

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

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 40 mg 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	カルフィルゾミブ
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和6年1月19日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
心障害 (心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留)	消化管穿孔	なし
間質性肺疾患	脳症	
肺高血圧症		
高血圧・高血圧クリーゼ		
急性腎障害		
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		
可逆性後白質脳症症候群		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・提供

医薬品リスク管理計画書

会社名：小野薬品工業株式会社

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iproリス点滴静注用10mg ②カiproリス点滴静注用40mg		
有効成分	カルフィルゾミブ		
含量及び剤形	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	<p>〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <p>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20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（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。</p> <p>〈デキサメタゾン併用〉</p> <p>週2回投与の場合：</p> <p>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、投与を繰り返す。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20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30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。</p> <p>週1回投与の場合：</p> <p>通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。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日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は</p>		

	70mg/m ² （体表面積）とし、30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	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2017年5月18日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の多発性骨髄腫の用法・用量（デキサメタゾン併用週2回投与）の変更 ・ 2019年11月22日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の多発性骨髄腫の用法・用量（デキサメタゾン併用週1回投与）の変更

変更の履歴

前回提出日：2021年12月22日

変更内容の概要：

- ① 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」から製造販売後臨床試験（20160275）の削除、及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」から製造販売後臨床試験（ONO-7057-05、2011-003 及び 20160275）の削除
- ② 「添付文書」の記載を「電子添文」へ変更（軽微な変更）
- ③ 「該当なし」の記載を「なし」へ変更（軽微な変更）
- ④ 通知に基づき医薬品リスク管理計画書の様式を変更（軽微な変更）
- ⑤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂

変更理由：

- ① 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づいて削除を行ったため
- ② 添付文書の名称変更に伴う記載整備のため
- ③ 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付薬生薬審発 0318 第2号、薬生安発 0318 第1号）に基づいて記載整備を行ったため
- ④ 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付薬生薬審発 0318 第2号、薬生安発 0318 第1号）に基づいて医薬品リスク管理計画書の様式を変更したため
- ⑤ 「避妊期間に関する記載（Q&A）」及び「添付文書の名称変更に伴う記載」整備のため

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">・心不全※ <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）の本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン（CLd）併用群、国際共同第Ⅲ相試験（2011-003）の本剤及びデキサメタゾン併用群（Cd）、国際共同第Ⅲ相試験（20140355）の Cd 併用週一回投与群、CLd 併用療法による国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）並びに国際共同第Ⅲ相試験（20160275）の本剤、デキサメタゾン及びダラツムマブ併用群（CdD）の併合解析（以下、併合解析）において、心不全に関連する副作用が 4.3%（61/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 2.6%（37/1427 例）、重篤例が 2.1%（30/1427 例）に認められた。</p> <p>※ 心不全に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J）の「心不全（狭域）」に該当する PT を集計した。</p> <ul style="list-style-type: none">・心筋梗塞 <p>併合解析において、心筋梗塞に関連する副作用が 1.5%（21/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.9%（13/1427 例）、重篤例が 0.8%（12/1427 例）に認められた。</p> <ul style="list-style-type: none">・QT 延長 <p>併合解析において、QT 延長に関連する副作用が 0.7%（10/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.3%（4/1427 例）、重篤例が 0.4%（5/1427 例）に認められた。死亡例は 2 例に認められた。</p> <p>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 群及びレナリドミド及びデキサメタゾン併用群（Ld）ではそれぞれ 17.1%（67/392 例）及び 10.5%（41/389 例）であり、ONO-7057-05 試験では 3.8%（1/26 例）であった。</p> <ul style="list-style-type: none">・心膜炎 <p>併合解析において、心膜炎に関連する副作用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、重篤な心膜炎に関連する副作用は 2 例に認められた。</p> <ul style="list-style-type: none">・心嚢液貯留

	<p>併合解析において、心嚢液貯留に関連する副作用が 0.1% (1/1427 例) に認められた。 Grade3 以上は認められず、重篤例が 0.1% (1/1427 例) に認められた。</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、重篤な心嚢液貯留に関連する副作用は 7 例に認められた。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動により、心障害の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常 of リスク最小化活動として、<u>電子化された添付文書 (以下、電子添文)</u> の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供 <p>【選択理由】 臨床試験等 of 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。</p>
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、間質性肺疾患[※]に関連する副作用が 1.1% (16/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 1.0% (14/1427 例)、重篤例が 0.9% (13/1427 例) に認められた。死亡例は 3 例に認められた。</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、重篤な間質性肺疾患に関連する副作用が 48 例に認められ、3 例以上認められた事象の内訳は、肺臓炎 16 例、急性呼吸窮迫症候群 13 例、間質性肺疾患及び肺浸潤各 5 例であった。このうち死亡に至った間質性肺疾患は 6 例に認められ、内訳は、急性呼吸窮迫症候群 3 例、間質性肺疾患、肺臓炎及び肺毒性各 1 例であった。</p> <p>※ 間質性肺疾患 に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J) 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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p>

	<p>通常の医薬品安全性監視活動により、間質性肺疾患の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>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。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</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>併合解析において、肺高血圧症*に関連する副作用が 0.9%（13/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.4%（6/1427 例）、重篤例が 0.7%（10/1427 例）に認められた。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（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、重篤な肺高血圧症に関連する副作用は、臨床試験では 12 例に認められた。内訳は肺高血圧症 10 例、右室不全及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例であり、肺高血圧症との確定診断に至った例が 3 例認められた。</p> <p>※ 肺高血圧症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J）の「肺高血圧症（狭域）」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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により、肺高血圧症の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>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。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</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>
高血圧・高血圧クリーゼ	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>併合解析において、高血圧・高血圧クリーゼに関連する副作用が14.5%（207/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が5.8%（83/1427例）、重篤例が0.2%（3/1427例）に認められた。</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、重篤な高血圧・高血圧クリーゼに関連する副作用が59例に認められ、主な事象の内訳は高血圧40例、高血圧クリーゼ8例、血圧上昇7例、高血圧緊急症及び高血圧性脳症各1例であった。</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>【内容】 通常の高血圧・高血圧クリーゼの発現状況について情報収集を行う。</p> <p>【選択理由】 通常の高血圧・高血圧クリーゼの発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常の高血圧・高血圧クリーゼの発現状況について情報収集を行う。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 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>
急性腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、急性腎障害に関連する副作用が3.2%（45/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が1.1%（15/1427例）、重篤例が0.9%（13/1427例）に認められた。</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】 通常の高血圧・高血圧クリーゼの発現状況について情報収集を行う。</p> <p>【選択理由】 通常の高血圧・高血圧クリーゼの発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常の高血圧・高血圧クリーゼの発現状況について情報収集を行う。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 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>

	臨床試験の急性腎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。
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>併合解析において、腫瘍崩壊症候群に関連する副作用が1.0%（14/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が0.9%（13/1427例）、重篤例が0.6%（9/1427例）に認められた。死亡例は1例に認められた。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動により、腫瘍崩壊症候群の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常 of リスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」及び「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 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 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>併合解析において、Infusion reaction に関連する副作用が23.2%（331/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が2.5%（36/1427例）、重篤例が0.7%（10/1427例）に認められた。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動により、Infusion reaction の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常 of リスク最小化活動として電子添文の「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。 ・追加 of リスク最小化活動

	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験の Infusion reaction に関する情報及び臨床試験における Infusion reaction 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>併合解析において、出血に関連する副作用が 3.9%（56/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.7%（10/1427 例）、重篤例が 0.7%（10/1427 例）に認められた。死亡例は 1 例に認められた。</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、重篤な出血に関連する副作用が 103 例に認められ、3 例以上認められた主な事象の内訳は胃腸出血 14 例、頭蓋内出血 8 例、鼻出血 7 例、直腸出血 6 例、上部消化管出血及び咯血各 5 例、硬膜下血腫、脳出血及び吐血各 4 例、くも膜下出血及び血尿各 3 例であった。このうち死亡に至った出血は 15 例に認められ、主な事象の内訳は、頭蓋内出血 6 例、くも膜下出血及び硬膜下血腫各 2 例、胃腸出血、吐血及び脳出血各 1 例であった。</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>【内容】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動により、出血の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常 of リスク最小化活動として電子添文の「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。 ・追加 of リスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</p> <p>【選択理由】</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>血液毒性</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、血液毒性に関連する副作用が 41.6%（594/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 26.6%（380/1427 例）、重篤例が 2.7%（39/1427 例）に認められた。</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>

	<p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動により、血液毒性の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常 of リスク最小化活動として、<u>電子添文</u> of 「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」 of 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。 ・追加 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド） of 作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験 of 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>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、静脈血栓塞栓症に関連する副作用が 5.9%（84/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 2.3%（33/1427 例）、重篤例が 2.4%（34/1427 例）に認められた。1.0%以上 to 認められた主な重篤な静脈血栓塞栓症は、肺塞栓症 1.5%（21/1427 例）であった。</p> <p>実施中又は実施済み of 国内外 of 全ての臨床試験及び海外 of 製造販売後 of 使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、重篤な静脈血栓塞栓症に関連する副作用が 104 例 to 認められ、3 例以上 to 認められた事象 of 内訳は肺塞栓症 61 例及び深部静脈血栓症 30 例であった。このうち死亡に至った静脈血栓塞栓症は肺塞栓症 3 例 to 認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動 of 内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動により、静脈血栓塞栓症 of 発現状況について情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動 of 内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of リスク最小化活動として <u>電子添文</u> of 「重大な副作用」 of 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 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド） of 作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験 of 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>

肝不全・肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、肝不全・肝機能障害に関連する副作用が 8.1%（115/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 3.5%（50/1427 例）、重篤例が 0.6%（8/1427 例）に認められた。また、肝不全・肝機能障害のうち、肝不全に関連する副作用は、0.8%（11/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.5%（7/1427 例）、重篤例が 0.1%（2/1427 例）に認められた。重篤な肝不全の内訳は、肝不全及び肝細胞損傷各 0.1%（1/1427 例）であった。</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>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動により、肝不全・肝機能障害の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・ 通常 of リスク最小化活動として電子添文の「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。 ・ 追加 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】 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>
血栓性微小血管症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、血栓性微小血管症に関連する副作用が 0.4%（6/1427 例）に認められ、このうち Grade3 以上が 0.4%（5/1427 例）、重篤例が 0.4%（6/1427 例）に認められた。</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、重篤な血栓性微小血管症に関連する副作用が 32 例に認められ、内訳は血栓性微小血管症 12 例、血栓性血小板減少性紫斑病 11 例及び溶血性尿毒症症候群 9 例であった。このうち死亡に至った血栓性微小血管症は血栓性血小板減少性紫斑病 1 例に認められた。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p>

	<p>通常の医薬品安全性監視活動により、血栓性微小血管症の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>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。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</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>
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>併合解析において、感染症に関連する副作用が23.3%（332/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が9.7%（138/1427例）、重篤例が8.4%（120/1427例）に認められた。死亡例は8例に認められた。1.0%以上に認められた主な重篤な感染症は、肺炎4.3%（62/1427例）であった。また、帯状疱疹の副作用は1.1%（16/1427例）に認められ、このうちGrade3以上が0.1%（1/1427例）に認められ、重篤例は認められなかった。</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、帯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>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により、感染症の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>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。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における帯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>
可逆性後白質脳症症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>併合解析において、可逆性後白質脳症症候群に関連する副作用が 0.3% (4/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 0.2% (3/1427 例)、重篤例が 0.3% (4/1427 例) に認められた。</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 9 月 30 日データカットオフ) において、重篤な可逆性後白質脳症症候群に関連する副作用が 15 例に認められた。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動により、可逆性後白質脳症症候群の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・通常 of リスク最小化活動として電子添文の「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。 ・追加 of リスク最小化活動 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供 <p>【選択理由】 臨床試験等 of 可逆性後白質脳症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>

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>併合解析において、消化管穿孔に関連する副作用が 0.1% (1/1427 例) に認められ、このうち Grade3 以上が 0.1% (1/1427 例)、重篤例が 0.1% (1/1427 例) に認められた。</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 例に認められた。死亡に至った消化管穿孔は 3 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、腸管穿孔 2 例及び大腸穿孔 1 例であり、うち腸管穿孔 1 例では、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な消化管穿孔は 24 例に認められた。重篤な事象の主な内訳は、腸管穿孔 6 例、憩室穿孔 5 例、大腸穿孔 3 例、及び胃穿孔 1 例であり、うち腸管穿孔 2 例、大腸穿孔及び憩室穿孔各 1 例では、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>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p>

	<p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、消化管穿孔の発現状況について情報収集を行う。</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】 ・通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>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。</p> <p>【選択理由】 消化管穿孔に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

脳症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>併合解析において、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9月30日データカットオフ）において、脳症は16例に認められた。死亡に至った脳症は2例に認められ、本剤との因果関係は否定できなかった。重篤な脳症は13例に認められ、事象の内訳は脳症7例、肝性脳症4例及び代謝性脳症2例であり、脳症4例、肝性脳症2例及び代謝性脳症1例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>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動により、脳症の発現状況について情報収集を行う。</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】 ・通常のリスク最小化活動として<u>電子添文</u>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。</p> <p>【選択理由】 脳症に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
なし	

1.2 有効性に関する検討事項

なし

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、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象 症例等の収集及び評価
追加 of 医薬品安全性監視活動
<u>なし</u>

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

なし

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： 電子添文、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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供	
<p>【安全性検討事項】</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、可逆性後白質脳症症候群</p> <p>【目的】</p> <p>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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 ・納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 <p>【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】</p> <p>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、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集及び評価				
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
市販直後調査（レナリドミド及びデキサメタゾン併用）	該当せず	販売開始6カ月後	終了	作成済（2017年4月提出）
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）	600例	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）	終了	作成済（2021年8月提出）

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）	600例	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）	終了	作成済（2021年8月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、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（レナリドミド及びデキサメタゾン併用）	販売開始6カ月後	終了
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	実施中