

ルタテラ静注に係る
医薬品リスク管理計画書

ノバルティスファーマ株式会社

ルタテラ静注に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ルタテラ静注	有効成分	ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu)
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和6年4月12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】
腎機能障害	ホルモン分泌異常 (クリーゼ)	該当なし
骨髄抑制		
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病		
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 (全例調査)
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
患者向け資材 (ルタテラによる治療を受ける患者さんとご家族の方へ) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

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	8年	承認番号	30300AMX00289000
国際誕生日	2017年9月26日		
販売名	ルタテラ静注		
有効成分	ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu)		
含量及び剤形	1バイアル (25 mL) 中にルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 7.4GBq (検定日時) を含有する水性の注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) として1回 7.4 GBq を 30分かけて 8週間間隔で最大4回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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、本剤の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	2023年3月31日付でノバルティスファーマ株式会社が富士フィルム富山化学株式会社より製造販売承認を承継した。		

変更の履歴
前回提出日：令和6年2月1日
変更内容の概要： <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査の調査票分冊の追加（添付資料）。
変更理由： <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査の観察期間中の投与状況等の情報を収集できるよう修正したため。

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	
腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本剤は放射性ルテチウム 177 (¹⁷⁷Lu) で標識したソマトスタチンアナログで、基本構造はペプチドであり、腎臓の糸球体で濾過された後、一部が近位尿細管で再吸収され、尿細管細胞内に保持される。この機序により、腎臓の被曝が増大し、腎障害が発現する懸念がある。2. NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験) において、腎機能障害に関連する有害事象の発現率は 19.6% (22/112 例) , Grade 3 以上は 3.6% (4/112 例) であった。うち副作用として、血中クレアチニン増加が 3.6% (4/112 例) , 急性腎不全が 2.7% (3/112 例) , 腎不全及び蛋白尿が各 1.8% (2/112 例) , 腎障害, 血中尿素増加, 糸球体濾過率減少, 尿蛋白が各 0.9% (1/112 例) に認められた。3. P-1515-11 試験 (国内第 I 相臨床試験) において、腎機能障害に関連する有害事象の発現率は 16.7% (1/6 例) で、副作用として、Grade 1 の血中クレアチニン増加が 16.7% (1/6 例) に認められた。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクに設定した。</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 一般使用成績調査 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査 (全例調査) で腎機能障害の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」, 「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の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p>

医療従事者及び患者に対し腎機能障害に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 放射線内照射療法であるペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) 後、骨髄に対する急性障害として、骨髄抑制が挙げられる。骨髄の細胞は放射線に対する感受性が高く、傷害された場合は造血機能が低下し、複数の系統の血球が減少する。特にリンパ球は放射線によって直接傷害され、長期にわたるリンパ球数の減少は、生体の免疫機能に重大な影響をもたらすことが危惧される。
2. NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験) において、骨髄抑制に関連する有害事象の発現率は 47.3% (53/112 例) 、 Grade 3 以上は 21.4% (24/112 例) であった。うち副作用として、血小板減少症及びリンパ球減少症が各 13.4% (15/112 例) 、貧血が 12.5% (14/112 例) 、血小板数減少が 11.6% (13/112 例) 、リンパ球数減少が 8.9% (10/112 例) 、白血球数減少が 6.3% (7/112 例) 、好中球減少症が 5.4% (6/112 例) 、汎血球減少症及び白血球減少症が各 3.6% (4/112 例) 、好中球数減少が 1.8% (2/112 例) 、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少が各 0.9% (1/112 例) に認められた。
3. P-1515-12 試験 (国内第 I/II 相臨床試験) において、骨髄抑制に関連する有害事象の発現率は 86.7% (13/15 例) 、 Grade 3 以上は 53.3% (8/15 例) であった。うち副作用として、リンパ球数減少が 66.7% (10/15 例) 、白血球減少症が 13.3% (2/15 例) 、リンパ球減少症、血小板数減少、貧血及び白血球数減少が各 6.7% (1/15 例) に認められた。
4. P-1515-11 試験 (国内第 I 相臨床試験) において、骨髄抑制に関連する有害事象の発現率は 50.0% (3/6 例) 、 Grade 3 以上は 33.3% (2/6 例) で、副作用として、リンパ球減少症が 50.0% (3/6 例) 、白血球減少症及び血小板減少症が各 33.3% (2/6 例) 、ヘモグロビン減少が 16.7% (1/6 例) に認められた。

以上の理由により、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
一般使用成績調査 (全例調査)

【選択理由】

日本人患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、通常の医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査 (全例調査) で骨髄抑制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：

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」、「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の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し骨髄抑制に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。</p>
骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 放射線内照射療法であるペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) 後、骨髄に対する晩期障害として、造血・リンパ系組織の悪性腫瘍が挙げられる。 2. NETTER-1 試験 (海外第 III 相臨床試験) において、骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病に関連する副作用の発現率は 1.8% (2/112 例)、いずれも Grade 3 以上であり、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び多血球系異形成を伴う不応性血球減少症が各 0.9% (1/112 例) に認められた。 3. Erasmus MC 試験 (海外第 I/II 相臨床試験) において、約 12 年の追跡調査が実施され、骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病に関連する重篤な副作用の発現率は 1.5% (18/1214 例) で、骨髄異形成症候群が 1.1% (13/1214 例)、急性骨髄性白血病が 0.2% (3/1214 例)、急性白血病及び慢性骨髄単球性白血病が各 0.2% (2/1214 例) に認められた。これらの発現時期は初回投与から概ね 1～3 年であった。 4. 海外の製造販売後 (2020 年 12 月時点) において、重篤な副作用として、骨髄異形成症候群が 3 例認められた。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクに設定した。</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 of 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 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、通常 of 医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査 (全例調査) で骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 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」、 「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の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>ホルモン分泌異常 (クリーゼ)</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤から放出される放射線によって神経内分泌腫瘍細胞から過度のホルモンや生理活性物質が遊離することで、腫瘍の種類に応じたさまざまな症状が生じると考えられる (例：下痢，顔面紅潮，心拍異常，息切れ等)。 2. Erasmus MC 試験 (海外第 I/II 相臨床試験) において、ホルモン分泌異常 (クリーゼ) に関連する重篤な副作用の発現率は 0.2% (2/1214 例) で、カルチノイドクリーゼが 0.2% (2/1214 例) に認められた。 3. 海外の製造販売後 (2020 年 12 月時点) において、重篤な副作用として、カルチノイドクリーゼが 2 例認められた。 <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクに設定した。</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 of 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 (全例調査) <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、通常 of 医薬品安全性監視活動に加え、一般使用成績調査 (全例調査) でホルモン分泌異常 (クリーゼ) の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加 of 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の作成と提供

	<p>患者向け資材の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対しホルモン分泌異常（クリーゼ）に関する注意喚起を行い、本剤の適正使用及び安全性の確保を目的とした情報提供を行うため。</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： 副作用自発報告，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	
一般使用成績調査 (全例調査)	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none">腎機能障害骨髄抑制骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病ホルモン分泌異常 (クリーゼ) <p>【目的】</p> <p>本調査は承認条件に基づく全例調査としてルタテラ静注 (以下，本剤) の使用実態下における安全性等に関する情報を収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <ol style="list-style-type: none">実施予定期間<ol style="list-style-type: none">調査期間：販売開始日 (2021 年 9 月 29 日) ～ 2025 年 6 月 19 日 (予定)登録期間：販売開始日 (2021 年 9 月 29 日) ～ 2024 年 12 月 19 日 (予定)以下に該当するすべての症例を調査票記録対象症例と定義する。<ul style="list-style-type: none">2022 年 11 月 30 日までに本剤の初回投与を開始した症例なお，詳細な情報の入手が必要と判断された場合は，調査依頼者は該当する調査票の記録を依頼する。観察期間：本剤初回投与日から，4 回目投与日の 40 週間後まで (8 週間間隔で 4 回投与した場合は 64 週間)調査予定症例数 調査予定症例数 (安全性解析対象症例数)：ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍患者 300 例 (ライザケア輸液の投与のみの症例は本調査の対象としない)調査方式<ol style="list-style-type: none">調査の種類：使用成績調査 (一般使用成績調査 全例調査)登録方式：全例調査方式，中央登録方式調査票の回収方法：EDC システム <p>【実施計画の根拠】</p> <p>日本人患者に対する本剤の投与経験は限られていることから，「腎機能障害」，「骨髄抑制」，「骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病」及び「ホルモン分泌異常 (ク</p>

リーゼ)の製造販売後の発現状況等に関する情報を把握するため、一般使用成績調査(全例調査)を実施する。

[調査予定症例数]

NETTER-1 試験(海外第 III 相臨床試験)で発現した重篤な副作用のうち、本調査で確認する安全性検討事項に関連する副作用は、急性腎不全が 2.7%(3/112 例)、リンパ球減少症、好中球減少症、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び多血球系異形成を伴う不応性血球減少症が各 0.9%(1/112 例)であった。

1%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出可能となる症例数は 298 例であることから、本調査で確認する安全性検討事項を検討するために必要な症例数として、300 例を設定した。

[観察期間]

本調査で確認する安全性検討事項に関連する有害事象について、各臨床試験(NETTER-1 試験, P-1515-11 試験, P-1515-12 試験)における本剤初回投与日を起算日とした初回発現時期、本剤最終投与日を起算日とした初回発現時期、本剤の投与継続に伴う発現状況を確認した結果、本調査で確認する安全性検討事項に関連する事象の 80%が、本剤初回投与日からは 64 週間後までに発現、本剤最終投与日からは 40 週間後までに発現していた。40 週間後以降で、本調査で確認する安全性検討事項に関連する事象の発現の増加は認められなかった。以上を踏まえ、本調査の観察期間の開始日は「本剤初回投与日」、終了日は「4 回目投与日の 40 週間後まで」を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

[節目の時期]

安全性定期報告時、最終報告書作成時

[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。

最終報告書作成時：承認条件解除のための最終報告書を作成・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の見直しを行う。

- 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
- 実施中のリスク最小化活動の見直しの必要性を検討する。

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： 電子添文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) の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 腎機能障害，骨髄抑制，骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病，ホルモン分泌異常（クリーゼ）</p> <p>【目的】 本剤の安全性検討事項に関する電子添文「使用上の注意」，国内又は海外臨床試験における副作用の発現状況及び副作用の適切な診断・治療のための情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時等に MR 等が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 PMDA ホームページに掲載する。</p> <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がある更なる措置】 安全性定期報告時，一般使用成績調査（全例調査）の最終報告書作成時及び再審査申請時に安全性検討事項に関する副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。この結果から，リスク最小化計画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や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた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。 節目の時期：安全性定期報告時，一般使用成績調査（全例調査）の最終報告書作成時及び再審査申請時</p>
患者向け資材 (ルタテラによる治療を受ける患者さんとご家族の方へ) の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 腎機能障害，骨髄抑制，骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病，ホルモン分泌異常（クリーゼ）</p> <p>【目的】 患者に本剤による神経内分泌腫瘍の治療，副作用や治療中・治療後の注意（患者への生活上の注意を含む）に関する情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時等に MR 等が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 PMDA ホームページに掲載する。</p> <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がある更なる措置】</p>

<p>安全性定期報告時，一般使用成績調査（全例調査）の最終報告書作成時及び再審査申請時に安全性検討事項に関する副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。この結果から，リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合，又は新たに注意すべき内容が認められた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。</p> <p>節目の時期：安全性定期報告時，一般使用成績調査（全例調査）の最終報告書作成時及び再審査申請時</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

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用自発報告，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	該当なし	販売開始 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年5月提出)
一般使用成績調査 (全例調査)	300例	・安全性定期 報告時 ・最終報告書 作成時	実施中	最終報告書 作成時 (2025年10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		
電子添文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 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・一般使用成績調査 (全例調査) の最終報告書作成時 ・再審査申請時 	実施中
患者向け資材 (ルタテラによる治療を受ける患者さんご家族の方へ) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・一般使用成績調査 (全例調査) の最終報告書作成時 ・再審査申請時 	実施中