

リサイオ点滴静注液 100mg 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大日本住友製薬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。

大日本住友製薬株式会社

リサイオ®点滴静注液 100 mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|----------------|--------|--------|
| 販売名 | リサイオ点滴静注液100mg | 有効成分 | チオテパ |
| 製造販売業者 | 大日本住友製薬株式会社 | 薬効分類 | 874212 |
| 提出年月 | | 令和2年4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 |
| 感染症 | 3 | 血栓性微小血管症 | 9 | 該当なし | 12 |
| 骨髄抑制 | 3 | 肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群（VOD/SOS： Venooclusive liver disease/Sinusoidal obstruction syndrome） | 9 | | |
| 出血 | 4 | 間質性肺疾患 | 10 | | |
| 肺水腫、浮腫、体液貯留 | 5 | 二次性悪性腫瘍 | 11 | | |
| 腎機能障害 | 6 | | | | |
| 胃腸障害 | 6 | | | | |
| 皮膚障害 | 7 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 該当なし | | 12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 | | 13 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | |
| 製造販売後臨床試験（小児悪性固形腫瘍） | | 13 |
| 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） | | 13 |
| 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） | | 14 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | 頁 |
| 該当なし | | 16 |

↓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 | | 16 |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 皮膚障害に関する資材（「小児におけるリサイオ®点滴静注液100mgの皮膚障害について」の作成、提供（小児悪性固形腫瘍） | | 16 |

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4月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町二丁目6番8号

氏名：大日本住友製薬株式会社

代表取締役社長 野村 博 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 | 2019年3月26日 | 薬効分類 | 874212 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 23100AMX00292000 |
| 国際誕生日 | 1958年5月27日 | | |
| 販売名 | リサイオ点滴静注液 100mg | | |
| 有効成分 | チオテパ | | |
| 含量及び剤型 | 1 バイアル (2.5mL) 中にチオテパを 100mg、溶剤としてマクロゴール 400 を適量含有する注射液剤 | | |
| 用法及び用量 | <u>悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療</u> ブスルファンとの併用において、通常、成人にはチオテパとして1日1回 5mg/kg を2時間かけて点滴静注し、これを2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療</u> メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回 200mg/m ² を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。 | | |
| 効能又は効果 | <u>下記疾患</u> における自家造血幹細胞移植の前治療 悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍 | | |
| 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 | 2020年3月25日に、悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 |
|----|---|

| 変更の履歴 | |
|--|--|
| 前回提出日：2019年9月11日 | |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>① 1.1 安全性検討事項の重要な潜在的リスクに「間質性肺疾患」を追記</p> <p>② 2. 医薬品安全性監視計画の概要及び 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧に悪性リンパ腫に対する一般使用成績調査の実施を追加</p> <p>③ 追加のリスク最小化活動の皮膚障害に関する資材の改訂</p> <p>④ 2. 医薬品安全性監視計画の概要及び 4. リスク最小化計画の概要の市販直後調査（小児悪性固形腫瘍）に関する記載を削除</p> <p>⑤ 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧及び 5.3 リスク最小化計画の一覧の市販直後調査（小児悪性固形腫瘍）の実施状況、報告書の作成予定日を更新</p> <p>⑥ 各安全性検討事項の通常のリスク最小化活動として記載されている添付文書の項目名に項目番号を追記</p> <p>⑦ 2. 医薬品安全性監視計画の概要の一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）の実施計画（実施時期、登録期間）の変更、5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）の報告書の作成時期の変更</p> | |
| <p>変更理由：</p> <p>①～③ 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療の効能・効果、用法・用量の追加に伴う改訂</p> <p>④、⑤ 市販直後調査（小児悪性固形腫瘍）の終了に伴う改訂</p> <p>⑥ 添付文書の新記載要領による改訂に伴う記載整備</p> <p>⑦ COVID-19の流行による医療機関訪問規制に伴う変更</p> | |

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 | |
|-------------|---|
| 感染症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、感染症に関する副作用が 4 例に報告され、その内訳は肺炎 1 件、細菌感染 3 件及び真菌感染 2 件等であった。CTCAE Grade 3 以上の副作用は、肺炎 1 件であった。チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、感染症に関する重篤な副作用が 5 件報告され、その内訳は敗血症 4 件、肺炎 1 件であり、このうち 2 件（敗血症 1 件、肺炎 1 件）で、致命的転帰に至った。</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として、以下を実施する。 一般使用成績調査（<u>小児悪性固形腫瘍</u>） 一般使用成績調査（<u>悪性リンパ腫</u>） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での感染症の発現状況を把握し、感染症発現に影響を与える要因等を検討する。</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として、添付文書の「<u>1. 警告</u>」欄、「<u>8. 重要な基本的注意</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に予防的措置、本剤投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>感染症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| 骨髄抑制 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、骨髄抑制に関する副作用が 15 例に報告され、その内訳は発熱性好中球減少症 15 件であり、いずれも CTCAE Grade 3 であった。</p> |

チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、骨髄抑制に関する重篤な副作用が 39 件報告され、その内訳は骨髄機能不全 18 件、好中球数減少 10 件、血小板数減少 9 件等であった。

本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であるため、発熱性好中球減少症や骨髄抑制に伴う感染症、出血を発現し、致命的転帰となる可能性がある。

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。
 - 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）
 - 一般使用成績調査（悪性リンパ腫）

【選択理由】

使用実態下での骨髄抑制の発現状況を把握し、骨髄抑制発現に影響を与える要因等を検討する。

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「1. 警告」欄、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

【選択理由】

骨髄抑制に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。

出血

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、出血に関する副作用として、痔出血 1 件、鼻出血 1 件等が報告された。
テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、出血に関する重篤な副作用が 4 件報告されており、その内訳は、胃出血 1 件、胃腸出血 2 件、肺出血 1 件であった。このうち、肺出血 1 件と胃腸出血 1 件は致命的転帰に至っている。本剤が使用された場合、消化管等の出血を発現し、重篤化す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】

| | |
|--------------------|---|
| | <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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での出血の発現状況を把握し、出血発現に影響を与える要因等を検討する。</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として、添付文書の「<u>1. 警告</u>」欄、「<u>8. 重要な基本的注意</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。</p> |
| | <p>【選択理由】</p> |
| | <p>出血に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| <p>肺水腫、浮腫、体液貯留</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> |
| | <p>国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、顔面浮腫又は末梢性浮腫、胸水、心嚢液貯留を発現し、重篤な肺水腫あるいは重篤な心停止に至った小児症例が 2 例報告されている。また、これらの症例以外に、非重篤な顔面浮腫 2 件、末梢性浮腫 1 件及び限局性浮腫 1 件が報告された。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での肺水腫、浮腫、体液貯留の発現状況を把握し、肺水腫、浮腫、体液貯留発現に影響を与える要因等を検討する。</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として、添付文書の「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に本剤投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。</p> |

| | |
|-------|---|
| | <p>【選択理由】</p> <p>肺水腫、浮腫、体液貯留に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| 腎機能障害 | |
| | <p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p>国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、急性腎障害の副作用が 2 例に報告され、いずれも CTCAE Grade 4 であった。</p> <p>テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、重篤な急性腎障害、重篤な腎機能障害が各 1 例報告されており、急性腎障害の 1 例では合併していた感染症の影響もあり致命的転帰に至っている。</p> <p>本剤が使用された場合、腎機能障害が発現する可能性は否定できない。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での腎機能障害の発現状況を把握し、腎機能障害発現に影響を与える要因等を検討する。</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として、添付文書の「<u>8. 重要な基本的注意</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| 胃腸障害 | |
| | <p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p>国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、胃腸障害に関する副作用が 19 例に報告され、その内訳は下痢 16 件、悪心 16 件、口内炎 14 件、食欲減退 14 件、嘔吐 13 件等であった。CTCAE Grade 3 以上の副作用は、口内炎 10 件、食欲減退 9 件、悪心 7 件、下痢 3 件等であった。</p> |

| | |
|-------------|--|
| | <p>チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、胃腸障害に関する副作用は18件（うち重篤16件）であり、その内訳は、下痢10件（うち重篤10件）、胃腸出血2件（うち重篤2件）、胃出血1件（うち重篤1件）等であり、胃腸出血の1例は致命的転帰に至っている。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での胃腸障害の発現状況を把握し、胃腸障害発現に影響を与える要因等を検討する。</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として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項に発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>胃腸障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| <p>皮膚障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本薬は高用量投与時に皮膚に移行することが知られており、皮膚剥離等の皮膚障害が発現する可能性がある。</p> <p>国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、皮膚障害に関する副作用が 12 例に報告され、その内訳は皮膚色素過剰 4 件、脱毛症 4 件、斑状丘疹状皮疹 4 件、皮膚炎 2 件、皮膚乾燥 2 件、皮膚疼痛、そう痒症、皮膚剥脱、紫斑各 1 件、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 件であった。CTCAE Grade 3 以上の副作用は、斑状丘疹状皮疹 1 件であった。</p> <p>チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、皮膚障害に関する副作用は、非重篤なそう痒症 1 件であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> |

【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。
 - 一般使用成績調査 (小児悪性固形腫瘍)
 - 一般使用成績調査 (悪性リンパ腫)

【選択理由】

使用実態下での皮膚障害の発現状況を把握し、皮膚障害発現に影響を与える要因等を検討する。

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」及び「11.1 重大な副作用」の項に、予防的措置及び発現時の対処法について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を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。
 - 皮膚障害に関する資材（「小児におけるリサイオ®点滴静注液 100mg の皮膚障害について」）の作成、提供 (小児悪性固形腫瘍)

【選択理由】

皮膚障害に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。また、皮膚障害に関する資材により、皮膚障害の状態や予防方法を医療従事者等に確実に情報提供し、皮膚障害のリスク最小化を図る。

重要な潜在的リスク

血栓性微小血管症

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、血栓性微小血管症に関する副作用報告はなかったが、チオテパ製剤であるテスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、血栓性微小血管症に関する副作用として、溶血性尿毒症症候群 3 件（うち重篤 2 件）、微小血管症性溶血性貧血 2 件（うち重篤 1 件）が報告されている。

本剤が使用された場合、血栓性微小血管症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致死的となる可能性があるため設定した。

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。
一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍）
一般使用成績調査（悪性リンパ腫）

【選択理由】

使用実態下での血栓性微小血管症の発現状況を把握する。

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」及び「11.1 重大な副作用」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。

【選択理由】

血栓性微小血管症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。

肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群（VOD/SOS：Venoocclusive liver disease/Sinusoidal obstruction syndrome）

重要な潜在的リスクとした理由：

国内臨床試験では、安全性評価対象 19 例（悪性リンパ腫 10 例、小児 9 例）中、肝中心静脈閉塞症（静脈閉塞性肝疾患：VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）に関する副作用報告はなかったが、テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作

| | |
|--|---|
| | <p>用のうち、VODの副作用4件（重篤1件、非重篤3件）が報告されている。本剤が使用された場合、肝中心静脈閉塞症を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致命的となる可能性があるため設定した。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での肝中心静脈閉塞症の発現状況を把握する。</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として、添付文書の「<u>8. 重要な基本的注意</u>」及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項に本剤投与開始前、投与中又は投与後、及び当該事象発現時の注意を記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>肝中心静脈閉塞症に関する情報を患者及び医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| | <p><u>間質性肺疾患</u></p> |
| | <p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <p><u>国内臨床試験では、安全性評価対象19例（悪性リンパ腫10例、小児9例）中、間質性肺疾患に関する副作用報告はなかったが、人道的見地から実施される治験（拡大治験）の症例において、ブスルファン併用の悪性リンパ腫症例で重篤な間質性肺炎1例が報告されている。</u></p> <p><u>本剤が使用された場合、間質性肺疾患を発現する可能性は否定できず、発現時には重篤化し致命的となる可能性があるため設定した。</u></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"> ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> ・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>一般使用成績調査（悪性リンパ腫）</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>使用実態下での間質性肺疾患の発現状況を把握する。</u></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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 間質性肺疾患に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |
| <p>二次性悪性腫瘍</p> |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では、安全性評価対象19例（うち小児9例）中、二次性悪性腫瘍の報告はなかったが、テスパミン®注射液販売時に当社が収集した安全性情報では、自家造血幹細胞移植の前治療にテスパミン注射液を用いて発現した副作用のうち、二次性悪性腫瘍に関する副作用として、骨肉腫1件、甲状腺癌1件が報告されている。</p> <p>造血幹細胞移植の前治療としてチオテパを含むアルキル化剤を高用量で用いた場合、二次性悪性腫瘍発現のリスクが増加する可能性があることを示唆する報告がある。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 二次性悪性腫瘍の発現頻度は低く、投与から発現まで長い期間を要することから、通常 of 安全監視活動の中で情報収集することが適切と考えた。</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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>15.</u> その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 二次性悪性腫瘍に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に対する理解を促す。</p> |

| |
|---------|
| 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 <small>の</small> 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 | |
| 製造販売後臨床試験（小児悪性固形腫瘍） | |
| <p>【目的】 小児固形腫瘍患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として本剤を静脈内投与したときの安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験の実施予定期間：製造販売承認取得日～2019年11月 <p>試験実施医療機関において本剤の市販品が使用可能となった日以降は、小児固形腫瘍・小児脳腫瘍患者の新たな登録および投与は行わない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験デザイン：自家造血幹細胞移植を施行する予定の小児固形腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象に、自家造血幹細胞移植の前治療として本剤を静脈内投与したときの安全性を検討する非盲検、無対照、多施設共同試験として、2017年9月に拡大治験を開始している。承認取得後は小児固形腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験として実施する。 ・予定症例数：15例 <p>【実施計画の根拠】 日本人での本剤の安全性を検討することが主要目的であるため、非盲検、無対照試験とした。拡大治験の被験者登録実績から予測し、製造販売後臨床試験として15名と見積った。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時</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> <ul style="list-style-type: none"> ・節目となる予定の時期に必要な応じて医薬品リスク管理計画を見直す。 | |
| 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） | |
| <p>【安全性検討事項】 感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫、浮腫、体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、血栓性微小血管症、肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群</p> <p>【目的】 小児悪性固形腫瘍患者に対する本剤の以下の事項を把握し、リスク最小化活動に</p> | |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>繋げる。</p> <p>(1) 使用実態下における安全性検討事項に設定した事象の発現状況</p> <p>(2) 安全性に影響を与えとされる要因</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施時期：2019年6月～2021年1月（予定） 登録期間は2019年6月～2020年8月（予定） ・観察期間：本剤の投与開始日から自家造血幹細胞移植28日後まで ・目標症例数：30例（安全性解析対象症例として） ・実施方法：連続調査方式とする。 小児悪性固形腫瘍患者における自家造血幹細胞移植の前治療として本剤を投与される患者を、契約例数まで連続して登録する。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間、目標症例数の設定根拠：本調査で検討する各事象のうち、国内第1相試験（悪性リンパ腫も含む）で発現した事象で発現割合が最も少ない「腎機能障害」、「出血」（各2例；11%）以上の事象を95%以上の確率で少なくとも1例以上検出するために必要となる例数は26例であり、脱落等を考慮し30例と設定した。また、30例を収集するために必要な期間として、登録期間を1年と設定した。 ・観察期間の設定根拠：臨床試験における各事象の発現時期を基に、患者の正常な造血機能が回復するのに要すると想定される自家造血幹細胞移植後28日までとした。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時、調査終了時：本調査の安全性検討事項について包括的な検討を行うため。</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て医薬品リスク管理計画書を見直す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項について、本剤の副作用としてのリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の作成・改訂要否について検討を行う。 ・安全性検討事項の修正も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・安全性検討事項に対する、新たなリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 |
| <p>一般使用成績調査（悪性リンパ腫）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> |

感染症、骨髄抑制、出血、肺水腫、浮腫、体液貯留、腎機能障害、胃腸障害、皮膚障害、血栓性微小血管症、肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群、間質性肺疾患

【目的】

悪性リンパ腫患者に対する本剤の以下の事項を把握し、リスク最小化活動に繋げる。

(1) 使用実態下における安全性検討事項に設定した事象の発現状況

(2) 安全性に影響を与えると考えられる要因

【実施計画】

・実施時期：2020年7月～2021年11月（予定）

登録期間は2020年7月～2021年6月（予定）

・観察期間：本剤の投与開始日から自家造血幹細胞移植28日後まで

・目標症例数：30例（安全性解析対象症例として）

・実施方法：連続調査方式とする。

悪性リンパ腫患者における自家造血幹細胞移植の前治療として本剤を投与される患者を、契約例数まで連続して登録する。

【実施計画の根拠】

・調査期間、目標症例数の設定根拠：本調査で検討する各事象のうち、国内第1相試験（小児悪性固形腫瘍も含む）で発現した事象で発現割合が最も少ない「腎機能障害」、「出血」（各2例；11%）以上の事象を95%以上の確率で少なくとも1例以上検出するために必要となる例数は26例であり、脱落等を考慮し30例と設定した。また、30例を収集するために必要な期間として、登録期間を1年と設定した。

・観察期間の設定根拠：臨床試験における各事象の発現時期を基に、患者の正常な造血機能が回復するのに要すると想定される自家造血幹細胞移植後28日までとした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、調査終了時：本調査の安全性検討事項について包括的な検討を行うため。

【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て医薬品リスク管理計画書を見直す。

・安全性検討事項について、本剤の副作用としてのリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の作成・改訂要否について検討を行う。

・安全性検討事項の修正も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

・安全性検討事項に対する、新たなリスク最小化策の策定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

| | |
|--|---|
| 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： 添付文書による情報提供、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 | |
| 皮膚障害に関する資材（「 <u>小児におけるリサイオ®点滴静注液100mgの皮膚障害について</u> 」）の作成、提供（ <u>小児悪性固形腫瘍</u> ） | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>皮膚障害</p> <p>【目的】</p> <p>本剤により皮膚障害が発現する可能性があること、皮膚障害の予防法、皮膚障害の具体的な対処方法について医療従事者に情報提供し、皮膚障害の発現や重篤化を予防する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬情報担当者等が医療従事者に資材を提供、説明し、その活用を依頼する。 ・ 企業及び医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <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のある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時：皮膚障害の発現状況を把握し、必要に応じて更なる注意喚起を行うことを検討する。</p> |

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、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 |
| 製造販売後臨床試験（小児悪性固形腫瘍） | 15 例 | 試験終了時 | 実施中 | 2021 年 3 月（予定） |
| 市販直後調査（小児悪性固形腫瘍） | 該当なし | 販売開始から 6 ヶ月後 | 終了 | 作成済み（2019 年 12 月提出） |
| 一般使用成績調査（小児悪性固形腫瘍） | 30 例 | ・安全性定期報告時 ・調査終了時 | 実施中 | 2021 年 9 月（予定） |
| 一般使用成績調査（悪性リンパ腫） | 30 例 | ・安全性定期報告時 ・調査終了時 | 2020 年 7 月から開始予定 | 2022 年 6 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 | | |
|---|---------------|------|
| 添付文書による情報提供、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（小児悪性固形腫瘍）による情報提供 | 販売開始から 6 ヶ月後 | 終了 |
| 皮膚障害に関する資材（「 <u>小児におけるリサイオ®点滴静注液 100mg の皮膚障害について</u> 」）の作成、提供（小児悪性固形腫瘍） | 安全性定期報告時 | 実施中 |