

**レブラミドカプセル 2.5 mg**  
**レブラミドカプセル 5 mg**  
**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セルジーン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本資料を利用することはできません。

**セルジーン株式会社**

レブラミドカプセル 2.5mg、5mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                                |        |           |
|--------|--------------------------------|--------|-----------|
| 販売名    | レブラミドカプセル2.5mg<br>レブラミドカプセル5mg | 有効成分   | レナリドミド水和物 |
| 製造販売業者 | セルジーン株式会社                      | 薬効分類   | 429       |
| 提出年月   |                                | 令和2年9月 |           |

| 1.1. 安全性検討事項  |    |                          |    |   |          |
|---|----|--------------------------|----|---|----------|
| 【重要な特定されたリスク】   | 頁  | 【重要な特定されたリスク】            | 頁  | 【重要な特定されたリスク】                               | 頁        |
| <a href="#">催奇形性</a>                                    | 4  | <a href="#">心不全</a>      | 10 | <a href="#">傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</a>             | 16       |
| <a href="#">骨髄抑制</a>                                    | 4  | <a href="#">不整脈</a>      | 11 | <a href="#">二次発がん</a>                       | 17       |
| <a href="#">出血</a>                                      | 5  | <a href="#">腎不全</a>      | 12 | <a href="#">臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</a> | 19       |
| <a href="#">感染症</a>                                     | 6  | <a href="#">間質性肺疾患</a>   | 12 |   |          |
| <a href="#">血栓塞栓症</a>                                   | 6  | <a href="#">肝障害</a>      | 13 | <b>【重要な潜在的リスク】</b>                          | <b>頁</b> |
| <a href="#">過敏症（皮膚反応を含む）</a>                            | 7  | <a href="#">甲状腺機能低下症</a> | 14 | <a href="#">白内障</a>                         | 19       |
| <a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>                                 | 8  | <a href="#">消化管穿孔</a>    | 14 | <b>【重要な不足情報】</b>                            | <b>頁</b> |
| <a href="#">末梢性ニューロパチー</a>                              | 9  | <a href="#">起立性低血圧</a>   | 15 | <a href="#">長期投与における安全性</a>                 | 20       |
| <a href="#">虚血性心疾患</a>                                  | 10 | <a href="#">痙攣</a>       | 16 | <a href="#">del(5q)MDS から AML への移行</a>      | 21       |
| 1.2. 有効性に関する検討事項  |    |                          |    |   | 頁        |
| <a href="#">NDMM 患者に対する使用実態下における有効性</a>                 |    |                          |    |   | 22       |
| <a href="#">RRMM 患者及び del(5q)MDS 患者に対する使用実態下における有効性</a> |    |                          |    |   | 22       |
| <a href="#">RRMM 患者に対する使用実態下での長期投与時における有効性</a>          |    |                          |    |   | 22       |
| <a href="#">再発又は難治性の ATLL 患者に対する使用実態下における有効性</a>        |    |                          |    |   | 22       |

↓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   | 23 |
| 追加の医薬品安全性監視活動   | 23 |
| <a href="#">特定使用成績調査 (NDMM)</a>                       | 23 |
| <a href="#">特定使用成績調査 (全例調査: RRMM 及び del(5q)MDS)</a>   | 24 |
| <a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)</a>               | 25 |
| <a href="#">急性骨髄性白血病への移行に関する特定使用成績調査 (del(5q)MDS)</a> | 26 |
| <a href="#">使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</a>                | 27 |
| <a href="#">一般使用成績調査 (再発又は難治性の FL 及び MZL)</a>         | 29 |
| <a href="#">製造販売後臨床試験 (NHL-007の継続試験)</a>              | 30 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要                                 | 頁  |
| <a href="#">特定使用成績調査 (NDMM)</a>                       | 30 |
| <a href="#">特定使用成績調査 (全例調査: RRMM 及び del(5q)MDS)</a>   | 30 |
| <a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)</a>               | 30 |
| <a href="#">使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</a>                | 30 |

↓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  | 31 |
| 追加のリスク最小化活動  | 31 |
| <a href="#">薬剤配布プログラム: RevMate (レブラミド・ポマリスト適正管理手順) の実施</a> | 31 |
| <a href="#">医療関係者向け資料 (適正使用ガイド) の作成と提供</a>                 | 31 |
| <a href="#">企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</a>                  | 32 |

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9月4日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

氏 名：セルジーン株式会社

代表取締役社長

ジャン・クリストフ・バルラン 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  | 2010年6月25日   | 薬効分類 | 429                                      |
| 再審査期間  | (1) 10年<br>(2) 2010年8月20日～2020年6月24日(残余期間)<br>(3) 10年<br>(4) 5年10ヵ月  | 承認番号 | ① 22700AMX01030000<br>② 22200AMX00381000 |
| 国際誕生日  | 2005年12月27日  |      |  |
| 販売名    | ① レブラミドカプセル 2.5mg<br>② レブラミドカプセル 5mg   |      |  |
| 有効成分   | レナリドミド水和物  |      |  |
| 含量及び剤型 | ① 1カプセル中にレナリドミド 2.5mg (レナリドミド水和物として 2.587mg) を含有するカプセル剤<br>② 1カプセル中にレナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として 5.174mg) を含有するカプセル剤   |      |  |
| 用法及び用量 | <p>(1) 多発性骨髄腫<br/>デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回 25mg を21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群<br/>通常、成人にはレナリドミドとして1日1回 10mg を21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(3) 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫<br/>通常、成人にはレナリドミドとして1日1回 25mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(4) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫<br/>リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回 20mg を21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これ</p> |      |  |

|        |  |
|--------|--|
|        | を1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。  |
| 効能又は効果 | <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 多発性骨髄腫</li> <li>(2) 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</li> <li>(3) 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫</li> <li>(4) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</li> </ul>  |
| 承認条件   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリスト適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。</li> <li>2. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li> <li>3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。</li> </ol> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. 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。</li> </ol>    |
| 備考     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. レブラミドカプセル 5mg<br/> 2010年6月25日承認：再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、RRMM）<br/> 2010年8月20日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（以下、del(5q) MDS）<br/> 2015年12月21日承認事項一部変更承認：未治療の多発性骨髄腫（以下、NDMM）に対する効能・効果追加<br/> 2017年3月2日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫（以下、ATLL）に対する効能・効果追加<br/> 2020年2月21日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する効能・効果追加</li> <li>2. レブラミドカプセル 2.5mg<br/> 2015年10月28日承認：RRMM及びdel(5q) MDS<br/> 2015年12月21日承認事項一部変更承認：NDMMに対する効能・効果追加<br/> 2017年3月2日承認事項一部変更承認：再発又は難治性のATLLに対する効能・効果追加<br/> 2020年2月21日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する効能・効果追加</li> </ol> |

## 変更の履歴

前回提出日：

令和2年3月5日

変更内容の概要：

- ① 表紙備考欄の担当者名及び連絡先を更新した。
- ② 「2.医薬品安全性監視計画の概要」に追加の医薬品安全性監視活動として設定している「一般使用成績調査（再発又は難治性のFL及びMZL）」について、調査期間を明記した。
- ③ 「6. 医薬品リスク管理計画のための組織体制」の「6.2.安全管理業務のための組織体制」及び「6.3. 製造販売後調査等業務のための組織体制」について、別紙として提出する組織体制図を更新した。
- ④ 「7. 添付資料」の添付資料1を更新した。

変更理由：

- ① 担当者交代のため。
- ② 一般使用成績調査（再発又は難治性のFL及びMZL）を2020年9月28日より開始予定のため。
- ③ 組織体制更新のため。
- ④ 一般使用成績調査（再発又は難治性のFL及びMZL）を2020年9月28日より開始予定のため。

# 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 |   |
|-------------|---|
| 催奇形性        |   |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：<br/>レナリドミド（以下、本剤）はヒトで先天性欠損症を引き起こすことが知られているサリドマイド誘導体であり、妊娠カニクイザルでの生殖発生毒性試験において、出生児の奇形が確認されたことから、ヒトに対する催奇形性を有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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>妊娠関連情報（妊娠反応検査も含む）の収集（追跡調査を含む）を実施することにより、本剤の母体及び胎児への影響について、詳細を把握するため。</p>   |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「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、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 薬剤配布プログラム：RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）の実施</li> <li>2. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し、催奇形性に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、処方医師、責任薬剤師、本剤を投与する患者を教育、登録、状況の確認をすることにより、本剤の胎児への曝露のリスクを最小限にするため。</p> |
| 骨髄抑制        |   |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（未治療の多発性骨髄腫 [NDMM] 患者を対象とした外国臨床試験 [MM-020] 及び再発又は難治性の多発性骨髄腫 [RRMM] 患者を対象とした外国臨床試験 2 試験 [MM-009 及び MM-010]）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で好中球減少 37.5%（535/1425）、血小板減少 20.2%（288/1425）、貧血 38.8%（553/1425）が認められた。</li> <li>・ 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（del(5q)MDS）患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、好中球減少 77.5%（107/138）、血小板減少 46.4%（64/138）、貧血 8.0%（11/138）が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、好中球減少 80.8%（21/26）、血小板減少 80.8%（21/26）、貧血 53.8%（14/26）が認められた。</li> </ul>  |

|    |   |
|----|---|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）患者を対象とした国際共同第3相試験（NHL-007）の本剤+リツキシマブ投与群（R<sup>2</sup>併用群）で、好中球減少58.0%（102/176）、血小板減少14.8%（26/176）、貧血15.9%（28/176）が認められた。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査：RRMM及びdel(5q)MDS）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>使用成績調査（再発又は難治性のATLL）</li> <li>一般使用成績調査（再発又は難治性のFL及びMZL）：骨髄抑制（好中球減少）として設定</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、骨髄抑制の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」、「9.1合併症・既往歴等のある患者」、「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、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対し、骨髄抑制に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p> |
| 出血 |   |
|    | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009及びMM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、出血24.3%（346/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、出血23.2%（32/138）が認められた。</li> <li>再発又は再燃のATLL患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、出血30.8%（8/26）が認められた。</li> <li>再発又は難治性のFL及びMZL患者を対象とした国際共同第3相試験（NHL-007）のR<sup>2</sup>併用群で、出血9.1%（16/176）が認められた。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査：RRMM及びdel(5q)MDS）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>使用成績調査（再発又は難治性のATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、出血の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>   |

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>• 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対し、出血に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p>感染症</p>   |   |
|              | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で感染症 74.2%（1058/1425）が認められた。</li> <li>• del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、感染症 63.0%（87/138）が認められた。</li> <li>• 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、感染症 57.7%（15/26）が認められた。</li> <li>• 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、感染症 62.5%（110/176）が認められた。</li> <li>• 国内における製造販売承認後の使用経験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化 16 例報告されている（2016 年 11 月 30 日時点）。</li> <li>• 海外の市販後において、本剤との関連性が否定できないと報告された進行性多巣性白質脳症（PML）が 19 例認められている（2017 年 12 月 26 日時点）。</li> </ul> |
|              | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の実薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、感染症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>   |
|              | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「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、注意喚起する。</li> <li>• 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対し、感染症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p>血栓塞栓症</p> |   |



|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、静脈血栓塞栓症 13.5%（193/1425）及び動脈血栓塞栓症 3.0%（43/1425）が認められ、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症 8.8%（126/1425）及び Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症 2.2%（32/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、静脈血栓塞栓症 6.5%（9/138）及び動脈血栓塞栓症 2.9%（4/138）が認められ、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症 5.8%（8/138）及び Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症 2.9%（4/138）が認められた。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、静脈血栓塞栓症 3.8%（1/26）、動脈血栓塞栓症 3.8%（1/26）が認められた。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup>併用群で、静脈血栓塞栓症 3.4%（6/176）及び動脈血栓塞栓症 0.6%（1/176）、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症 2.3%（4/176）が認められ、Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症は認められなかった。</li> </ul> |
|                     | <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"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、血栓塞栓症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「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、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者等に対し、血栓塞栓症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>  |
| <p>過敏症（皮膚反応を含む）</p> |  |
|                     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、皮膚反応 32.9%（469/1425）、血管浮腫 5.4%（77/1425）及び過敏症 1.0%（14/1425）が認められた。中毒性表皮壊死融解症は 1 例（0.1%）認められたが、皮膚粘膜眼症候群は認められなかった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、皮膚反応 26.1%（36/138）及び血管浮腫 2.2%（3/138）が認められ、過敏症は認められなかった。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、皮膚反応 61.5%（16/26）及び血管浮腫 7.7%（2/26）が認められ、過敏症は認められなかった。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup>併用群で、皮膚反応 32.4%（57/176）、血管浮腫 2.3%（4/176）、過敏症 2.3%（4/176）が認められた。皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症は認められなかった。</li> </ul>  |

|         |  |
|---------|--|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）として3例（0.1%）が収集された。</li> <li>・ 重篤なアナフィラキシーは、臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験を含む安全性データベースにおいて、2018年11月28日時点で72例に認められた。</li> </ul>  |
|         | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、過敏症（皮膚反応を含む）の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>   |
|         | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対し、過敏症（皮膚反応を含む）に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>  |
| 腫瘍崩壊症候群 |  |
|         | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で腫瘍崩壊症候群 0.1%（1/1425）が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群及び再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第3相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、腫瘍崩壊症候群 1.1%（2/176）が認められた。</li> <li>・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、腫瘍崩壊症候群 14 例（0.5%）が収集された。</li> <li>・ 腫瘍崩壊症候群は、化学療法を受けた多発性骨髄腫の患者ではまれであるとされている<sup>1)</sup>が、重篤な不整脈や急性腎不全を誘発することがある。</li> </ul> <p>1) Terpos E. <i>et al.</i> : J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(10):623-5</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> </ol> </li> </ul>  |

|   |
|---|
| <p>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</p> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、腫瘍崩壊症候群の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し、腫瘍崩壊症候群に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p> |
| <p>末梢性ニューロパチー</p>   |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で末梢性ニューロパチー24.8%（353/1425）が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、末梢性ニューロパチー5.1%（7/138）が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、末梢性ニューロパチー15.4%（4/26）が認められた。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第3相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup>併用群で、末梢性ニューロパチー7.4%（13/176）が認められた。</li> </ul>  |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、末梢性ニューロパチーの発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>   |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し、末梢性ニューロパチーに関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |

|                        |  |
|------------------------|--|
| 虚血性心疾患                 |  |
| 重要な特定されたリスクとした理由：      | <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で虚血性心疾患 5.6%（80/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、虚血性心疾患 2.9%（4/138）が認められた。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、虚血性心疾患は認められなかった。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、虚血性心疾患 0.6%（1/176）が認められた。</li> <li>製造販売後に国内で実施した全例調査では、虚血性心疾患として 8 例（0.3%）が収集された。</li> </ul> |
| 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、虚血性心疾患の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>   |
| 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"> <li>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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者等に対し、虚血性心疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| 心不全                    |  |
| 重要な特定されたリスクとした理由：      | <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で心不全 6.2%（88/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、心不全 3.6%（5/138）が認められた。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、心不全 3.8%（1/26）が認められた。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、心不全 0.6%（1/176）が認められた。</li> <li>製造販売後に国内で実施した全例調査では、心不全として 53 例（1.8%）が収集された。</li> </ul>       |
| 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： | <p>【内容】</p>  |

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (NDMM)</li> <li>2. 特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)</li> <li>4. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、心不全の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し、心不全に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p> |
| <p>不整脈</p>   |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020、MM-009 及び MM-010) において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で不整脈 20.5% (292/1425) が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) の本剤投与群において、不整脈 6.5% (9/138) が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験 (ATLL-002) において、不整脈 34.6% (9/26) が認められた。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (NHL-007) の R<sup>2</sup> 併用群で、不整脈 10.2% (18/176) が認められた。</li> </ul>   |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査 (NDMM)</li> <li>2. 特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)</li> <li>4. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、不整脈の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>   |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p>   |

|        |   |
|--------|---|
|        | <p>医療関係者及び患者等に対し、不整脈に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>  |
| 腎不全    | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で腎不全 14.9%（212/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、腎不全 2.9%（4/138）が認められた。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、腎不全 19.2%（5/26）が認められた。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、腎不全 6.8%（12/176）が認められた。</li> </ul> <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"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、腎不全の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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"> <li>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、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者等に対し、腎不全等の重篤な腎機能障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p> |
| 間質性肺疾患 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で間質性肺疾患 0.6%（8/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）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。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、間質性肺疾患は認められなかった。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、間質性肺疾患は認められなかった。</li> <li>製造販売後に国内で実施した全例調査では、間質性肺疾患として 35 例（1.2%）が収集された。</li> </ul> <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"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、間質性肺疾患の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し間質性肺疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p><b>肝障害</b></p>   |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で肝障害 9.3%（132/1425）が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、肝障害 18.1%（25/138）が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、肝障害 73.1%（19/26）が認められた。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、肝障害 20.5%（36/176）が認められた。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、肝障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> |

|  |
|--|
| <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し肝障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>  |
| <p>甲状腺機能低下症</p>  |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で甲状腺機能低下症 2.7%（38/1425）が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、甲状腺機能低下症 2.2%（3/138）が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、甲状腺機能低下症は認められなかった。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、甲状腺機能低下症 5.7%（10/176）が認められた。</li> </ul>                     |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、甲状腺機能低下症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>  |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し甲状腺機能低下症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p>消化管穿孔</p>   |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で消化管穿孔 0.9%（13/1425）及び Grade 3 以上の消化管穿孔 0.8%（11/1425）が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、消化管穿孔 0.7%（1/138）が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、消化管穿孔は認められなかった。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、消化管穿孔 0.6%（1/176）が認められた。</li> </ul> |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>  |



|  |
|--|
| <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、消化管穿孔の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し消化管穿孔に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p>起立性低血圧</p>  |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で起立性低血圧 1.8%（25/1425）が認められた。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、起立性低血圧 3.6%（5/138）が認められた。</li> <li>・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、起立性低血圧は認められなかった。</li> <li>・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、起立性低血圧は認められなかった。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>3. 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>4. 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、起立性低血圧の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ol> </li> </ul> |

|                        |  |
|------------------------|--|
|                        | <p>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</p> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し起立性低血圧に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p>痙攣</p>              | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で痙攣 0.8%（11/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、痙攣は認められなかった。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、痙攣は認められなかった。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、痙攣は認められなかった。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（NDMM）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>製造販売後において、痙攣の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b><br/>医療関係者及び患者等に対し痙攣に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p> |
| <p>傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</p> | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で傾眠 5.0%（71/1425）、錯乱 8.0%（114/1425）、疲労 36.2%（516/1425）、めまい 21.4%（305/1425）、霧視 8.0%（114/1425）が認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、傾眠 3.6%（5/138）、錯乱 0.7%（1/138）、疲労 18.1%（25/138）、めまい 13.0%（18/138）、霧視 0.7%（1/138）が認められた。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、傾眠 3.8%（1/26）、錯乱 3.8%（1/26）、疲労 15.4%（4/26）、めまい 3.8%（1/26）、霧視 3.8%（1/26）が認められた。</li> </ul>   |

|       |   |
|-------|---|
|       | <ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (NHL-007) の R<sup>2</sup> 併用群で、傾眠 0.6% (1/176)、錯乱 0.6% (1/176)、疲労 21.6% (38/176)、めまい 10.8% (19/176)、霧視 2.8% (5/176) が認められた。</li> </ul> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査 (NDMM)</li> <li>特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)</li> <li>使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</li> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対し傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>                                      |
| 二次発がん |   |
|       | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) において急性骨髄性白血病 (以下、AML) の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群 (Ld/Ld18 群) で 0.2% (2/1072)、メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド投与群で 0.7% (4/541) であり、AML は本剤とデキサメタゾン併用投与群で 0.07 /100 人・年、メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド投与群で 0.46 /100 人・年に認められた。</li> <li>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-015) において、AML の発現割合は、本剤とメルファラン・プレドニゾン併用投与群で 2.6% (8/302)、プラセボ・メルファラン・プレドニゾン投与群で 0.7% (1/153) であり、AML は本剤とメルファラン・プレドニゾン併用投与群で 0.96 /100 人・年に認められ、プラセボ・メルファラン・プレドニゾン投与群の 0.18 /100 人・年に比べ高かった。</li> <li>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) において、B 細胞性悪性腫瘍は、本剤とデキサメタゾン併用投与群、及びメルファラン・プレドニゾン・サリドマイド投与群で認められていない。</li> <li>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-015、IFM 2005-02 及び CALGB 100104) において、B 細胞性悪性腫瘍の発現割合は、本剤投与群で 1.7% (14/828)、プラセボ投与群で 0.3% (2/671) であり、B 細胞性悪性腫瘍は本剤投与群で 0.79 及び 0.47 /100 人・年に認められ、プラセボ投与群の 0.08 及び 0.13 /100 人・年に比べ高かった。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 3.4% (6/177)、デキサメタゾン投与群で 0.6% (1/175) であり、RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 2.8% (5/176)、デキサメタゾン投与群で 0.6% (1/175)</li> </ul> |

であった。悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍は本剤とデキサメタゾン併用投与群で 2.40/100 人・年に認められ、デキサメタゾン投与群の 0.91/100 人・年に比べ高かった。

- 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験 (ATLL-002) において、二次発がんは認められなかった。なお、当該臨床試験のデータカットオフ以降、1 名で骨髄異形成症候群 (疑い) 及び急性骨髄性白血病 (骨髄異形成症候群から移行) が報告された。
- 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (NHL-007) において、二次発がんの発現割合及び発現率は R<sup>2</sup> 併用群で 3.4% (6/176) 及び 1.50/100 人・年、Rit 単独群で 5.6% (10/180) 及び 2.47/100 人・年であり、R<sup>2</sup> 群で Rit 単独群と比べ低かった。

なお、各試験における二次発がんの発現割合をがん腫別に下表に示す。

| 試験名                                   | 投与群                                    | 二次発がん (がん腫別) の発現割合 <sup>1)</sup> n (%) |          |                |            |
|---------------------------------------|--|--|----------|----------------|------------|
|                                       |  | 血液腫瘍                                   | 固形腫瘍     | 悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍 | 全体         |
| MM-020                                | Ld/Ld18 投与群 <sup>2)</sup><br>(N=1072)  | 4 (0.4)                                | 44 (4.1) | 39 (3.6)       | 81 (7.6)   |
|                                       | MPT 投与群 <sup>3)</sup><br>(N=541)       | 12 (2.2)                               | 15 (2.8) | 21 (3.9)       | 47 (8.7)   |
| MM-009                                | 本剤とデキサメタゾン併用投与群 (N=177)                | 2 (1.1)                                | 1 (0.6)  | 6 (3.4)        | 9 (5.1)    |
|                                       | デキサメタゾン投与群 (N=175)                     | 0 (0.0)                                | 1 (0.6)  | 1 (0.6)        | 2 (1.1)    |
| MM-010                                | 本剤とデキサメタゾン併用投与群 (N=176)                | 0 (0.0)                                | 5 (2.8)  | 5 (2.8)        | 9 (5.1)    |
|                                       | デキサメタゾン投与群 (N=175)                     | 0 (0.0)                                | 1 (0.6)  | 1 (0.6)        | 1 (0.6)    |
| MDS-004                               | 本剤投与群 (N=138)                          | 0 (0.0)                                | 8 (5.8)  | 2 (1.4)        | 10 (7.2)   |
|                                       | プラセボ投与群 (N=67)                         | 0 (0.0)                                | 2 (3.0)  | 0 (0.0)        | 2 (3.0)    |
| MM-015                                | MPR+R/MPR+p 群 <sup>4)</sup><br>(N=302) | 16 (5.3)                               | 16 (5.3) | 10 (3.3)       | 40 (13.2)  |
|                                       | MPp+p 群 <sup>5)</sup><br>(N=153)       | 2 (1.3)                                | 4 (2.6)  | 8 (5.2)        | 14 (9.2)   |
| MM-015<br>/IFM2005-02<br>/CALGB100104 | 本剤投与群 (N=828)                          | 45 (5.4)                               | 41 (5.0) | 27 (3.3)       | 106 (12.8) |
|                                       | プラセボ投与群 (N=671)                        | 12 (1.8)                               | 23 (3.4) | 19 (2.8)       | 51 (7.6)   |
| NHL-007                               | 本剤+リツキシマブ投与群 (N=176)                   | 1 (0.6)                                | 2 (1.1)  | 3 (1.7)        | 6 (3.4)    |
|                                       | リツキシマブ単独投与群 (N=180)                    | 2 (1.1)                                | 6 (3.3)  | 3 (1.7)        | 10 (5.6)   |

1) : 2 つ以上のがん腫又は 1 つのがん腫を 2 回以上発現した患者は、二次発がんのがん腫別に 1 回とカウント

2) : Ld/Ld18 投与群: 本剤とデキサメタゾン併用投与群

3) : MPT 投与群: メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド併用投与群

4) : MPR+R/MPR+p 群: 本剤とメルファラン・プレドニゾン併用投与群

5) : MPp+p 群: プラセボ・メルファラン・プレドニゾン投与群

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。
  - 特定使用成績調査 (NDMM) (重点調査項目として設定)
  - 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)
  - 製造販売後臨床試験 (NHL-007 の継続試験)

【選択理由】

特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、二次発がんを注目すべき事象とし、本剤による治療終了後も一定の期間は全ての追跡可能な患者について二次発がんの発現状況を収集する。

|  |
|--|
| <p>なお、収集された二次発がんの情報については、本剤との因果関係にかかわらず規制当局に報告する。</p>  |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対し、二次発がんに関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>   |
| <p><b>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</b></p>  |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外の市販後で本剤の投与を受けた患者において、固形臓器移植歴のある患者における拒絶反応が12例13件認められた（2017年3月26日時点）。</li> <li>・ 市販後及び臨床試験において、造血幹細胞移植歴のある患者で移植片対宿主病が262例（うち9例は国内での報告）に認められた（2018年2月28日時点）。</li> <li>・ 本剤は免疫賦活化作用を有することから、移植片対宿主病を誘発する可能性がある<sup>1)2)</sup>。移植片対宿主病の発現機序は、サイトカイン放出、抗原提示細胞やT細胞の活性化からなり、T細胞サブセットの分化・増殖が惹起されることでIL-2産生が増加し、結果として炎症や組織破壊に至る<sup>3)</sup>。これらの機序は、移植固形臓器に対する拒絶反応の機序（移植後の非自己組織へのヒト白血球抗原（HLA）に対する免疫反応の惹起）と類似している<sup>4)</sup>。</li> </ul> <p>1) Minnema MC, et al. Leukemia 2009;23:605-607<br/> 2) Wolschke C, et al. Experimental Hematol 2013;41:134-142<br/> 3) Sung AD, et al. Stem Cells Transl Med 2013; 2: 25-32.<br/> 4) Alegre ML, et al. Trends in Immunology. 2016; 37:831-43.</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>固形臓器移植歴又は同種造血幹細胞移植歴のある患者に対する本剤の投与は限られることから、通常の医薬品安全性監視活動で当該事象を監視する。</p>   |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者等に対して、固形臓器移植歴のある患者における拒絶反応及び同種造血幹細胞移植歴のある患者における移植片対宿主病に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>  |
| <p><b>重要な潜在的リスク</b></p>  |
| <p>白内障</p>   |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>   |

|                |  |
|----------------|--|
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で白内障は 10.2%（146/1425）に認められた。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、白内障は 2.2%（3/138）に認められた。</li> <li>再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、白内障は認められなかった。</li> <li>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R<sup>2</sup> 併用群で、白内障は 0.6%（1/176）に認められた。</li> <li>多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験において、本剤投与群での白内障の発現割合が対照群と比べて高く認められているが、多発性骨髄腫で本剤と併用するデキサメタゾンで白内障が発現することが知られている。</li> </ul> |
|                | <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"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（NDMM）（重点調査項目として設定）</li> <li>特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> <li>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、白内障の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</li> <li>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"> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者等に対し白内障に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>  |
| <b>重要な不足情報</b> |  |
| 長期投与における安全性    |  |
|                | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は比較的長期間投与されることが想定されるが、臨床試験における日本人患者での安全性情報は限定的であり、製造販売後も継続して情報を収集し、得られた情報は速やかに医療現場に提供する必要があると考えるため。</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"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、本剤の長期使用に関する安全性情報を収集し検討するため。</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>  |

|  |
|--|
| <p>現時点では実施しない。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点で特記すべき注意喚起の内容はないことから、新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。</p>   |
| <p>del(5q)MDS から AML への移行</p>  |
| <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤投与による AML への移行リスクの亢進は明確ではないものの、MDS 患者では注目すべき有害事象の一つとして製造販売後に引き続き情報収集が必要と考えるため。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</li> <li>2. 急性骨髄性白血病への移行に関する特定使用成績調査（del(5q)MDS）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、本剤が投与された del(5q)MDS 患者の AML への移行に関する情報を収集し検討するため。</p> |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>現時点では実施しない。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点で特記すべき注意喚起の内容はないことから、新たな情報が得られた時点で検討を行い、適切に対応する。</p>  |

## 1.2. 有効性に関する検討事項

|   |  |
|---|--|
| NDMM 患者に対する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：<br>使用実態下における本剤の有効性を確認するため。                   |
|   | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>特定使用成績調査（NDMM）                             |
|   | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、評価する。 |
| RRMM 患者及び del(5q)MDS 患者に対する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：<br>使用実態下における本剤の有効性を確認するため。                   |
|   | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）          |
|   | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、評価する。 |
| RRMM 患者に対する使用実態下での長期投与時における有効性          |  |
|   | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>使用実態下における本剤の有効性を確認するため。                   |
|   | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）                     |
|   | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、評価する。 |
| 再発又は難治性の ATLL 患者に対する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：<br>使用実態下における本剤の有効性を確認するため。                   |
|   | 有効性に関する調査・試験の名称：<br>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）                      |
|   | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、評価する。   |



## 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：<br>自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価   |  |
| 追加の医薬品安全性監視活動   |  |
| 特定使用成績調査（NDMM）  |  |
| <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>           催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障</p> <p><b>【目的】</b><br/>           本剤が投与された NDMM 患者を対象とし、使用実態下における二次発がん及び白内障の発現状況を調査する。</p> <p><b>【実施計画】</b><br/>           調査実施期間：<br/>           (1) 登録期間<br/>               1年6ヵ月間<br/>           (2) 調査期間<br/>               NDMM に関わる承認事項一部変更承認 2ヵ月後から 5年6ヵ月間を想定（2016年2月～2021年8月）</p> <p>目標症例数：<br/>           450例（登録症例として）</p> <p>実施方法：<br/>           中央登録方式にて実施する。観察期間は3年間。<br/>           なお二次発がんについては、本剤投与中止後も観察期間中は発現状況を追跡調査する。</p> <p>重点調査項目：<br/>           二次発がん、白内障</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b><br/>           NDMM 患者を対象に本剤とデキサメタゾンを用いた外国臨床試験（MM-020）では、浸潤性の二次発がん（二次性の血液腫瘍及び固形腫瘍）の発現割合の増加は認められていないが、本剤とメルファランを用いた外国臨床試験（MM-015）、又は自家造血幹細胞移植併用大量メルファラン療法後に本剤を投与した臨床試験（IFM 2005-02 及び CALGB 100104）で、発現割合の増加が認められた。</p> <p>また、既に特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）及び長期使用に関する特定使用成績調査で調査実施中である安全性検討事項以外の事象として、NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）で本剤をデキサメタゾンとの併用で長期投与したとき、白内障の発現割合が増加することが示唆された。</p> <p>これらを踏まえ、使用実態下における二次発がん及び白内障の発現状況を把握するため、本調査を計画した。</p> <p>目標症例数：<br/>           二次発がんについての調査が必要であると考えていることから、外国臨床試験（MM-020）の本剤投与群における二次発がんの発現割合を基に、本調査の目標症例数を 450例と設定した。なお、外国臨床試験（MM-020）における二次発がんの発現割合は、7.6%（81/1072）である。発現割合が 7.6% の場合、比率に対する 95% 信頼区間を 5% に収めるためには、430例必要となる。本調査では、3年間の観察期間途中に本剤の投与を中止した症例についても観</p> |  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>察期間終了まで追跡調査を実施することから、追跡不能となる症例を5%程度と想定し、450例を収集する。また、重点調査項目である白内障の発現割合は、9.7% (104/1072) であり、二次発がんの発現割合と比べ高いことから、目標症例数である450例の収集により、白内障も検出可能である。</p> <p><b>観察期間：</b><br/>         外国臨床試験 (MM-020) の本剤投与群において、経過年数による二次発がんの発現率の推移は、本剤投与開始後24ヵ月時点で約2.0件/100人年に到達し、それ以降、投与開始後60ヵ月までほぼ一定であり、上昇傾向はみられなかった。また、二次発がんの発現までの期間の中央値 (95%信頼区間) は、22.5ヵ月 (18.56~26.94) であり、95%信頼区間の上限は26.94ヵ月であった。一方、白内障の発現率は投与開始後24~30ヵ月まで投与期間に依存して上昇したが、それ以降の投与期間で発現率の上昇は認められなかった。これらのことから、観察期間を3年間と設定した。</p> <p><b>調査期間：</b><br/>         登録期間を1年6ヵ月間、最終登録症例の観察期間を3年間、及びその後の再調査完了までの期間を1年間と推定し、NDMMに関わる承認事項一部変更承認2ヵ月後から5年6ヵ月間と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告書提出時<br/>             根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</li> <li>・ 収集された調査票が全て固定された時点 (最終報告書作成時)<br/>             根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。</li> <li>・ 再審査申請時<br/>             根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</li> </ul> <p><b>【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】</b></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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> <li>・ 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。</li> </ul> |
| <p>特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)</p> |   |
|   | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>         催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症 (皮膚反応を含む)、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障、del(5q)MDS から AML への移行</p> <p><b>【目的】</b><br/>         本剤が投与された全ての患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b><br/> <b>調査実施期間：</b></p> <p>(1) 登録期間<br/>         2010年7月20日～2011年9月15日<br/>         ただし、調査票回収を伴う登録の対象は、2010年12月10日までに投与を開始した症例とする (それ以降の登録であっても調査票が回収された症例については解析対象とする)。<br/>         また、2011年9月16日以降も、RevMate における登録により投与例の把握が可能な体制を維持している。</p> <p>(2) 調査期間</p>   |

|                        |   |
|------------------------|---|
|                        | <p>2010年7月20日～全例調査の承認条件が解除された日</p> <p>実施方法：中央登録方式による全例調査とする。観察期間は6サイクル。</p> <p>重点調査項目：</p> <p>催奇形性、血小板減少症及び出血、好中球減少症及び感染症、静脈血栓塞栓症、アレルギー反応〔血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis：TEN）、蕁麻疹、過敏症、発疹等〕、下痢又は便秘、末梢性ニューロパシー、心不全、不整脈、腎不全、心筋梗塞、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群、del(5q)MDSからAMLへの移行</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>承認条件に伴う実施。</p> <p>未知の副作用の検出、副作用発生状況の把握、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討し、安全性及び有効性を確認する。</p> <p>目標症例数：</p> <p>重点調査事項に挙げた事象（催奇形性を除く）のうち、外国臨床試験において最も発現率が低かった重篤な有害事象「重篤な発疹」（発現率0.3%）を95%以上の確率で少なくとも1例収集するのに必要な症例数は1000例である。外国臨床試験（MM-009/MM-010）における6ヵ月後の中止・脱落率（32.3%）と同様の割合で、中止・脱落が発生すると想定した場合、本剤による治療開始6ヵ月後の解析症例を1000例収集するのに必要な症例数は約1500例であることから、登録予定症例数を1500例と設定した。</p> <p>観察期間：</p> <p>国内臨床試験（MM-017）において、主な有害事象の殆どが本剤とデキサメタゾンの併用投与開始から1ヵ月以内に発現していること、また、外国臨床試験（MM-009/MM-010）において、発現した全有害事象の種類約80%、また重点調査項目に挙げた事象（催奇形性を除く）の全発現件数のほぼ70%以上（63.0～100%）が、本剤とデキサメタゾンの併用投与開始から6サイクル以内に発現していることから、観察期間を6サイクルと設定した。</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"> <li>・ 安全性定期報告書提出時</li> <li>・ 再審査申請時</li> </ul> <p>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</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"> <li>・ 調査票の収集は完了しており、当該調査の集計・解析結果を規制当局に報告している。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> </ul> |
| 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM） |   |
|                        | <p>【安全性検討事項】</p> <p>催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパシー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障、長期投与における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>本剤が長期に投与されたRRMM患者を対象とし、使用実態下における安全性及び有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査実施期間：</p> <p>(1) 登録期間</p>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>2010年7月20日～2013年6月30日</p> <p>(2) 調査期間</p> <p>2010年7月20日～最終登録症例の本剤投与開始3年後(約4年3ヵ月間を想定)</p> <p>登録症例数：360例</p> <p>実施方法：「長期使用に関する特定使用成績調査」への協力が得られた全例調査実施施設において、7サイクル以上本剤による治療を施行した全例調査のRRMM症例を登録する中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始日から3年間(全例調査としての期間も含む)。</p> <p>重点調査項目：</p> <p>催奇形性、血小板減少症及び出血、好中球減少症及び感染症、静脈血栓塞栓症、アレルギー反応〔血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis：TEN)、蕁麻疹、過敏症、発疹等〕、下痢又は便秘、末梢性ニューロパシー、心不全、不整脈、腎不全、心筋梗塞、間質性肺疾患、腫瘍崩壊症候群</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>RRMM承認取得時点での国内臨床試験(MM-017)において、1年を超えて投与された事例はなかったことから、本剤の長期投与時における情報を収集し、使用実態下において安全性、有効性を検討することが重要であると考え、本調査を計画した。</p> <p>目標症例数：</p> <p>本剤による治療6サイクルが終了するのは約6ヵ月後と考えられ、中止・脱落率が外国臨床試験(MM-009/MM-010)と同様の割合(32.3%)で発生すると想定すると、これらの施設における現実的な登録可能症例数は300例と推定される。</p> <p>また、300例が登録された場合、本剤投与開始3年後の中止・脱落率が、外国臨床試験(MM-009/MM-010)と同様の割合(65.7%)とすると、本剤投与開始3年後の解析症例数は約150例であり、150例の解析では、1件の有害事象が発現した場合の正確な95%信頼区間は、0.02%～3.66%である。以上のことから、本邦における医療現場の現状及び統計学的検出限界を鑑み、登録予定症例数を300例とした。</p> <p>観察期間：</p> <p>外国臨床試験(MM-009/MM-010)の本剤投与期間平均値は、64.5週、75.2週であり、本療法は長期間施行されることが推定されることから、観察期間を3年間と設定した。</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"> <li>・ 安全性定期報告書提出時</li> <li>・ 収集された調査票が全て固定された時点(最終報告書作成時)</li> <li>・ 再審査申請時</li> </ul> <p>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</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"> <li>・ 症例登録は完了し、調査票を収集中である。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> </ul> |
| <p>急性骨髄性白血病への移行に関する特定使用成績調査(del(5q)MDS)</p> |  |
|   | <p>【安全性検討事項】</p> <p>del(5q)MDS患者におけるAMLへの移行状況</p> <p>【目的】</p> <p>本剤が投与されたdel(5q)MDSの患者を対象とし、本剤の治療の有無に関わらず、del(5q)MDSからAMLへの移行の発現状況を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査実施期間：</p>  |

|                      |  |
|----------------------|--|
|                      | <p>(1) 登録期間<br/>2010年7月20日～全例調査の全てのdel(5q)MDS症例の登録の適否を確認した日</p> <p>(2) 調査期間<br/>2010年7月20日～最終登録症例の本剤投与開始3年後</p> <p>目標症例数：特定使用成績調査（全例調査：RRMM及びdel(5q)MDS）のdel(5q)MDSの症例のうち、全例調査の観察期間終了時にAMLへの移行が確認されていない全症例（約100例と推定）</p> <p>実施方法：本剤による治療の継続の有無に関わらず、特定使用成績調査（全例調査：RRMM及びdel(5q)MDS）のdel(5q)MDSの症例のうち、全例調査の観察期間終了時にAMLへの移行が確認されていない症例を登録する中央登録方式にて実施する。観察期間は3年間。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>del(5q)MDSの自然経過において一部はAMLへ移行することが知られているが、国内臨床試験（MDS-007）において、症例や観察期間が限定されていたことから、del(5q)MDSからAMLへの移行に関する情報を収集するために本調査を計画した。</p> <p>目標症例数：<br/>国内でのdel(5q)MDSの患者は極めて少ないことから、可能な限り多くの症例数を収集し、検討を行うことが必要と考えられたため、本調査は、全例調査の症例を組み込んで実施する。登録症例数は110例と推定しており、外国臨床試験（MDS-003）の24週後のAMLへの移行又は死亡の発生率（8.8%）と同様の割合で、AMLへの移行又は死亡が発生すると想定した場合、全例調査の観察期間終了時の症例数は約100例と推定している。</p> <p>観察期間：<br/>MDS患者における本剤投与時のAMLへの移行率は、5年間で25～35.5%と報告されており、本剤投与により、未投与時よりも早期にAMLへ移行した症例の発現状況を確認することを目的として、本剤投与開始時から3年間と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告書提出時</li> <li>・ 収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）</li> <li>・ 再審査申請時</li> </ul> <p>根拠：AMLへの移行に関する情報について検討するため。</p> <p><b>【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】</b></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"> <li>・ 新たな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。</li> <li>・ 新たな検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> </ul> |
| 使用成績調査（再発又は難治性のATLL） | <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤が投与された再発又は難治性のATLL患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：<br/>調査期間：再発又は難治性のATLLに関わる承認事項一部変更承認1ヵ月後から4年6ヵ月間を想定（2017年4月～2021年10月）</p>   |

登録期間：3年間

目標症例数：

80例

実施方法：

中央登録方式にて実施する。なお、1症例あたりの観察期間は、本剤投与開始から6ヵ月間とする。

#### 【実施計画の根拠】

調査計画：

再発又は再燃の ATLL 患者に対する国内臨床試験における本剤の安全性は、これまでの本剤に対する既知の安全性プロファイルと大きな違いは認められていない。しかしながら、国内臨床試験における症例数が少なく、再発又は難治性の ATLL 患者に対して本剤を投与した際の安全性情報が乏しいことから、使用実態下における副作用等の発現状況を確認する必要があると考え、本調査を計画した。

目標症例数：

本剤の安全性プロファイルは、既に承認されている適応症と大きな違いは認められていないものの、国内臨床試験（ATLL-002）において発現した有害事象は、使用実態下においても全般的に発現状況を把握することが必要と考える。使用実態下において、臨床試験と同程度の頻度で有害事象が発現すると仮定した場合、ATLL-002 における発現割合の最も低い有害事象（発現割合 3.8%）を 95%の確率で少なくとも 1例以上収集できる例数として 80例に設定した。

観察期間：

国内臨床試験（ATLL-002）において、有害事象の多くは本剤の投与開始後3ヵ月以内に発現しており、投与開始後3ヵ月以降に発現した有害事象の多くは発現患者数が2名以下であったこと、投与期間に依存して発現増加の傾向が見られた有害事象や遅発性の有害事象は認められなかったことから、本剤投与後の観察期間として6ヵ月であれば、有害事象の発現状況を十分把握することが可能であると考えた。また、本剤の無増悪生存期間の中央値は16.3週、治験薬投与期間中央値は17.0週であったことも考慮に入れ、観察期間を6ヵ月と設定した。

調査期間：

登録期間3年間、最終登録症例の観察期間6ヵ月間、その後の再調査完了までの期間を1年間と推定し、4年6ヵ月間と設定した。

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

・安全性定期報告書提出時

根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。

・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）

根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。

・再審査申請時

根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。

【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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・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、リスク最小化活動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。

一般使用成績調査（再発又は難治性の FL 及び MZL）

【安全性検討事項】

骨髄抑制（好中球減少）

【目的】

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）に対し、本剤及びリツキシマブによる R<sup>2</sup>併用療法を初めて実施した患者の使用実態下における本剤の安全性を把握する。

【実施計画】

調査実施期間：

(1) 登録期間

1年6ヵ月間

(2) 調査期間

FL/MZLに係る承認事項一部変更承認7ヵ月後から3年間を想定（2020年9月28日～2023年9月27日）

目標症例数：

110例（安全性解析対象として）

実施方法：

中央登録方式にて実施する。観察期間は6ヵ月間。

【実施計画の根拠】

NHL-007試験の本剤群で、好中球減少症は、既承認効能・効果での臨床試験と同様に高頻度で発現した。また、本剤の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象のうち、好中球減少症が最も多く、特に休薬に至った頻度は既承認効能・効果での臨床試験と比較して最も高かった。

このことから、本調査においてはR<sup>2</sup>併用療法を実施する上で、有害事象の適切なマネジメントが重要となる事象として好中球減少に着目し、発現の際の本剤の休薬・減量等の投与状況・対処方法を把握するとともに、その発現に影響を及ぼすと考えられる因子について検討を行う。

目標症例数：

NHL-007試験のR<sup>2</sup>併用群において発現した好中球減少58.0%（102/176）のうち、速やかな抗菌薬の投与等、特に注意を要するとされる発熱性好中球減少症は5例（2.8%）であった。2.8%の頻度で発現する事象を少なくとも1例以上収集する確率が95%となるために必要な例数として、110例を安全性解析対象症例数として設定した。

本症例数を収集することにより、好中球減少発現の際の対処方法を検討可能である。

観察期間：

NHL-007試験のR<sup>2</sup>併用群において、本剤及びリツキシマブを併用投与した期間は以下の用法・用量より、5ヵ月間である。

- ・ 1サイクルは28日間とする
- ・ 本剤20mgを各サイクルで1～21日目に経口投与（最大12サイクル）
- ・ リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与

R<sup>2</sup>併用群において、好中球減少症58.0%（102/176）は本剤投与期間全般に渡り高頻度で発現し、本剤の投与中止・休薬及び減量に至った有害事象として最も多く報告された有害事象であったが、そのほとんどは投与開始6ヵ月迄に初回発現が認められた。

調査期間：

登録期間を1年6ヵ月間、最終登録症例の観察期間を6ヵ月間、及びその後の再調査完了までの期間を1年間と推定し、FL/MZLに係る承認事項一部変更承認7ヵ月後から3年間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

|                          |  |
|--------------------------|--|
|                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告書提出時<br/>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</li> <li>収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）<br/>根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。</li> <li>再審査申請時<br/>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</li> </ul> <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>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。</li> </ul>   |
| 製造販売後臨床試験（NHL-007 の継続試験） |  |
|                          | <p>再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007 試験）を、承認事項一部変更承認日の時点で製造販売後臨床試験に切り替え、継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>NHL-007 試験に登録された日本人被験者を対象に、二次発がんの発現、病勢進行（該当する場合）及び生存状況を追跡調査する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：<br/>本剤の承認事項一部変更承認日から、NHL-007 試験で最終被験者の無作為化から 5 年経過するまで</p> <p>症例数：32 例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>現在実施中の NHL-007 試験では、治験薬の投与は終了しているが、二次発がんの発現、病勢進行（該当する場合）及び生存状況を追跡するため、本試験の最終被験者の無作為化から 5 年まで試験を継続する。本試験に登録され、承認事項一部変更承認時点で生存している日本人被験者は 32 例であり、これらの被験者を対象に製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>NHL-007 試験終了後、総括報告書を作成する。</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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> <li>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。</li> </ul> |

### 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（NDMM）                    |                       |
|                                   | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS） |                       |
|                                   | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| 長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）            |                       |
|                                   | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）             |                       |
|                                   | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |



#### 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：<br>添付文書による情報提供・注意喚起<br>患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起  |   |
| 追加のリスク最小化活動   |   |
| 薬剤配布プログラム：RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）の実施   |   |
| <b>【安全性検討事項】</b><br>催奇形性  | <b>【目的】</b><br>本剤による胎児への薬剤曝露の防止を目的とし、本剤を投与する全患者を登録、状況の確認をし、妊娠状況を含めた患者情報を把握できるようにするため。   |
| <b>【具体的な方法】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤を使用できる医療機関を制限する。</li> <li>・ 流通管理（教育を実施した特約店のみ限定）を行う。</li> <li>・ 処方医師、責任薬剤師への教育を実施し、RevMate センターへ登録、状況の確認をする。</li> <li>・ 本剤を使用する全患者へ投与前教育を実施し、RevMate センターへ登録、状況の確認をする。</li> <li>・ 本剤を使用中の全患者へ定期的な教育を実施し、遵守状況の確認を行う。</li> <li>・ 妊娠可能な女性における定期的な妊娠反応検査を実施する。</li> <li>・ 薬剤の管理（処方数量の確認、不要な薬剤の返却・廃棄、薬剤紛失の連絡等）を行う。</li> <li>・ 以下の RevMate に関する資料を作成し処方医師・薬剤師及び患者に適切に提供することにより、RevMate に関する十分な理解と重要性の徹底を図る。               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RevMate ガイダンス（RevMate 総合説明資料）</li> <li>➢ RevMate 患者説明用動画</li> <li>➢ レブメイトのご案内（患者説明用資料 [医療従事者向け]）</li> <li>➢ レブメイトのご案内（患者向け小冊子）</li> <li>➢ 患者さんのご家族の方へ（家族等患者関係者用説明資料）</li> <li>➢ レブメイトカード（患者用 ID カード）</li> </ul> </li> </ul> | <b>【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】</b><br>RevMate 運営委員会及び RevMate 第三者評価委員会による定期的な評価の結果、新たに改善すべき点が認められた場合、又は行政からの指示に基づき、資料の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資料作成等を検討する。<br>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時 |
| 医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供  |   |
| <b>【安全性検討事項】</b><br>催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用   | <b>【目的】</b><br>本剤の安全性の包括的な情報、有害事象の早期検出と適切な診断や治療、適正使用のための情報を提供するため。  |
| <b>【具体的な方法】</b>   |   |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
|                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医薬情報担当者が医療関係者に安全性に関する資料を提供、説明する。</li> <li>・ 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【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】</b><br/> 安全性定期報告書提出時に、各安全性検討事項の発現状況等を確認する。なお、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、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資料の改訂、追加の資料作成等について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>   |
| <p>企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</p> |  |
|                                  | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/> 催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障</p> <p><b>【目的】</b><br/> 製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b><br/> 実施期間：再審査期間<br/> 更新頻度：1 ヶ月に1回更新する。</p> <p><b>【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】</b><br/> 安全性定期報告書提出時に、使用成績調査等から得られた各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否及び更新頻度について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、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                                    |                    |  |                          |  |
|--|--------------------|--|--------------------------|--|
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価 |                    |  |                          |  |
| 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<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期   | 実施状況                     | 報告書の<br>作成予定日  |
| 特定使用成績調査<br>(NDMM)                               | 450 症例             | ・安全性定期報告書提出時<br>・収集された調査票が全て<br>固定された時点（最終報告<br>書作成時）<br>・再審査申請時 | 実施中                      | 最終報告書作成時<br>(2021 年を予定)  |
| 特定使用成績調査<br>(全例調査：<br>RRMM 及び<br>del(5q)MDS)     | 1500 症例            | ・安全性定期報告書提出時<br>・再審査申請時  | 実施中 <sup>注1)</sup>       | 作成済み（2011 年<br>8 月、2012 年 11<br>月、2013 年 10 月提<br>出）<br>再審査申請時 |
| 長期使用に関する<br>特定使用成績調査<br>(RRMM)                   | 300 症例             | ・安全性定期報告書提出時<br>・収集された調査票が全て<br>固定された時点（最終報告<br>書作成時）<br>・再審査申請時 | 実施中 <sup>注1)</sup>       | 最終報告書作成時<br>(2020 年 3 月を予<br>定)                                |
| 急性骨髄性白血病<br>への移行に関する<br>特定使用成績調査<br>(del(5q)MDS) | 100 症例             | ・安全性定期報告書提出時<br>・収集された調査票が全て<br>固定された時点（最終報告<br>書作成時）<br>・再審査申請時 | 実施中 <sup>注1)</sup>       | 最終報告書作成時<br>(2020 年 3 月を予<br>定)                                |
| 使用成績調査（再<br>発又は難治性の<br>ATLL）                     | 80 症例              | ・安全性定期報告書提出時<br>・収集された調査票が全て<br>固定された時点（最終報告<br>書作成時）<br>・再審査申請時 | 実施中                      | 最終報告書作成時<br>(2022 年を予定)  |
| 一般使用成績調査<br>(再発又は難治性<br>の FL 及び MZL)             | 110 症例             | ・安全性定期報告書提出時<br>・収集された調査票が全て<br>固定された時点（最終報告<br>書作成時）<br>・再審査申請時 | 2020 年 9 月<br>より実施予<br>定 | 最終報告書作成時<br>(2024 年を予定)  |
| 製造販売後臨床試<br>験（MM-025 の継<br>続試験）                  | 最大 19 例            | ・製造販売後臨床試験終了<br>後、総括報告書作成時                                       | 終了                       | 作成済み（2019 年<br>3 月提出）  |
| 製造販売後臨床試<br>験（NHL-007 の継<br>続試験）                 | 32 例               | ・製造販売後臨床試験終了<br>後、総括報告書作成時                                       | 実施中                      | 治験総括報告書作<br>成時（2022 年 12 月<br>を予定）                             |

注1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

## 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<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期   | 実施状況               | 報告書の<br>作成予定日  |
|--|--------------------|--|--------------------|--|
| 特定使用成績調査<br>(NDMM)                           | 450 症例             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）</li> <li>・再審査申請時</li> </ul> | 実施中                | 最終報告書作成時<br>(2021 年を予定)                                    |
| 特定使用成績調査<br>(全例調査：<br>RRMM 及び<br>del(5q)MDS) | 1500 症例            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>  | 実施中 <sup>注1)</sup> | 作成済み（2011 年<br>8 月、2012 年 11<br>月、2013 年 10 月提出）<br>再審査申請時 |
| 長期使用に関する<br>特定使用成績調査<br>(RRMM)               | 300 症例             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）</li> <li>・再審査申請時</li> </ul> | 実施中 <sup>注1)</sup> | 最終報告書作成時<br>(2020 年 3 月を予定)                                |
| 使用成績調査（再<br>発又は難治性の<br>ATLL）                 | 80 症例              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）</li> <li>・再審査申請時</li> </ul> | 実施中                | 最終報告書作成時<br>(2022 年を予定)                                    |

注 1) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

## 5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動                                  |   |                    |
|--|---|--------------------|
| 添付文書による情報提供・注意喚起                             |   |                    |
| 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起                        |   |                    |
| 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               |
| 薬剤配布プログラム：RevMate<br>(レブラミド・ポマリスト適正管理手順) の実施 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul> | 実施中 <sup>注2)</sup> |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul> | 実施中 <sup>注2)</sup> |
| 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul> | 実施中 <sup>注2)</sup> |

注 2) 再発又は難治性の多発性骨髄腫及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群については、医薬品リスク管理計画策定以前より開始