

ベレキシブル錠 80mg 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小野薬品工業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。

小野薬品工業株式会社

ベレキシブル錠 80mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ベレキシブル錠 80 mg	有効成分	チラブルチニブ塩酸塩
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和4年3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	妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与	11	該当なし	12
重度の皮膚障害	4				
骨髄抑制	5				
過敏症	7				
間質性肺疾患	8				
肝機能障害	9				
出血	9				
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	
特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL）	13
再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-601）	14
特定使用成績調査（WM 及び LPL）	14
WM 及び LPL に対する製造販売後臨床試験（44-603）	15
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	17
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、配布	17

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 4 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 大阪府中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

氏 名 : 小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁

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	2020 年 3 月 25 日	薬効分類	87429
再審査期間	10 年	承認番号	30200AMX00437000
国際誕生日	2020 年 3 月 25 日		
販売名	ベレキシブル錠 80 mg		
有効成分	チラブルチニブ塩酸塩		
含量及び剤型	1 錠中にチラブルチニブ塩酸塩として 80 mg を含有する錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはチラブルチニブとして 1 日 1 回 480 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	○再発又は難治性の中樞神経系原発リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫		
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じること。		
備考	・2020 年 8 月 21 日承認事項一部変更承認：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫の効能又は効果の追加		

変更の履歴
前回提出日 令和3年10月14日
変更内容の概要： ① 「1.1 安全性検討事項」の重要な潜在的リスク「妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与」への非臨床試験の結果の追記 ② 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-602）の記載の削除、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-602）の実施状況の変更
変更理由： ① 非臨床試験の結果から得られた安全性情報を反映するため ② 再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-602）を終了したため

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	
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-4059-02）において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支肺炎アスペルギルス症、肺炎及びニューモシスチス・イロベチ肺炎が各2.3%（1/44例）に認められた。また、Grade 2の口腔ヘルペスが4.5%（2/44例）に認められた。 再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）及び慢性リンパ性白血病（CLL）に対する国内第Ⅰ相試験（ONO-4059-01）において、本剤との因果関係が否定できないGrade 2のウイルス性結膜炎、感染及びB型肝炎再活性化が各5.9%（1/17例）に認められた。 再発又は難治性のB-NHL及びCLLに対する海外第Ⅰ相試験（ONO-4059POE001）において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の細気管支炎、E型肝炎、尿路感染、好中球減少性敗血症、腹部膿瘍及び細菌性下気道感染が各1.1%（1/90例）に認められた。また、Grade 2の気管支炎が3.3%（3/90例）、帯状疱疹及び鼻炎が2.2%（2/90例）、結膜炎、感染性皮膚炎、インフルエンザ、喉頭炎、上咽頭炎、副鼻腔炎、副鼻腔気管支炎、中咽頭カンジダ症及び口腔ヘルペスが各1.1%（1/90例）に認められた。 原発性マクログロブリン血症（WM）及びリンパ形質細胞リンパ腫（LPL）に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4059-05）において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の非定型マイコバクテリア感染が3.7%（1/27例）に認められた。また、Grade 2の帯状疱疹、肺炎、上気道感染、口腔真菌感染及び口腔ヘルペスが各3.7%（1/27例）に認められた。 ・日和見感染 ONO-4059-02試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 2の口腔ヘルペスが4.5%（2/44例）、Grade 3以上の気管支肺炎アスペルギルス症及びニューモシスチス・イロベチ肺炎が各2.3%（1/44例）に認められた。 ONO-4059-01試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 1の口腔ヘルペスが5.9%（1/17例）に認められた。 ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 1の皮膚真菌感染及びGrade 2の帯状疱疹が各2.2%（2/90例）、Grade 2の中咽頭カンジダ症、口腔へ

	ルペス及びGrade 1の鼻ヘルペスが各1.1%（1/90例）に認められた。 ONO-4059-05試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3の非定型マイコバクテリア感染、Grade 2の帯状疱疹、口腔真菌感染及び口腔ヘルペスが各3.7%（1/27例）に認められた。 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ONO-4059-01試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 2のB型肝炎再活性化が5.9%（1/17例）に認められた。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 1.特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL） 2.特定使用成績調査（WM及びLPL） 【選択理由】 製造販売後における感染症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	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「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重度の皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ONO-4059-02試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の多形紅斑が6.8%（3/44例）、薬疹が4.5%（2/44例）、紅斑、発疹及び斑状丘疹状皮疹が各2.3%（1/44例）に認められた。また、Grade 2の発疹が15.9%（7/44例）、薬疹及び多形紅斑が各4.5%（2/44例）、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹が各2.3%（1/44例）に認められ

	た。 ONO-4059-01試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 2の発疹が11.8% (2/17例)、湿疹、皮膚障害及び中毒性皮疹が各5.9% (1/17例) に認められた。 ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の斑状丘疹状皮疹が1.1% (1/90例) に認められた。また、本剤との因果関係が否定できないGrade 2のそう痒症が2.2% (2/90例)、皮膚乾燥、発疹及び斑状丘疹状皮疹が各1.1% (1/90例) に認められた。 ONO-4059-05試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の多形紅斑及び紅斑性皮疹が各3.7% (1/27例) に認められた。また、Grade 2の発疹及び斑状丘疹状皮疹が各11.1% (3/27例)、そう痒症が3.7% (1/27例) に認められた。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 1. 特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL） 2. 特定使用成績調査（WM及びLPL） 【選択理由】 製造販売後における重度の皮膚障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	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「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： ONO-4059-02試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上のリンパ球

	減少症、好中球減少症、好中球数減少及び白血球数減少が各4.5%（2/44例）、白血球減少症及びリンパ球数減少が各2.3%（1/44例）に認められた。また、Grade 2の好中球数減少が9.1%（4/44例）、白血球数減少が6.8%（3/44例）、リンパ球数減少、リンパ球減少症及び好中球減少症が各4.5%（2/44例）、貧血、白血球減少症及び血小板数減少が各2.3%（1/44例）に認められた。 ONO-4059-01試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の好中球数減少が17.6%（3/17例）、好中球減少症及び白血球数減少が各11.8%（2/17例）、貧血が5.9%（1/17例）に認められた。また、Grade 2の貧血及びリンパ球数減少が各5.9%（1/17例）に認められた。 ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の好中球減少症が7.8%（7/90例）、貧血が4.4%（4/90例）、白血球減少症が3.3%（3/90例）、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症が各2.2%（2/90例）、好中球減少性敗血症が1.1%（1/90例）に認められた。また、Grade 2の血小板減少症が4.4%（4/90例）、貧血、リンパ球減少症及び好中球減少症が各3.3%（3/90例）、白血球減少症が1.1%（1/90例）に認められた。 ONO-4059-05試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上のリンパ球数減少7.4%（2/27例）、好中球減少症及び好中球数減少が各3.7%（1/27例）に認められた。また、Grade 2の好中球数減少及び白血球数減少が各11.1%（3/27例）、好中球減少症及び血小板数減少が各3.7%（1/27例）に認められた。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 1. 特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL） 2. 特定使用成績調査（WM及びLPL） 【選択理由】 製造販売後における骨髄抑制の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	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「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上のざ瘡様皮膚炎及び過敏症が各1.1%（1/90例）に認められた。また、Grade 2の顔面浮腫、顔面腫脹及び蕁麻疹が各1.1%（1/90例）に認められた。 ・ 重篤な過敏症 本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症として、ONO-4059POE001試験において過敏症が1例認められた。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 1. 特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL） 2. 特定使用成績調査（WM及びLPL） 【選択理由】 製造販売後における過敏症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	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「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： ONO-4059-02試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の間質性肺疾患が2.3%（1/44例）に認められた。 ONO-4059-01試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の肺臓炎が5.9%（1/17例）に認められた。 ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の細気管支炎が1.1%（1/90例）に認められた。 ・ 重篤な間質性肺疾患 本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患として、ONO-4059-02試験において間質性肺疾患が1例、ONO-4059-01試験において肺臓炎が1例及びONO-4059POE001試験において細気管支炎が1例の計3例認められており、うちONO-4059-02試験で認められた1例の転帰は死亡であった。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 1. 特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL） 2. 特定使用成績調査（WM及びLPL） 【選択理由】 製造販売後における間質性肺疾患の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	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「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ONO-4059-02試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上のALT増加及びAST増加が各4.5%（2/44例）、血中ビリルビン増加が2.3%（1/44例）に認められた。また、Grade 2の血中ビリルビン増加及びγ-GTP増加が各2.3%（1/44例）に認められた。 ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 2の肝細胞損傷が1.1%（1/90例）に認められた。 ・ Hy's lawの基準に該当する薬物性肝障害 Hy's lawの基準に該当する薬物性肝障害がONO-4059-02試験で1例及びONO-4059POE001試験で2例の計3例に認められた。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 1. 特定使用成績調査（再発又は難治性のPCNSL） 2. 特定使用成績調査（WM及びLPL） 【選択理由】 製造販売後における肝機能障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	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「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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
出血	

	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は<i>in vitro</i>において$10\mu\text{mol/L}$ ($4.54\mu\text{g/mL}$) 以上でADP惹起及びコラーゲン惹起によるヒト血小板凝集を抑制し、その無影響濃度である$6\mu\text{mol/L}$ ($2.73\mu\text{g/mL}$) と臨床用量におけるCmaxとの安全域は1倍 (1.0倍) であった。 ONO-4059-01試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 2のマロリー・ワイス症候群が5.9% (1/17例) に認められた。 ONO-4059POE001試験において、本剤との因果関係が否定できないGrade 3以上の血腫、紫斑及び免疫性血小板減少性紫斑病が各1.1% (1/90例) に認められた。また、Grade 2の血腫が2.2% (2/90例)、外傷性血腫、処置後出血及び鼻出血が各1.1% (1/90例) に認められた。 ・ 重篤な出血 本剤との因果関係が否定できない重篤な出血として、ONO-4059-02試験において血尿が1例、ONO-4059-01試験においてマロリー・ワイス症候群が1例、ONO-4059POE001試験において紫斑及び特発性血腫が各1例の計4例認められた。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 1. 特定使用成績調査 (再発又は難治性のPCNSL) 2. 特定使用成績調査 (WM及びLPL) 【選択理由】 製造販売後における出血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「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 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。 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与	
	重要な潜在的リスクとした理由： ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験において、ラットでは、胚・胎児死亡率の高値及び胎児の頸椎体及び胸骨の発育不全並びに肝臓の副葉や催奇形性を示す胸骨及び肋軟骨の異常が600 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC_{24h}）の13倍）の群で認められた。また、ウサギでは、胚・胎児死亡率の高値が100 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC_{24h}）の7.8倍）の群で認められた。ラット及びウサギにおけるこれらの変化は、いずれも母動物に影響が見られる用量と同等かそれより高用量で認められた。ラットを用いた出生前後試験において、200 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC_{24h}）の10倍、<u>妊娠6日時点</u>）以上の群で、分娩障害及びそれに伴う母動物の死亡が認められた。<u>また、200 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC_{24h}）の5.9倍、授乳20日時点）の群で出生児の生存率の低値が認められ、600 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC_{24h}）の16倍、妊娠6日時点）の群で出生児の約半数が死亡した。</u>本剤の臨床試験において妊婦を対象とした試験は実施されておらず、妊婦、胚・胎児への影響は確認されていないため、重要な潜在的なリスクに設定した。
	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】 製造販売後において妊婦、妊娠している可能性のある女性に使用される可能性があることから、<u>投与情報を確認した場合には、</u>自発報告において妊婦及び胎児に対する詳細な情報を収集するため。
	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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」の項に、非臨床試験結果について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（適正使用ガイド）の作成、配布 【選択理由】 医療従事者に対し、非臨床試験に関する情報提供を確実に行之、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

該当なし

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 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（再発又は難治性の PCNSL）	
	【安全性検討事項】 感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、間質性肺疾患、肝機能障害、出血 【目的】 本剤について、再発又は難治性の PCNSL 患者を対象に国内で実施した臨床試験の評価症例数は限られるため、本剤を再発又は難治性の PCNSL 患者に実診療下使用した際の安全性の確認を目的に、本製造販売後調査（以下、本調査）を実施する。特に本調査で設定した安全性検討事項に該当する副作用については、発現頻度や発現に影響を与える背景因子等について検討を行う。 【実施計画】 調査実施期間：2020 年 5 月～2025 年 3 月（全例調査に係る承認条件の解除まで） 患者登録期間：2020 年 5 月～2025 年 3 月（全例調査に係る承認条件の解除まで）※ ※：調査票の収集対象となる登録期間については、2020 年 10 月 31 日で終了するが、全例調査に係る承認条件が解除されるまでは患者の登録を継続する。 調査予定症例数：100 例 実施方法：全例調査（本剤を使用するすべての患者をプロスペクティブな中央登録方式で登録する）方式にて実施する。 観察期間：52 週 【実施計画の根拠】 調査予定症例数の根拠 本調査の安全性検討事項に該当する副作用のうち、ONO-4059-02 試験において、もっとも発現頻度の低いものは間質性肺疾患（2.3%、1/44 例）であった。以上より、本剤の安全性検討事項に該当する副作用を 90%の確率で少なくとも 1 例以上検出可能な症例数として、100 例の情報収集を行う。 観察期間の根拠 ONO-4059-02 試験において安全性検討事項に設定した事象の大部分が本剤投与開始後 52 週間以内に認められていたこと等を考慮し、52 週間と設定した。 【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行うため。 【当該医薬品安全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時期の決定基準】

	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、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-601）	
	【目的】 再発又は難治性のPCNSLに対するONO-4059の有効性及び安全性を検討する。 【実施計画】 実施期間：承認日～2022 年 6 月 症例数：29 例（製造販売承認日の時点での継続症例） 【実施計画の根拠】 ONO-4059-02 試験にて本剤の投与を継続している被験者の有効性及び安全性の検討を目的に、承認後においても承認用法及び用量にて治験から製造販売後臨床試験に切り替えて継続することとする。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 報告書作成時（試験終了時）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終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、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
特定使用成績調査（WM 及び LPL）	
	【安全性検討事項】 感染症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、過敏症、間質性肺疾患、肝機能障害、出血 【目的】 本剤について、WM 及び LPL の患者に対し国内で実施した臨床試験の評価症例数は限られるため、本剤を WM 及び LPL の患者に使用実態下で長期使用した際の安全性の確認を目的に、本製造販売後調査（以下、本調査）を実施する。特に本調査で設定した安全性検討事項に該当する副作用については、発現頻度や発現に影響を与えうる背景因子等について検討を行う。 【実施計画】 調査実施期間：2020 年 8 月～2025 年 6 月（全例調査に係る承認条件の解除まで） 患者登録期間：2020 年 8 月～2025 年 6 月（全例調査に係る承認条件の解除まで）※ ※：調査票の収集対象となる登録期間については、2021 年 1 月 17 日で終了するが、全例調査に係る承認条件が解除されるまでは患者の登録を継続する。

	目標症例数：60 例 実施方法：全例調査（本剤を使用するすべての患者を中央登録方式で登録する）方式にて実施する。 調査予定症例数：60 例 観察期間：52 週 【実施計画の根拠】 ・ 調査予定症例数の根拠 本調査の安全性検討事項に該当する副作用のうち、ONO-4059-05 試験において、もっとも発現頻度の低いものは肝機能障害（Grade 1 の高ビリルビン血症 3.7%、1/27 例）であった。以上より、本剤の安全性検討事項に該当する副作用を 90%の確率で少なくとも 1 例以上検出可能な症例数として、60 例の情報収集を行う。 ・ 観察期間の根拠 ONO-4059-05 試験において、本剤の安全性検討事項に関する副作用が、最大投与期間である 9.2 カ月（約 40 週間）に近い時期でも認められていることから、本調査においては少なくとも 24 週を超える観察期間の設定が必要と考えられた。本剤の再発又は難治性の PCNSL を対象とした全例調査において観察期間を 52 週と設定していることから、本調査における観察期間も 52 週と設定した。 【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行うため。 【当該医薬品安全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時期の決定基準】 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、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
WM 及び LPL に対する製造販売後臨床試験（44-603）	
	【目的】 WM及びLPLに対するONO-4059の有効性及び安全性を検討する。 【実施計画】 実施期間：効能追加承認日～2025 年 8 月 症例数：27 例（効能追加承認日の時点での継続症例） 【実施計画の根拠】 ONO-4059-05 試験にて本剤の投与を受けた被験者の有効性及び安全性の検討を目的に、ONO-4059 が WM 及び LPL 治療薬として厚生労働省より製造販売承認を取得した日より、製造販売後臨床試験として継続し施行する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

	・報告書作成時（試験終了時）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終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、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
--	---

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（適正使用ガイド）の作成、配布	
	【安全性検討事項】 感染症、過敏症、重度の皮膚障害、骨髄抑制、間質性肺疾患、肝機能障害、出血、胚・胎児毒性 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。 【実施する根拠】 医療従事者に対し本剤の適正使用を促すため。 【具体的な方法】 ・ 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。 ・ 納入時に MR が提供、説明を実施し、資材の活用を依頼する。 【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さらなる措置】 安全性定期報告時及び再審査申請資料作成時において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数、販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には、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。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、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

通常の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 PCNSL）	該当せず	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済み （2021 年 1 月 提出）
市販直後調査（WM 及び LPL）	該当せず	効能追加承認から 6 カ月後	終了	作成済み （2021 年 4 月 提出）
特定使用成績調査（再発又は難治性の PCNSL）	100 例	安全性定期報告時	販売開始日から実施中	最終報告書作成時 （2024 年 3 月 予定）
再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-601）	29 例	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	承認日から実施中	最終報告書作成時 （2022 年 12 月 予定）
再発又は難治性の PCNSL に対する製造販売後臨床試験（44-602）	12 例	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済み （2021 年 12 月 提出）
特定使用成績調査（WM 及び LPL）	60 例	安全性定期報告時	効能追加承認日から実施中	最終報告書作成時 （2024 年 6 月 予定）
WM 及び LPL に対する製造販売後臨床試験（44-603）	27 例	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	効能追加承認日から実施中	最終報告書作成時 （2026 年 2 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(再 発又は難治性の PCNSL)	販売開始から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (WM 及び LPL)	効能追加承認から 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材 (適正使用 ガイド) の作成、配布	安全性定期報告時	承認日から実施中