

エムプリシティ点滴静注用300mg
エムプリシティ点滴静注用400mg
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ブリストル・マイヤーズ スクイブ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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

エムプリシティ点滴静注用 300 mg、エムプリシティ点滴静注用 400 mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エムプリシティ点滴静注用 300 mg エムプリシティ点滴静注用 400 mg	有効成分	エロツズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和元年12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
Infusion reaction	4	間質性肺疾患	10	該当なし	11
感染症	5				
二次性悪性腫瘍	6				
リンパ球減少	7				
白内障	8				
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		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 (E-Ld)		13
製造販売後臨床試験 (CA204004 試験)		14
製造販売後臨床試験 (CA204125 試験)		14
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査 (E-Ld)		15
製造販売後臨床試験 (CA204004 試験)		15

↓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		
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供		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

令和元年 12 月 2 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六丁目 5 番 1 号

氏名：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

代表取締役社長 ジャン・クリストフ・バルラン

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	2016 年 9 月 28 日	薬効分類	87429
再審査期間	10 年	承認番号	① 22800AMX00698000 ② 22800AMX00699000
国際誕生日	2015 年 11 月 30 日		
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300 mg エムプリシティ点滴静注用 400 mg		
有効成分	エロツズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にエロツズマブ（遺伝子組換え）340 mg 又は 440 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <p>通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。</p> <p>〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <p>通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 1 回 20 mg/kg を 4 週間間隔（1 日目）で点滴静注する。</p>		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
承認条件	<p>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。</p> <p>2. 〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <p>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。</p>		

備考	・ <u>2019</u> 年 <u>11</u> 月 <u>22</u> 日に用法及び用量に係る承認事項一部変更承認を取得
----	--

変更の履歴

前回の提出日：

令和元年 11月13日

変更内容の概要：

1. 備考欄の「用法及び用量に係る承認事項一部変更承認を取得」の承認日を追記

変更理由：

1. 2019年11月22日に用法及び用量に係る承認事項一部変更承認を取得したため。

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	
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、infusion reaction の発現割合が高く、重度（Grade 3 以上）の infusion reaction の発現が確認されていることから設定した。</p> <p>臨床試験：</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相 CA204004 試験（以下、CA204004 試験）では、infusion reaction の有害事象は、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群（以下、E-Ld 群）において 72.3%（230/318 例）に認められ、その中で Grade 3 以上の infusion reaction は 8.5%（27/318 例）であった。また、infusion reaction のため本剤の投与を中止した患者は 2.2%（7/318 例）であった。なお、治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された infusion reaction は 10.4%（33/318 例）であった。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 2 相試験 CA204125 試験（以下、CA204125 試験）では、infusion reaction の有害事象は、本剤、ボマリドミド及びデキサメタゾン併用群（以下、E-Pd 群）で 28.3%（17/60 例）に認められ、Grade 3 以上の infusion reaction は 3.3%（2/60 例）であった。また、infusion reaction のため本剤の投与を中止した患者は 1.7%（1/60 例）であった。治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された infusion reaction は 3.3%（2/60 例）であった。</p> <p>なお、上記臨床試験では、infusion reaction 予防のため、前投薬を本剤投与前に実施した。</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。 <p>1) 特定使用成績調査（E-Ld）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、前投薬の状況と infusion reaction の発現状況（発現頻度と発現時期等）をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、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。 <p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>Infusion reaction に関する情報（前投薬の内容、徴候、対処法、発現状況等）を医療従</p>

	事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、E-Ld 群ではレナリドミド/デキサメタゾン併用群（以下、Ld 群）と比較して感染症（ヘルペスウイルス感染症を含む）の発現割合が高く、日本人部分集団において肺炎の発現割合に高い傾向が認められたことから設定した。なお、E-Pd 群ではポマリドミド/デキサメタゾン併用群（以下、Pd 群）と比較して感染症の発現割合に大きな差はなかった。</p> <p>臨床試験：</p> <p>CA204004 試験では、感染症の有害事象の発現割合は E-Ld 群 81.4% (259/318 例) であり、Ld 群 74.4% (236/317 例) よりも高かった。また、Grade3 以上の感染症は E-Ld 群において 30.5% (97/318 例) であり、Ld 群 26.5% (84/317 例) に比べて高かった。重篤な感染症の発現割合及び感染症による休薬も E-Ld 群の方が Ld 群よりも高かった [重篤な感染：31.1% (99/318 例) 及び 25.2% (80/317 例)、休薬：43.7% (139/318 例) 及び 34.1% (108/317 例)]。E-Ld 群及び Ld 群において、死亡に至った感染症はそれぞれ 8/318 例 (2.5%) 及び 7/317 例 (2.2%) であった。ヘルペスウイルス感染症の発現割合は E-Ld 群 13.5% (43/318 例) であり、Ld 群 6.6% (21/317 例) に比べて高かった。CA204004 試験の日本人部分集団における感染症の有害事象の発現割合は、E-Ld 群 80.6% (25/31 例) 及び Ld 群 79.3% (23/29 例) であり、投与群間に差はなかった。感染に関連する死亡は認められなかった。重篤な感染症の発現割合は、E-Ld 群 45.2% (14/31 例) であり Ld 群 20.7% (6/29 例) と比較して高かった。投与中止に至った発現割合は、E-Ld 群 6.5% (2/31 例) 及び Ld 群 0% (0/29 例) であった。また、肺炎の発現割合は、E-Ld 群 29.0% (9/31 例) 及び Ld 群 6.9% (2/29 例) であり、E-Ld 群の方が数値的に高かったが、本剤の休薬及び抗生剤の投与等によりすべて回復し、肺炎により本剤の投与を中止した被験者はいなかった。ヘルペスウイルス感染症の発現割合は E-Ld 群 6.5% (2/31 例)、Ld 群 3.4% (1/29 例) であった。</p> <p>CA204125 試験では、感染症の有害事象の発現割合は E-Pd 群 65.0% (39/60 例)、Pd 群 65.5% (36/55 例) であり、両群間に差はなかった。Grade3 以上の感染症は E-Pd 群 18.3% (11/60 例)、Pd 群 25.4% (14/55 例) と Pd 群の方が高かった。また、重篤な感染症は両群で大きな差はなかった[E-Pd 群：30.0% (18/60 例)、Pd 群：27.3% (15/55 例)]。死亡に至った感染症は E-Pd 群で 5.0% (3/60 例)、Pd 群 3.6% (2/55 例) であった。ヘルペスウイルス感染症の発現割合は E-Pd 群 10.0% (6/60 例) であり、Pd 群 5.5% (3/55 例) に比べて高かった。</p> <p>CA204125 試験の日本人部分集団における感染症の有害事象の発現割合は、E-Pd 群 76.9% (10/13 例)、Pd 群 83.3% (5/6 例) であり、また、重篤な感染症の発現割合は、E-Pd 群 15.4% (2/13 例)、Pd 群 16.7% (1/6 例) といずれも投与群間で大きな差はなかった。また、肺炎の発現割合は、E-Pd 群 23.1% (3/13 例)、Pd 群 33.3% (2/6 例)、ヘルペスウイルス感染症の発現割合は E-Pd 群 15.4% (2/13 例)、Pd 群 16.7% (1/6 例) と両群間で大きな差はなかった。投与中止に至った感染症は、E-Pd 群の肺炎 1 例のみであり、また、死亡に至った感染症は、Pd 群の肺炎 1 例であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <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。

	<p>1) 特定使用成績調査 (E-Ld) (重点調査項目として設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、抗ヘルペスウイルス薬の予防投与の実施状況、ヘルペスウイルス感染症の発現状況及び感染症の発現状況 (発現頻度と発現時期等) をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項、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。 <p>1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>感染症に関する情報 (感染症の発現状況と予防投与の有無別のヘルペスウイルス感染症の発現状況等) を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>二次性悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において E-Ld 群での二次性悪性腫瘍の発現割合が Ld 群より高かったことから設定した。なお、本剤は DNA と相互作用しないモノクローナル抗体であり、そのため二次性悪性腫瘍に至る突然変異を誘発しないことが予測されている。</p> <p>臨床試験：</p> <p>CA204004 試験では、二次性悪性腫瘍の有害事象の発現割合は E-Ld 群 10.1% (32/318 例) であり、Ld 群 6.0% (19/317 例) より高かった。一方、死亡、休薬及び投与中止に至った二次性悪性腫瘍の発現割合は E-Ld 群と Ld 群で同程度であった。E-Ld 群及び Ld 群において、死亡に至った二次性悪性腫瘍はそれぞれ 2/318 例 (0.6%) 及び 1/317 例 (0.3%) であった。</p> <p>CA2040125 試験では、二次性悪性腫瘍の有害事象は E-Pd 群では認められず、Pd 群で 3.6% (2/55 例) に認められた。</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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1) 特定使用成績調査 (E-Ld) (重点調査項目として設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、二次性悪性腫瘍の発現状況 (発現頻度、発現時期、発現する事象の傾向等) をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

	<ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>二次性悪性腫瘍に関する情報（発現状況等）を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。</p>
リンパ球減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、E-Ld 群及び E-Pd 群でのリンパ球減少の発現割合が Ld 群及び Pd 群と比較して高かったこと、また、Ld 群及び Pd 群と比べて E-Ld 群及び E-Pd 群でリンパ球減少が発現した期間に感染症の発現割合が高かったことから設定した。</p> <p>臨床試験：</p> <p>CA204004 試験では、リンパ球減少の有害事象の発現割合は E-Ld 群において 13.8%（44/318 例）であり、Ld 群 6.9%（22/317 例）に比べて高かった。また、Grade3 以上のリンパ球減少は E-Ld 群において 9.1%（29/318 例）であり、Ld 群 3.2%（10/317 例）に比べて高かった。また、リンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者の割合は、E-Ld 群及び Ld 群でそれぞれ 7.2%（23/318 例）及び 2.2%（7/317 例）であり、また、Grade 3 以上のリンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者は、それぞれ 5.3%（17/318 例）及び 1.3%（4/317 例）であり、いずれも Ld 群に比べて E-Ld 群で高く認められた。</p> <p>CA204125 試験では、リンパ球減少の有害事象の発現割合は E-Pd 群において 10.0%（6/60 例）であり、Pd 群 1.8%（1/55 例）に比べて高かった。また、Grade3 以上のリンパ球減少は E-Pd 群において 8.3%（5/60 例）であり、Pd 群 1.8%（1/55 例）に比べて高かった。リンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者の割合は、E-Pd 群及び Pd 群でそれぞれ 8.3%（5/60 例）及び 0%（0/55 例）であり、Pd 群に比べて E-Pd 群で高く認められた。E-Pd 群での Grade 3 以上のリンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者は 6.7%（4/60 例）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> <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。 <p>1) 特定使用成績調査（E-Ld）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、リンパ球減少の発現状況（発現頻度、発現時期、感染症発現との関係）をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、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。 <p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p>

	リンパ球減少に関する情報（発現状況と感染症発現との関係等）を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。
白内障	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、E-Ld 群及び E-Pd 群での白内障の発現割合が Ld 群及び Pd 群と比較して高かったこと及び外国人患者に比べて日本人患者での白内障の発現割合が高かったことから設定した。</p> <p>臨床試験：</p> <p>CA204004 試験では、白内障の有害事象の発現割合は E-Ld 群において 12.3% (39/318 例) であり、Ld 群 6.6% (21/317 例) に比べて高かった。また、Grade3 以上の白内障は E-Ld 群において 6.6% (21/318 例) であり、Ld 群 3.2% (10/317 例) に比べて高かった。重篤な白内障は、両群において同様であった [E-Ld 群：1.9% (6/318 例)、Ld 群 1.3% (4/317 例)]。休薬及び減量に至った白内障は、E-Ld 群で Ld 群に比べて多く認められた [休薬：E-Ld 群：1.3% (4/318 例)、Ld 群 0.3% (1/317 例)、減量：E-Ld 群：2.2% (7/318 例)、Ld 群 0.9% (3/317 例)]。投与中止に至った白内障は認められなかった。CA204004 試験の日本人部分集団における白内障の有害事象の発現割合は E-Ld 群 22.6% (7/31 例) 及び Ld 群 20.7% (6/29 例) で投与群間に大きな差はなかったが、Grade3 以上の白内障は E-Ld 群において 22.6% (7/31 例) であり、Ld 群 13.8% (4/29 例) に比べて高かった。</p> <p>また、CA204004 試験の日本人患者における白内障の発現割合は、外国人患者に比べて高かった。[全 Grade：E-Ld 群 22.6% (7/31 例) 及び 11.1% (32/287 例)、Ld 群 20.7% (6/29 例) 及び 5.2% (15/288 例)、Grade3 以上：E-Ld 群 22.6% (7/31 例) 及び 4.9% (14/287 例)、Ld 群 13.8% (4/29 例) 及び 2.1% (6/288 例)]</p> <p>CA204125 試験では、白内障の有害事象の発現割合は E-Pd 群において 5.0% (3/60 例) であり、Pd 群 0% (0/55 例) に比べて高かった。E-Pd 群の白内障 3 例はいずれも Grade3 であり、そのうち、1 例は重篤であった。重篤の 1 例は休薬に至り、その他の 1 例は減量及び投与中止に至った。</p> <p>CA204125 試験の日本人部分集団における白内障の有害事象の発現割合は E-Pd 群において 15.4% (2/13 例) であり、Pd 群 0% (0/6 例) に比べて高かった。E-Pd 群の白内障 2 例はいずれも Grade3 であり、そのうち、1 例は重篤で休薬に至った。</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。 <p>1) 特定使用成績調査 (E-Ld) (重点調査項目として設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、白内障の発現状況（発現頻度、発現時期等）をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 	

	<ul style="list-style-type: none">● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none">1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>白内障に関する情報（発現状況等）を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の臨床試験において、本剤との関連は明確ではないが、重度（Grade 3 以上）を含む間質性肺疾患の発現が確認されていること及び、日本人患者で死亡例が認められていることから設定した。

臨床試験：

CA204004 試験では、間質性肺疾患の有害事象の発現割合は、E-Ld 群において 2.2%（7/318 例）、Ld 群において 2.2%（7/317 例）であり、このうち Grade 3 以上の間質性肺疾患は E-Ld 群で 0.3%（1/318 例）、Ld 群で 0.9%（3/317 例）であった。また、間質性肺疾患のため投与を中止した患者は両群において同様であった[E-Ld 群：0.3%（1/318 例）、Ld 群：0.3%（1/317 例）]。死亡例は認められなかった。

現在実施中の未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用のランダム化国内第 2 相試験（CA204116 試験）において、本剤投与群の 1 例に間質性肺疾患による死亡例が認められた。本患者は、本剤投与開始から 122 日目（本剤及びレナリドミドの最終投与日は 121 日目で、デキサメタゾンの最終投与日は 120 日目）に間質性肺疾患を発現し、ステロイドパルス療法が実施されたが、治験薬投与中止 50 日後に死亡した。なお、レナリドミドとの因果関係は否定されなかった一方で、本剤との因果関係は否定されている。

なお、CA204125 試験においては、間質性肺疾患の有害事象は認められていない。

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。
- 1) 特定使用成績調査（E-Ld）（重点調査項目として設定）

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、間質性肺疾患の発現状況を詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。

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「重大な副作用」の項、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。
- 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

間質性肺疾患に関する情報（発現状況等）を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。

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： 本剤の国内使用実態下における情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（E-Ld）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集する。

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（E-Ld）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>Infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、リンパ球減少、白内障、間質性肺疾患</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的とする。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 副作用（有害事象）の発現状況 2. 奏効率 3. 安全性、有効性に影響を与えられ考えられる要因 <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 登録期間：本剤の販売開始日から 15 ヶ月間 ただし、2017 年 6 月 19 日以降に投与を開始した症例については医療機関への調査票の新規記入依頼等は終了するが、全例調査にかかる承認条件の見直しは通知されるまでは、患者の登録は継続し、必要に応じて調査票を回収する。 なお、2017 年 6 月 18 日までに投与を開始した症例を以って調査予定症例数 330 例の登録に到達する見込みとなったことから、2017 年 6 月 18 日までに投与を開始した全症例を登録・調査票の回収対象とする。 ● 調査期間：本剤の販売開始日から 45 ヶ月間 ● 観察期間：本剤投与開始後 18 サイクル時点又は中止時までとする。なお、中止症例については、本剤投与中止（最終投与）後 28 日間、安全性の確認を行うものとする。 ● 目標症例数：330 例 ● 実施方法：本剤を投与された再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者を対象とした全例調査方式 ● 重点調査項目：Infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、リンパ球減少、白内障、間質性肺疾患 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>（観察期間の設定根拠）</p> <p>重点調査項目である「infusion reaction」、「感染症」、「二次性悪性腫瘍」、「リンパ球減少」、「白内障」及び「間質性肺疾患」に関する有害事象は、CA204004 試験においてそれらの多くが 18 サイクルまでに発現していたことから発現が十分に確認できる期間として、18 サイクルとした。</p> <p>（目標症例数の設定根拠）</p> <p>CA204004 試験での infusion reaction の発現割合は 72.3%（230/318 例）であったことから、本調査において 240 例程度発現することが見込まれ、infusion reaction を十分に確認することが可能となる。同様に、CA204004 試験における感染症、二次性悪性腫瘍、リンパ球減少、白内障及び間質性肺疾患の発現割合はそれぞれ 81.4%（259/318 例）、</p>	

	<p>10.1% (32/318 例)、13.8% (44/318 例)、12.3% (39/318 例) 及び 2.2% (7/318 例) であり、本調査において CA204004 試験で発現した例数と同程度の日本人患者における症例数を確認することが可能となる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 調査終了時：最終解析を行う。 <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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、安全性監視活動について計画を変更する要否並びにリスク最小化策の変更要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動を計画する要否並びにリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
製造販売後臨床試験（CA204004 試験）	
	<p>「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の「製造販売後臨床試験（CA204004 試験）」を参照。</p>
製造販売後臨床試験（CA204125 試験）	
	<p>再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤/ポマリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法とポマリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法のオープンラベル第2相臨床試験（CA204125 試験）を、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の一変承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>無増悪生存期間（PFS）、奏効率（ORR）及び全生存期間（OS）を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：一変承認日～2020年9月予定</p> <p>症例数：本剤の一変承認時点で投与継続中の患者数</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>一変承認取得時に投与継続している被験者における有効性、安全性を確認するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時及び試験終了時：安全性情報について包括的な検討を行う。</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、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査 (E-Ld)	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「特定使用成績調査」を参照。
製造販売後臨床試験 (CA204004 試験)	
	<p>再発又は難治性多発性骨髄腫を対象とした、本剤/レナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法とレナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法のランダム化オープンラベル第3相臨床試験を、本剤の製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。</p> <p>【目的】 無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR) 及び全生存期間 (OS) を評価する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：承認日～2019年12月予定 (2011年6月より治験として実施中) 試験デザイン：適格な被験者をレナリドミド/低用量デキサメタゾン併用 (Ld) 療法と本剤/レナリドミド/低用量デキサメタゾン併用 (E-Ld) 療法に1:1の比率でランダムに割付け、1サイクル28日間の本剤とのLd併用又はLdを、疾患の進行、忍容できない毒性が発現するまで、もしくは中止基準に該当するまで投与する。 症例数：本剤の製造販売承認時点で投与継続中の患者数</p> <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認取得時に投与継続している被験者における有効性、安全性を確認するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時及び試験終了時：安全性情報について包括的な検討を行う。 <p>【当該臨床試験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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、安全性監視活動について計画を変更する要否並びにリスク最小化策の変更要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項の有無について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動を計画する要否並びにリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

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）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>Infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、リンパ球減少、白内障、間質性肺疾患</p> <p>【目的】</p> <p>Infusion reaction を適切に管理するために、本剤投与前の前投薬の実施方法及び発現時の対応方法を記載する。また、臨床試験での、感染症や二次性悪性腫瘍、リンパ球減少、白内障、間質性肺疾患などの有害事象発現状況に関する情報を医療従事者に提供する。</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提供、説明し、適正使用推進を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【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のある更なる措置】</p> <p>市販直後調査及び特定使用成績調査の結果が得られた各時点において、市販後推定使用患者数、市販直後調査での副作用の発現状況及び特定使用成績調査での副作用発現率を確認する。それらの結果から、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、又は医薬品安全性監視活動から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、追加の資材作成と提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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、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	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2017年7月提出）
特定使用成績調査（E-Ld）	330例	① 安全性定期報告時 ② 調査終了時	実施中	① 安全性定期報告時 ② 調査終了後（2021年7月）
製造販売後臨床試験（CA204004試験）	本剤の投与継続例と全生存期間追跡調査例の国内症例30例（E-Ld群とLd群の合計）	① 安全性定期報告時 ② 試験終了時	実施中	試験終了後（2020年12月）
製造販売後臨床試験（CA204005試験）	本剤の投与継続例として1例	① 安全性定期報告時 ② 試験終了時	終了	作成済み（2019年2月提出）
製造販売後臨床試験（CA204220試験）	10例	① 安全性定期報告時 ② 試験終了時	終了	作成済み（2019年2月提出）
製造販売後臨床試験（CA204125試験）	本剤の投与継続例と全生存期間追跡調査例の国内症例10例（E-Pd群とPd群の合計）	① 安全性定期報告時 ② 試験終了時	計画中	試験終了後（2021年3月）

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
特定使用成績調査（E-Ld）	330例	① 安全性定期報告時 ② 調査終了時	実施中	① 安全性定期報告時 ② 調査終了後（2021年7月）
製造販売後臨床試験（CA204004試験）	本剤の投与継続例と全生存期間追跡調査例の国内症例	① 安全性定期報告時	実施中	試験終了後（2020年12月）

験)	30例(E-Ld群とLd群の合計)	② 試験終了時		
製造販売後臨床試験 (CA204005 試験)	本剤の投与継続例として1例	① 安全性定期報告 ② 試験終了時	終了	作成済み (2019年2月提出)

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	販売開始から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	安全性定期報告時	実施中