

**カiproリス点滴静注用 10mg、  
カiproリス点滴静注用 40mg 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小野薬品工業株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**小野薬品工業株式会社**

カイプロリス点滴静注用 10mg、カイプロリス点滴静注用 40mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	カイプロリス点滴静注用10mg カイプロリス点滴静注用40mg	有効成分	カルフィルズミブ
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		平成28年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">心障害（心不全、心筋梗塞、QT延長、心膜炎、心嚢液貯留）</a>	3	<a href="#">消化管穿孔</a>	16	なし	18
<a href="#">間質性肺疾患</a>	5	<a href="#">可逆性後白質脳症症候群及び脳症</a>	17		
<a href="#">肺高血圧症</a>	6				
<a href="#">高血圧・高血圧クリーゼ</a>	7				
<a href="#">急性腎不全</a>	8				
<a href="#">腫瘍崩壊症候群</a>	9				
<a href="#">Infusion reaction</a>	9				
<a href="#">出血</a>	10				
<a href="#">血液毒性</a>	11				
<a href="#">静脈血栓塞栓症</a>	12				
<a href="#">肝不全・肝機能障害</a>	13				
<a href="#">血栓性微小血管症</a>	14				
<a href="#">感染症</a>	15				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における有効性	19頁				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	20
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>	
<a href="#">市販直後調査</a>	20
<a href="#">再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）</a>	20
<a href="#">再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）</a>	21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）</a>	22
<a href="#">再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）</a>	22

↓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>	23
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>	
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>	23
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供</a>	23

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

平成28年12月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区久太郎町一丁目8番2号

氏名：小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁 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	2016年7月4日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	①22800AMX00429000 ②22800AMX00430000
国際誕生日	2012年7月20日		
販売名	①カイクロリス点滴静注用10mg ②カイクロリス点滴静注用40mg		
有効成分	カルフィルゾミブ		
含量及び剤型	①1バイアル中にカルフィルゾミブ 10mg を含有する注射剤 ②1バイアル中にカルフィルゾミブ 40mg を含有する注射剤		
用法及び用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15、及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）、それ以降は $27\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
承認条件	1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2.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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：平成28年7月13日

変更内容の概要：

①「2. 医薬品安全性監視計画の概要」

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）の実施期間及び登録期間の変更

②「2. 医薬品安全性監視計画の概要」

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）の対象症例数の変更

③「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」  
の実施状況の更新

④「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」  
における報告書作成予定日の変更

変更理由：

①、④再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）について、患者登録のみへと移行したため

②再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）に転帰調査中の症例を含めたため

③追加の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実施状況更新のため

# 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	
心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ラット、サル、ウサギへの単回又は反復投与において死亡した動物で心嚢液貯留が認められた。一部の動物では心嚢液貯留に加え、心膜炎を示唆する変化（心膜の水腫、肥厚及び変色など）が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・心不全※</li></ul> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン（CLd）併用療法とレナリドミド及びデキサメタゾン（Ld）併用療法を比較した海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の心不全に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 6.4%（25/392 名）及び 4.1%（16/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 3.8%（15/392 名）及び 1.8%（7/389 名）であった。死亡に至った心不全はそれぞれ 0.8%（3/392 名）及び 1.0%（4/389 名）であった。CLd 群における死亡に至った事象の内訳は、心不全、急性心不全及び心肺不全 1 名であり、いずれも因果関係は否定された。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤と Ld との併用療法による国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）における心不全の発現頻度は 3.8%（1/26 名）であった。事象の内訳は、うっ血性心不全 3.8%（1/26 名）であり、Grade 2 であった。</p> <p>※ 心不全に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.18.0）の「心不全（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・心筋梗塞</li></ul> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の心筋梗塞に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 5.9%（23/392 名）及び 4.6%（18/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 3.3%（13/392 名）及び 2.1%（8/389 名）であった。死亡に至った心筋梗塞はそれぞれ 0.8%（3/392 名）及び 0.5%（2/389 名）であった。CLd 群における死亡に至った事象の内訳は、心筋梗塞 3 名であり、いずれも因果関係は否定された。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）における心筋梗塞の発現頻度は 3.8%（1/26 名）であった。事象の内訳はプリンツメタル狭心症 3.8%（1/26 名）であり、Grade 3 であった。死亡に至った心筋梗塞は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・QT 延長</li></ul> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の QT 延長に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 3.6%（14/392 名）及び 4.4%（17/389 名）であり、Grade 3 以上の有害事象は、CLd 群で 2.3%（9/392 名）、Ld 群では 2.8%（11/389 名）に認められ</p>

た。死亡に至った QT 延長は認められなかった。

国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) において、QT 延長の有害事象は認められなかった。

本剤が QTc 間隔に及ぼす影響について検討した結果、十二誘導心電図検査での最大 QTc 値が 500ms を超えた、又はベースラインからの QTc 値の変化量が 60ms を超えた患者は、PX-171-009 試験の CLd 群及び Ld 群ではそれぞれ 17.1% (67/392 名) 及び 10.5% (41/389 名) であり、ONO-7057-05 試験では 3.8% (1/26 名) であった。

・心膜炎

海外第 III 相試験 (PX-171-009) 及び国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) において、心膜炎の有害事象は認められなかったが、実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 5 月 26 日データカットオフ) において、心膜炎は 4 名に認められた。全例が重篤な事象であり、うち 2 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。いずれにおいても死亡例は認められなかった。

・心嚢液貯留

海外第 III 相試験 (PX-171-009) における、CLd 群及び Ld 群の心嚢液貯留の発現頻度は、それぞれ 0.3% (1/392 名) 及び 0.3% (1/389 名) であり、いずれも Grade 3 以上であった。国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) において、心嚢液貯留は認められなかった。いずれの試験においても死亡例は認められなかった。

実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 5 月 26 日データカットオフ) において、心嚢液貯留は 10 名に認められた。8 名が重篤であり 7 名が本剤との因果関係は否定できなかった。いずれにおいても死亡例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】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動
  - 1.市販直後調査
  - 2.使用成績調査 (重点調査項目として設定)

【選択理由】

製造販売後における心障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。

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「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動
  - 1.市販直後調査による情報提供
  - 2.医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供

【選択理由】

	臨床試験等の心障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の間質性肺疾患*に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 2.6%（10/392 名）及び 1.3%（5/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 2.3%（9/392 名）及び 0.8%（3/389 名）であった。CLd 群で認められた事象は急性呼吸窮迫症候群 0.8%（3/392 名）、細気管支炎及び肺臓炎各 0.5%（2/392 名）、胞隔炎、好酸球性肺炎及び間質性肺疾患各 0.3%（1/392 名）であり、Grade 3 以上は、急性呼吸窮迫症候群 0.8%（3/392 名）、肺臓炎 0.5%（2/392 名）、細気管支炎、胞隔炎、好酸球性肺炎及び間質性肺疾患各 0.3%（1/392 名）であった。CLd 群における死亡に至った事象の内訳は、急性呼吸窮迫症候群 2 名であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において間質性肺疾患は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、間質性肺疾患が 89 名に認められた。死亡に至った間質性肺疾患は 9 名に認められ、死亡例の内訳は、急性呼吸窮迫症候群 6 名、間質性肺疾患、肺臓炎及び肺毒性各 1 名であり、うち急性呼吸窮迫症候群 3 名、間質性肺疾患、肺臓炎及び肺毒性各 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な間質性肺疾患は 69 名に認められ、3 名以上認められた重篤な事象の内訳は、急性呼吸窮迫症候群及び肺臓炎各 20 名、間質性肺疾患 7 名、肺線維症及び肺浸潤各 5 名、肺毒性 3 名（重複例あり）であり、うち肺臓炎 16 名、急性呼吸窮迫症候群 13 名、間質性肺疾患及び肺浸潤各 5 名、肺毒性 2 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p> <p>※ 間質性肺疾患 に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.18.0）の「間質性肺疾患（広域）」に該当する PT を集計した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺疾患の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガ</li> </ul>

	<p>イドに記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の間質性肺疾患に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肺高血圧症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の肺高血圧症*に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 23.5%（92/392 名）及び 18.3%（71/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 3.6%（14/392 名）及び 2.3%（9/389 名）であった。CLd 群で認められた事象は、呼吸困難 19.6%（77/392 名）、労作性呼吸困難 5.4%（21/392 名）、肺高血圧症 0.5%（2/392 名）、肺気腫及び右室不全各 0.3%（1/392 名）であり、Grade 3 以上は、呼吸困難 2.8%（11/392 名）、労作性呼吸困難、肺高血圧症及び右室不全各 0.3%（1/392 名）であった。死亡に至った肺高血圧症は認められなかった。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、呼吸困難が 3.8%（1/26 名）に認められており、Grade 1 であった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において肺高血圧症は 1303 名に認められた。そのうち詳細検討が可能な臨床試験で認められた 816 名のうち、呼吸困難及び労作性呼吸困難を除く重篤例は 16 名認められ、重篤な事象の内訳は肺高血圧症 12 名、右室不全及び肺動脈性肺高血圧症各 2 名であった。当該重篤例のうち因果関係が否定できない 12 名（肺高血圧症 10 名、右室不全、肺動脈性肺高血圧症各 1 名）について、肺高血圧症との確定診断に至った例が 3 名認められた。</p> <p>※ 肺高血圧症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.18.0）の「肺高血圧症（広域）」に該当する PT を集計した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における肺高血圧症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験等の肺高血圧症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>高血圧・高血圧クリーゼ</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の高血圧・高血圧クリーゼに関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 15.8%（62/392 名）及び 8.5%（33/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 5.6%（22/392 名）及び 2.3%（9/389 名）であった。うち高血圧クリーゼはそれぞれ 0.5%（2/392 名）及び 0.3%（1/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 0.5%（2/392 名）及び 0.3%（1/389 名）であった。死亡に至った高血圧は認められなかった。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、高血圧が 11.5%（3/26 名）及び血圧上昇が 3.8%（1/26 名）に認められており、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。なお、高血圧クリーゼは認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、高血圧が 650 名に認められた。死亡に至った高血圧は 1 名に認められた。死亡に至った事象の内訳は、高血圧 1 名であり、本剤との因果関係は否定された。重篤な高血圧は 86 名に認められた。主な重篤な事象の内訳は、高血圧 57 名、高血圧クリーゼ 10 名、血圧上昇 7 名、高血圧緊急症 4 名及び高血圧性脳症 2 名であり、うち高血圧 40 名、高血圧クリーゼ 8 名、血圧上昇 7 名、高血圧緊急症及び高血圧性脳症各 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の高血圧・高血圧クリーゼの医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の高血圧・高血圧クリーゼの医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における高血圧・高血圧クリーゼの発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験等の高血圧・高血圧クリーゼに関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
急性腎不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の急性腎不全の発現頻度は、それぞれ 3.8%（15/392 名）及び 2.8%（11/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 2.0%（8/392 名）及び 1.3%（5/389 名）であった。死亡に至った急性腎不全は Ld 群において 0.3%（1/389 名）に認められ、CLd 群においては認められなかった。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、急性腎不全は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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>・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目に「腎障害」として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験において、急性腎不全以外の腎障害も認められていたことから、重点調査項目は、腎障害として設定し、製造販売後における腎障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の急性腎不全に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の腫瘍崩壊症候群の発現頻度は、CLd 群で 0.8%（3/392 名）であり、Ld 群では認められず、Grade3 以上は CLd 群で 0.8%（3/392 名）であった。CLd 群で発現した腫瘍崩壊症候群 3 名の因果関係はいずれも否定できなかつた。死亡に至った腫瘍崩壊症候群は認められなかつた。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤の単剤療法とベストサポーターブクアを比較した海外第Ⅲ相試験（PX-171-011）の本剤群において、腫瘍崩壊症候群は 1.9%（3/157 名）で認められ、いずれも重篤例であり、本剤との因果関係は否定できなかつた。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、腫瘍崩壊症候群は認められなかつたが、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤の単剤療法による国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（ONO-7057-01）の 20/27mg/m<sup>2</sup> 投与例において、腫瘍崩壊症候群は 2.5%（1/40 名）に認められた。当該事象は重篤であり、本剤との因果関係は否定できなかつた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における腫瘍崩壊症候群の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の腫瘍崩壊症候群に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群の Infusion reaction に関連する有害事象の発現頻度は 42.3%（166/392 名）であり、Grade3 以上は 3.6%（14/392 名）であった。</p>

	<p>死亡に至った <b>Infusion reaction</b> は認められなかった。</p> <p>国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) において、<b>Infusion reaction</b> は 26.9% (7/26 名) に認められており、<b>Grade 3</b> 以上は認められなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査 (重点調査項目として設定)</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における <b>Infusion reaction</b> の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の <b>Infusion reaction</b> に関する情報及び臨床試験における <b>Infusion reaction</b> の軽減を目的としたデキサメタゾン投与に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>出血</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009) における、CLd 群及び Ld 群の出血に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 19.1% (75/392 名) 及び 17.5% (68/389 名) であり、<b>Grade3</b> 以上はそれぞれ 3.1% (12/392 名) 及び 4.4% (17/389 名) であった。CLd 群で認められた主な事象は、頭蓋内出血、硬膜下血腫及び下部消化管出血各 0.3% (1/392 名) であり、頭蓋内出血及び硬膜下血腫はいずれも <b>Grade3</b> 以上であった。死亡に至った出血はそれぞれ 0.5% (2/392 名) 及び 0.3% (1/389 名) であった。CLd 群における死亡に至った事象の内訳は、硬膜下血腫 1 名、頭蓋内出血 1 名であり、うち頭蓋内出血 1 名において、本剤との因果関係は否定できなかった。</p> <p>国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) における出血の発現頻度は 23.1% (6/26 名) であり、<b>Grade3</b> 以上は 3.8% (1/26 名) であった。死亡に至った出血は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、出血に関連する有害事象が 1066 名に認めら</p>

	<p>れた。死亡に至った出血は 40 名に認められ、その主な内訳は、頭蓋内出血 10 名、硬膜下血腫 8 名、脳出血、くも膜下出血及び胃腸出血各 3 名、出血及び吐血 2 名、出血性十二指腸潰瘍、出血性卒中、脳血腫、肺出血、上部消化管出血及び胃出血各 1 名（重複例あり）であり、うち頭蓋内出血 6 名、くも膜下出血及び硬膜下血腫各 2 名、胃腸出血、吐血及び脳出血各 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における出血の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験等の出血に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>血液毒性</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の血液毒性に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 64.0%（251/392 名）及び 60.7%（236/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 45.4%（178/392 名）及び 42.7%（166/389 名）であった。CLd 群で認められた主な事象は、貧血 43.1%（169/392 名）、好中球減少症 37.8%（148/392 名）、血小板減少症 29.3%（115/392 名）、リンパ球減少症 3.1%（12/392 名）、発熱性好中球減少症 3.3%（12/392 名）であり、Grade 3 以上の主な事象は好中球減少症 29.6%（116/392 名）、貧血 17.9%（70/392 名）、血小板減少症 16.8%（66/392 名）、リンパ球減少症 2.8%（11/392 名）、発熱性好中球減少症 2.6%（10/392 名）であった。死亡に至った血液毒性は認められなかった。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）における血液毒性の発現頻度は、88.5%（23/26 名）であり、Grade3 以上は 53.8%（14/26 名）であった。主な事象は、リンパ球数減少 53.8%</p>

	<p>(14/26 名)、血小板数減少 53.8% (14/26 名)、白血球数減少 30.8% (8/26 名)、好中球数減少 26.9% (7/26 名)、貧血及びヘモグロビン減少各 15.4% (4/26 名) であり、Grade 3 以上の主な事象はリンパ球数減少 42.3% (11/26 名)、血小板数減少 23.1% (6/26 名)、貧血、好中球数減少及び白血球数減少各 11.5% (3/26 名)、ヘモグロビン減少 3.8% (1/26 名) であった。死亡に至った血液毒性は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血液毒性の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに「骨髄抑制」を記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の血液毒性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>静脈血栓塞栓症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 15.3%（60/392 名）及び 9.0%（35/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 5.6%（22/392 名）及び 3.9%（15/389 名）であった。CLd 群で認められた主な事象は、深部静脈血栓症 6.6%（26/392 名）及び肺塞栓症 3.6%（14/392 名）であり、Grade 3 以上の主な事象は深部静脈血栓症 1.8%（7/392 名）、肺塞栓症 3.1%（12/392 名）であった。死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、静脈血栓塞栓症が 285 名に認められた。死亡に至った静脈血栓塞栓症は 7 名に認められ、死亡例の内訳は肺塞栓症 7 名であり、うち 3 名では本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は 175 名に認めら</p>

	<p>れ、3名以上認められた重篤な事象の内訳は肺塞栓症 94 名、深部静脈血栓症 63 名（重複例あり）であり、うち肺塞栓症 61 名及び深部静脈血栓症 30 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における静脈血栓塞栓症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の静脈血栓塞栓症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝不全・肝機能障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤の単剤療法による海外第Ⅱ相試験（PX-171-003-A1）において、死亡に至った肝不全が 0.8%（2/266 名）に認められた。事象の内訳は急性肝不全及び肝不全各 1 名であり、うち急性肝不全 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の肝不全・肝機能障害に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 19.6%（77/392 名）及び 13.9%（54/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 6.9%（27/392 名）及び 2.8%（11/389 名）であった。CLd 群で認められた主な事象は、ALT 増加 5.1%（20/392 名）、高ビリルビン血症 3.8%（15/392 名）及び血中ビリルビン増加 3.1%（12/392 名）であり、Grade 3 以上の主な事象は ALT 増加 2.3%（9/392 名）、高ビリルビン血症及び AST 増加 1.3%（5/392 名）であった。死亡に至った肝不全・肝機能障害は認められなかった。また、肝不全・肝機能障害のうち、肝不全に関連する有害事象は、CLd 群において肝細胞損傷及び肝障害各 0.8%（3/392 名）、肝毒性 0.5%（2/392 名）に認められ、Ld 群において肝毒性及び肝損</p>

	<p>傷各 0.3% (1/389 名) に認められた。</p> <p>国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) における肝不全・肝機能障害の発現頻度は、53.8% (14/26 名) であり、Grade3 以上は 11.5% (3/26 名) であった。主な事象は、ALT 増加 26.9% (7/26 名)、血中ビリルビン増加及び AST 増加各 15.4% (4/26 名) であり、Grade 3 以上の主な事象は ALT 増加 7.7% (2/26 名) であった。死亡に至った肝不全・肝機能障害は認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査 (重点調査項目として設定)</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における肝不全・肝機能障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験の肝不全・肝機能障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血栓性微小血管症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009) 及び国内第 I 相試験 (ONO-7057-05) において、血栓性微小血管症は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、血栓性微小血管症が 33 名に認められ、このうち死亡に至った血栓性微小血管症は 1 名であり、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な事象の内訳は、血栓性微小血管症 13 名、血栓性血小板減少性紫斑病 11 名及び溶血性尿毒症症候群 9 名であり、うち血栓性微小血管症 12 名、血栓性血小板減少性紫斑病 11 名及び溶血性尿毒症症候群 9 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>



	<p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血栓性微小血管症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <hr/> <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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験等の血栓性微小血管症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>感染症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の感染症に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 79.1%（310/392 名）及び 69.4%（270/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 29.1%（114/392 名）及び 23.9%（93/389 名）であった。CLd 群で認められた主な事象は、上気道感染 28.6%（112/392 名）、鼻咽頭炎 20.4%（80/392 名）、気管支炎 18.9%（74/392 名）、肺炎 17.3%（68/392 名）であり、Grade 3 以上の主な事象は肺炎 12.5%（49/392 名）、気道感染 4.1%（16/392 名）であった。死亡に至った感染症はそれぞれ 2.6%（10/392 名）及び 2.6%（10/389 名）であった。CLd 群における死亡に至った事象の内訳は、敗血症 3 名、気管支肺炎及び肺炎各 2 名、心内膜炎、敗血症性ショック及び上気道感染各 1 名であり、うち肺炎及び敗血症性ショック各 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。また、帯状疱疹の有害事象は、CLd 群で 1.5%（6/392 名）、Ld 群で 2.3%（9/389 名）に認められた。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）における感染症の発現頻度は 38.5%（10/26 名）であり、Grade3 以上は 7.7%（2/26 名）であった。主な事象は、肺炎及び鼻咽頭炎各 11.5%（3/26 名）、気管支炎 7.7%（2/26 名）であり、Grade 3 以上の主な事象は肺炎 7.7%（2/26 名）であった。死亡に至った感染症は認められなかった。なお、帯状疱疹の発現は認められていない。</p> <p>なお、帯状疱疹は、プロテアソーム阻害剤における既知のリスクであるため、本剤の国</p>

	<p>内及び海外の臨床試験において、本剤による治療期間中は、带状疱疹の予防を目的として抗ウイルス薬の前投与を規定していた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における感染症の発現状況及び抗ウイルス薬の使用状況を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> <li>2.医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における带状疱疹及び重篤な感染症の発現状況並びに抗ウイルス薬の使用状況を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
消化管穿孔	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）における、CLd 群及び Ld 群の消化管穿孔に関連する有害事象の発現頻度は、それぞれ 1.3%（5/392 名）及び 0.3%（1/389 名）であり、Grade3 以上はそれぞれ 1.0%（4/392 名）及び 0.3%（1/389 名）であった。CLd 群で認められた主な事象は、憩室穿孔 0.5%（2/392 名）、大腸穿孔 0.3%（1/392 名）であり、Grade3 以上は、憩室穿孔 0.5%（2/392 名）、大腸穿孔 0.3%（1/392 名）であった。死亡に至った消化管穿孔は認められなかった。</p> <p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、消化管穿孔は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2015 年 5 月 26 日データカットオフ）において、消化管穿孔が 28 名に認められた。死亡に至った消化管穿孔は 3 名に認められた。死亡に至った事象の内訳は、腸管穿孔 2 名及び大腸穿孔 1 名であり、うち腸管穿孔 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p> <p>重篤な消化管穿孔は 24 名に認められた。重篤な事象の主な内訳は、腸管穿孔 6 名、憩室</p>

	<p>穿孔 5 名、大腸穿孔 3 名、及び胃穿孔 1 名であり、うち腸管穿孔 2 名、大腸穿孔及び憩室穿孔各 1 名では、本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における消化管穿孔の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療関係者に提供し、副作用の発現を最小化するため選択した。</p>
<p>可逆性後白質脳症症候群及び脳症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）及び国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、可逆性後白質脳症症候群及び脳症は認められなかった。</p> <p>実施中又は実施済みの国内外の全ての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016年2月17日データカットオフ）において、可逆性後白質脳症症候群が12名に認められた。死亡に至った可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。重篤な可逆性後白質脳症症候群は12名に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定できなかった。</p> <p>脳症は8名に認められた。死亡に至った脳症は1名に認められ、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な脳症は6名に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定できなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査</li> <li>2.使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ol>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における可逆性後白質脳症症候群及び脳症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>1.市販直後調査による情報提供</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療関係者に提供し、副作用の発現を最小化するため選択した。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における有効性	
	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有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）
	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も収集する。

## 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： 自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び報告、 PBRRER における累積検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p><b>【期間】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・販売開始から 6 カ月間</li> </ul> <p><b>【評価、報告の予定時期】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査終了から 2 カ月以内</li> </ul>
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、間質性肺疾患、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、急性腎不全、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、血栓性微小血管症、感染症、消化管穿孔、可逆性後白質脳症症候群及び脳症</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を評価することを目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：販売開始日から <u>2018 年 5 月 31 日</u>（見込み）</p> <p>登録期間：販売開始日から <u>全例調査に係る承認条件解除まで</u>※</p> <p>※：調査票の収集対象となる登録期間については <u>2016 年 11 月 30 日</u>で終了</p> <p>実施方法：</p> <p>本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。</p> <p>観察期間：7 サイクル開始直前まで</p> <p>重点調査項目：</p> <p>心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、間質性肺疾患、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、腎障害、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、血栓性微小血管症、感染症、消化管穿孔、可逆性後白質脳症症候群及び脳症</p> <p>予定患者数：300 名</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>予定患者数の設定根拠：</p>

	<p>国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）及び海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）において認められた重点調査項目に関連する有害事象の中で、有害事象の発現頻度の最も低いものは腫瘍崩壊症候群の 0.72%（3/418 名）であった。本事象を少なくとも 1 名収集するための検出力を 80%とした場合には 223 名となることから、調査予定患者数は、80%以上の検出力となる 300 名と設定した（300 名での検出力は 88.56%）。なお、血栓性微小血管症、可逆性後白質脳症症候群及び脳症については、上記 2 試験のいずれにおいても発現は認めていないが、本調査において当該事象の発現を認めた際には、重篤性、本薬の処置、転帰等を把握するとともに、神経学的所見等の初発症状、CT、MRI による画像所見についても情報収集する。</p> <p>観察期間の設定根拠：</p> <p>国内臨床試験（ONO-7057-05）及び海外臨床試験（PX-171-009）において本調査の重点調査項目に関連した事象の 69.25%（1056/1525 件）が本剤投与 7 サイクル未満までに発現しており、また、7 サイクル以上において発現した事象のうち、7 サイクル未満で発現を認めていない事象は 9.84%（150/1525 件）であったことから、7 サイクル開始直前までの観察期間において本薬の安全性の確認は可能であると考え、観察期間を本剤使用開始日から 7 サイクル開始直前までと設定した。</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>・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</li> <li>・最終報告作成時（全症例データ固定後）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終的な検討を行うため。</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書（RMP）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、本使用成績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、リスク最小化策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>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）</p>	
	<p><b>【目的】</b></p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：2014 年 11 月 17 日～2019 年 11 月 30 日（登録期間：2014 年 11 月 17 日～2015 年 3 月 31 日）</p> <p>試験デザイン：</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン</p>

	<p>投与したときの安全性及び忍容性を確認する。また、有効性及び本剤の薬物動態を検討する。</p> <p>被験者数：26名</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法は、国内で長期的な投与経験が限られるため、長期投与時の有効性及び安全性を評価するために、治験を製造販売後臨床試験に切り替えて、承認時点で継続中の症例 20名を対象として実施する。</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>・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</li> <li>・報告書作成時（試験終了時）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終的な検討を行うため。</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、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）	
	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、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	
市販直後調査による情報提供	
	<p><b>【実施期間】</b> 販売開始後 6 カ月間</p> <p><b>【評価、報告の予定時期】</b> 調査終了から 2 カ月以内</p>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、間質性肺疾患、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、急性腎不全、腫瘍崩壊症候群、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、血栓性微小血管症、感染症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> <li>・納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 販売開始後毎月及び調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、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、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び報告、PBRERにおける累積検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6カ月後	<u>実施中</u>	販売開始8カ月以内
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	300名	安全性定期報告時及び最終報告作成時（全症例データ固定後）	<u>実施中</u>	安全性定期報告時及び最終報告時（全症例データ固定後） （2018年8月）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）	26名／26名	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	<u>実施中</u>	報告書作成時（2017年3月）

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

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
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における使用成績調査（全例調査）	300名	安全性定期報告時及び最終報告作成時（全症例データ固定後）	<u>実施中</u>	安全性定期報告時及び最終報告時（全症例データ固定後） （2018年8月）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（ONO-7057-05）	26名／26名	安全性定期報告時及び報告書作成時（試験終了時）	<u>実施中</u>	報告書作成時（2017年3月）

### 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、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
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 カ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	<u>実施中</u>