		
		脾腫・脾破裂	8		
		腎機能障害患者への投与時の安全性	9		
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				10頁	

↓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
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	11
使用成績調査	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	14

↓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
通常のリスク最小化活動	15
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 1 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長 ジャック・ナトン

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	平成 28 年 12 月 19 日	薬効分類	339
再審査期間	10 年	承認番号	22800AMX00724000
国際誕生日	2008 年 12 月 15 日		
販 売 名	モゾビル皮下注 24mg		
有 効 成 分	プレリキサホル		
含量及び剤型	1 バイアル（1.2mL 中）にプレリキサホル 24mg を含有する注射剤		
用法及び用量	G-CSF 製剤との併用において、通常、成人にはプレリキサホルとして 0.24mg/kg を 1 日 1 回、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。		
効能又は効果	自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進		
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	
-----	--

変更の履歴
前回提出日： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

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	
アレルギー反応/過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤と G-CSF 製剤を併用した海外第Ⅲ相試験（多発性骨髄腫を対象とした AMD3100-3102 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした AMD3100-3101）を含む海外のがん患者における臨床試験において、本剤投与後から約 30 分以内に軽度又は中等度のアレルギー反応/過敏症（蕁麻疹 2 例、眼窩周囲の腫脹 2 例、呼吸困難 1 例、低酸素症 1 例を含む計 6 例）が認められている。また海外市販後において、アナフィラキシーショックを含む重篤なアナフィラキシー反応が報告されている。 なお、本剤と G-CSF 製剤を併用した国内第Ⅱ相試験（多発性骨髄腫を対象とした ACT13710 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした ACT12781）の本剤投与群において、アレルギー反応/過敏症に関連する副作用は認められなかった。
	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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。また、製造販売後の発現状況をより詳細に把握するため。
	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、以下を実施する。 ・ 添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」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。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤におけるアレルギー反応/過敏症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
白血球増加症	

	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤と G-CSF 製剤を併用した海外第Ⅲ相試験（多発性骨髄腫を対象とした AMD3100-3102 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした AMD3100-3101）、並びに国内第Ⅱ相試験（多発性骨髄腫を対象とした ACT13710 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした ACT12781）において、有害事象として白血球増加症及び白血球数増加の報告はなかった。 なお、海外第Ⅲ相試験（3102 試験及び 3101 試験）の本剤投与群では、白血球数が 50,000/mm³を超えた症例は 68.0% (202/297 例)、75,000/mm³を超えた症例は 24.2% (72/297 例)、100,000/mm³を超えた症例は 7.1% (21/297 例) であり、国内第Ⅱ相試験（ACT13710 試験及び ACT12781 試験）の本剤投与群では白血球数が 50,000/mm³を超えた症例は 69.6% (16/23 例)、75,000/mm³を超えた症例は 26.1% (6/23 例)、100,000/mm³を超えた症例は 4.3% (1/23 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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。 また、製造販売後の白血球増加症及び白血球数増加の発現状況（白血球数が >75,000/mm³、又は >100,000/mm³ の患者における自他覚症状の有無等）をより詳細に把握するため。
	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、以下を実施する。 ・ 添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」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。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における白血球増加症及び白血球数増加に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
血小板減少症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外市販後において重篤な血小板減少症が報告されている。 血小板数減少は、G-CSF 製剤投与及びアフエレーシス実施でも報告されている。本剤と G-CSF 製剤を併用した国内第Ⅱ相試験（多発性骨髄腫を対象とした ACT13710 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした ACT12781）の本剤投与群において、血小板減少症の報告はなかったが、臨床検査値異常としての血小板数減少が 17.4% (4/23 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】 通常の商品安全性監視活動 追加の商品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の商品リスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 追加の商品リスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における血小板減少症及び血小板数減少に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
間質性肺疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外市販後において重篤な間質性肺疾患が報告されている。間質性肺疾患は G-CSF 製剤投与患者でも報告されている。北米コンパッショネート・ユースプログラム（以下、北米 CUP）に参加した非ホジキンリンパ腫患者において、G-CSF+本剤初回投与 24 時間後に間質性肺疾患 1 例が認められている。また、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患 2 例が患者アクセスプログラム（Named Patient Programme）から報告されている。 なお、本剤と G-CSF 製剤を併用した国内第Ⅱ相試験（多発性骨髄腫を対象とした ACT13710 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした ACT12781）の本剤投与群において、間質性肺疾患は認められなかった。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の商品安全性監視活動 追加の商品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。

	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 なし（本剤との関連性を示唆する明確な根拠が得られていないことから、現時点で注意喚起すべき事項がない） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における間質性肺疾患に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心筋梗塞	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外臨床試験及び海外市販後において、本剤とG-CSF製剤による造血幹細胞を動員後に心筋梗塞が報告されている。臨床試験でがん患者679例中7例に発現した事象は全て本剤最終投与から少なくとも14日経過後に発現している。また、北米CUPに参加した患者1047例において心筋梗塞2件が認められている。 なお、外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（MOZ00707）において、本剤による QT 間隔、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、心電図（ECG）波形に対する影響は認められず、また、本剤と G-CSF 製剤を併用した国内第Ⅱ相試験（多発性骨髄腫を対象とした ACT13710 及び非ホジキンリンパ腫を対象とした ACT12781）の本剤投与群において、心筋梗塞は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品安全性監視活動 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し実薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。
	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 ・ なし（本剤との関連性を示唆する明確な根拠が得られていないことから、現時点で注意喚起すべき事項がない） 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における心筋梗塞に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
腫瘍細胞動員	

	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤と G-CSF 製剤を併用して造血幹細胞を動員する際に腫瘍細胞も動員され、アフエレーシス採取物へ混入する可能性がある。この腫瘍細胞の再輸注の可能性の影響については十分検討されていない。 臨床試験成績では、多発性骨髄腫患者において、本剤と G-CSF 製剤併用による腫瘍細胞動員は見られていないが、北米 CUP において、本剤と G-CSF 製剤を投与した急性骨髄性白血病患者及び多発性骨髄腫患者で、循環血中の腫瘍細胞の増加が認められたとの報告がある。
	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として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。
	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、以下を実施する。 ・ 添付文書の「その他の注意」の項に記載して情報提供する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における腫瘍細胞動員に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
脾腫・脾破裂	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外市販後において、重篤な脾腫・脾破裂が報告されている。 非臨床試験で、ヒトでの本剤の推奨用量の約 4 倍の用量をラットに連日反復皮下投与（2～4 週間）した結果、髄外造血に伴う脾臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。臨床での影響は検討されていないが、成長因子である G-CSF 製剤と本剤の併用により脾臓腫大が誘発される可能性は否定できない。
	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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し医薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。

	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、以下を実施する。 ・ 添付文書の「重大な副作用」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。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における脾腫に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
腎機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の単回皮下投与時の薬物動態及び薬力学に対する腎機能障害の影響を評価したAMD3100-1101試験の結果、本剤のクリアランスは腎機能障害の程度に伴い低下し、半減期の延長、曝露量の増加及び24時間尿中への排泄率の減少が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品安全性監視活動 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 【選択理由】 市販直後調査を実施し、医療機関に対し実薬品の適正な使用を促すとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集・分析し、必要な安全確保措置を早期に講じるため。
	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、以下を実施する。 ・ 添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」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。 ・ 市販直後調査による情報提供 【選択理由】 本剤における腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

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： 製造販売後に使用実態下での有効性を検討するため。
	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： 製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報も収集する。

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	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヲ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヲ月以内

使用成績調査

【安全性検討事項】

「アレルギー反応/過敏症」、「白血球増加症」、「血小板減少症」、「間質性肺疾患」、「心筋梗塞」、「腫瘍細胞動員」、「脾腫・脾破裂」、「腎機能障害患者への投与時の安全性」の発現状況

【目的】

自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。なお、本調査は全例調査に係る承認条件が付されている。

- 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握
- 2) 安全性または有効性等に影響をおよぼすと考えられる要因
- 3) 未知の副作用

【実施計画】

実施期間：販売開始から2年1ヵ月間（予定）

登録期間：販売開始から2年間（予定）

但し、承認条件が解除されるまで継続する。

目標症例数：自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進の目的で使用した患者150例

実施方法：本剤を投与した全症例を対象とした全例調査方式にて実施する。観察期間は、本剤投与開始から30日間又は放射線療法もしくは化学療法の開始前日のいずれか早い日までとする。

重点調査項目：アレルギー反応/過敏症、白血球増加症、血小板減少症、間質性肺疾患、心筋梗塞、腫瘍細胞動員、脾腫・脾破裂

【実施計画の根拠】

目標症例数

海外第Ⅲ相試験（AMD3100-3102試験及びAMD3100-3101試験）における有害事象の発現状況（アレルギー反応/過敏症：3.4%、血小板減少症：2.7%）を考慮した上で、本調査の目標症例数を150例と設定した。

観察期間

海外第Ⅲ相試験（AMD3100-3102試験、AMD3100-3101試験）では、一般的な移植前処置の放射線療法や化学療法の実施時期などを考慮し、本剤投与後の安全性の観察期間（ピリオド1）が最終アフエーシス実施後30日間又は放射線療法もしくは大量化学療法の開始前日のいずれか早い日までと設定されていた。重点調査項目に設定した各事象を含む治験治療との因果関係ありと判断された有害事象のほとんどがピリオド1で観察されていた。以上を考慮し、本剤投与開始から30日間又は放射線療法もしくは化学療法の開始前日のいずれか早い日までと設定した。

【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定期的に行う。
- ・販売開始から3年後（最終報告書作成時）：回収されたすべての調査票のデータ固定後、直近の安全性定期報告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書（RMP）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。 ● 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。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

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

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： 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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、臨床試験及び製造販売後調査の収集・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	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時 より実施予定	販売開始から 8ヵ月後
使用成績調査	150例/150例	・安全性定期報告時 ・販売開始から 3年後（最終報告書作成時）	販売開始時 より実施予定	最終報告書 作成時（2020 年3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
使用成績調査	150例/150例	・安全性定期報告時 ・販売開始から 3年後（最終報告書作成時）	販売開始時 より実施予定	最終報告書 作成時（2020 年3月予定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

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： 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。		
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 6 ヶ月後	販売開始時より実施予定