

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク					
二次発がん					
重要な特定されたリスクとした理由：					
<ul style="list-style-type: none"> 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・プレドニゾロン・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・プレドニゾロン・サリドマイド投与群で 0.46 /100 人・年に認められた。 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・プレドニゾロン併用投与群で 2.6% (8/302)、プラセボ・メルファラン・プレドニゾロン投与群で 0.7% (1/153)であり、AML は本剤とメルファラン・プレドニゾロン併用投与群で 0.96 /100 人・年に認められ、プラセボ・メルファラン・プレドニゾロン投与群の 0.18 /100 人・年に比べ高かった。 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・プレドニゾロン・サリドマイド投与群で認められていない。 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。 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)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。 					
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 ¹⁾			
		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 ²⁾ (N=1072)	4 (0.4)	44 (4.1)	39 (3.6)	81 (7.6)
	MPT 投与群 ³⁾ (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)
試験名	投与群	二次発がん（がん腫別）の発現割合 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 ⁴⁾ (N=302)	16 (5.3)	16 (5.3)	10 (3.3)	40 (13.2)
	MPp+p 群 ⁵⁾ (N=153)	2 (1.3)	4 (2.6)	8 (5.2)	14 (9.2)
MM-015 /IFM2005-02 /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)

n (%)

- 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。
 1. 特定使用成績調査 (NDMM) (重点調査項目として設定)
 2. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)
 3. 製造販売後臨床試験 (MM-025 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。

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。

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、添付文書のその他の注意に記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
 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

【選択理由】

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。