

レブラミドカプセル 2.5mg  
レブラミドカプセル 5mg  
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 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	87429
提出年月	平成29年3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	【重要な潜在的リスク】	頁
<a href="#">催奇形性</a>	4	<a href="#">不整脈</a>	12	<a href="#">白内障</a>	22
<a href="#">骨髄抑制</a>	4	<a href="#">腎不全</a>	13		
<a href="#">出血</a>	5	<a href="#">間質性肺疾患</a>	14		
<a href="#">感染症</a>	6	<a href="#">肝障害</a>	15		
<a href="#">血栓塞栓症</a>	7	<a href="#">甲状腺機能低下症</a>	16		
<a href="#">過敏症（皮膚反応を含む）</a>	8	<a href="#">消化管穿孔</a>	16	<b>【重要な不足情報】</b>	<b>頁</b>
<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>	9	<a href="#">起立性低血圧</a>	17	<a href="#">長期投与における安全性</a>	23
<a href="#">末梢性ニューロパチー</a>	10	<a href="#">痙攣</a>	18	<a href="#">del(5q)MDS から AML への移行</a>	23
<a href="#">虚血性心疾患</a>	11	<a href="#">傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視</a>	19		
<a href="#">心不全</a>	12	<a href="#">二次発がん</a>	20		
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>					24
<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>					24
<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>					24
<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>					24

## ↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		25
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>		
<a href="#">特定使用成績調査（NDMM）</a>		25
<a href="#">特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</a>		26
<a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</a>		27
<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>		29
<a href="#">使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</a>		30
<a href="#">製造販売後臨床試験（MM-025の継続試験）</a>		31
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>		33
<a href="#">特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</a>		33
<a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</a>		33
<a href="#">使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</a>		33

## ↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		34
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>		
<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>		34
<a href="#">医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</a>		35
<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>		35

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 3 月 6 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 リー・ヒースン

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	2010年6月25日	薬効分類	429
再審査期間	10年	承認番号	① 22700AMX01030000 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 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 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	(1) 多発性骨髄腫 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。 (2) 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 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。 (3) 再発又は難治性の成人 T細胞白血病リンパ腫 <u>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。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u>		
効能又は効果	(1) 多発性骨髄腫 (2) 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 (3) 再発又は難治性の成人 T細胞白血病リンパ腫		

承認条件	<p>1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド<sup>®</sup>・ポマリスト<sup>®</sup>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <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> <p>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。</p>
備考	<p>再審査期間中。</p> <p>1. レブラミド<sup>®</sup> カプセル 5mg  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）  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）  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  <u>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</u></p> <p>2. レブラミド<sup>®</sup> カプセル 2.5mg  2015年10月28日承認：RRMM及びdel(5q) MDS  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  <u>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</u></p>

### 変更の履歴

前回提出日：

平成 29 年 1 月 17 日

変更内容の概要：

①各安全性検討事項の設定理由の修正、追加の医薬品安全性監視活動の追加、及び追加のリスク最小化活動の変更（適正使用ガイド等の作成・記載整備）を行った。

②特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）について、【実施計画】の項を修正した。

③長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）及び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）について、報告書の作成予定日を変更した。

④RevMate 関連資材を提出した。

その他、記載整備を行った。

変更理由：

①再発又は難治性の ATLL の承認に伴い、変更を行ったため。

②当該調査の最新の状況を反映したため。

③当該調査の進捗状況を踏まえ、変更を行ったため。

④平成 29 年 2 月に RevMate を改訂したため。

## 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	
催奇形性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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>【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>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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の警告、禁忌、重要な基本的注意、重大な副作用（類薬）、妊婦、産婦、授乳婦等への投与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>【選択理由】</p> <p>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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）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症 34.6% (371/1072)、血小板減少症 19.1% (205/1072)、貧血 39.7% (426/1072) が認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、好中球減少症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 52.0% (92/177) であり、デキサメタゾン投与群の 7.4% (13/175) に比べ高かった。血小板減少症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 27.1% (48/177) であり、デキサメタゾン投与群の 11.4% (20/175) に比べ高かった。貧血の発現</li> </ul>

	<p>割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 41.2% (73/177)、デキサメタゾン投与群で 22.3% (39/175)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、好中球減少症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 40.9% (72/176)であり、デキサメタゾン投与群の 9.1% (16/175)に比べ高かった。血小板減少症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 19.9% (35/176)であり、デキサメタゾン投与群の 13.7% (24/175)に比べ高かった。貧血の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 30.7% (54/176)、デキサメタゾン投与群で 28.0% (49/175)であった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、好中球減少症の発現割合は、本剤投与群で 77.5% (107/138)であり、プラセボ投与群の 17.9% (12/67)に比べ高かった。血小板減少症の発現割合は、本剤投与群で 46.4% (64/138)であり、プラセボ投与群の 3.0% (2/67)に比べ高かった。貧血の発現割合は、本剤投与群で 8.0% (11/138)、プラセボ投与群で 9.0% (6/67)であった。</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、好中球減少症 73.1% (19/26)、血小板減少症 76.9% (20/26)、貧血 53.8% (14/26)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>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、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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、重大な副作用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、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>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、出血 23.5% (252/1072)が認められた。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、出血の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 35.6% (63/177)であり、デキサメタゾン投与群の 22.9% (40/175)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-010) において、出血の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 17.6% (31/177)、デキサメタゾン投与群で 21.1% (37/175)であった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、出血の発現割合は、本剤投与群は 22.5% (31/138)であり、プラセボ投与群 19.4% (13/67) に比べ高かった。</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、出血 30.8% (8/26) 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>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、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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用、その他の副作用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、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>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で感染症 72.5% (777/1072)が認められた。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、感染症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 81.4% (144/177)であり、デキサメタゾン投与群の 62.3% (109/175)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-010) において、感染症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 75.0% (132/176)、デキサメタゾン投与群で 70.3% (123/175)であった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、感染症の発現割合は、本剤投与群で 62.3% (86/138)であり、プラセボ投与群の 34.3% (23/67)に比べ高かった。</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、感染症 57.7% (15/26)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 (平成 28 年 11 月 30 日時点)。</li> </ul>



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)
  2. 特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)
  3. 長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)
  4. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)

【選択理由】

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。

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、添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用及び患者向医薬品ガイドに記載し、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、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。

血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

- NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) 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 12.8% (137/1072)及び動脈血栓塞栓症 2.9% (31/1072)が認められ、Grade3 以上の静脈血栓塞栓症 7.4% (79/1072)及び動脈血栓塞栓症 2.1% (22/1072)が認められた。
- RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、静脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 17.5% (31/177)であり、デキサメタゾン投与群の 4.0% (7/175)に比べ高かった。Grade3 以上の静脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 15.3% (27/177)、デキサメタゾン投与群で 4.0% (7/175)であった。動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 5.1% (9/177)であり、デキサメタゾン投与群の 0.6% (1/175)に比べ高かった。Grade3 以上の動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 4.0% (7/177)、デキサメタゾン投与群で 0.6% (1/175)であった。
- RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、静脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 14.2% (25/176)であり、デキサメタゾン投与群の 6.9% (12/175)に比べ高かった。Grade3 以上の静脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 11.4% (20/176)、デキサメタゾン投与群で 5.1% (9/175)であった。動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.7% (3/176)、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175)であった。Grade3 以上の動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.7% (3/176)、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175)であった。
- del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、静脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤投与群で 7.2% (10/138)であり、プラセボ投与群の 1.5% (1/67)に比べ高かった。Grade3 以上の静脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤投与群で 5.8% (8/138)、プラセボ投与群で 1.5% (1/67)であった。動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤投与群で 2.9% (4/138)であり、プラセボ投与群の 1.5% (1/67)に比べ高かった。Grade3 以上の動脈血栓塞栓症の発現割合は、本剤

	<p>投与群で2.9% (4/138)、プラセボ投与群では認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <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、<u>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。</u></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><u>使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</u></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、添付文書の警告、重大な副作用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>
過敏症 (皮膚反応を含む)	
	<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、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、皮膚反応 31.4% (337/1072) 及び血管浮腫を含む過敏症 5.6% (60/1072)が認められた。中毒性表皮症は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>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、皮膚反応の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 40.1% (71/177)であり、デキサメタゾン投与群の 27.4% (48/175)に比べ高かった。血管浮腫を含む過敏症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 11.9% (21/177)、デキサメタゾン投与群で 12.6% (22/175)であった。なお、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮症は認められなかった。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、皮膚反応の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 24.4% (43/176)であり、デキサメタゾン投与群の 15.4% (27/175)に比べ高かった。血管浮腫を含む過敏症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 5.7% (10/176)、デキサメタゾン投与群で 6.9% (12/175)であった。なお、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮症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) において、皮膚反応の発現割合は、本剤投与群で 20.3% (28/138)であり、プラセボ投与群の 3.0% (2/67)に比べ高かった。血管浮腫を含む過敏症の発現割合は、本剤投与群で 2.2% (3/138)、プラセボ投与群で 0% (0/67)であった。発現した皮膚反応は発疹と蕁麻疹であった。</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、<u>過敏症 (皮膚反応を含む) 61.5% (16/26)が認められた。</u></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> </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. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用、その他の副作用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、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>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）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% (1/1072)が認められた。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、デキサメタゾン投与群で腫瘍崩壊症候群 1.1% (2/175)が認められ、本剤とデキサメタゾン併用投与群では認められなかった。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。</li> <li><u>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。</u></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. 1) Terpos E. <i>et al.</i> : J Cancer Res Clin Oncol、 130(10):623-5、2004</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>1. 特定使用成績調査（NDMM）</li> </ol> </li> </ul>

<p>2. 特定使用成績調査（全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS）</p> <p>3. 長期使用に関する特定使用成績調査 <u>(RRMM)</u></p> <p>4. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></p> <p>【選択理由】 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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用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】 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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 26.1% (280/1072)に末梢性ニューロパチーが認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、末梢性ニューロパチーの発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 29.9% (53/177)であり、デキサメタゾン投与群の 19.4% (34/175)に比べて高かった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、末梢性ニューロパチーの発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 11.4% (20/176)、デキサメタゾン投与群で 12.6% (22/175)であった。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、末梢性ニューロパチーの発現割合は、本剤投与群で 5.1% (7/138)であり、プラセボ投与群の 0% (0/67)に比べて高かった。</li> <li>・ <u>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。</u></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 of 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 <u>(RRMM)</u></li> <li>4. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】 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、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	
	<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、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 5.6% (60/1072)に虚血性心疾患が認められた。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、虚血性心疾患の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 6.8% (12/177)であり、デキサメタゾン投与群の 0.6% (1/175)と比べて高かった。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、虚血性心疾患の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 4.6% (8/176)、デキサメタゾン投与群で 3.4% (6/175)であった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、虚血性心疾患の発現割合は、本剤投与群で 2.9% (4/138)であり、プラセボ投与群の 1.5% (1/67)と比べて高かった。</li> <li><u>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。</u></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>
	<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>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（<u>RRMM</u>）</li> <li><u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></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>
	<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、添付文書の重大な副作用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> 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	
	<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、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 7.0% (75/1072)に心不全が認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、心不全の発現割合は、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 2.3% (4/175)であった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、心不全の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 4.0% (7/176)、デキサメタゾン投与群で 2.9% (5/175)であった。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、心不全の発現割合は、本剤投与群で 3.6% (5/138)であり、プラセボ投与群の 1.5% (1/67)に比べて高かった。</li> <li>・ <u>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。</u></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>
	<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 <u>（RRMM）</u></li> <li>4. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 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、添付文書の重大な副作用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> 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>
不整脈	
	<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、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 21.2% (227/1072)に不整脈が認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、不整脈の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 23.7% (42/177)であり、デキサメタゾン投与群の 9.1% (16/175)と比べて高かった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、不整脈の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 13.1% (23/176)、デキサメタゾン投与群で 13.1% (23/175)であった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、不整脈の発現割合は、本剤投与群で 6.5% (9/138)であり、プラセボ投与群で 6.0% (4/67)であった。</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、不整脈 23.1% (6/26)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>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、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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用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、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>NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 16.1% (173/1072)に腎不全が認められた。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、腎不全の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 11.9% (21/177)、デキサメタゾン投与群で 11.4% (20/175)であった。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、腎不全の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 10.2% (18/176)、デキサメタゾン投与群で 9.7% (17/175)であった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、腎不全の発現割合は、本剤投与群で 2.9% (4/138)であり、プラセボ投与群の 0% (0/67)と比べて高かった。</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、腎不全 19.2% (5/26)が認められた。</li> </ul>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【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)
  2. 特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)
  3. 長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)
  4. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)

【選択理由】

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。

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及び患者向医薬品ガイドに記載し、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、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。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020) において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 0.6% (6/1072) に間質性肺疾患が認められた。
- ・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、間質性肺疾患の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.1% (2/177) であり、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175) であった。
- ・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、間質性肺疾患の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群では認められず、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175) であった。
- ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、本剤投与群で間質性肺疾患は認められなかったが、プラセボ投与群で 1.5% (1/67) 認められた。
- ・ 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、間質性肺疾患は認められなかった。
- ・ 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。

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)
  2. 特定使用成績調査 (全例調査：RRMM 及び del(5q)MDS)
  3. 長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)
  4. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)



<p><b>【選択理由】</b> 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、添付文書の重大な副作用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> 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>肝障害</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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 8.2% (88/1072)に肝障害が認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、肝障害の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 14.7% (26/177)であり、デキサメタゾン投与群の 7.4 % (13/175)と比べて高かった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、肝障害の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 10.2% (18/176)であり、デキサメタゾン投与群の 8.0 % (14/175)と比べて高かった。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、肝障害の発現割合は、本剤投与群で 18.1% (25/138)であり、プラセボ投与群の 6.0 % (4/67)に比べて高かった。</li> <li>・ <u>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。</u></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. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 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、添付文書の重大な副作用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> 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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 2.6% (28/1072) に甲状腺機能低下症が認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、甲状腺機能低下症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 4.0% (7/177)、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175) であった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、甲状腺機能低下症の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.7% (3/176)、デキサメタゾン投与群で 1.7% (3/175) であった。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、甲状腺機能低下症の発現割合は、本剤投与群で 2.2% (3/138)、プラセボ投与群で 0% (0/67) であった。</li> <li>・ <u>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。</u></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. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 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、添付文書の重大な副作用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> 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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.0% (11/1072) に消化管穿孔が認められ、そのうち死亡に至ったものは 0.1% (1/1072)、重篤なものは 0.9% (10/1072) であった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、消化管穿孔の発現割合は、本</li> </ul>

	<p>剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.1% (2/177)、デキサメタゾン投与群で 0.6% (1/175)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、消化管穿孔の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 0%(0/176)、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175)であった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、消化管穿孔の発現割合は、本剤投与群で 0.7% (1/138)、プラセボ投与群で 0%(0/67)であった。</li> <li><u>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。</u></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 <u>(RRMM)</u></li> <li>4. <u>使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)</u></li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用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>
起立性低血圧	
	<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、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.5% (16/1072)に起立性低血圧が認められた。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009) において、起立性低血圧の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 5.1% (9/177)、デキサメタゾン投与群で 1.1% (2/175)であった。</li> <li>RRMM 患者を対象とした外国臨床試験 (MM-010) において、起立性低血圧は、本剤とデキサメタゾン併用投与群及びデキサメタゾン投与群のいずれにおいても認められなかった。</li> <li>del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験 (MDS-004) において、起立性低血圧の発現割合は、本剤投与群で 3.6% (5/138)、プラセボ投与群で 0%(0/67)であった。</li> <li><u>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。</u></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. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の重大な副作用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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 0.8% (9/1072)に痙攣が認められ、そのうち重篤なものは 0.6% (6/1072)であった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、痙攣の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 1.1% (2/177)、デキサメタゾン投与群で 2.3% (4/175)であった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、痙攣は、本剤とデキサメタゾン併用投与群及びデキサメタゾン投与群のいずれにおいても認められなかった。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、痙攣は、本剤投与群及びプラセボ投与群のいずれにおいても認められなかった。</li> <li>・ <u>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。</u></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. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>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>

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及び患者向医薬品ガイドに記載し、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. 医療関係者向け資料（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。

傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視がそれぞれ 4.9% (52/1072)、6.9% (74/1072)、32.6% (350/1072)、14.6% (157/1072)、4.6% (49/1072)に認められた。
- ・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、傾眠の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 6.2% (11/177)、デキサメタゾン投与群で 4.0% (7/175)であった。錯乱の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 13.6% (24/177)、デキサメタゾン投与群で 9.1% (16/175)であった。疲労の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 64.4% (114/177)、デキサメタゾン投与群で 60.6% (106/175)であった。めまいの発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 30.5% (54/177)、デキサメタゾン投与群で 26.3% (46/175)であった。霧視の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 28.2% (50/177)、デキサメタゾン投与群で 17.1% (30/175)であった。
- ・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、傾眠の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 4.5% (8/176)、デキサメタゾン投与群で 5.7% (10/175)であった。錯乱の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 9.1% (16/176)、デキサメタゾン投与群で 5.7% (10/175)であった。疲労の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 29.5% (52/176)、デキサメタゾン投与群で 23.4% (41/175)であった。めまいの発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 21.0% (37/176)、デキサメタゾン投与群で 9.1% (16/175)であった。霧視の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 8.5% (15/176)、デキサメタゾン投与群で 7.4% (13/175)であった。
- ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、傾眠の発現割合は、本剤投与群で 3.6% (5/138)、プラセボ投与群で 1.5% (1/67)であった。錯乱の発現割合は、本剤投与群で 0.7% (1/138)、プラセボ投与群で 0% (0/67)であった。疲労の発現割合は、本剤投与群で 18.1% (25/138)、プラセボ投与群で 7.5% (5/67)であった。めまいの発現割合は、本剤投与群で 10.1% (14/138)、プラセボ投与群で 6.0% (4/67)であった。霧視の発現割合は、本剤投与群で 0.7% (1/138)、プラセボ投与群で 0% (0/67)であった。
- ・ 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、傾眠 3.8% (1/26)、錯乱 3.8% (1/26)、疲労 15.4% (4/26)、霧視 3.8% (1/26)が認められた。めまいは認められなかった。

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 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。
  1. 特定使用成績調査 (NDMM)
  2. 特定使用成績調査 (全例調査 : RRMM 及び del(5q)MDS)

3. 長期使用に関する特定使用成績調査 (RRMM)

4. 使用成績調査 (再発又は難治性の ATLL)

【選択理由】

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。

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、添付文書の重要な基本的注意、その他の副作用及び患者向医薬品ガイドに記載し、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. 医療関係者向け資料（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。

二次発がん

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 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 <sup>1)</sup>			
		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> (N=1072)	4 (0.4)	44 (4.1)	39 (3.6)	81 (7.6)
	MPT 投与群 <sup>3)</sup> (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 <sup>1)</sup>			
		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-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 <sup>4)</sup> 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> (N=302)	16 (5.3)	16 (5.3)	10 (3.3)	40 (13.2)
	MPp+p 群 <sup>5)</sup> (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 <sup>4)</sup> 投与群 (N=671)	12 (1.8)	23 (3.4)	19 (2.8)	51 (7.6)

n (%)

2. 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
3. 2) : Ld/Ld18 投与群 : 本剤とデキサメタゾン併用投与群
4. 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. 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。

<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> <p>【選択理由】</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>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>・ NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 10.9% (117/1072)に白内障が認められた。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、白内障の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 11.9% (21/177)、デキサメタゾン投与群で 2.3% (4/175)であった。</li> <li>・ RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、白内障の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 4.5% (8/177)、デキサメタゾン投与群で 3.4% (6/175)であった。</li> <li>・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）において、白内障の発現割合は、本剤投与群で 2.2% (3/138)、プラセボ投与群で 1.5% (1/67)であった。</li> <li>・ <u>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。</u></li> <li>・ 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、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>1. 特定使用成績調査（NDMM）（重点調査項目として設定）</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（<u>RRMM</u>）</li> <li>4. <u>使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）</u></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、添付文書のその他の副作用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>	
<b>長期投与における安全性</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由： 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： 【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. 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】 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： 【内容】 現時点では実施しない。 【選択理由】 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>
<b>del(5q)MDS から AML への移行</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由： 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： 【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（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>【選択理由】 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： 【内容】 現時点では実施しない。 【選択理由】 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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： 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 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 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 of 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>            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>            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>            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><b>【実施計画の根拠】</b>            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。            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。            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</p>	

	<p>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></p> <p>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 ヶ月時点で約 2.0 件/100 人年に到達し、それ以降、投与開始後 60 ヶ月まではほぼ一定であり、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 ヶ月（18.56～26.94）であり、95%信頼区間の上限は 26.94 ヶ月であった。一方、白内障の発現率は投与開始後 24～30 ヶ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></p> <p>登録期間を 1 年 6 ヶ月間、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 ヶ月後から 5 年 6 ヶ月間と設定した。</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 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） 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 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></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、del(5q)MDS から AML への移行</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>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></p> <p>調査実施期間： (1) 登録期間</p>

	<p>2010年7月20日～2011年9月15日</p> <p><u>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）。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。</u></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><b>【実施計画の根拠】</b></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><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>・ 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><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>・ 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>
	<p>長期使用に関する特定使用成績調査（RRMM）</p>
	<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</p>

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、長期投与における安全性

**【目的】**

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。

**【実施計画】**

調査実施期間：

(1) 登録期間

2010年7月20日～2013年6月30日

(2) 調査期間

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）

登録症例数：360例

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）。

重点調査項目：

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、末梢性ニューロパチー、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

**【実施計画の根拠】**

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。

目標症例数：

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。

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。

観察期間：

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。

**【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
- ・ 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）
- ・ 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書の見直しを行う。

	<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>
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><b>【安全性検討事項】</b> del(5q)MDS 患者における AML への移行状況</p> <p><b>【目的】</b> 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><b>【実施計画】</b> 調査実施期間： (1) 登録期間 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 (2) 調査期間 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） 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> 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： 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： 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> 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> </ul>

- ・ 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。

#### 使用成績調査（再発又は難治性の ATLL）

##### 【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

##### 【目的】

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。

##### 【実施計画】

###### 実施期間：

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 ヶ月後から 4 年 6 ヶ月間を想定

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 ヶ月間とする。

##### 【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 ヶ月以内に発現しており、投与開始後 3 ヶ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 ヶ月であれば、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 ヶ月と設定した。



	<p><u>調査期間：</u>  <u>登録期間 3 年間、最終登録症例の観察期間 6 ヶ月間、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 ヶ月間と設定した。</u></p> <p><u>【節目となる予定の時期及びその根拠】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>安全性定期報告書提出時</u>  根拠：<u>安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</u></li> <li>・<u>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）</u>  根拠：<u>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。</u></li> <li>・<u>再審査申請時</u>  根拠：<u>安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</u></li> </ul> <p><u>【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】</u></p> <p><u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>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。</u></li> <li>・<u>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。</u></li> <li>・<u>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。</u></li> </ul>
<p>製造販売後臨床試験（MM-025 の継続試験）</p>	
	<p>NDMM の日本人患者を対象としたレナリドミドの低用量デキサメタゾン併用による第 II 相多  施設共同単群オープンラベル試験（MM-025）を、承認事項一部変更承認日の時点で製造販売後  臨床試験と読み替え、試験を継続する。</p> <p><b>【目的】</b>  MM-025 に登録されレナリドミドが投与された患者を対象に、二次発がんの発現及び生存状況  を追跡調査する。</p> <p><b>【実施計画】</b>  実施期間：  本剤の承認事項一部変更承認日から、MM-025 で治験薬（レナリドミド）が投与されたすべ  ての追跡可能な患者が少なくとも治験薬投与開始後 5 年経過するまで  症例数：最大 19 例</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>  現在実施中の MM-025 では、レナリドミドが MM-025 の対象疾患に対し承認された場合、患者  の治療（治験薬の投与）又は評価を中止する予定である。しかし、二次発がんは注目すべき事  象として、治験薬との関連性にかかわらず、同意取得時から治験薬が投与されたすべての追跡  可能な患者が少なくとも治験薬投与開始後 5 年経過するまで情報を収集する必要がある。その  ため、MM-025 に登録されレナリドミドが投与された患者を対象に、二次発がんの発現及び生  存状況の追跡調査を目的とし設定した。</p> <p>MM-025 では 26 例が登録され本剤の投与が行われた。2015 年 12 月現在、19 例が投与継続例ま  たは追跡調査継続例であるため、承認事項一部変更承認時以降も二次発がん及び生存の追跡調  査が継続される症例は、最大 19 例とした。ただし、承認事項一部変更承認日時点で該当する症  例が存在しない場合は、製造販売後臨床試験は実施しない。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>  製造販売後臨床試験終了後、総括報告書を作成する。</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】

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。

- ・ 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。

### 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： 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	
薬剤配布プログラム：RevMate <sup>®</sup> （レブラミド <sup>®</sup> ・ポマリスト <sup>®</sup> 適正管理手順）の実施	
【安全性検討事項】 催奇形性	
【目的】	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。
【具体的な方法】	<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に限定）を行う。</li> <li>・ 処方医師、責任薬剤師への教育を実施し、RevMate<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>に関する資材を作成し処方医師・薬剤師及び患者に適切に提供することにより、RevMate<sup>®</sup>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<sup>®</sup>ガイダンス（RevMate<sup>®</sup>総合説明書）</li> <li>・ RevMate<sup>®</sup>患者教育用資材</li> <li>・ 患者教育用 DVD</li> <li>・ 多発性骨髄腫（MM）の治療でレブラミド<sup>®</sup>を服用される方へ（治療とRevMate<sup>®</sup>、避妊法に関する患者用解説書）</li> <li>・ 骨髄異形成症候群（MDS）の治療でレブラミド<sup>®</sup>を服用される方へ（治療とRevMate<sup>®</sup>、避妊法に関する患者用解説書）</li> <li>・ <u>成人T細胞白血病リンパ腫（ATLL）の治療でレブラミド<sup>®</sup>を服用される方へ（治療とRevMate<sup>®</sup>、避妊法に関する患者用解説書）</u></li> <li>・ 服薬日誌</li> <li>・ 患者関係者用説明文書（家族等患者関係者用説明文書）</li> <li>・ レブメイト<sup>®</sup>キット（薬剤保管用キット）</li> <li>・ レブメイト<sup>®</sup>カード（患者用 ID カード）</li> <li>・ 服薬指導せん（レブラミド<sup>®</sup>、ポマリスト<sup>®</sup>の毎処方時の服薬指導補助文書）</li> <li>・ ハンディ端末操作ガイド</li> </ul> </li> </ul>
【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】	RevMate <sup>®</sup> 運営委員会及びRevMate <sup>®</sup> 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

	<p>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>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>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>          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>          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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <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>          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、資材の改訂、追加の資材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>          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>          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>          実施期間：再審査期間          更新頻度：1カ月に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>          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 ／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 (NDMM)	450 症例	・安全性定期報告書提出時 ・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） ・再審査申請時	実施中	最終報告書作成時 (2021 年を予定)
特定使用成績調査 (全例調査:RRMM 及び del(5q)MDS)	1500 症例	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中 <sup>注1)</sup>	作成済み (2011 年 8 月、2012 年 11 月、 2013 年 10 月提出) 再審査申請時
長期使用に関する 特定使用成績調査 (RRMM)	300 症例	・安全性定期報告書提出時 ・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） ・再審査申請時	実施中 <sup>注1)</sup>	最終報告書作成時 (2018 年 3 月を予 定)
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)	100 症例	・安全性定期報告書提出時 ・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） ・再審査申請時	実施中 <sup>注1)</sup>	最終報告書作成時 (2018 年 3 月を予 定)
使用成績調査(再発 又は難治性の ATLL)	80 症例	・安全性定期報告書提出時 ・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） ・再審査申請時	実施予定	・最終報告書作成時 (2022 年を予定)
製造販売後臨床試験 (MM-025 の継続 試験)	最大 19 例	・製造販売後臨床試験終了後、総括報告書作成時	実施中	製造販売後臨床試験終了後

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 ／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 (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 (2021 年を予定)
特定使用成績調査 (全例調査:RRMM 及び 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 8 月、2012 年 11 月、 2013 年 10 月提出) 再審査申請時
長期使用に関する 特定使用成績調査 (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 (2018 年 3 月を予 定)
使用成績調査(再発 又は難治性の 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>	実施予定	・最終報告書作成時 (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® (レブラミド®・ポマリスト®適正 管理手順)の実施	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	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	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	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	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	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