

2. 医薬品安全性監視計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (NDMM)	
	<p>【安全性検討事項】 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>【目的】 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>【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 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</p> <p>目標症例数： 450例（登録症例として）</p> <p>実施方法： 中央登録方式にて実施する。観察期間は3年間。 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： 二次発がん、白内障</p> <p>【実施計画の根拠】 NDMM患者を対象に本剤とデキサメタゾン併用した外国臨床試験（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併用した外国臨床試験（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： 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で本剤の投与を中止した症例についても観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</p>

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。

観察期間：

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。

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。

【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。