

日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画
(RMP)

市販直後調査
販売開始後6ヵ月間

GSK

適正使用ガイド

編集協力

鈴木 一史 先生 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 准教授)
舟木 俊成 先生 (日本赤十字社医療センター 眼科 部長)

発売
準備中

2025年8月改訂

抗悪性腫瘍剤
微小管阻害薬結合ヒト化抗BCMAモノクローナル抗体

ブーレンレップ 点滴静注用
100mg

BLENREP
for I.V. infusion

ベランタマブ マホドチン(遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 視力低下等の眼障害が高頻度に認められている。点状表層角膜症等があらわれ、角膜潰瘍等、重篤な眼障害へ進行した症例が報告されている。眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、本剤の投与開始前も含め本剤の初回から4回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行うこと。[7.3、7.4、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

グラクソ・スミスクライン 株式会社

適正使用のお願い

ブーレンレップ点滴静注用100mgは、ペランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）を有効成分とした抗悪性腫瘍剤です。

本剤はDREAMM-7試験、DREAMM-8試験から得られた臨床試験成績に基づいて2024年9月に製造販売承認申請を行い、2025年5月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果とした製造販売承認を取得しました。

本剤の投与は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与してください。

また、DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において本剤の投与により眼障害が報告されており、投与可否の判断及び用量変更を行うために眼障害の発現状況を把握する必要があるため、眼科医との連携の下で使用する事が必須です。

本ガイドでは、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療において、本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（BelaVd療法）、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（BelaPd療法）を適正に実施していただくために、投与患者の選択、本剤投与の流れ、投与中に特に注意を要する副作用とその対策等を解説しています。

本剤投与の際は、関連する薬剤（併用薬等）の情報を含め、最新の知見（本適正使用ガイド、最新の電子添文、総合製品情報概要等）を用いてリスクとベネフィットのバランスを十分に検討した上で、適正にご使用いただきますようお願いします。

DREAMM-7試験：

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者494例（日本人患者2例を含む）を対象とし、本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（BelaVd療法）とグラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（DVd療法）との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験

DREAMM-8試験：

レナリドミドを含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者302例（日本人患者9例を含む）を対象とし、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法（BelaPd療法）とポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（PVd療法）との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験

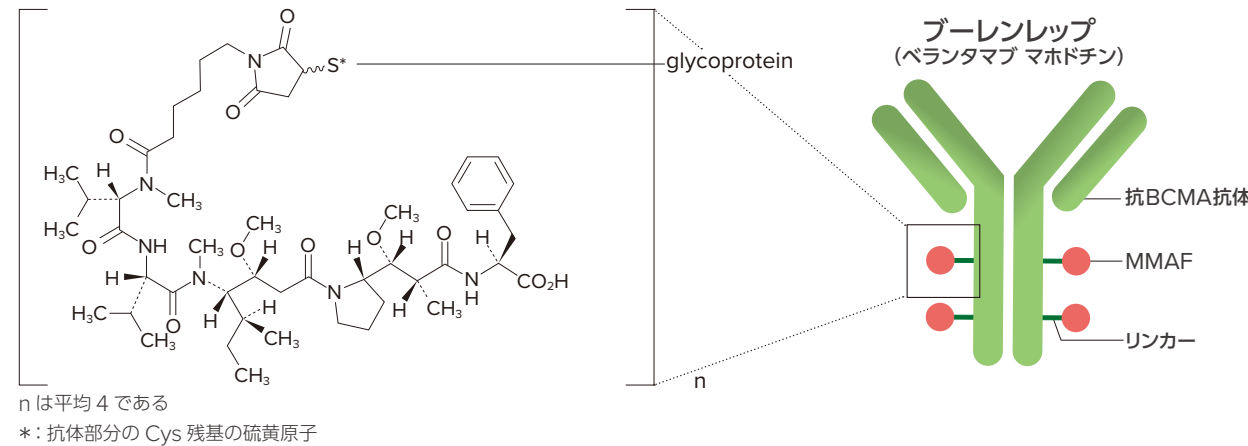
Contents

1 作用機序	4
2 本剤による治療の流れ	5
3 眼科医との連携構築	6
4 納入管理	6
5 投与患者の選択	8
6 患者への説明と同意	9
7 本剤投与の流れ	10
8 重要な特定されたリスク（眼障害）	19
8-1 眼障害	19
9 重要な特定されたリスク（眼障害以外）	36
9-1 血球減少	36
血小板減少症	36
貧血	40
白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症	42
9-2 感染症	44
10 重要な潜在的リスク	46
10-1 Infusion reaction	46
10-2 消化管障害	49
10-3 出血	49
10-4 間質性肺疾患	50
10-5 二次性悪性腫瘍	50
Q&A	52
臨床試験成績（DREAMM-7試験、DREAMM-8試験）	56
試験概要	56
安全性評価	57
臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準	58
全体集団の安全性情報	59
日本人患者の安全性情報	65

1. 作用機序¹⁾

- ブーレンレップ [有効成分：ペランタマブ マホドチン (遺伝子組換え)] は、B細胞成熟抗原 (BCMA) に特異的に結合する低フコース化したヒト化IgG1抗体に、ペイロード (細胞傷害性薬物) として微小管阻害薬であるモノメチルアウリスチン F (MMAF) を、プロテアーゼ耐性マレイミドカプロイル (mc) リンカーで結合させた抗体薬物複合体 (ADC) です。

化学構造式



本剤の作用機序には、ペイロード依存性の機序と免疫介在性の機序があります。

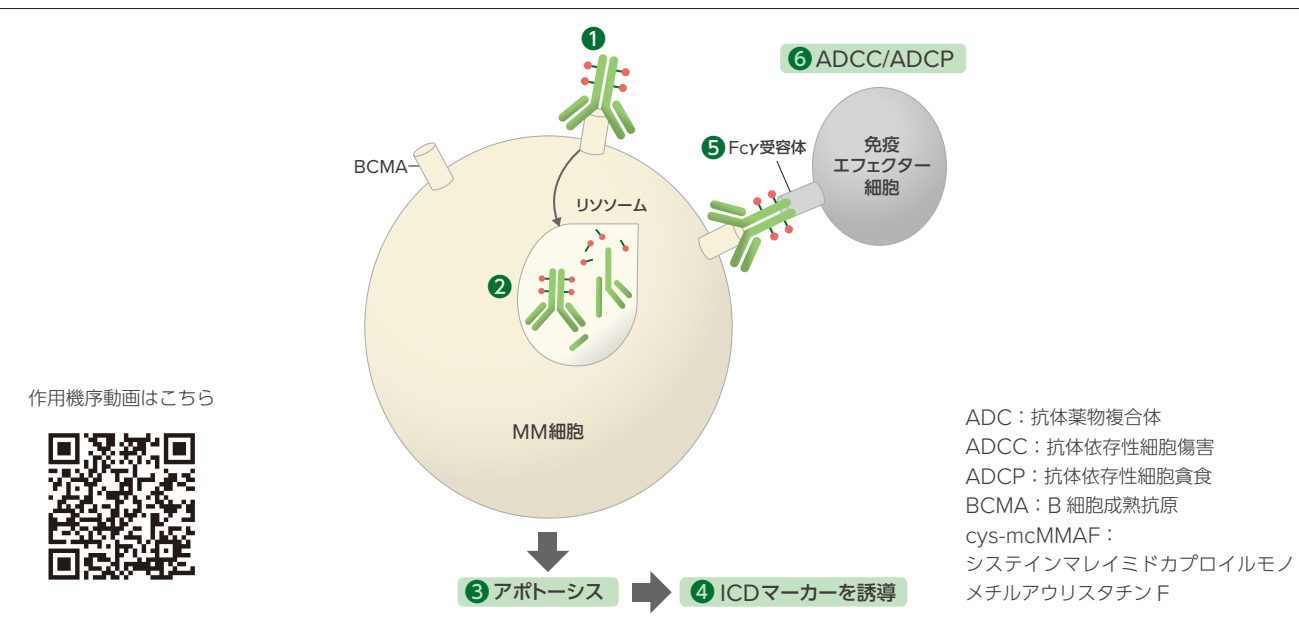
ペイロード依存性の機序

- ・本剤は、多発性骨髄腫 (MM) 細胞の表面に発現している BCMA に結合すると (①)、細胞内に取り込まれ、リソソーム内で抗体部分が蛋白質分解を受けて細胞傷害性薬物 (cys-mcMMAF) が遊離します (②)。
- ・遊離した cys-mcMMAF により微小管形成が阻害され、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示します (③)。
- ・更に、本剤によって誘発されたアポトーシス (③) は免疫原性細胞死 (ICD) マーカーの発現を誘導 (④) / 樹状細胞を活性化させます。このことから、T細胞を介した腫瘍免疫応答が本剤の抗腫瘍作用の一部に関与する可能性が示唆されます。

免疫介在性の機序

- ・本剤は、抗体の Fc 領域と免疫エフェクター細胞 [ナチュラルキラー (NK) 細胞及びマクロファージ等] 上の Fcγ 受容体との結合 (⑤) を介して抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を誘導します (⑥)。
- ・ADCC 及び ADCP 活性を高めるため、本剤の抗体部分は低フコース化されており、免疫エフェクター細胞の Fcγ 受容体への結合親和性が高まっています (⑤)。

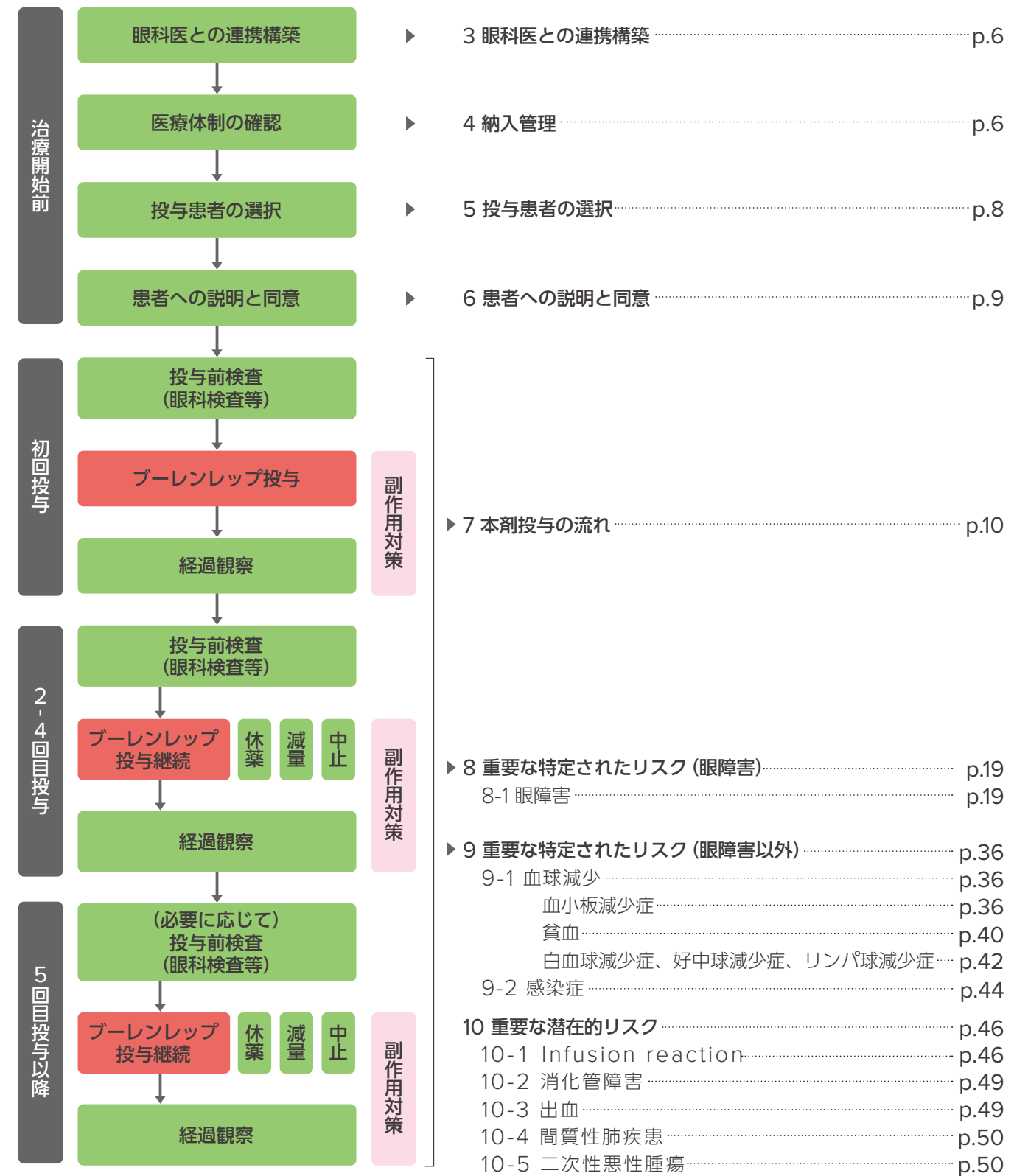
作用機序



1) 承認時評価資料：作用機序

2. 本剤による治療の流れ

- 本剤の使用に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討し、患者への説明と同意を得た上で、治療を開始してください。
- また、本剤投与前は眼科検査等を実施し、投与の可否を判断後に本剤を投与してください。本剤投与中は引き続き眼科検査等を実施するとともに、適宜副作用対策を実施してください。



3. 眼科医との連携構築

- 本剤による治療において眼障害が発現する可能性があります。一部の眼障害は視力変化を伴わずに発現することがあり、眼科検査によってのみ確認できます。
- したがって、血液内科医（処方医）が投与可否の判断及び用量変更を行うために、眼科検査結果及び眼障害に関連する副作用等の情報が眼科医から提供されるように連携いただくことが必須です（右図参照）。
- 本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施してください。眼科検査（視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む）は「本剤の初回から4回目までの各投与前」に必ず実施し、「その後の投与期間中は必要に応じて」実施することが電子添文に明記されています（10 ページ「7 本剤投与の流れ」参照）。
- 血液内科医が本剤の投与可否の判断及び用量変更を行うためには、眼科検査を本剤投与前に眼科医が実施し、その結果に基づき眼障害の有無、及び眼障害の重症度を評価し、患者が持参する「ブーレンレップ手帳」、又は所定の「眼科検査結果記入用紙」に記入して、血液内科医に速やかに共有する必要があります。

連携をサポートする資材

連携用資材		連携推進資材
ブーレンレップ手帳		眼科医向け ブーレンレップ眼障害マネジメントガイド
	オプション 眼科検査結果記入用紙 	
対象： 血液内科医、眼科医 目的： 血液内科医が、本手帳に眼科医が記入した眼科検査結果等を確認することで、本剤の投与可否や用量変更の判断を可能にすること。 使用方法： ①血液内科医が患者に本手帳を渡す。 ②患者が眼科受診時に持参する。 ③眼科検査を実施する。 ④眼科医が本手帳に眼科検査結果等を記入し、患者に返却する。 ⑤患者が血液内科受診時に持参する。 ⑥血液内科医が本手帳の内容を確認し、本剤の投与可否や用量変更について判断する。		対象： 眼科医 目的： 眼科医が、眼障害、眼科検査内容、副作用の管理、血液内科医との連携等について理解すること。 活用方法： 血液内科医が、本剤についての情報を眼科医に提供するために、本ガイドを渡す。 ブーレンレップ手帳の使用方法①-⑥は7ページ「血液内科医と眼科医の連携イメージ」の上図、眼科検査結果記入用紙の使用方法①-③は同ページの下の図と連動しています。

4. 納入管理

- 医薬品リスク管理計画書にて、眼障害が本剤の重要な特定されたリスクとされており、追加のリスク最小化活動が設定されています。
それに基づいて、本剤による治療を実施していただく医療施設に関して、以下の要件を設定しております。

安全性検討事項の眼障害に対して、初回納入の施設要件を以下の通り設定する。

- ・処方施設での眼科検査実施が不可能な場合には、眼科検査を行う連携眼科施設を設定する
- ・本剤の適正使用に係る情報提供*を受けた医師が処方することを、処方施設の代表者が同意する

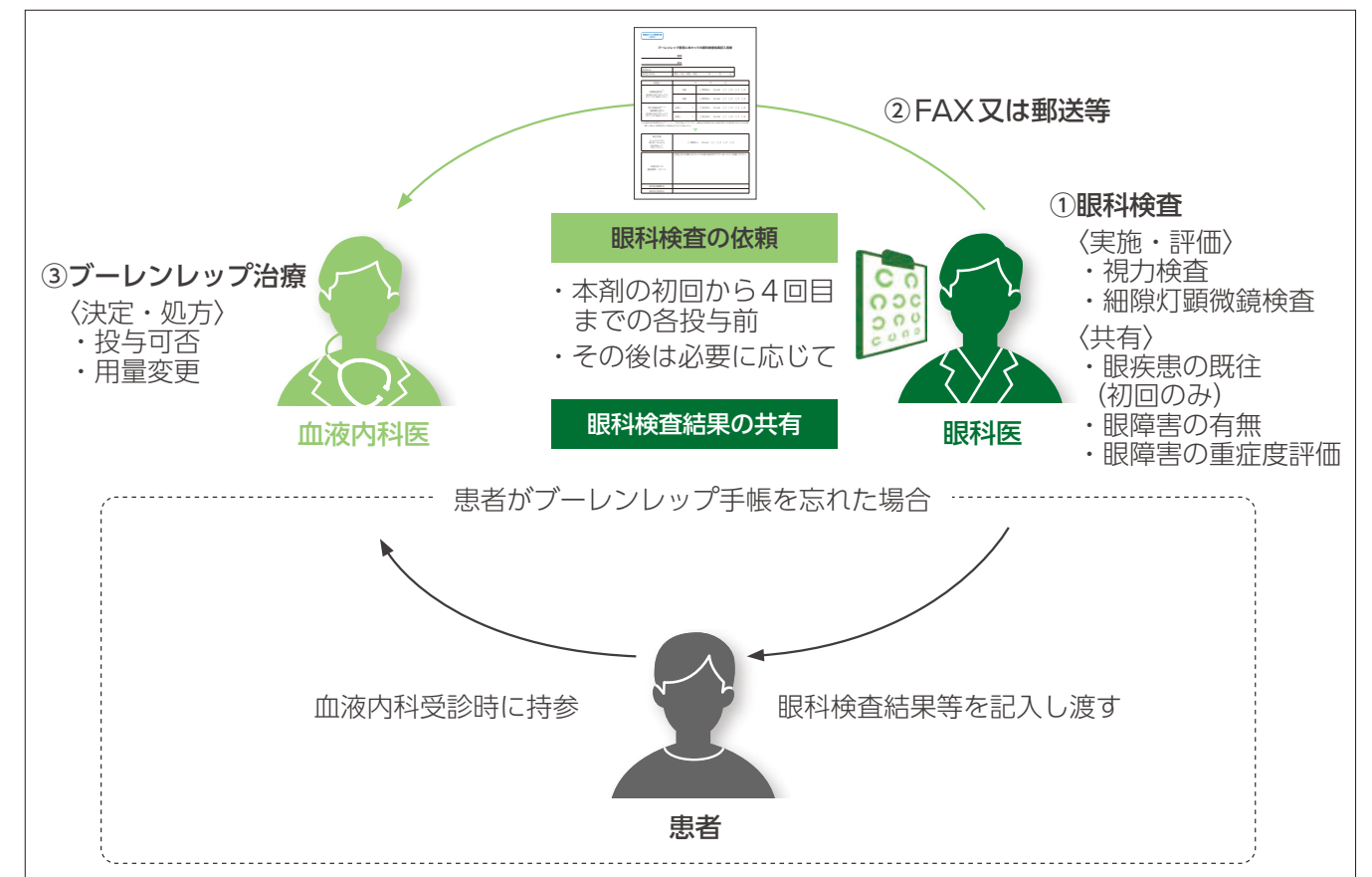
※：情報提供については、弊社 MR 又は裏表紙の「文献請求先及び問い合わせ先」へご連絡ください。

血液内科医と眼科医の連携イメージ

ブーレンレップ手帳を用いた連携



オプション 眼科検査結果記入用紙を用いた連携（又はブーレンレップ手帳を忘れた場合の連携）



ブーレンレップ治療については、10～17ページ「7 本剤投与の流れ」を参照ください。
ブーレンレップ手帳、眼科検査結果記入用紙の入手：弊社 MR 又は裏表紙の「文献請求先及び問い合わせ先」へご連絡ください。

注）院内連携においても、ブーレンレップ手帳、眼科検査結果記入用紙をご利用できます。

5. 投与患者の選択

- 本剤の使用に際しては、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。本剤による治療開始前に以下のチェックリストの内容をご確認ください。
- また、治療に際しては、本剤の最新の電子添文、臨床試験における組み入れ基準も参照してください (57ページ「主要な組み入れ基準」参照)。

【警告】(電子添文¹⁾抜粋)：以下の赤字に該当する場合、本剤を使用することはできません。

項目	確認
眼科医との連携の下で使用可能	☐ はい ☐ いいえ

【禁忌】(電子添文¹⁾抜粋)：以下の赤字に該当する場合、本剤を使用することはできません。

項目	確認
本剤の成分に対する過敏症	☐ はい ☐ いいえ

【効能又は効果】(電子添文¹⁾抜粋)：以下の赤字に該当する場合、他の治療法を検討してください。

項目	確認
再発又は難治性の多発性骨髄腫	☐ はい ☐ いいえ
少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発	☐ はい ☐ いいえ

【特定の背景を有する患者】(電子添文¹⁾抜粋)：以下の赤字に該当する場合、慎重に適用してください。

項目	確認
角膜上皮疾患 (軽度の点状角膜症を除く)	☐ はい→眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがあります。臨床試験において、当該患者は除外されました。 ☐ いいえ
感染症	☐ はい→血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。 ☐ いいえ
妊娠する可能性のある女性	☐ はい→本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 ☐ いいえ
男性	☐ はい→本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。 ☐ いいえ
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	☐ はい→治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与ください。ヒトIgGは胎盤通過性があることが知られており、本剤は胎児に移行する可能性があります。本剤は遺伝毒性及び細胞毒性を示すため、本剤を妊婦に投与した場合、胚・胎児毒性が認められる可能性があります。 ☐ いいえ
授乳婦	☐ はい→授乳しないことが望ましいです。本剤のヒト乳汁への移行性に関するデータはありませんが、ヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られており、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。 ☐ いいえ

【患者又はその家族への説明】(電子添文¹⁾抜粋)：以下の赤字に該当する場合、同意取得後に本剤の治療を開始してください。

項目	確認
治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得ている	☐ はい ☐ いいえ

1) ブーレンレップ電子添文 2025年5月作成 (第1版)

6. 患者への説明と同意

- 本剤の使用に際しては、患者又はその家族への治療説明を行い、同意を得てから投与してください。

- ・本剤の効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」です。
- 本剤の治療上の有効性と危険性、予想される副作用とその対策を十分に説明し、同意を得てください。

○ 投与方法(用法及び用量、併用薬を含めた投与スケジュール、副作用が認められた場合の用量変更等)について説明してください。
- ・本剤の投与により、眼障害が発現することがあります。
- 本剤は眼科医との連携の下で使用し、投与開始前に眼科医による診察をすること、また、本剤の初回から4回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施することを説明してください。

○ 本剤投与2回目から休薬又は減量を要する場合や、長期の休薬を要する場合があることを説明してください。

○ 眼の異常が認められた場合には、主治医に相談の上、速やかに医療機関(眼科)を受診するよう、患者を指導してください。

○ ドライアイ等の眼症状を軽減するため、本剤投与中は防腐剤を含まない人工涙液を1日4回以上投与すること、本剤の投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者を指導してください。

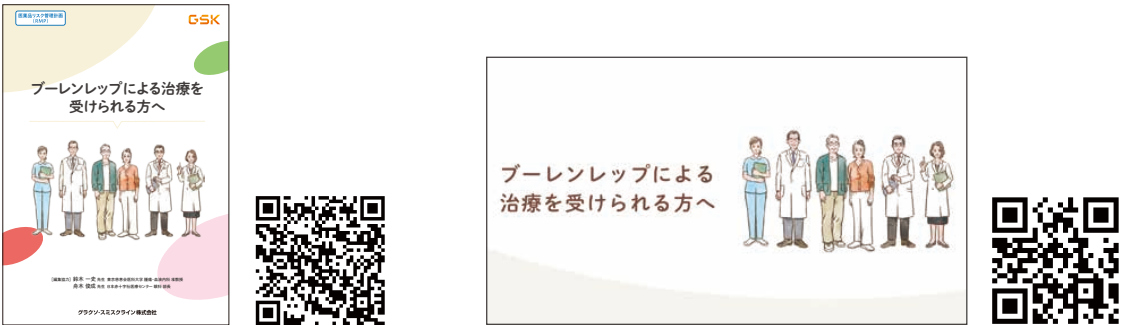
○ 本剤の投与により視力低下につながる霧視等の眼障害が高頻度に認められているため、自動車の運転や機械の操作等を行う際に注意するよう患者を指導してください。
- ・特定の背景を有する患者に対しては慎重な適用が求められます。
- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

○ 男性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。

○ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、治療上やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性について患者に十分説明してください。

○ 授乳婦に投与する場合は、授乳しない方が望ましいことを説明してください。

患者又はその家族への説明にあたっては、理解を助けるために患者向け資料がありますので、ご活用ください。



7. 本剤投与の流れ

- 本剤の電子添文に記載されているレジメンは、本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法 (BelaVd療法)、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法 (BelaPd療法) です。
- 治療開始に先立ち、本剤及び併用薬剤の最新の電子添文及び適正使用資材等を熟読・理解いただき、本剤の投与を開始してください。

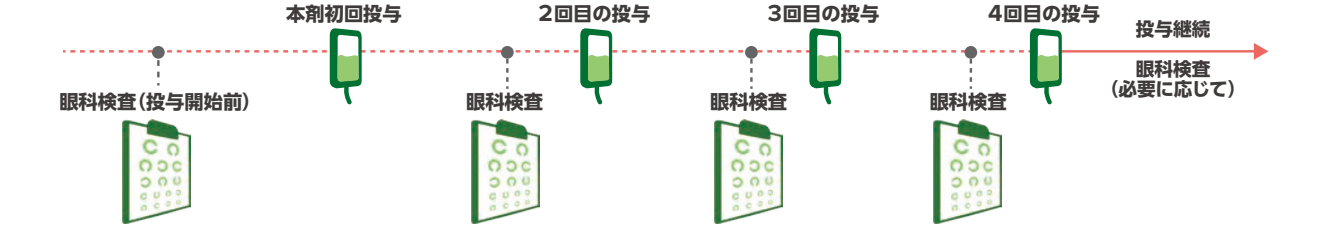
投与前検査

- ・本剤の投与では眼障害があらわれることがありますので、最新の電子添文の「重要な基本的注意」をご確認いただき、眼科検査を実施してください。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)
8.1.1 本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。本剤の初回から4回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。2回目の投与から休業又は減量を要する場合や、長期の休業を要する場合があるため、「7.用法及び用量に関連する注意」の項を参考に対処すること。

眼科検査スケジュール

- ・本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施
- ・本剤の投与開始前も含め本剤の初回から4回目までの各投与前は必ず、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施
- ・その後の投与期間中は必要に応じて眼科検査を実施して、患者の状態を十分に観察



- ・血球減少があらわれることがありますので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を実施してください。

用法及び用量

- ・最新の電子添文の「用法及び用量」をご確認ください。

6. 用法及び用量
ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え) として、2.5mg/kg を30分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え) として、初回は2.5mg/kg、2回目は1.9mg/kg を30分以上かけて4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ブーレンレップ電子添文 2025年5月作成 (第1版)

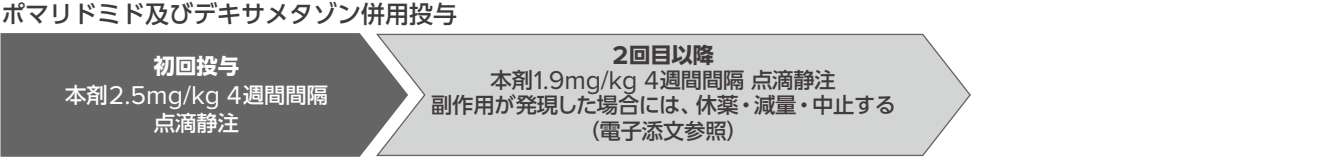
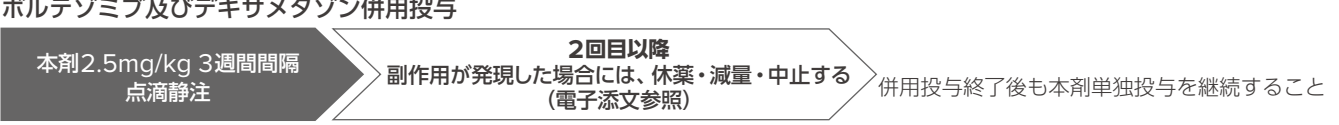
用法及び用量に関連する注意

- ・最新の電子添文の「用法及び用量に関連する注意」をご確認ください。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
7.2 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。
7.3 本剤の投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休業・減量・中止すること。

ブーレンレップ電子添文 2025年5月作成 (第1版)

注)「下表」については、電子添文7.3の表1～3、及び本適正使用ガイドの15～17ページ「本剤の休業、減量及び中止基準」を参照ください。



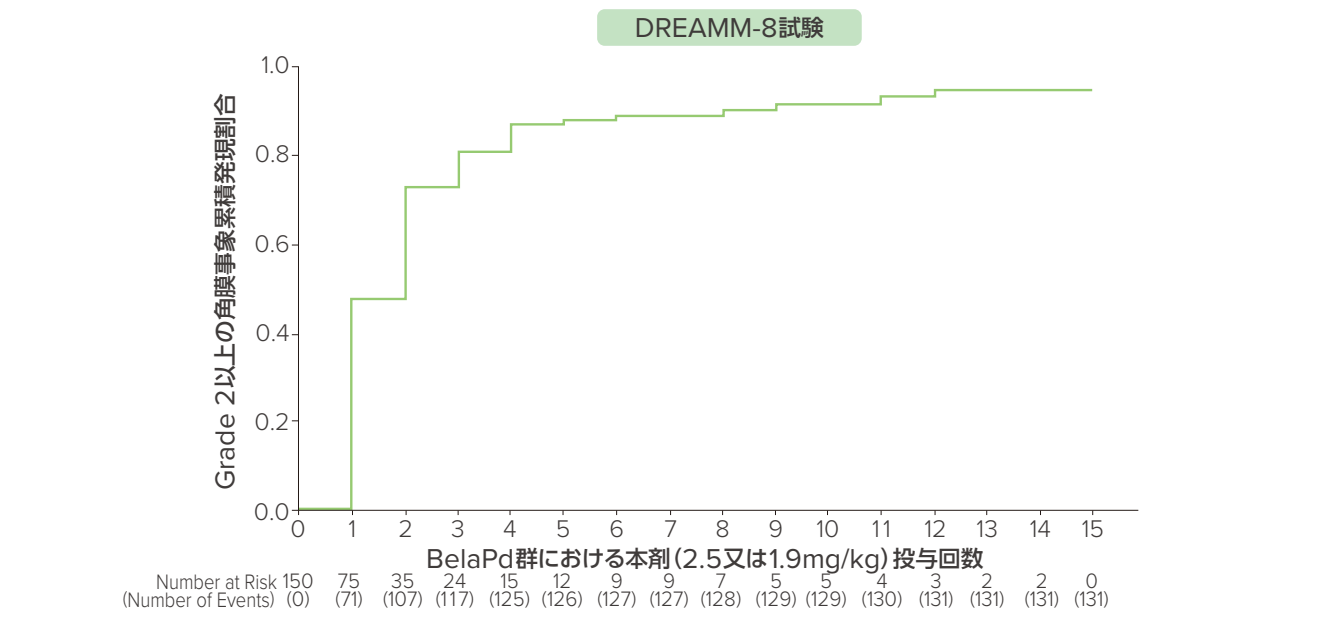
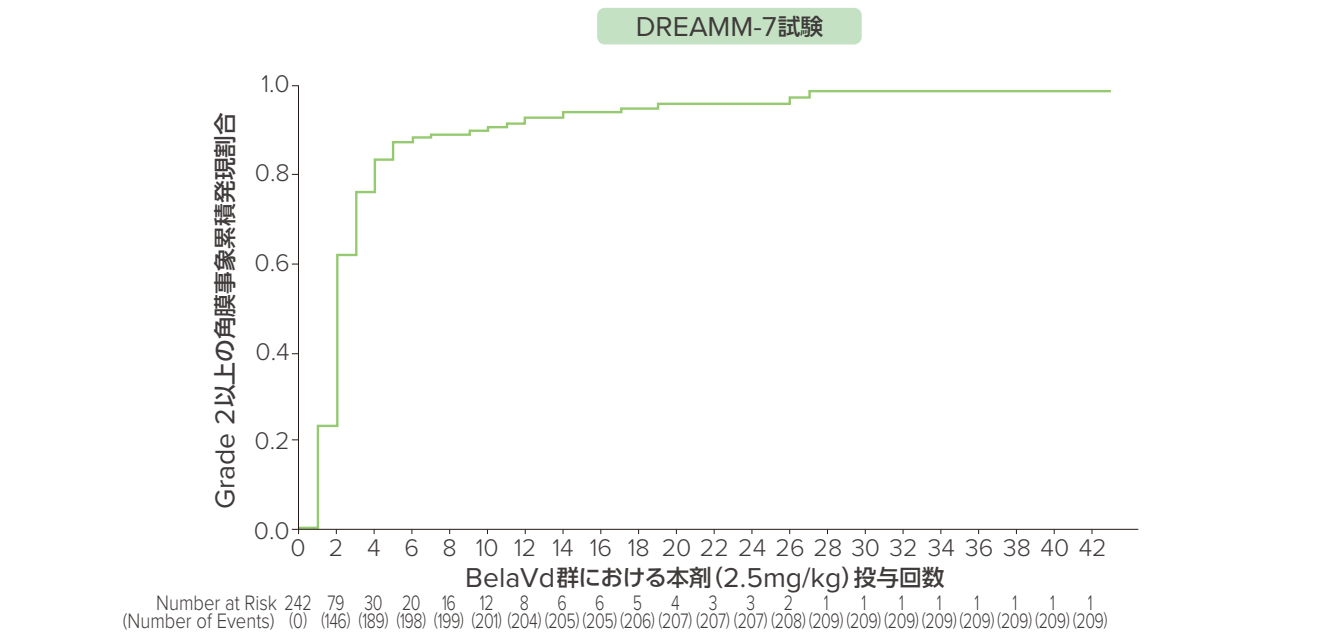
掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

2回目以降は眼障害を含む患者の状態に応じて、本剤の休業・減量の調整をお願いします (DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験におけるGrade2以上の角膜事象累積発現割合 (下図) も参照)。
併合データは事後解析にあたりますが、承認時評価資料のため掲載します。

角膜事象累積発現率

DREAMM-7試験¹⁾ 及びDREAMM-8試験²⁾ の併合データにおいて、92% (362/392例) の患者に角膜事象 (KVAスケール^{※1)} がみられ、89% (347/392例) が最初の4サイクル以内に発現しました。この結果は以下に示す本剤投与回数とGrade 2以上の角膜事象累積発現割合を示すグラフからも裏付けられます。

本剤投与回数とGrade 2以上の角膜事象累積発現割合 (KVAスケール、治験依頼者評価、安全性解析対象集団)



DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

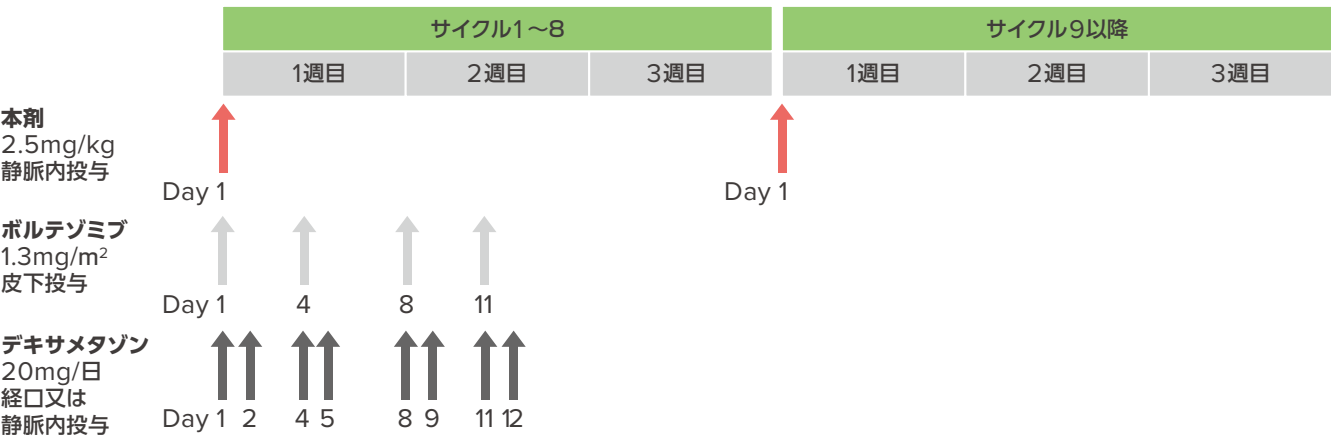
※1：KVAスケールは、角膜事象 (角膜検査所見及び最高矯正視力の変化) を評価するために開発されたGrade評価スケール (14、15ページ「KVAスケール」参照)。
なお、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験における最高矯正視力の変化はスネレン視標の視力値を用いた。

1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (207503：DREAMM-7試験)
2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (207499：DREAMM-8試験)

7. 本剤投与の流れ

<参考>臨床試験における投与スケジュール

DREAMM-7試験 (BelaVd 群)^{1, 2)}



本剤

- 全ての患者に対して眼障害を軽減するために、防腐剤を含まない人工涙液の点眼等の予防措置を講じた（56ページ「DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の試験概要」参照）。

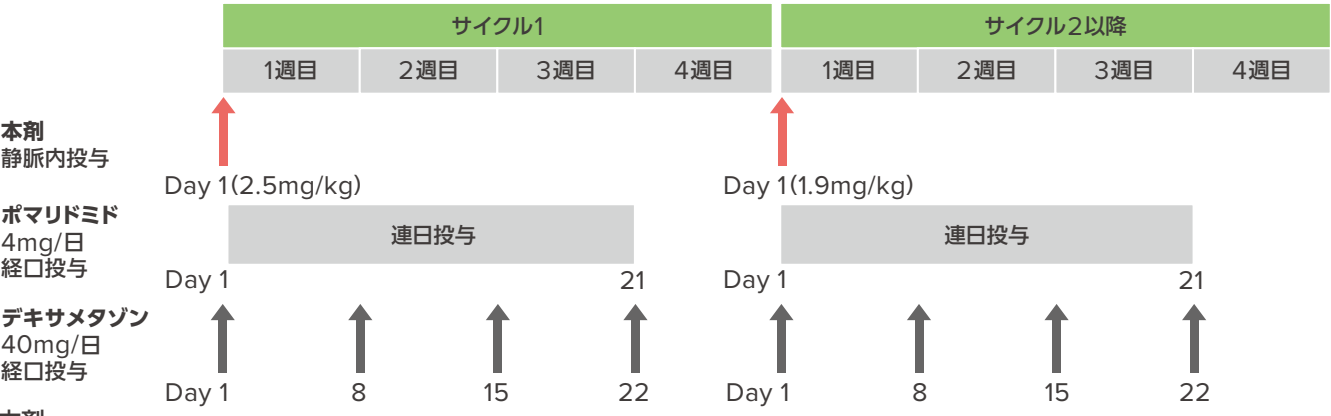
ボルテゾミブ

- ボルテゾミブは、本剤の投与終了の約1時間後に投与することとした。

デキサメタゾン

- 75歳を超える、BMIが18.5kg/m²未満、糖質コルチコイド療法に関連する許容できない副作用の既往を有する、又はデキサメタゾンの開始用量に忍容性がない場合は、治験責任医師の判断で開始用量を10mgに減量可能とした。
- ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与が本剤投与と重なる日は、本剤投与の前にデキサメタゾンを経口又は静脈内投与することとした。

DREAMM-8試験 (BelaPd 群)^{3, 4)}



本剤

- 治験責任医師により医学的に必要と判断された場合を除き、Infusion related reaction (IRR) に対する治験薬投与前の前投薬は不要とした。
- 全ての患者に対して眼障害を軽減するために、防腐剤を含まない人工涙液の点眼等の予防措置を講じた（56ページ「DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の試験概要」参照）。

デキサメタゾン

- 75歳を超える、併存疾患を有する、又はデキサメタゾンの開始用量（40mg）に忍容性がない場合、治験責任医師の判断で開始用量を半量（20mg）に減量可能とした。

1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（207503：DREAMM-7試験）
2) Hungria V, et al. N Engl J Med. 2024; 391(5): 393-407. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社のコンサルタント等であった者、同社の社員が含まれる。
3) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（207499：DREAMM-8試験）
4) Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2024; 391(5): 408-421. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社が研究助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

調製方法

本剤の調製（溶解、希釈）は無菌的に操作してください。

準備

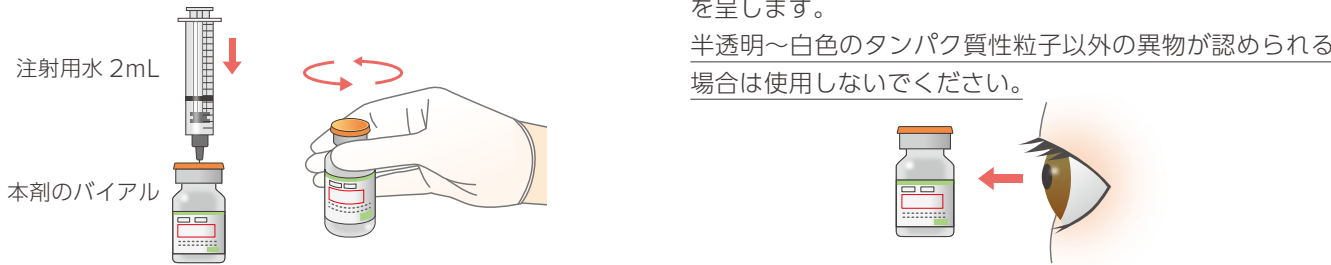
以下のものを準備します。

- 本剤のバイアル*
 - 注射用水
 - シリンジ、注射針
- ※：注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから100mgを注射するに足る量を確保するために過量（110mg）充てんされています。
注）注射用水、シリンジ、注射針は付属されていません。

溶解前に本剤のバイアルを冷蔵庫から取り出し、約10分間静置して室温に戻してください。

溶解方法

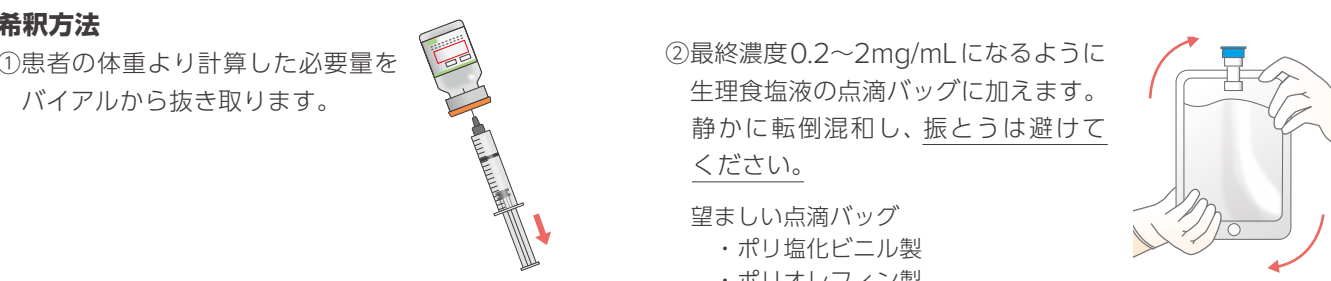
- 1バイアルに注射用水2mLを加え、静かに回転させながら混和します。振とうは避けてください。
- 溶解後に粒子や変色がないことを目視で確認してください。溶解後の液は無色～黄色、黄褐色又は褐色の澄明～乳白光を呈します。半透明～白色のタンパク質性粒子以外の異物が認められる場合は使用しないでください。



溶解後は速やかに希釈してください。
〈速やかに希釈できない場合〉
・凍結を避けて25℃以下で保存し、4時間以内に希釈してください。

希釈方法

- 患者の体重より計算した必要量をバイアルから抜き取ります。
 - 最終濃度0.2～2mg/mLになるように生理食塩液の点滴バッグに加えます。静かに転倒混和し、振とうは避けてください。
- 望ましい点滴バッグ
・ポリ塩化ビニル製
・ポリオレフィン製



希釈後は速やかに使用してください。
〈速やかに使用できない場合〉
・凍結を避けて25℃以下で保存し、6時間以内に投与を完了してください。
・2～8℃で保存する場合は、使用前に最長24時間保存できます。
〈希釈後の溶液を保存した場合〉
・20～25℃に戻した後に使用してください。
未使用の調製後溶液及び投与後の残液は適切に廃棄してください。

本剤投与時の注意

- 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与してください。
- 他の注射剤等と混合しないでください。

6. 用法及び用量

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5mg/kgを30分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は2.5mg/kg、2回目は1.9mg/kgを30分以上かけて4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ブーレンレップ電子添文 2025年5月作成（第1版）

7. 本剤投与の流れ

① 作用機序

② 本剤による治療の流れ

③ 眼科医との連携構築

④ 納入管理

⑤ 投与患者の選択

⑥ 患者への説明と同意

⑦ 本剤投与の流れ

⑧ 重要な特定されたリスク(眼障害)

⑨ 重要な特定されたリスク(眼障害以外)

⑩ 重要な潜在的リスク

Q & A

臨床試験成績

副作用による休薬・減量・中止

- ・本剤の投与により副作用が発現した場合には、電子添文の7.3に定められた基準（15～17ページ「**休薬、減量及び中止基準**」参照）を参考に、本剤を休薬・減量・中止してください。なお、個々の患者の副作用の発現状況に応じて、投与量や休薬期間が異なることがあります。
- ・角膜事象が発現した場合、本剤の用量変更を行うためには、眼科医による眼科検査に基づく重症度の評価が必要です。

①角膜事象（角膜検査所見及び最高矯正視力の変化）

- ・本剤は、角膜上皮細胞内に取り込まれ、アポトーシスを誘導することにより、点状表層角膜症や小嚢胞様沈着等の角膜症（下図参照）を引き起こす可能性があります¹⁾。
- ・本剤の初回投与から4回目までは必ず、その後は必要に応じて本剤の各投与前に眼科検査結果（角膜検査所見及び視力変化）を確認し、眼症状も踏まえて、重症度の判定及び用量を決定してください。
- ・左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定してください。
- ・視力変化がみられた場合は、本剤投与との関連性を明らかにしてください。
- ・角膜検査所見及び視力変化により本剤の減量を行った場合は、再度増量しないでください。

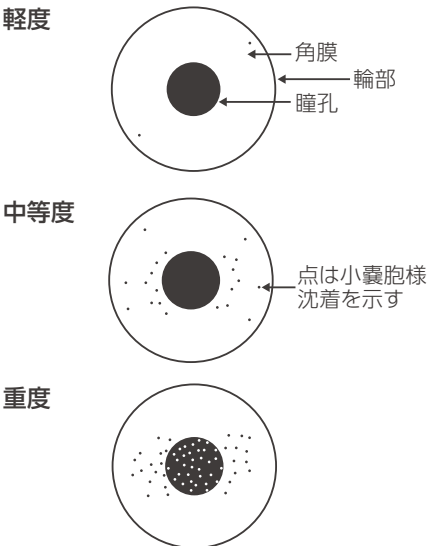
角膜検査所見及び最高矯正視力の変化^{*1}に基づく重症度（KVAスケール）

重症度 ^{*2}	角膜検査所見	視力変化（最高矯正視力の変化）
Grade 1	・軽度の点状表層角膜症 (症状の有無にかかわらずベースラインから悪化した場合)	右表：Grade 1を参照
Grade 2	・中等度の点状表層角膜症 ・斑点状小嚢胞様沈着 ・周辺部上皮下混濁 ・新たな周辺部角膜実質混濁	右表：Grade 2を参照
Grade 3	・重度の点状表層角膜症 ・びまん性小嚢胞様沈着（角膜中心部を含む） ・中心部の上皮下混濁 ・新たな中心部実質混濁	右表：Grade 3を参照
Grade 4	・角膜上皮欠損	右表：Grade 4を参照

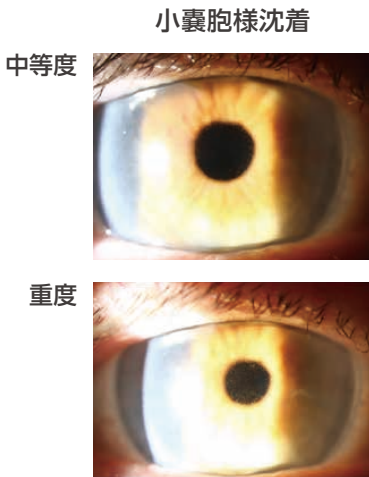
※1：左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。

※2：角膜検査所見及び視力変化以外の副作用は、GradeはCTCAE ver. 5.0に準じる。

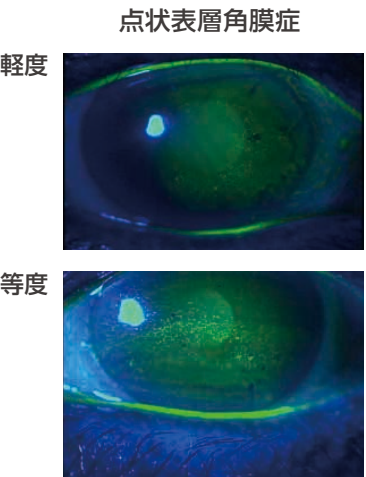
小嚢胞様沈着のイメージ図²⁾



細隙灯顕微鏡画像



画像提供：Flaum眼研究所
(ニューヨーク州ローチェスター)



画像提供：
東京慈恵会医科大学附属 柏病院

1) Farooq AV, et al. Ophthalmol Ther. 2020; 9(4): 889-911. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社が助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。
2) Lonial S, et al. Blood Cancer J. 2021; 11(5): 103. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社が助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。

眼障害による最高矯正視力の変化の重症度（KVAスケール）

ベースラインの最高矯正視力	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1.5	1.2	0.8～1.0	0.1～0.7	0.1未満
1.2	1.0	0.6～0.9	0.1～0.5	0.1未満
1.0	0.8～0.9	0.5～0.7	0.1～0.4	0.1未満
0.9	0.6～0.8	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1未満
0.8	0.6～0.7	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1未満
0.7	0.5～0.6	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1未満
0.6	0.5	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1未満
0.5	0.4	0.3	0.1～0.2	0.1未満
0.4	0.3	0.2	0.1	0.1未満
0.3	－	0.2	0.1	0.1未満
0.2	－	0.1	－	0.1未満

角膜検査所見及び視力変化に対する本剤の休薬、減量及び中止基準

	処置	
重症度	BelaVd療法	BelaPd療法
Grade 1	投与継続 2.5mg/kg、3週間間隔投与	投与継続 初回：2.5mg/kg、4週間間隔投与 2回目以降：1.9mg/kg、4週間間隔投与
Grade 2	角膜検査所見及び最高矯正視力の両方が Grade 1以下に回復するまで休薬 回復↓ 1段階減量し投与再開^{*1} ・BelaVd療法：1.9mg/kg、3週間間隔投与 ・BelaPd療法：1.9mg/kg、8週間間隔投与	
Grade 3		
Grade 4	中止を考慮 投与を継続する場合^{*2} 角膜検査所見及び最高矯正視力の両方が Grade 1以下に回復するまで休薬 回復↓ 1段階減量し投与再開可能 1.9mg/kg、3週間間隔投与 投与を継続する場合^{*2} 角膜検査所見及び最高矯正視力の両方が Grade 1以下に回復するまで休薬 回復↓ 2段階減量し投与再開可能 1.4mg/kg、8週間間隔投与 適切な処置を行った後、回復せず症状が悪化する場合は、中止	

※1：BelaPd療法について、2回目の投与前に副作用が発現した場合には、2回目以降は1.9mg/kgを4週間間隔で投与する。

※2：継続の必要性は、患者の状態を踏まえ、慎重に判断すること。また、継続後の眼科管理を適切に実施すること。

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

① 作用機序

② 本剤による治療の流れ

③ 眼科医との連携構築

④ 納入管理

⑤ 投与患者の選択

⑥ 患者への説明と同意

⑦ 本剤投与の流れ

⑧ 重要な特定されたリスク(眼障害)

⑨ 重要な特定されたリスク(眼障害以外)

⑩ 重要な潜在的リスク

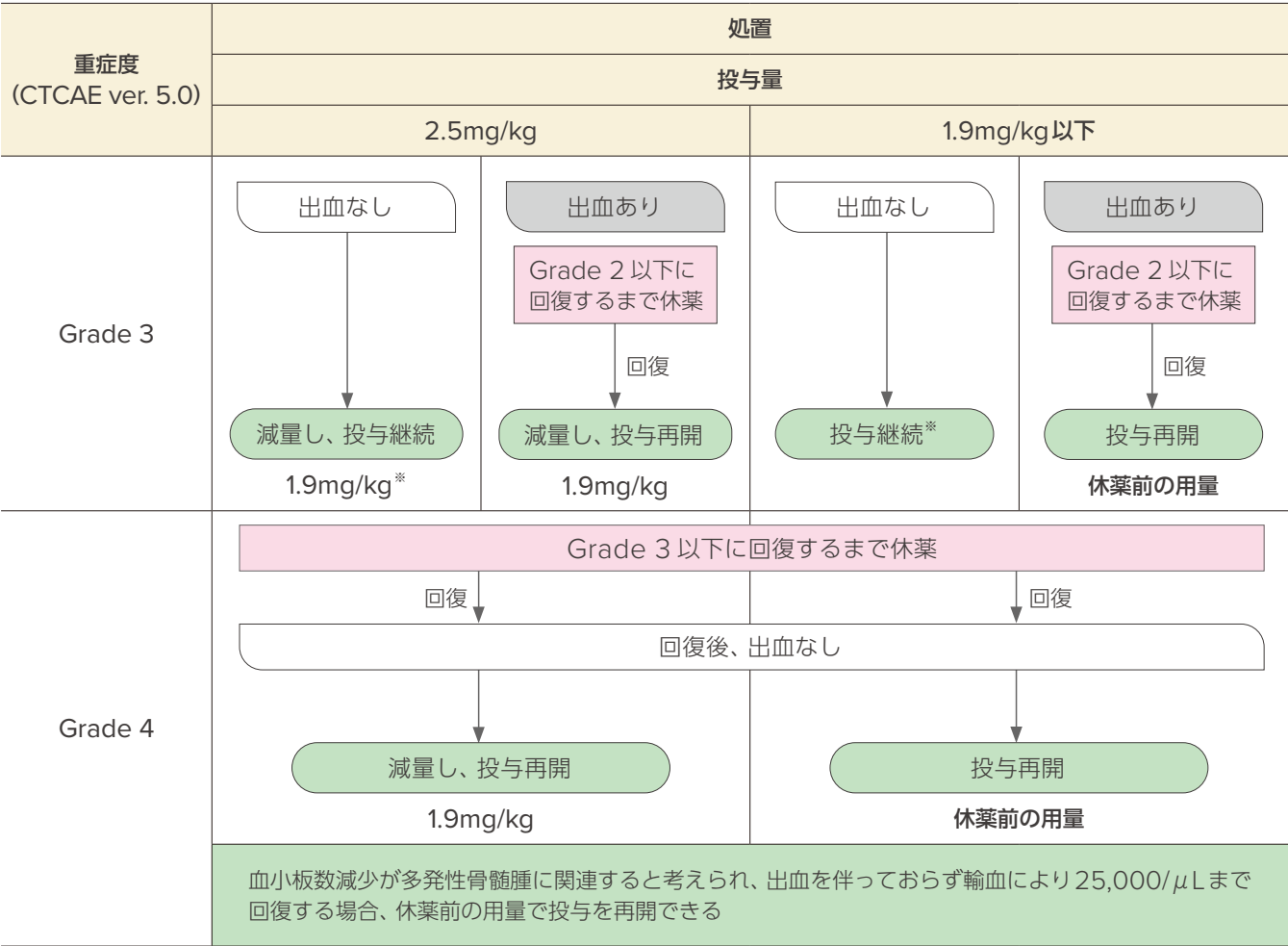
Q & A

臨床試験成績

7. 本剤投与の流れ

②血小板減少症

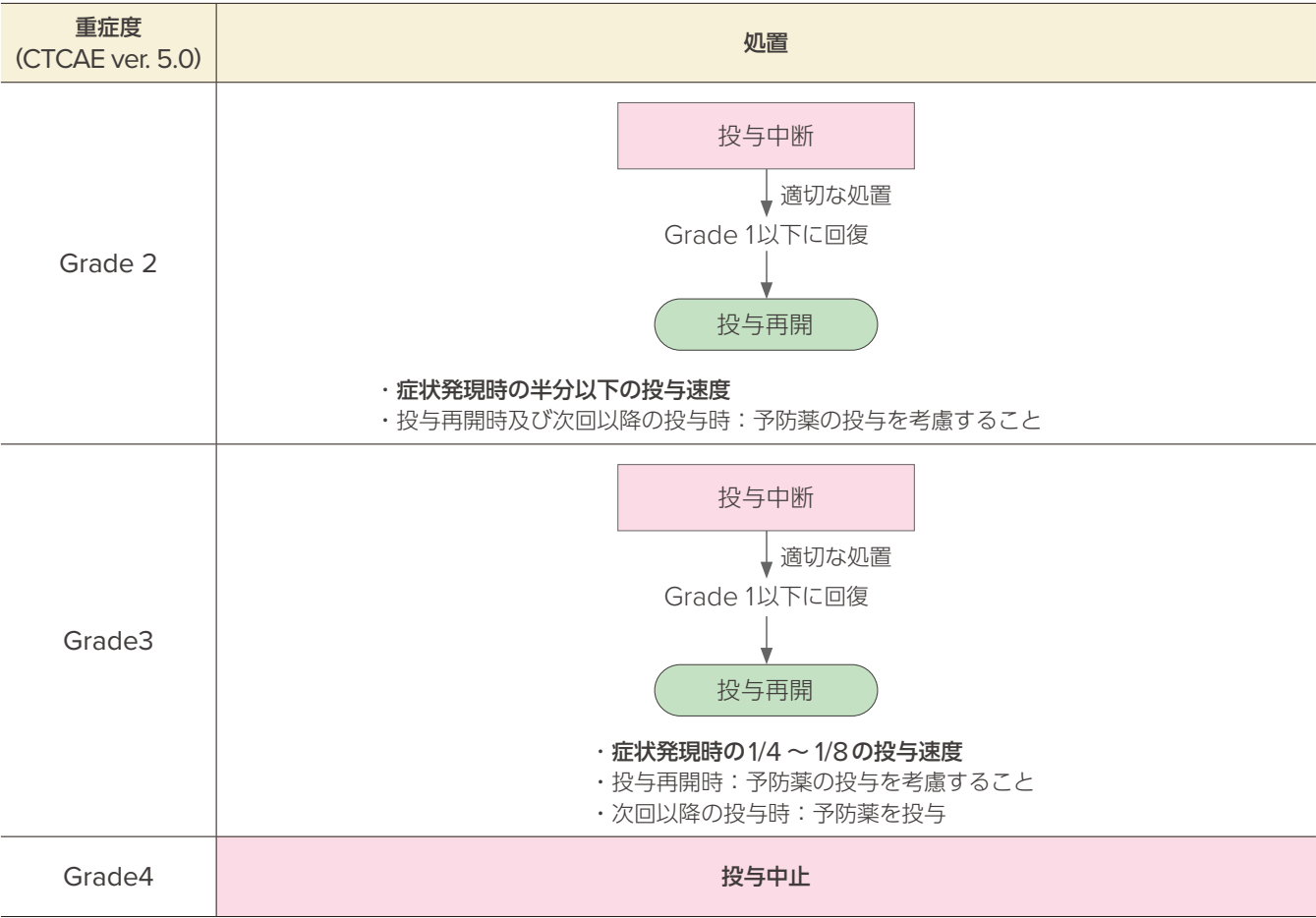
血小板数減少に対する本剤の休薬、減量及び中止基準



※：BelaVd療法については、血小板数減少がGrade 2以下に回復した場合、通常投与量に戻すことができる。

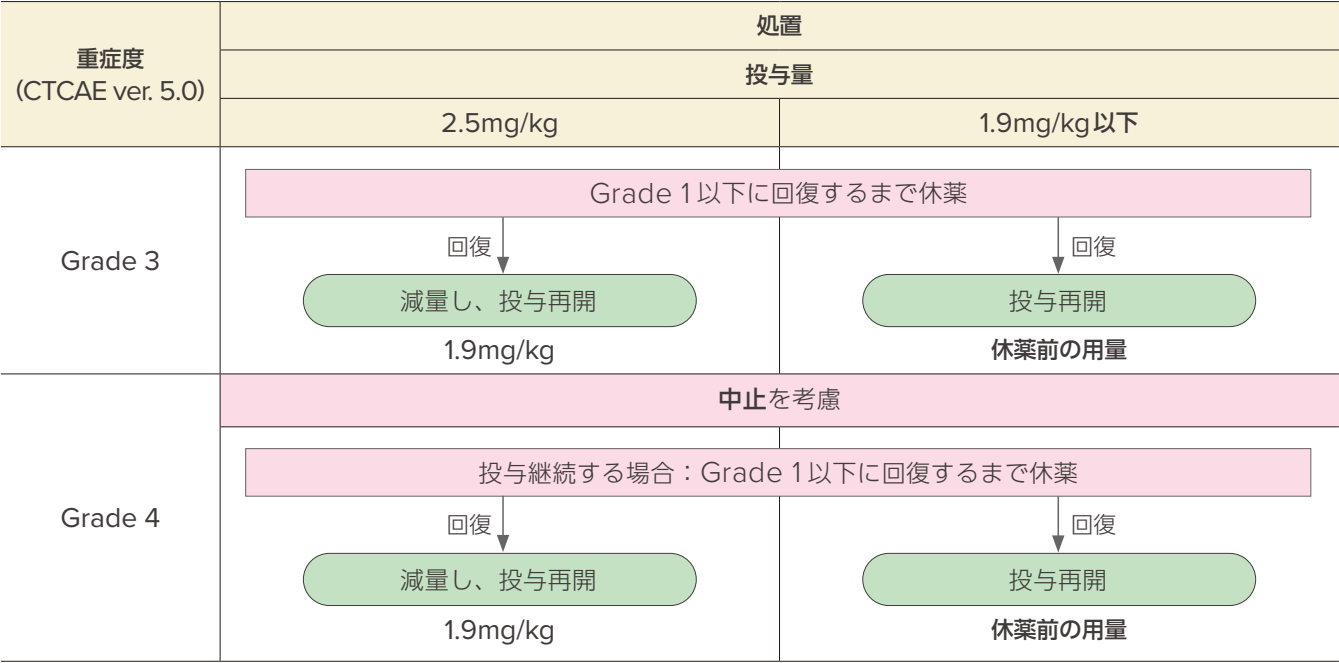
③Infusion reaction

Infusion reactionに対する本剤の休薬、減量及び中止基準



④その他の副作用

その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準



掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

8. 重要な特定されたリスク（眼障害）

8-1 眼障害

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において眼障害の発現が認められました。
- 眼障害はMMAFをペイロードとするADCのクラスエフェクトとして報告されています^{1, 2)}。
また、本剤を含む複数のMMAF含有ADCの臨床試験では、角膜検査所見として角膜症等の角膜上皮の変化が認められています¹⁾。
- 点状表層角膜症や角膜上皮小嚢胞等の角膜上皮の変化は、軽度では症状を伴わないこともありますが、中等度以上では視力低下や症状が発現することがあり、これらの視力変化が日常生活動作に影響を及ぼす可能性があります。また、角膜上皮欠損が生じた場合には、感染又は炎症を伴う角膜潰瘍を起こすことがあります。
- 本剤は眼科医との緊密な連携の下で使用し、投与開始前に眼科医による診察を実施してください。また、本剤の投与開始前も含め本剤の初回から4回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施し、眼科医による評価と管理を行ってください（6 ページ「3 眼科医との連携構築」、10 ページ「7 本剤投与の流れ」参照）。
- 本剤の投与により眼障害が発現する可能性があることを、患者又はその家族へ十分に説明してください（9 ページ「6 患者への説明と同意」参照）。
- 眼障害が発現した場合は、対処法を参考に、本剤を減量・休薬・中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行ってください（22 ページ「対処法」参照）。
- 特に、角膜潰瘍（感染性角膜炎及び潰瘍性角膜炎を含む）が疑われる眼症状があらわれたときは、速やかに眼科を受診させ適切な処置を行ってください。

眼に関する安全性評価

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の眼に関する安全性評価では、患者報告に基づく眼の有害事象を注目すべき有害事象として評価するだけでなく、試験期間中に眼科検査による角膜事象（角膜検査所見及び最高矯正視力の変化）を規定し、その結果に基づく評価も行いました。

眼の有害事象

- ・患者からの報告に基づいて収集され、治験責任医師によりCTCAE ver. 5.0に基づきGrade評価
- ・MedDRAの標準検索式「角膜障害」に含まれる基本語に加えて、「視力の変化」に該当する基本語をGSK社内レビューで特定して定義

角膜事象（角膜検査所見及び最高矯正視力の変化）

- ・眼科検査として細隙灯顕微鏡検査及び最高矯正視力の評価を全患者に対して定期的に実施
- ・両試験では、本剤投与群の各サイクルで眼科検査を実施
- ・角膜検査所見及び最高矯正視力の変化を併せてKVAスケールを用いてGrade判定し、角膜事象として評価（14、15 ページ「KVAスケール」参照）。

角膜検査所見

- ・細隙灯顕微鏡検査に基づき以下の所見の有無及び重症度を評価
 - ・点状表層角膜症
 - ・小嚢胞様沈着
 - ・上皮下混濁
 - ・活動性実質混濁
 - ・角膜上皮欠損

最高矯正視力

- ・本剤投与を受けた全患者を対象に、スネレン視標[※]を用いて最高矯正視力及びその変化を評価

※：International Council of Ophthalmology (ICO) 標準視力測定検査表に基づく分数視力を指す。
スネレン視標の視力値は、以下の各小数視力値に相当する；20/25：0.8、20/50：0.4、20/200：0.1

1) Eaton JS, et al. J Ocul Pharmacol Ther. 2015; 31(10): 589-604.

2) Masters JC, et al. Invest New Drugs. 2018; 36(1): 121-135.

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

ブーレンレップによる眼障害

ブーレンレップによる眼障害の機序

- ・本剤による眼障害の機序は不明ですが、ADCのオフターゲット毒性に起因する可能性があります¹⁾。
- ・本剤は、角膜上皮細胞内に取り込まれ、アポトーシスを誘導することにより、点状表層角膜症や小嚢胞様沈着等の角膜症を引き起こす可能性があります¹⁾。
- ・角膜上皮のアポトーシス細胞が視軸の方へ移動することで、視力の変化、ドライアイや霧視等の症状があらわれると考えられます¹⁾。

角膜上皮細胞の再生機能

- ・一般的に、角膜上皮細胞はターンオーバーするため、自己修復・再生する機能を有しているとされています^{1,2)}。

ブーレンレップ投与中は、眼障害の発現に注意し、異常が認められた場合は、減量・休薬・中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を依頼してください (22 ページ「対処法」参照)。

主な症状

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で認められた眼に関する主な症状は、下表のとおりです。

主な眼の有害事象とその症状

霧視 / 視力低下*	眼が霞んで見える / 眼が見えにくくなる
羞明 しゅうめい	普通の明るさでもまぶしく感じ、眼を開けているのが辛い
眼痛	ゴロゴロする異物感、刺すような痛み等の目の表面の痛み
眼の異物感	目がゴロゴロする
眼刺激	眼の灼熱感、眼の刺激感

眼の有害事象でみられる主な疾患とその症状

ドライアイ	・さまざまな要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある ・眼精疲労、結膜充血、異物感、眼痛等の症状がある
角膜炎	・角膜の炎症で、感染性や非感染性しゅうめいの原因によるものがある ・眼痛、異物感、流涙、羞明等の症状がある
角膜潰瘍 (感染性角膜炎及び潰瘍性角膜炎)	・炎症を伴う角膜上皮欠損及び角膜実質の壊死を特徴とする ・結膜充血、眼痛、異物感、羞明しゅうめい、流涙等の症状がある

主な角膜検査所見とその症状

点状表層角膜症	角膜上皮 (角膜の最表層) に点状に生じる多発性の上皮欠損で、異物感や充血等を伴う
小嚢胞様沈着	角膜上皮内に小嚢胞が沈着している状態
上皮下混濁	角膜が白く濁ったようになり、目のかすみを感じるようになり、視力が低下し、充血、異物感を伴うことがある
角膜実質混濁	同上
角膜上皮欠損 (角膜びらん)	角膜上皮全層が欠損している状態、眼の充血や疼痛等を伴う

※：視力低下は眼科検査所見に基づく

角膜検査所見については 14 ページ「7 本剤投与の流れ」も参照ください。

1) Farooq AV, et al. Ophthalmol Ther. 2020; 9 (4): 889-911. 利益相反：本試験にかかわる費用は GSK が負担した。著者には、同社が助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。
2) Nuzzi A, et al. Int J Mol Sci. 2022; 23(21): 13114.

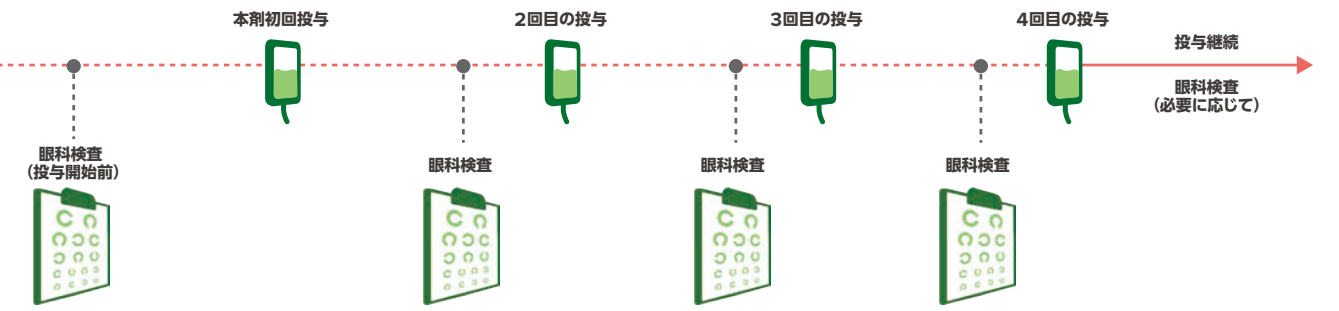
管理方法

- ・以下の点を、患者又は家族に説明、指導してください。

- 本剤は眼科医との連携の下で使用し、投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、本剤の初回から 4 回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施すること
- 本剤投与 2 回目から休薬又は減量を要する場合や、長期の休薬を要する場合があること
- 眼の異常が認められた場合には、主治医に相談の上、速やかに医療機関 (眼科) を受診すること
- ドライアイ等の眼症状を軽減するため、本剤投与中は防腐剤を含まない人工涙液を 1 日 4 回以上投与すること
- 本剤の投与中はコンタクトレンズの装着を避けること
- 本剤の投与により視力低下につながる霧視等の眼障害が高頻度に認められているため、自動車の運転や機械の操作等を行う際に注意すること

眼科検査スケジュール

- ・本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施
- ・本剤の投与開始前も含め本剤の初回から 4 回目までの各投与前は必ず、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施
- ・その後の投与期間中は必要に応じて、眼科検査を実施して、患者の状態を十分に観察



<参考>臨床試験における眼科検査

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験 (共通)

- ・スクリーニング又はベースライン時の眼科医による眼科検査が初回投与日の 28 日以内に実施されていれば、サイクル 1 の Day 1 に眼科検査を再度行う必要はない。
- ・投与期間中の眼科検査は、本剤投与前 5 日以内とするが、可能な限り本剤の投与に近い時点に評価の予定を立てることを最大限努力する。
- ・本剤 6 回目投与時の検査までに、問題となる眼科検査所見や眼症状、視力変化がなければ、眼科検査の頻度を 3 ヶ月毎に減らしてもよい。その後、視力変化やその他の眼症状が発現した場合は、眼科医による患者評価をただちに行う。
- ・本剤 6 回目投与時の検査において眼科検査所見が持続していた場合や眼症状又は視力変化の新たな発現が認められた場合は、これらの所見が回復 (Grade 1 又はベースライン) するまで少なくとも 1 サイクル毎に、又は眼科医が臨床的に必要と判断した場合はより高頻度に詳細な眼科検査を実施する。
- ・治療終了時に治験薬と因果関係のある眼障害が発現していた患者に対しては、少なくとも 3 ヶ月毎の眼科医によるフォローアップ検査を最長 12 ヶ月間又はそれらの事象の回復 (Grade 1 又はベースラインへの回復のいずれか早い方の時点) まで継続する。

DREAMM-7 試験

- ・投与期間中の眼科検査は、本剤 6 回目投与時まで 3 週毎に投与前に実施する。

DREAMM-8 試験

- ・投与期間中の眼科検査は、本剤 6 回目投与時まで 4 週毎に投与前に実施する。

8. 重要な特定されたリスク（眼障害）

对廸法

- ・角膜検査所見は視力変化を伴わないことがあります。視力変化の有無にかかわらず、角膜検査所見（点状表層角膜症、小嚢胞様沈着等の角膜症）がみられた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準（下表）を参考に必要な処置を行ってください（14 ページ「7 本剤投与の流れ」参照）。
- ・特に、角膜潰瘍（感染性角膜炎及び潰瘍性角膜炎を含む）が疑われる眼症状があらわれたときは、速やかに眼科を受診させ適切な処置を行ってください。

角膜検査所見及び視力変化に対する本剤の休薬、減量及び中止基準

重症度	BelaVd療法	処置	BelaPd療法
Grade 1	投与継続 2.5mg/kg、3週間間隔投与		投与継続 初回：2.5mg/kg、4週間間隔投与 2回目以降：1.9mg/kg、4週間間隔投与
Grade 2	角膜検査所見及び最高矯正視力の両方が Grade 1 以下に回復するまで休薬		
Grade 3	回復 1段階減量し投与再開^{*1} • BelaVd療法：1.9mg/kg、3週間間隔投与 • BelaPd療法：1.9mg/kg、8週間間隔投与		
Grade 4	中止を考慮 投与を継続する場合^{*2} 角膜検査所見及び最高矯正視力の両方が Grade 1 以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 1段階減量し投与再開可能 1.9mg/kg、3週間間隔投与 投与を継続する場合^{*2} 角膜検査所見及び最高矯正視力の両方が Grade 1 以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 2段階減量し投与再開可能 1.4mg/kg、8週間間隔投与		
	適切な処置を行った後、回復せず症状が悪化する場合は、 中止		

※1：BelaPd療法について、2回目の投与前に副作用が発現した場合には、2回目以降は1.9mg/kgを4週間間隔で投与する。

※2：継続の必要性は、患者の状態を踏まえ、慎重に判断すること。また、継続後の眼科管理を適切に実施すること。

その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準

重症度 (CTCAE ver.5.0)	処置 投与量	
	2.5mg/kg	1.9mg/kg 以下
Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 減量し、投与再開 1.9mg/kg	Grade 1 以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 投与再開 休薬前の用量
Grade 4	中止を考慮	
	投与継続する場合：Grade 1 以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 減量し、投与再開 1.9mg/kg	投与継続する場合：Grade 1 以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 投与再開 休薬前の用量

- ・厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアル(角膜混濁)¹⁾を適宜ご参照ください。
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp061122-1.html、
アクセス年月：2025年4月)

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 角膜混濁 平成23年3月(令和元年9月改定)

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

眼障害の発現状況

- ・DREMM-7試験では、全Gradeの眼障害が196例(81.0%)、Grade 3以上が92例(38.0%)、DREMM-8試験では、全Gradeの眼障害が136例(90.7%)、Grade 3以上が73例(48.7%)で認められました。
- ・主な眼障害(全Grade)は、DREMM-7試験では霧視160例(66.1%)、ドライアイ123例(50.8%)、羞明^{しゆうめい}114例(47.1%)等、DREMM-8試験では霧視119例(79.3%)、ドライアイ91例(60.7%)、眼の異物感91例(60.7%)等でした。

眼障害の発現状況（各試験のいずれかの治療群で10%以上、安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	BelaVd 群 (n=242)		BelaPd 群 (n=150)	
眼障害 / 基本語	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象、n (%)	196 (81.0)	92 (38.0)	136 (90.7)	73 (48.7)
霧視	160 (66.1)	53 (21.9)	119 (79.3)	26 (17.3)
ドライアイ	123 (50.8)	17 (7.0)	91 (60.7)	12 (8.0)
羞明 ^{しゅうめい}	114 (47.1)	5 (2.1)	66 (44.0)	5 (3.3)
眼刺激	103 (42.6)	12 (5.0)	75 (50.0)	6 (4.0)
眼の異物感	106 (43.8)	8 (3.3)	91 (60.7)	9 (6.0)
眼痛	77 (31.8)	2 (0.8)	49 (32.7)	3 (2.0)
白内障	49 (20.2)	17 (7.0)	40 (26.7)	9 (6.0)
視力障害	26 (10.7)	13 (5.4)	23 (15.3)	15 (10.0)
視力低下	14 (5.8)	4 (1.7)	34 (22.7)	20 (13.3)
点状角膜炎	2 (0.8)	1 (0.4)	34 (22.7)	9 (6.0)
角膜上皮小嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	34 (22.7)	12 (8.0)

DREAMM-7試験 (MedDRA ver.26.0)、DREAMM-8試験 (MedDRA ver.26.1) のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

注) 本表では、器官別大分類の「眼障害」に加え、注目すべき眼の有害事象として基本語の172個の事象(19ページ「眼に関する安全性評価」を参照)を集計したデータを示しています。

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

- 角膜事象の発現状況
- ・角膜検査所見 (全Grade、KVAスケール) は、DREAMM-7試験で208例 (86%) で認められ、そのうち130例 (54%) はGrade 3、45例 (19%) はGrade 4でした。
 - ・DREAMM-8試験では130例 (87%) で認められ、そのうち84例 (56%) はGrade 3、9例 (6%) はGrade 4でした。
 - ・最高矯正視力の変化 (全Grade、KVAスケール) は、DREAMM-7試験で216例 (89%) で認められ、そのうち125例 (52%) はGrade 3、13例 (5%) はGrade 4でした。
 - ・DREAMM-8試験では137例 (91%) で認められ、そのうち86例 (57%) はGrade 3、4例 (3%) はGrade 4でした。

角膜検査所見 (KVAスケール) の概要 (治験依頼者評価、安全性解析対象集団)

	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
角膜検査所見	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
全Grade、n (%)	208 (86)	130 (87)
Grade 1	10/242 (4)	10/150 (7)
Grade 2	23/242 (10)	27/150 (18)
Grade 3	130/242 (54)	84/150 (56)
Grade 4	45/242 (19)	9/150 (6)

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

最高矯正視力の変化 (KVAスケール) の概要 (治験依頼者評価、安全性解析対象集団)

	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
最高矯正視力の変化	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
全Grade、n (%)	216 (89)	137 (91)
Grade 1	22/242 (9)	13/150 (9)
Grade 2	56/242 (23)	34/150 (23)
Grade 3	125/242 (52)	86/150 (57)
Grade 4	13/242 (5)	4/150 (3)

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

KVAスケールについては14、15ページ「KVAスケール」も参照ください。

- 角膜事象の発現までの期間、発現期間、転帰
- Grade 2以上の角膜検査所見の概要は以下のとおりでした。
- ・初回発現までの期間 (中央値) は、DREAMM-7試験で44.0日 (IQR：40.0-88.0)、DREAMM-8試験で46.5日 (IQR：28.0-84.5) でした。
 - ・初回発現から回復までの期間 (中央値) は、DREAMM-7試験で95.5日 (IQR：60.0-234.0)、DREAMM-8試験で92.0日 (IQR：55.5-169.5) でした。

- Grade 2以上の最高矯正視力の変化の概要は以下のとおりでした。
- ・初回発現までの期間 (中央値) は、DREAMM-7試験で52.5日 (IQR：42.0-81.0)、DREAMM-8試験で58.5日 (IQR：52.5-113.0) でした。
 - ・初回発現から回復までの期間 (中央値) は、DREAMM-7試験で51.0日 (IQR：22.0-99.0)、DREAMM-8試験で57.0日 (IQR：29.0-87.0) でした。

- ベースライン時の視力が正常であった患者における両眼の最高矯正視力の変化 (20/50*以下への低下) の概要は以下のとおりでした。
- ・DREAMM-7試験で82例 (34%)、DREAMM-8試験で51例 (34%) で認められました。
 - ・初回発現までの期間 (中央値) は、DREAMM-7試験で73.5日 (IQR：43.0-169.0)、DREAMM-8試験で112.0日 (IQR：57.0-250.0) でした。
 - ・初回発現から回復までの期間 (中央値) は、DREAMM-7試験で22.0日 (IQR：21.5-35.0)、DREAMM-8試験で29.0日 (IQR：28.0-56.0) でした。

※：スネレン視標の視力値 (20/50) は小数視力値 (0.4) に相当する。
IQR (interquartile range)：四分位範囲

Grade 2以上の角膜検査所見の発現までの期間、発現期間、転帰 (KVAスケール、治験依頼者評価、安全性解析対象集団)

	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
初回発現までの期間 (日)		
n	198	120
中央値 (範囲)	44.0 (15-967)	46.5 (18-672)
初回発現から回復までの期間 (日) ^{※1}		
n	172	108
中央値 (範囲)	95.5 (8-802)	92.0 (15-746)
発現回数		
1回、n (%)	63/198 (32)	37/120 (31)
2回、n (%)	33/198 (17)	18/120 (15)
3回以上、n (%)	102/198 (52)	65/120 (54)

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

※1：角膜検査所見 (KVAスケール、Grade 2以上) の発現から回復 (Grade 1以下) までの期間
KVAスケールについては14、15ページ「KVAスケール」も参照ください。

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

Grade 2以上の角膜検査所見の発現までの期間、発現期間、転帰 (KVAスケール、治験依頼者評価、安全性解析対象集団) (続き)

	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
治療終了時点で発現中、又は 治療終了後に発現した角膜検査所見の転帰、n ^{※2}	154	89
回復、n (%)	67 (44)	34 (38)
未回復、追跡中、n (%)	64 (42)	40 (45)
未回復、追跡終了、n (%)	23 (15)	15 (17)
治療終了後の発現から回復までの期間 (日)		
n	67	34
中央値 (範囲)	121.0 (8-802)	101.0 (28-393)
最後に発現した角膜検査所見の転帰、n	198	120
回復、n (%)	108 (55)	63 (53)
未回復、治療継続中、n (%)	51 (26)	33 (28)
未回復、追跡中、n (%)	16 (8)	8 (7)
未回復、追跡終了、n (%)	23 (12)	16 (13)
最終投与から最後の眼科検査日までの期間 (日)		
n	23	16
中央値 (範囲)	19.0 (－ 372-165)	44.0 (－ 1-167)
最後の発現から回復までの期間 (日)		
n	108	63
中央値 (範囲)	90.5 (8-802)	66.0 (24-746)
試験治療中止例における最後に発現した角膜検査所見の 転帰、n	119	66
回復、n (%)	80 (67)	42 (64)
未回復、追跡中、n (%)	16 (13)	8 (12)
未回復、死亡、n (%)	15 (13)	12 (18)
未回復、治療中止、n (%)	7 (6)	4 (6)
未回復、追跡不能 ^{※3} 、n (%)	1 (<1)	0

※2：治療終了は、最後の試験治療投与日＋20日 (DREAMM-7試験)、＋27日 (DREAMM-8試験) と定義
※3：全生存期間の追跡調査中であったが、更なる評価に協力が得られなかった患者を指す。

注1) 治験依頼者評価でのKVAスケールの事象には、初版の治験実施計画書で登録された患者も含む。
注2) 治験依頼者評価によるKVA Gradeは利用可能なすべてのデータを含む。治験依頼者評価によるKVA Gradeの算出は、プログラミング アルゴリズムを用いた医学的評価に基づく。
注3) 初回発現までの期間の開始日は、試験治療のいずれかの薬剤の投与開始日

KVAスケールについては14、15ページ「KVAスケール」も参照ください。

Grade 2以上の最高矯正視力の変化の発現までの期間、発現期間、転帰 (KVAスケール、治験依頼者評価、安全性解析対象集団)

	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
初回発現までの期間 (日)		
n	194	124
中央値 (範囲)	52.5 (16-627)	58.5 (21-704)
初回発現から回復までの期間 (日) ^{※1}		
n	173	109
中央値 (範囲)	51.0 (4-481)	57.0 (8-548)
発現回数、n (%)		
1 回	47/194 (24)	33/124 (27)
2 回	29/194 (15)	27/124 (22)
3 回以上	118/194 (61)	64/124 (52)
治療終了時点で発現中、又は 治療終了後に発現した最高矯正視力の変化の転帰、n ^{※2}	120	81
回復、n (%)	57 (48)	33 (41)
未回復、追跡中、n (%)	41 (34)	28 (35)
未回復、追跡終了、n (%)	22 (18)	20 (25)
治療終了後の発現から回復までの期間 (日)		
n	57	33
中央値 (範囲)	57.0 (4-366)	60.0 (26-527)
最後に発現した最高矯正視力の変化の転帰、n	194	124
回復、n (%)	123 (63)	73 (59)
未回復、治療継続中、n (%)	24 (12)	22 (18)
未回復、追跡中、n (%)	22 (11)	9 (7)
未回復、追跡終了、n (%)	25 (13)	20 (16)
最終投与から最後の眼科検査日までの期間 (日)		
n	25	20
中央値 (範囲)	42.0 (－7-336)	28.0 (－1-398)
最後の発現から回復までの期間 (日)		
n	123	73
中央値 (範囲)	54.0 (10-617)	53.0 (6-527)
試験治療中止例における最後に発現した最高矯正視力の 変化の転帰、n	116	70
回復、n (%)	69 (59)	41 (59)
未回復、追跡中、n (%)	22 (19)	9 (13)
未回復、死亡、n (%)	13 (11)	14 (20)
未回復、治療中止、n (%)	12 (10)	6 (9)
未回復、追跡不能 ^{※3} 、n (%)	0	0

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義
※1：最高矯正視力の変化 (KVAスケール、Grade 2以上) の発現から回復 (Grade 1以下) までの期間
※2：治療終了は、最後の試験治療投与日＋20日 (DREAMM-7試験)、＋27日 (DREAMM-8試験) と定義
※3：全生存期間の追跡調査中であったが、更なる評価に協力が得られなかった患者を指す。

注1) 治験依頼者評価でのKVAスケールの事象には、初版の治験実施計画書で登録された患者も含む。
注2) 治験依頼者評価によるKVA Gradeは利用可能なすべてのデータを含む。治験依頼者評価によるKVA Gradeの算出は、プログラミングアルゴリズムを用いた医学的評価に基づく。
注3) 初回発現までの期間の開始日は、試験治療のいずれかの薬剤の投与開始日

KVAスケールについては14、15ページ「KVAスケール」も参照ください。

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

本剤投与中は、患者毎の忍容性に基づき、適宜減量又は休薬することで、眼障害を管理しながら治療することが重要です。眼障害の管理方法や対処法（21、22 ページ）、電子添文 7.3 の項を参考に、本剤の適切な休薬、減量、中止のご検討をお願いします。

以下の事後解析結果については、当局により重要な副作用に関連する情報と判断されたため紹介します。

7.3 表2 副作用に対する休薬、減量及び中止基準 (抜粋)	
Grade 4： 角膜検査所見 角膜上皮欠損	投与中止を考慮する。
最高矯正視力の変化 表3のGrade 4を参照	投与を継続する場合 ^{注5)} には、角膜検査所見及び最高矯正視力の両方がGrade 1以下に回復するまで休薬する。 ・ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合には、回復後、1段階減量し投与を再開できる。 ・ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与の場合には、回復後、2段階減量し投与を再開できる。
	適切な処置を行った後、回復せず症状が悪化する場合は、投与を中止する。

「表3」については、電子添文7.3の表3をご参照ください。ブーレンレップ電子添文 2025年5月作成 (第1版)

注5) 継続の必要性は、患者の状態を踏まえ、慎重に判断すること。また、継続後の眼科管理を適切に実施すること。

Grade 4の角膜事象回復後における本剤投与再開後の角膜事象の概要

Grade 4 (KVAスケール) の角膜事象が発現し、Grade 1以下 (KVAスケール) に回復後に、本剤投与を再開した患者の状況は以下のとおりでした。

・本剤投与再開後のGrade 2以上 (KVAスケール) の角膜事象発現例は、DREAMM-7試験で29/31 (94%)、DREAMM-8試験で8/8例 (100%) でした。

	Grade 4の角膜事象を発現した患者の概要 (KVAスケール、治験責任医師評価、安全性解析対象集団、事後解析)	
	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
角膜事象 (Grade 4)、n (%)	44 (18) ^{*1}	11 (7) ^{*1}
角膜事象又は眼の有害事象による 本剤投与中止、n (%)	3/44 (7)	0
回復後 (Grade 1以下) の本剤投与再開、 n (%)	31/44 (70)	8/11 (73)
本剤投与再開後の角膜事象 ^{*2} (Grade 2以上)、n (%)	29/31 (94)	8/8 (100)
Grade 2	6/29	4/8
Grade 3	11/29	3/8
Grade 4	12/29	1/8

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

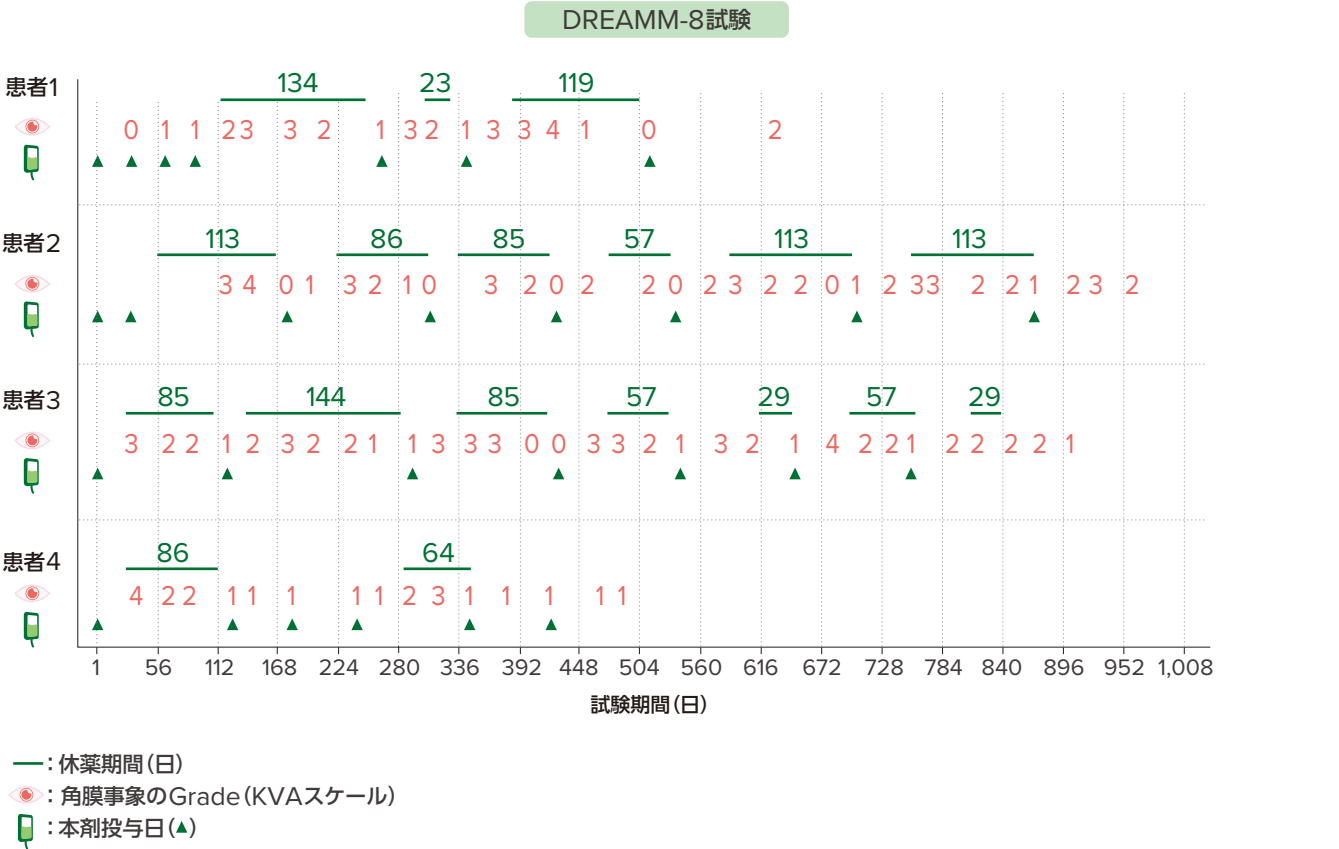
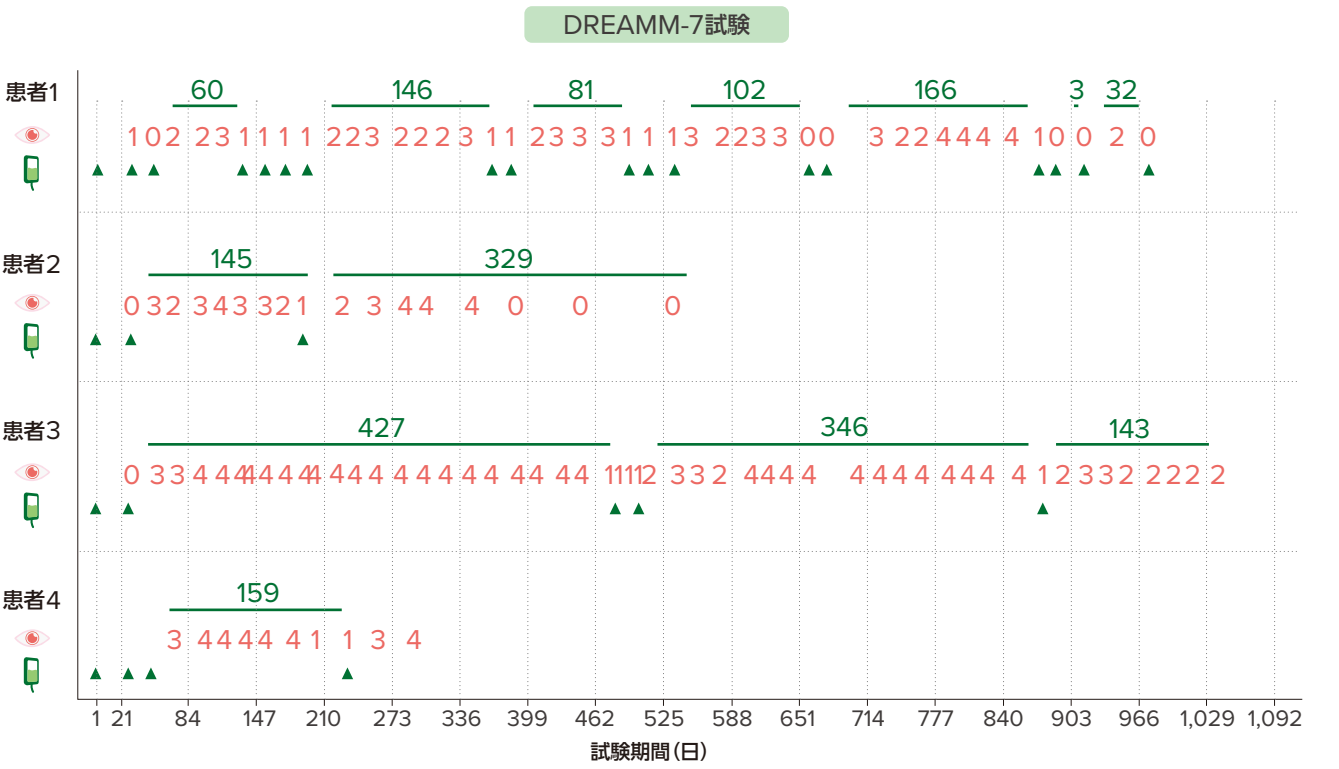
データカットオフ (DREAMM-7試験：2023年10月2日、DREAMM-8試験：2024年1月29日) の時点では両試験とも継続中であった。

※ 1：「角膜事象又は眼の有害事象による本剤投与中止」及び「回復後 (Grade 1以下) の本剤投与再開」のいずれにも該当しない患者には、休薬中、又は角膜事象以外の理由による中止例が含まれる。

※ 2：本剤投与再開後の角膜事象における最高Gradeを表の下欄に提示

KVAスケールについては14、15 ページ「KVAスケール」も参照ください。

Grade 4の角膜事象がGrade 1以下に回復し本剤投与を再開した主な患者の状況



—：休薬期間(日)
👁️：角膜事象のGrade (KVAスケール)
📅：本剤投与日(▲)

注1) DREAMM-7試験：本剤の投与間隔、又は本剤の最終投与日から死亡日、中止の決定日、中止日、骨髄腫に対する新たな治療開始日、又は患者からの最終連絡日までの期間が24日超の場合を休薬とし、休薬開始日は投与予定日とする。

DREAMM-8試験：休薬は治験責任医師による報告とし、休薬期間は、最初の休薬日 (投与予定であったが投与されなかった日) から休薬後の再投与日までの期間とする。休薬後の再投与が無い場合は休薬期間は算出されない。同じ受診日に複数のKVA評価を行った場合、重症度が最も高い所見に基づき重症度を判定し、重症度が同じであれば最も早い日付の重症度を示す。

注2) Grade 4の角膜事象が回復後、本剤を投与再開した患者 (DREAMM-7試験で31例、DREAMM-8試験で8例) のうち、本剤の電子添文7.3の休薬基準 (左右の角膜検査所見及び最高矯正視力の両方がGrade 1以下に回復するまで休薬し、回復後に投与を再開) に合致している患者のみを抜粋

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

眼障害による用量変更

忍容性に基づき、個別に用量変更を行った結果、本剤の治療継続につながり、眼障害による中止は以下のとおりでした。

- 眼の有害事象による中止は、DREAMM-7 試験で 8 例、DREAMM-8 試験で 6 例に認められました。
- 角膜事象 (KVA スケール) による中止は、DREAMM-7 試験で 14 例、DREAMM-8 試験で 12 例に認められました。
- 眼の有害事象又は角膜事象 (KVA スケール) による中止は、DREAMM-7 試験で 22 例、DREAMM-8 試験で 14 例に認められました。

治験薬の中止 / 用量変更に至った眼の有害事象又は角膜事象 (安全性解析対象集団)

	DREAMM-7 試験	DREAMM-8 試験
	BelaVd 群 (n=242)	BelaPd 群 (n=150)
眼の有害事象による用量変更、n (%)	129 (53)	95 (63)
中止	8 (3)	6 (4)
減量	50 (21)	7 (5)*
休薬	116 (48)	93 (62)
角膜事象 (KVA スケール) による用量変更、n (%)	—	118 (79)
中止	14 (6)	12 (8)
減量	65 (27)	86 (57)*
休薬	179 (74)	113 (75)
眼の有害事象又は角膜事象 (KVA スケール) による用量変更、n (%)	200 (83)	126 (84)
中止	22 (9)	14 (9)
減量	106 (44)	88 (59)*
休薬	189 (78)	124 (83)

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を 1 回以上投与された全ての患者と定義

※：初版の治験実施計画書では、本剤の減量は推奨されていなかった。治験実施計画書改訂 1 以降、角膜事象 (KVA スケール、Grade 2 以上) からの回復後に減量が許容された。

注 1) 角膜検査所見に関連する事象 (角膜上皮小嚢胞、角膜混濁、点状角膜炎、角膜症等) の発現率は、治験実施計画書改訂 1 以降に眼障害報告ガイドラインが変更されたため、これらの実際の発現を反映していない可能性がある。

注 2) 用量変更には、休薬、減量、中止のみが含まれ、試験治療レジメンのうち 1 剤以上が変更された場合に用量変更とみなされる。

KVA スケールについては 14、15 ページ「KVA スケール」も参照ください。

6. 用法及び用量

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え) として、2.5mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

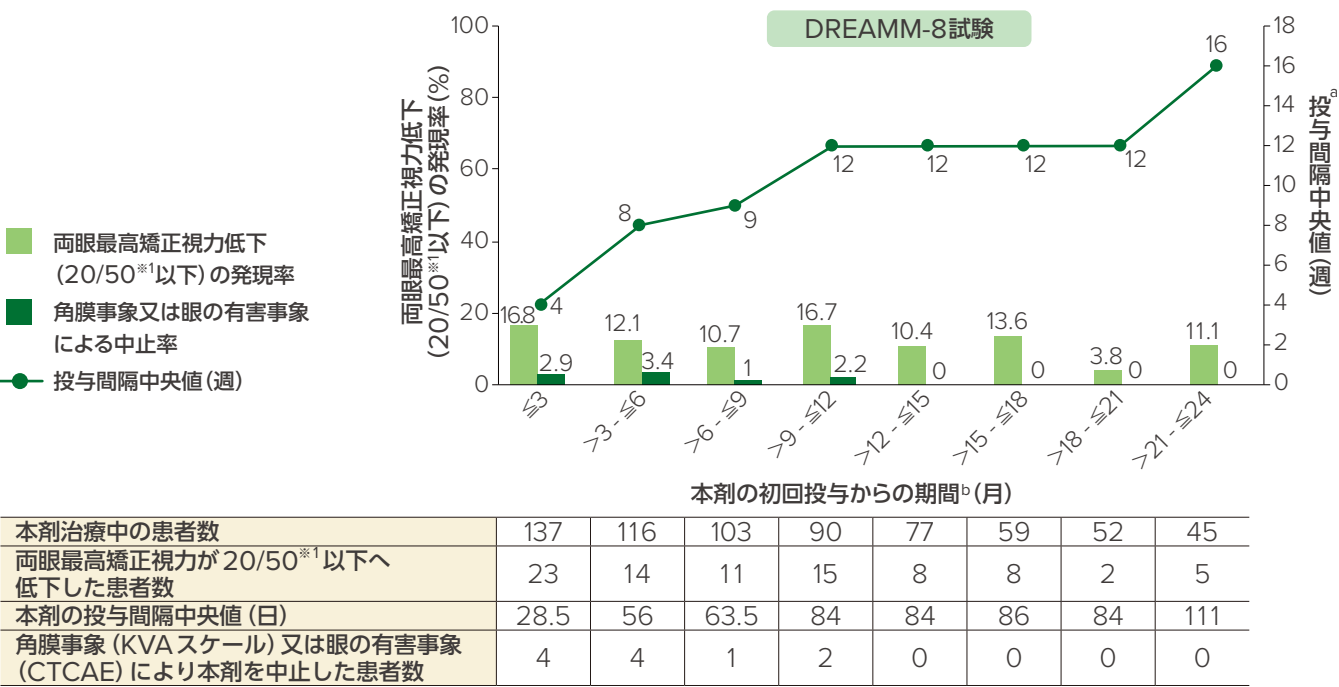
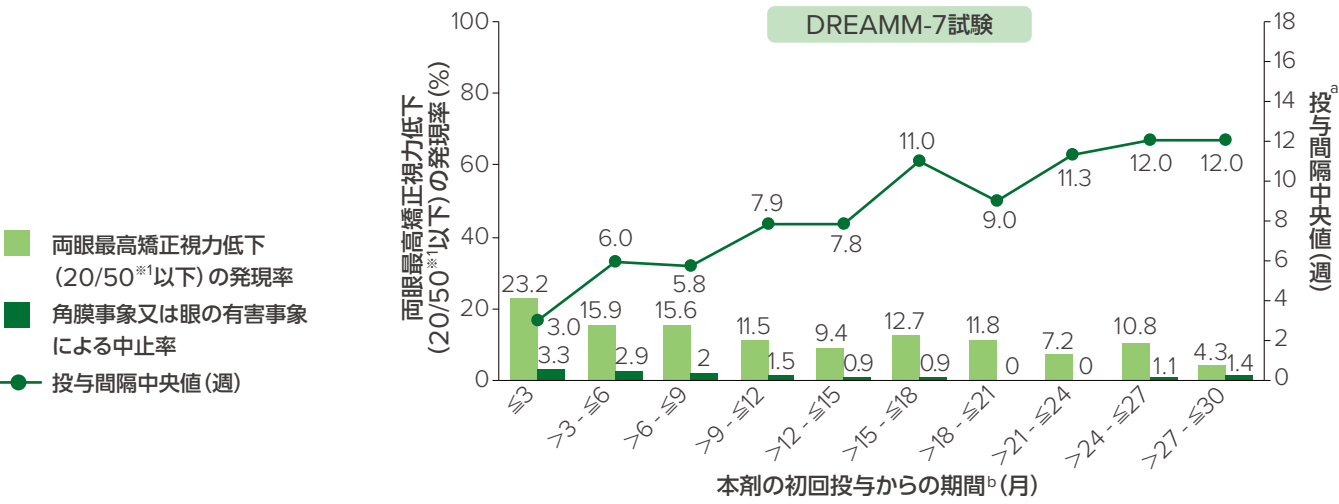
ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え) として、初回は 2.5mg/kg、2 回目は 1.9mg/kg を 30 分以上かけて 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤投与中は、患者毎の忍容性に基づき、適宜減量又は休薬することで、眼障害を管理しながら治療することが重要です。眼障害の管理方法や対処法 (21、22 ページ)、電子添文 7.3 の項を参考に、本剤の適切な休薬、減量、中止のご検討をお願いします。

以下の事後解析結果については、承認申請時の照会事項の回答として当局に提出し了承された重要な副作用に関連する情報であるため紹介します。

本剤の投与間隔と眼障害の発現状況

ベースラインの片眼又は両眼最高矯正視力が 20/25^{*1} 以上であった患者^{*2}を対象とした事後解析
[両眼最高矯正視力低下 (20/50^{*1} 以下) の発現率、本剤の投与間隔中央値^{*3} 及び中止率]



※ 1：スネレン視標の視力値 (20/25) は小数視力値 (0.8)、スネレン視標の視力値 (20/50) は小数視力値 (0.4) に相当する。

※ 2：DREAMM-7 試験の BelaVd 療法 211 例、DREAMM-8 試験の BelaPd 療法 137 例

※ 3：眼の有害事象を含む全ての有害事象に起因する投与期間延長

a：各患者の各期間における投与間隔の平均日数の中央値を週に変換

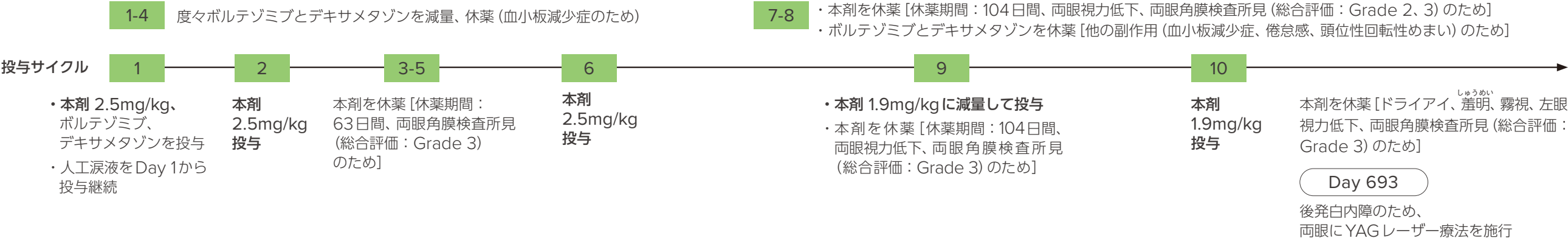
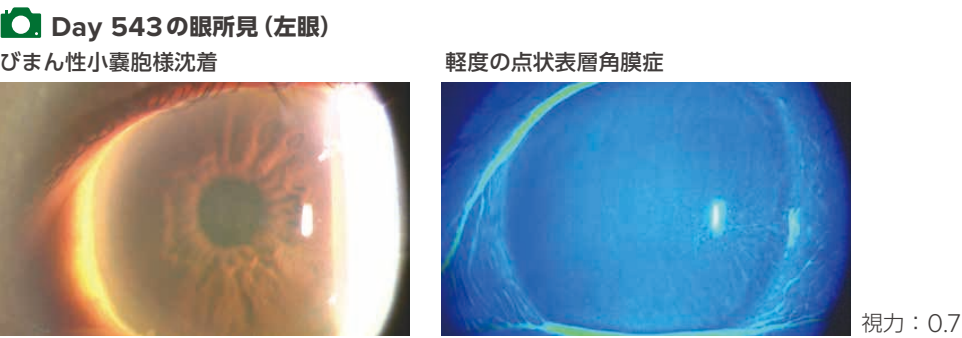
b：DREAMM-7 試験では 30 ヶ月まで、DREAMM-8 試験では 24 ヶ月までを表示 (表示期間以降は投与例数が限定されるため)

注) 本事後解析では、本剤治療期間のみが考慮された。

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

症例概要：①視力変化を伴わない角膜検査所見異常の症例 (DREAMM-7 試験)

[年齢・性別] 76 歳・女性
[既往歴] ボーエン病、白内障 (手術歴あり)、その他眼の病歴なし
[基礎疾患] 良性発作性頭位性めまい、難聴、不眠症、腰部脊柱管狭窄症、便秘症
[レジメン] BelaVd 療法
[症例経過 (概要)] 本剤は 15.9 ヶ月にわたって 5 回投与、ボルテゾミブとデキサメタゾン は 5.1 ヶ月にわたってそれぞれ 8 サイクル投与されました。



角膜検査所見異常の経過 (概要)

サイクル			1	2	3	6	7	9	—	10	—	—
本剤投与前の眼科検査	検査日 ^{※1} (Day)		— 25	20	39	104	125	228	291	480	501-	921
	眼症状		霧視	なし	ドライアイ、眼痛、 眼の異物感、羞明	霧視、羞明	眼痛、眼の異物感、羞明	なし	霧視、眼痛、 眼の異物感、羞明	霧視	霧視、ドライアイ、羞明	なし
	主な角膜検査所見		正常	正常	びまん性小嚢胞様沈着 中等度の点状表層角膜症	びまん性小嚢胞様沈着 軽度の点状表層角膜症	斑点状小嚢胞様沈着 軽度の点状表層角膜症	軽度の点状表層角膜症	びまん性小嚢胞様沈着 軽度の点状表層角膜症	正常	びまん性小嚢胞様沈着 軽度の点状表層角膜症 (検査日：522, 543📷) 斑点状小嚢胞様沈着 (検査日：669)	正常
	視力	右	0.7	0.8	0.8	1.0	0.8	1.0	0.6	1.0	0.5 (検査日：522, 564)	1.2
		左	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0	0.6	1.0	0.5 (検査日：564)	1.0
本剤投与	投与日 ^{※1} (Day)		1	22	休薬 (43-105)	106	休薬 (127-230)	231	休薬 (249-482)	483	休薬 (504-672)	—
	投与量 (mg/kg)		2.5	2.5		2.5 ^{※2}		1.9		1.9 ^{※3}		
	休薬期間 (日)		—	—	—	63	—	104	—	231 ^{※4}	—	—
	減量、休薬、中止の理由		—	—	休薬理由： 両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 3) ^{※2}	—	休薬理由： 両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 2)	減量理由： 両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 3) 上記はサイクル 8 の角膜 検査所見の総合評価	休薬理由： 両眼視力低下、 両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 3)	—	休薬理由： ドライアイ、羞明、霧視、 左眼視力低下、両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 3)	—

※1：本剤投与開始日を Day 1 とする。
※2：DREAMM-7 試験では、角膜検査所見又は最高矯正視力が Grade 1 以上に改善するまで本剤の投与を延期し、Grade 2 の場合は同量、Grade 3 の場合は減量した用量で投与を再開した。サイクル 3 では、当初 Grade 1 の総合評価であったが、安全性を考慮し医師の判断で休薬としていた。そのため、投与再開時には同量の 2.5mg/kg で再開となっている。試験全体の最終評価で Grade 3 に修正された。
※3：既に投与量が減量されている場合 (1.9mg/kg) は、その用量で投与を再開した。
※4：サイクル 9-10 の休薬期間 (休薬理由：両眼角膜検査所見 Grade 2 ～ 3)

YAG：Yttrium-Aluminum-Garnet
総合評価：角膜検査所見及び最高矯正視力の変化の各 Grade のうち最も高い Grade

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

8. 重要な特定されたリスク (眼障害)

症例概要：②視力変化を伴う症例 (DREAMM-8 試験)

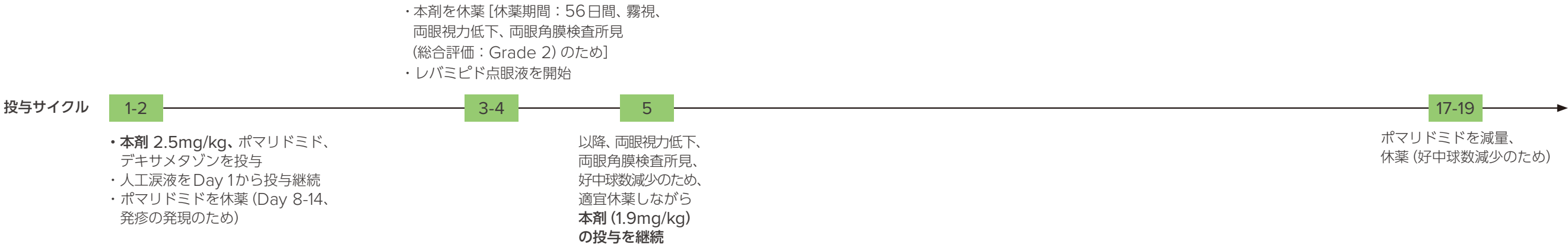
[年齢・性別] 76歳・女性

[既往歴] 慢性C型肝炎、胃潰瘍

[基礎疾患] 両眼白内障、筋肉痛

[レジメン] BelaPd療法

[症例経過 (概要)] 本剤は24.8ヵ月にわたって9回投与、ポマリドミドは26.4ヵ月にわたって28サイクル、デキサメタゾン は26.2ヵ月にわたって29サイクル投与されました。



角膜検査所見異常の経過 (概要)

サイクル			1	2	3	5	6	9	10	14
本剤投与前の 眼科検査	検査日 ^{※1} (Day)		－25	28	56	112	140	224	252	364
	眼症状		なし	なし	霧視	なし	霧視	なし	霧視、眼の異物感	なし
	主な角膜検査所見		軽度の点状表層角膜症	正常	中等度の点状表層角膜症	正常	中等度の点状表層角膜症	軽度の点状表層角膜症	軽度の点状表層角膜症	軽度の点状表層角膜症
	視力	右	1.0	1.0	0.7	0.8	0.15	0.8	0.2	0.7 ^{※3}
左		1.0	1.0	0.5	1.0	0.3	0.8	0.1	0.7 ^{※3}	
本剤投与	投与日 ^{※1} (Day)		1	29	休薬 (57-112)	113	休薬 (141-224)	225	休薬 (253-364)	365
	投与量 (mg/kg)		2.5	1.9		1.9 ^{※2}		1.9		1.9
	休薬期間 (日)		－	－	－	56	－	56	－	84
	減量、休薬、 中止の理由		－	－	休薬理由： 霧視 両眼視力低下 両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 2)	減量理由： 角膜検査所見	休薬理由： 霧視 両眼視力低下 両眼角膜検査所見 (総合評価：Grade 3)	－	休薬理由： 霧視 両眼視力低下 (総合評価：Grade 3)	－

※ 1：本剤投与開始日をDay 1とする。

※ 2：治験実施計画書に従い、Grade 2以上の角膜事象が発現した場合、サイクル5のDay 1から本剤投与を1.9mg/kg 4週間隔から1.9mg/kg 8週間隔に変更した。

※ 3：DREAMM-8試験の治験実施計画書最終版に基づき、白内障の悪化によりサイクル14時点の最高矯正視力をベースラインの視力として再設定された。

総合評価：角膜検査所見及び最高矯正視力の変化の各Gradeのうち最も高いGrade

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

9. 重要な特定されたリスク（眼障害以外）

9-1 血球減少：血小板減少症

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において血小板減少症及び血小板数減少^{*}の発現が認められており、消化管出血及び頭蓋内出血を含む重篤な出血を起こす可能性があります。
- 血小板減少症は再発又は難治性の多発性骨髄腫患者でよくみられる合併症です。
- また、血小板減少症は本剤のペイロードであるMMAFのクラスエフェクトとして知られています。
- 臨床検査値のモニタリングを実施し、血小板減少症が発現した場合は、対処法を参考に、本剤の減量・休薬・中止、輸血等を考慮してください（37ページ「対処法」参照）。
- なお、併用療法試験での血小板減少事象の評価においては、併用薬剤の影響を考慮する必要があります。

※：MedDRAの階層構造において器官別大分類（血液およびリンパ系障害）の基本語としての血小板減少症及び器官別大分類（臨床検査）の基本語としての血小板数減少

主な症状¹⁾

(1) 自覚的症状

- 通常、血小板数が10万/mm³以下を血小板減少症としますが、多くの場合、出血傾向は血小板数が5万/mm³以下で認められます。
- 出血傾向を認めない血小板減少が存在することも念頭に置いておく必要があります。
- 血小板減少のみの場合、出血傾向（四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿等）が主体となります。

(2) 他覚的症状

- 紫斑をはじめとする皮膚、粘膜の各種出血症状が認められます。
- 出血が高度の場合には出血性貧血を来し、顔色不良、眼瞼結膜の貧血、重症例では血圧低下を来すこともあります。

管理方法

- 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を実施して、患者の状態を十分に観察してください。
- 特に以下の患者では出血のリスクが高いと考えられるため、より頻回に血液検査を実施し、休薬・減量等の必要な処置を行ってください。
 - Grade 3/4の血小板減少症を起こしたことがある患者
 - 抗凝固薬を併用している患者

<参考>

- DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験では、実施医療機関の方針に従い支持療法（例：血小板輸血）を実施していました（58ページ「臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準」参照）。

対処法

- 必要に応じて、輸血等の処置を行ってください。
- 血小板減少症がみられた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に必要な処置を行ってください。

血小板数減少に対する本剤の休薬、減量及び中止基準

重症度 (CTCAE ver.5.0)	処置			
	投与量			
	2.5mg/kg		1.9mg/kg以下	
Grade 3	出血なし ↓ 減量し、投与継続 1.9mg/kg [*]	出血あり Grade 2以下に回復するまで休薬 ↓回復 減量し、投与再開 1.9mg/kg	出血なし ↓ 投与継続 [*]	出血あり Grade 2以下に回復するまで休薬 ↓回復 投与再開 休薬前の用量
Grade 4	Grade 3以下に回復するまで休薬			
	回復 ↓ 回復後、出血なし ↓ 減量し、投与再開 1.9mg/kg		回復 ↓ 回復後、出血なし ↓ 投与再開 休薬前の用量	
	血小板数減少が多発性骨髄腫に関連すると考えられ、出血を伴っておらず輸血により25,000/μLまで回復する場合、休薬前の用量で投与を再開できる			

※：BelaVd療法については、血小板数減少がGrade 2以下に回復した場合、通常投与量に戻すことができる。

・厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアル（血小板減少症）¹⁾を適宜ご参照ください。
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp061122-1.html、アクセス年月：2025年4月)

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症 平成19年6月(令和4年2月改定)

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症 平成19年6月(令和4年2月改定)

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

9. 重要な特定されたリスク（眼障害以外）

- 血小板減少症の概要（発現状況、初回発現までの期間、初回発現から回復までの期間、用量変更、転帰）
- 血小板減少症及び血小板数減少の発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験において167例（69.0％）、51例（21.1％）、DREAMM-8試験において54例（36.0％）、30例（20.0％）でした。Grade 3以上は、DREAMM-7試験において134例（55.4％）、44例（18.2％）、DREAMM-8試験において36例（24.0％）、22例（14.7％）でした。
 - 血小板減少症の初回発現までの期間（中央値）は、DREAMM-7試験で8.0日、DREAMM-8試験で8.0日でした。
 - 血小板減少症の初回発現から回復までの期間（中央値）は、DREAMM-7試験で13.0日、DREAMM-8試験で15.0日でした。
 - 血小板減少症による中止は、DREAMM-7試験で7例、DREAMM-8試験では認められませんでした。
 - 血小板減少症の回復率は、DREAMM-7試験では136/211例（64％）、DREAMM-8試験では65/82例（79％）でした。

血小板減少症の発現状況（各試験のいずれかの治療群の10％以上、安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7試験		DREAMM-8試験	
	BelaVd群 (n=242)		BelaPd群 (n=150)	
器官別大分類/基本語	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害/ 血小板減少症、n（％）	167 (69.0)	134 (55.4)	54 (36.0)	36 (24.0)
臨床検査/血小板数減少、n（％）	51 (21.1)	44 (18.2)	30 (20.0)	22 (14.7)

DREAMM-7試験（MedDRA ver.26.0）、DREAMM-8試験（MedDRA ver.26.1）のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

注）本表では、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、血液およびリンパ系障害及び臨床検査（器官別大分類）レベルでの発現例数及び各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10％以上の基本語についてのデータを示しています。

血小板減少症の発現までの期間、発現期間（安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
血小板減少症 ^{※1} の発現、n (%)	211 (87)	82 (55)
初回発現までの期間 (日) ^{※2}		
中央値 (範囲)	8.0 (1-190)	8.0 (1-659)
初回発現から回復までの期間 (日)		
中央値 (範囲)	13.0 (1-170)	15.0 (2-361)

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

- ※1：電子症例報告書（eCRF）で特定された用語及びGSK社内レビューで特定された用語リストとの組み合わせに基づき、血小板数減少を含む。DREAMM-8試験では治験責任医師により誤って評価された血小板増多症発現例を含む。
- ※2：血小板減少症の発現日が明確な症例のみ評価

治験薬の中止/用量変更に至った血小板減少症（安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7試験	DREAMM-8試験
	BelaVd群 (n=242)	BelaPd群 (n=150)
血小板減少症、n (%)	211 (87)	82 (55)
用量変更 ^{*1} 、n (%)		
変更なし	158/211 (75)	82/82 (100)
休薬又は減量	121/211 (57)	24/82 (29)
休薬	113/211 (54)	18/82 (22)
減量	89/211(42)	12/82 (15)
中止	7/211(3)	0/82
増量	3/211(1)	0/82
該当なし	9/211(4)	9/82 (11)
最悪の転帰 ^{*2} 、n (%)		
回復	136/211(64)	65/82 (79)
回復したが後遺症あり	14/211(7)	0/82
軽快	13/211(6)	4/82 (5)
未回復	48/211(23)	13/82 (16)

DREAMM-7試験（MedDRA ver.26.0）、DREAMM-8試験（MedDRA ver.26.1）のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

- ※1：試験治療のいずれかの薬剤に関連する用量変更
- ※2：最悪の転帰の階層は、致死的>未回復>軽快>回復したが後遺症あり>回復であり、最悪の転帰を1回カウントした。

注）eCRFで特定された用語及びGSK社内レビューで特定された用語リストとの組み合わせに基づき、血小板数減少を含む。DREAMM-8試験では治験責任医師により誤って評価された血小板増多症発現例を含む。

9. 重要な特定されたリスク（眼障害以外）

9-1 血球減少：貧血

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において貧血が認められました。
- 臨床検査値のモニタリングを実施し、貧血が発現した場合は、対処法（下表）を参考に、本剤の減量・休薬・中止等を考慮してください。

主な症状¹⁾

- 早期に認められる症状として、顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れ、意欲低下、狭心症等があります。

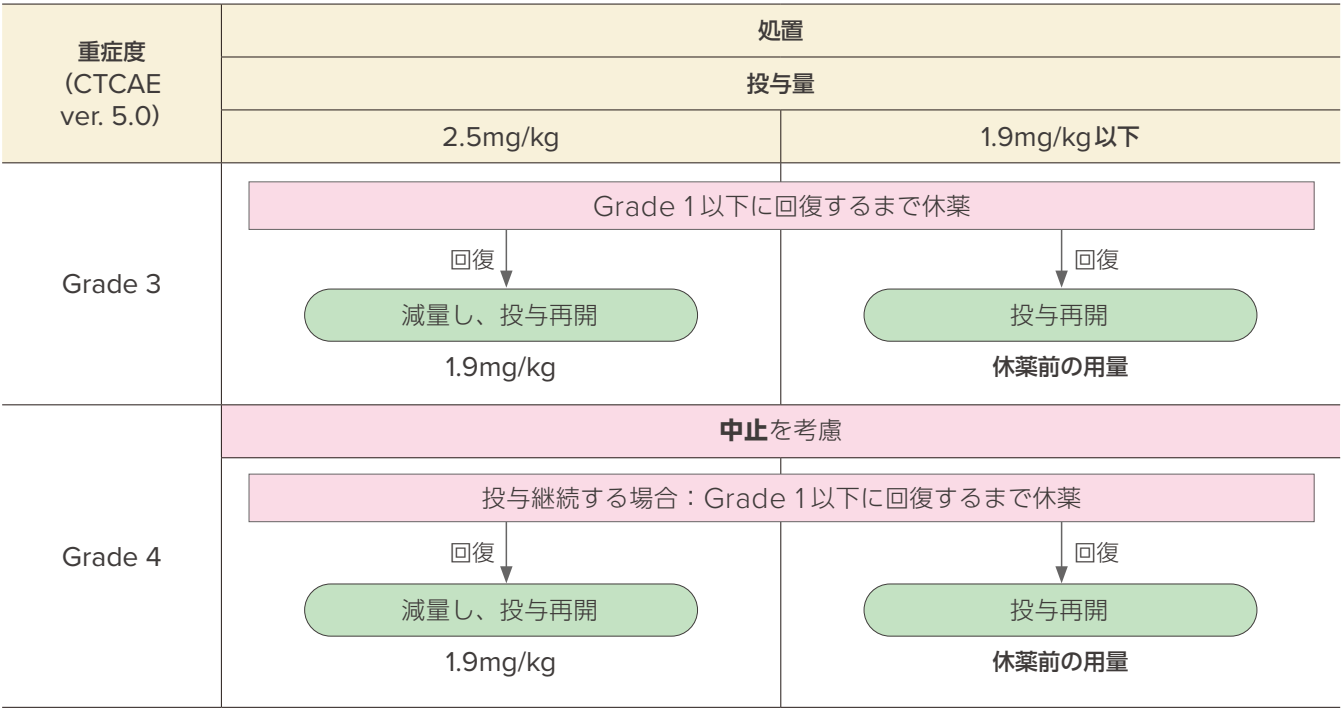
管理方法

- 定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 自覚・他覚症状から貧血が疑われた場合には、血算、生化学検査を行うこととし、網赤血球の測定は必ず含めてください¹⁾。

対処法

・貧血がみられた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に必要な処置を行ってください。

その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準



・厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアル（薬剤性貧血）¹⁾ を適宜ご参照ください。
（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp061122-1.html、
アクセス年月：2025年4月）

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性貧血 平成19年6月（令和3年4月改定）

貧血の発現状況

・DREAMM-7試験では、全Gradeの貧血が46例（19.0％）、Grade 3以上が20例（8.3％）、DREAMM-8試験では、全Gradeの貧血が35例（23.3％）、Grade 3以上が15例（10.0％）で認められました。

貧血の発現状況（各試験のいずれかの治療群で10％以上、安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7試験		DREAMM-8試験	
	BelaVd群 (n=242)		BelaPd群 (n=150)	
血液およびリンパ系障害/ 基本語	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血、n (%)	46 (19.0)	20 (8.3)	35 (23.3)	15 (10.0)

DREAMM-7試験（MedDRA ver.26.0）、DREAMM-8試験（MedDRA ver.26.1）のGradeは両試験ともにCTCAE ver. 5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

注) 本表では、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、血液およびリンパ系障害（器官別大分類）レベルでの発現例数及び各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10％以上の基本語についてのデータを示しています。

9. 重要な特定されたリスク（眼障害以外）

9-1 血球減少：白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において白血球減少症^{※1}、好中球減少症^{※2}の発現が認められ、DREAMM-7試験では死亡に至った有害事象として、発熱性好中球減少症が報告されています。
- 好中球減少症は再発又は難治性の多発性骨髄腫患者でよくみられる合併症です。
- 臨床検査値のモニタリングを実施し、好中球減少症が発現した場合は、対処法（下表）を参考に、本剤の減量・休薬・中止等を考慮してください。
- なお、併用療法試験での好中球減少症の評価においては、併用薬剤の影響を考慮する必要があります。

※1：MedDRAの階層構造において器官別大分類（血液およびリンパ系障害）の基本語としての白血球数減少、白血球減少症を含む
※2：MedDRAの階層構造において器官別大分類（血液およびリンパ系障害）の基本語としての発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少を含む

主な症状

- ・血液検査で無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）を指摘されるまでほとんどの患者は無症状です¹⁾。
- ・無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛ですが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状を来します。また敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害等の症状が見られることもあります¹⁾。

管理方法

- ・定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察してください。

対処法

- ・白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症がみられた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に必要な処置を行ってください。
- ・好中球数が1,000/ μ L未満に低下した場合や発熱性好中球減少症が発現した場合等では、G-CSFの投与を考慮してください。

その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準

重症度 (CTCAE ver. 5.0)	処置	
	投与量	
	2.5mg/kg	1.9mg/kg以下
Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬	
	回復 ↓ 減量し、投与再開 1.9mg/kg	回復 ↓ 投与再開 休薬前の用量
Grade 4	中止を考慮	
	投与継続する場合：Grade 1以下に回復するまで休薬 回復 ↓ 減量し、投与再開 1.9mg/kg	回復 ↓ 投与再開 休薬前の用量

- ・厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアル〔無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）〕¹⁾を適宜ご参照ください。
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp061122-1.html、アクセス年月：2025年4月)

<参考>

- ・DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験における無熱性好中球減少症、発熱性好中球減少症に対する処置は 58 ページ「臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準」を参照してください。

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）平成19年6月（令和4年2月改定）

好中球減少症の発現状況

- ・好中球減少症の発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験で34例（14.0%）、DREAMM-8試験で72例（48.0%）でした。Grade 3以上は、DREAMM-7試験で30例（12.4%）、DREAMM-8試験で63例（42.0%）でした。

好中球減少症の発現状況（各試験のいずれかの治療群で10%以上、安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7試験		DREAMM-8試験	
	BelaVd群 (n=242)		BelaPd群 (n=150)	
血液およびリンパ系障害/ 基本語	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
好中球減少症、n (%)	34 (14.0)	30 (12.4)	72 (48.0)	63 (42.0)

DREAMM-7試験（MedDRA ver.26.0）、DREAMM-8試験（MedDRA ver.26.1）のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

注）本表では、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、血液およびリンパ系障害（器官別大分類）レベルでの発現例数及び各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10%以上の基本語についてのデータを示しています。

9. 重要な特定されたリスク (眼障害以外)

9-2 感染症

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において肺炎、上気道感染、尿路感染、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、敗血症、サイトメガロウイルス感染等の感染症の発現が認められました。最もよくみられた重篤な有害事象として肺炎が報告されており、死亡に至った有害事象として、肺炎、COVID-19 関連疾患 (肺炎の有無を問わない)、敗血症等が報告されています。
- 患者の状態を十分観察し、感染症の発現が認められた場合は、対処法 (下表) を参考に、本剤の減量・休薬・中止等や、抗生物質の投与等の適切な処置を行ってください。
- なお、コルチコステロイド投与を受けている患者は、健康人に比べて感染又は潜伏感染の増悪を起こしやすい等、併用薬剤の影響を考慮する必要があります。

主な症状

- 感染症の種類・部位により、それぞれの感染症状を呈します。

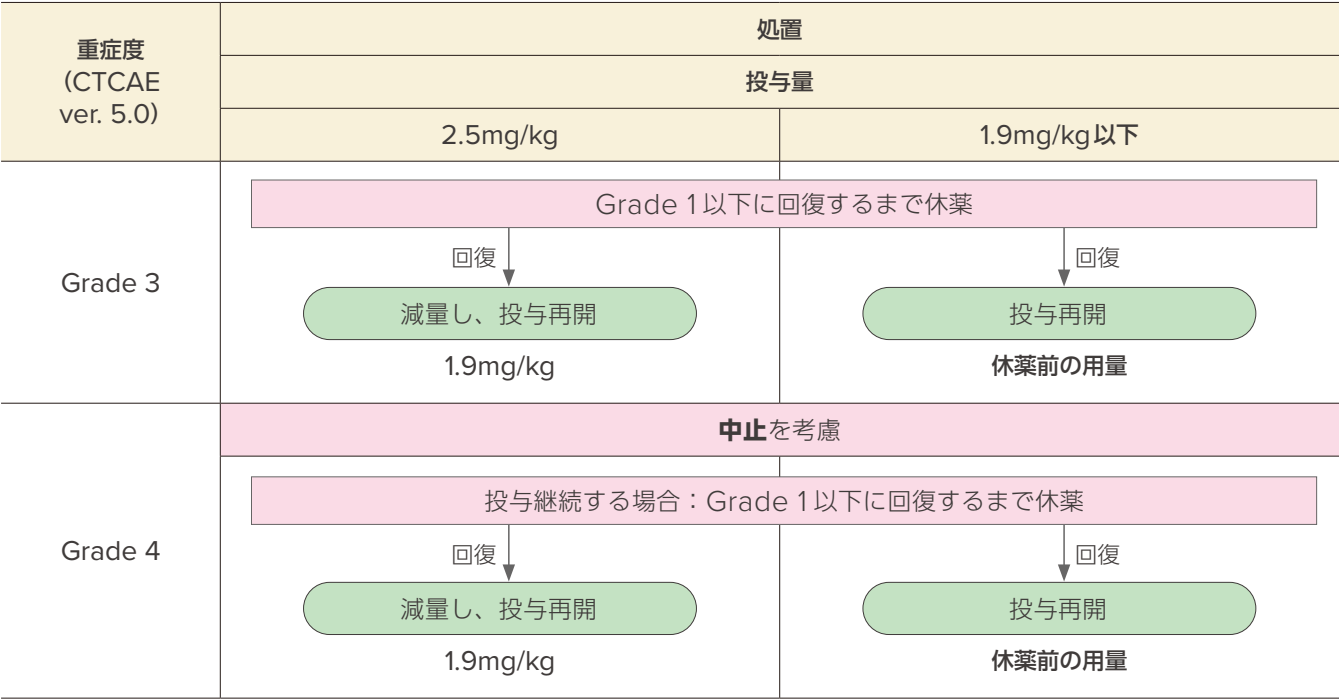
管理方法

- 感染症 (日和見感染症を含む) の発現若しくは悪化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチ等の感染の有無を確認してください。
- 本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意してください。
- 患者の状態を十分観察し、感染症が認められた場合は、本剤の中止等の適切な処置を実施してください。

対処法

- 感染症がみられた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に必要な処置を行ってください。
- 本剤の投与再開にあたっては、本剤投与のリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で判断してください。

その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準



感染症の発現状況

- 感染症および寄生虫症の全事象発現状況 (全 Grade) は、DREAMM-7試験で170例 (70.2%)、DREAMM-8試験で123例 (82.0%) でした。
- Grade 3以上の感染症は肺炎が最も多く、DREAMM-7試験で28例 (11.6%)、DREAMM-8試験で26例 (17.3%) でした。
- DREAMM-7試験では、Grade 3以上の感染症として、肺炎、COVID-19に次いで、COVID-19 肺炎が8例 (3.3%)、尿路感染が4例 (1.7%)、敗血症が3例 (1.2%) でした。
- DREAMM-8試験では、Grade 3以上の感染症として、肺炎、COVID-19 肺炎、COVID-19、尿路感染に次いで、気管支炎、異型肺炎、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、気道感染がそれぞれ3例 (2.0%) でした。
- 死亡に至った有害事象では肺炎が最も多く、DREAMM-7試験で7例 (2.9%)、DREAMM-8試験で2例 (1.3%) でした。

感染症の発現状況 (各試験のいずれかの治療群の10%以上、安全性解析対象集団)

有害事象	DREAMM-7試験		DREAMM-8試験	
	BelaVd 群 (n=242)		BelaPd 群 (n=150)	
感染症および寄生虫症 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全事象、n (%)	170 (70.2)	75 (31.0)	123 (82.0)	73 (48.7)
COVID-19	58 (24.0)	14 (5.8)	56 (37.3)	10 (6.7)
上気道感染	48 (19.8)	0	40 (26.7)	2 (1.3)
肺炎	44 (18.2)	28 (11.6)	36 (24.0)	26 (17.3)
尿路感染	—	—	23 (15.3)	6 (4.0)
COVID-19 肺炎	—	—	18 (12.0)	16 (10.7)

DREAMM-7試験 (MedDRA ver.26.0)、DREAMM-8試験 (MedDRA ver.26.1) のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの試験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

注) 本表では、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、感染症および寄生虫症 (器官別大分類) レベルでの発現例数及び各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10%以上の基本語についてのデータを示しています。

死亡に至った感染症 (安全性解析対象集団)

有害事象	DREAMM-7試験		DREAMM-8試験	
	BelaVd 群 (n=242)		BelaPd 群 (n=150)	
感染症および寄生虫症 / 基本語	全事象	薬剤との関連性あり	全事象	薬剤との関連性あり
全事象、n (%)	19 (7.9)	4 (1.7)	11 (7.3)	2 (1.3)
肺炎	7 (2.9)	4 (1.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
COVID-19 肺炎	2 (0.8)	0	5 (3.3)	0
COVID-19	3 (1.2)	0	2 (1.3)	0
敗血症	3 (1.2)	0	0	0
敗血症性ショック	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0
コロナウイルス性肺炎	1 (0.4)	0	—	—
腹膜炎	1 (0.4)	0	—	—
気道感染	1 (0.4)	0	—	—
ヘルペス性髄膜脳炎	—	—	1 (0.7)	1 (0.7)

DREAMM-7試験 (MedDRA ver.26.0)、DREAMM-8試験 (MedDRA ver.26.1) のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
「薬剤との関連性あり」は、その有害事象が試験治療 (全ての治療) により引き起こされた可能性があるという回答された場合及び回答が不明の場合を含む。

10. 重要な潜在的リスク

10-1 Infusion reaction

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験においてInfusion reactionを含むInfusion related reaction (IRR)の発現が認められました。
- 患者の状態を十分観察し、IRRの発現が認められた場合は、対処法を参考に、本剤の投与中断・投与中止等を考慮してください(46、47ページ「対処法」参照)。
- なお、本剤開発プログラムでは、治験責任医師が医学的に適切と判断しない限り、本剤投与前にIRR予防薬の前投与は不要としました。

主な症状¹⁾

- ・DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験では、IRRを注目すべき有害事象として評価することとし、治験責任医師がeCRFにて特定した用語に、GSK社内レビューで特定した用語を合わせて用いました。
- ・GSK社内レビューでは、用語に該当する有害事象のうち、投与後24時間以内に発現したもの、又は治験薬の投与中断/延期、投与中止に至るものをIRRとして特定しました。

Infusion reactionの主な兆候と症状¹⁾

神経学的及び精神関連	浮動性めまい、頭痛、失神
呼吸器	呼吸困難、喉頭浮腫、気管支痙攣
心血管系	頻脈、低血圧
皮膚	潮紅、そう痒症、蕁麻疹、血管浮腫、発疹
胃腸	悪心、嘔吐、下痢
その他	悪寒

対処法

- ・Infusion reactionがみられた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に必要な処置を行ってください。
- ・一般的に、予防薬として、通常、抗ヒスタミン薬、ステロイド、解熱剤等を使用します¹⁾。

<参考>

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験では、本剤の初回投与時又はその後の投与時にIRRの発現がみられたことのある患者では前投薬を検討していました。

Infusion reactionに対する本剤の休薬、減量及び中止基準

重症度 (CTCAE ver. 5.0)	処置
Grade 2	投与中断 ↓ 適切な処置 Grade 1以下に回復 ↓ 投与再開 ・症状発現時の半分以上の投与速度 ・投与再開時及び次回以降の投与時：予防薬の投与を考慮すること
Grade 3	投与中断 ↓ 適切な処置 Grade 1以下に回復 ↓ 投与再開 ・症状発現時の1/4～1/8の投与速度 ・投与再開時：予防薬の投与を考慮すること ・次回以降の投与時：予防薬を投与
Grade 4	投与中止

- ・Infusion reactionが発現する可能性のある治療では、投与開始時の注意深いモニタリング、早期発見、Infusion reactionとその重症度の適切な臨床評価、さらに迅速な管理が必要です。海外のレビュー論文では管理方法のワークフローが提唱されていますので適宜ご参照ください¹⁾。

1) Barroso A, et al. ESMO Open. 2024; 9(3): 102922.

1) Barroso A, et al. ESMO Open. 2024; 9(3): 102922.

10. 重要な潜在的リスク

Infusion reactionの概要（発現状況、転帰）

- IRR^{※1}の発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験で5/242例（2％）、DREAMM-8試験で11/150例（7％）でした。
- DREAMM-7試験でGrade 1が2例（＜1％）、Grade 2が3例（1％）、Grade 3は認められませんでした。
- DREAMM-8試験でGrade 1が2例（1％）、Grade 2が7例（5％）、Grade 3が2例（1％）でした。
- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において、IRRの重篤例は認められませんでした。
- 中止に至ったIRRは、DREAMM-7試験では認められず、DREAMM-8試験で1例でした。
- IRRの回復率^{※2,3}は、DREAMM-7試験では3/5例（60％）、DREAMM-8試験では9/11例（82％）でした。

<参考> 本剤単剤投与におけるIRR発現状況*

- DREAMM-3試験におけるIRR^{※1}の発現状況は以下のとおりです。
 - IRRの発現状況（全Grade）は39例（18.0％）で、Grade 3以上は3例（1.4％）でした。
 - IRRの重篤例は6例（2.8％）でした。
 - 治験薬の投与中断に至ったIRRは4例（1.8％）でした。

DREAMM-7試験（MedDRA ver.26.0）、DREAMM-8試験（MedDRA ver.26.1）、DREAMM-3試験（MedDRA ver.25.0）のGradeはCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験、DREAMM-8試験、DREAMM-3試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

- ※1：DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験では、治験責任医師がeCRFにて特定した用語に、GSK社内レビューで特定した用語を合わせて用いた。GSK社内レビューでは、用語に該当する有害事象のうち、投与後24時間以内に発現したもの、又は治験薬の投与中断/延期、投与中止に至るものをIRRとして特定した。DREAMM-3試験ではeCRFにて特定した用語に、GSK社内レビューで特定した用語を合わせて用いた。
- ※2：最悪の転帰の階層は、致死的>未回復>軽快>回復したが後遺症あり>回復であり、最悪の転帰を1回カウントした。
- ※3：DREAMM-8試験の2例は、GSK社内レビューによって特定されたIRRであり、軽快（振戦）又はデータカットオフ時点で未回復（悪心）であった。

＊：単剤投与は用法及び用量外ですが、注意喚起のため掲載しています。本剤の使用にあたっては承認された用法及び用量をご確認ください。

DREAMM-3試験：2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者325例を対象として、本剤（2.5mg/kg を3週毎に単剤投与）とポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験

6. 用法及び用量
ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはペランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5mg/kgを30分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：通常、成人にはペランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は2.5mg/kg、2回目は1.9mg/kgを30分以上かけて4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

10-2 消化管障害

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において、下痢、便秘、悪心等の消化管障害の発現が認められました。
- DREAMM-7試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った消化管障害（腸間膜血栓症^{※1}）が1例報告されました。
- 患者の状態を十分観察し、Grade 3以上の消化管障害の発現が認められた場合は、17ページ「その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準」を参考に、本剤の減量・休薬・中止等を考慮してください。

消化管障害の発現状況

- 消化管障害の全事象発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験で154例（63.6％）、DREAMM-8試験で75例（50.0％）でした。
- Grade 3以上の消化管障害は、DREAMM-7試験で32例（13.2％）、DREAMM-8試験で16例（10.7％）でした。
- 死亡に至った消化管障害は、DREAMM-7試験で3例（1.2％）、DREAMM-8試験で1例（0.7％）でした。

消化管障害^{※2}の発現状況（各試験のいずれかの治療群の10％以上、安全性解析対象集団）

有害事象	DREAMM-7試験		DREAMM-8試験	
	BelaVd群（n=242）		BelaPd群（n=150）	
胃腸障害/基本語	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象、n（％）	154（63.6）	32（13.2）	75（50.0）	16（10.7）
下痢	78（32.2）	9（3.7）	35（23.3）	2（1.3）
便秘	46（19.0）	2（0.8）	23（15.3）	2（1.3）
悪心	39（16.1）	2（0.8）	18（12.0）	1（0.7）

DREAMM-7試験（MedDRA ver.26.0）、DREAMM-8試験（MedDRA ver.26.1）のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義

注）本表では、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、胃腸障害（器官別大分類）レベルでの発現例数及び各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10％以上の基本語についてのデータを示しています。

- ※1：MedDRA基本語
- ※2：MedDRAの階層構造における器官別大分類（胃腸障害）

10-3 出血

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において出血^{※1}が認められました。
- DREAMM-7試験では本剤との因果関係が否定できない死亡に至った出血（硬膜下出血^{※2}）が1例報告されました。
- 患者の状態を十分観察し、Grade 3以上の出血の発現が認められた場合は、17ページ「その他の副作用に対する本剤の休薬、減量及び中止基準」を参考に、本剤の減量・休薬・中止等を考慮してください。

出血の発現状況

- 出血の全事象発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験で43例/242例（17.8％）、DREAMM-8試験で29/150例（19.3％）でした。
- Grade 3以上の出血は、DREAMM-7試験で9例/242例（3.7％）、DREAMM-8試験で2例/150例（1.3％）でした。
- 死亡に至った出血は、DREAMM-7試験で3例/242例（1.2％）報告され、有害事象名は脳出血、胃腸出血、硬膜下出血でした^{※2}。
DREAMM-8では認められませんでした。

- ※1：MedDRA 標準検索式：出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）（狭域）
- ※2：MedDRA 基本語

10. 重要な潜在的リスク

10-4 間質性肺疾患

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において間質性肺疾患^{※1}が認められました。
- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行ってください。
- 本剤との因果関係は確立していませんが、肺臓炎を発症し死亡に至った症例があるため、原因不明の新たな肺症状（咳、呼吸困難等）の発現又は悪化がみられた場合は、肺臓炎の可能性も考慮してください。
- Grade 3以上の肺臓炎が疑われる場合は、本剤を中止してください。また、Grade 3以上の肺臓炎であることを確認した場合は、適切な治療を開始してください。
- 本剤の投与再開にあたっては、本剤投与のリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で判断してください。

間質性肺疾患の発現状況

- ・間質性肺疾患の全事象発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験で2例/242例（0.8%）、DREAMM-8試験で1例/150例（0.7%）でした。有害事象名はそれぞれ間質性肺疾患、肺臓炎でした^{※2}。
- ・Grade 3以上の間質性肺疾患は、DREAMM-8試験で1例/150例（0.7%）でした。DREAMM-7試験では認められませんでした。
- ・死亡に至った間質性肺疾患はDREAMM-7試験、DREAMM-8試験で認められませんでした。

※1：MedDRA 標準検索式：間質性肺疾患（SMQ）（狭域）
※2：MedDRA 基本語

- ・厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアル【間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）】¹⁾を適宜ご参照ください。
（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html、アクセス年月：2025年4月）

10-5 二次性悪性腫瘍

- DREAMM-7試験、DREAMM-8試験において皮膚癌、消化器癌等の二次性悪性腫瘍[※]が認められました。

二次性悪性腫瘍の発現状況

- ・二次性悪性腫瘍の全事象発現状況（全Grade）は、DREAMM-7試験で11例/242例（4.5%）、DREAMM-8試験で6例/150例（4.0%）でした。
- ・Grade 3以上の二次性悪性腫瘍は、DREAMM-7試験で6例/242例（2.5%）、DREAMM-8試験で3例/150例（2.0%）でした。
- ・死亡に至った二次性悪性腫瘍は、DREAMM-8試験で1例/150例（0.7%）でした。DREAMM-7試験では認められませんでした。

※：MedDRA 標準検索式：悪性腫瘍（SMQ）
二次性悪性腫瘍として報告された有害事象のMedDRA基本語は以下のとおりです。
基底細胞癌、甲状腺乳頭癌、腎明細胞癌、神経膠芽細胞腫、腸管腺癌、悪性黒色腫、結膜の悪性新生物、形質細胞性骨髄腫、皮膚癌、皮膚有棘細胞癌、移行上皮癌、口唇扁平上皮癌、ポーエン病、胆嚢腺癌、遠隔転移を伴う消化器癌、消化管間質性腫瘍

1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）平成18年11月（令和元年9月改定）

Q1：本剤は、なぜ眼に影響を及ぼすのですか？

A1：[本剤による眼障害の機序]

本剤による眼障害の機序は不明ですが、ADCのオフターゲット毒性に起因する可能性が考えられています¹⁾。
本剤は、角膜上皮細胞内に取り込まれ、アポトーシスを誘導することにより、点状表層角膜症や小嚢胞様沈着等の角膜症を引き起こす可能性があります¹⁾。
角膜上皮のアポトーシス細胞が視軸の方へ移動することで、視力の変化、ドライアイや霧視等の症状があらわれると考えられます¹⁾。

[角膜上皮細胞の再生能力]

一般的に、角膜上皮細胞はターンオーバーするため、自己修復・再生する機能を有しているとされています^{1,2)}。

本剤投与中は、眼障害の発現に注意し、異常が認められた場合は、減量・休薬・中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を依頼してください(22ページ「対処法」参照)。

Q2：本剤による治療中・治療後、眼にどのような影響を及ぼす可能性がありますか？

A2：本剤の投与により、眼障害が発現したことが報告されています。

眼科検査で認められる角膜上皮の変化には、視力変化を伴う場合と伴わない場合があります³⁾。

DREAMM-7試験⁴⁾(BelaVd群 242例)

- ・本剤を投与された患者における主な眼障害(全Grade)は、霧視160例(66.1%)、ドライアイ123例(50.8%)^{しょうめい}、羞明114例(47.1%)、眼の異物感106例(43.8%)、眼刺激103例(42.6%)、眼痛77例(31.8%)でした。
- ・角膜事象(KVAスケール、治験依頼者評価)として角膜検査所見(全Grade)が208例(86%)、最高矯正視力の変化(全Grade)が216例(89%)で認められました。

DREAMM-8試験⁵⁾(BelaPd群 150例)

- ・本剤を投与された患者における主な眼障害(全Grade)は、霧視119例(79.3%)、ドライアイ91例(60.7%)、眼の異物感91例(60.7%)、眼刺激75例(50.0%)^{しょうめい}、羞明66例(44.0%)、眼痛49例(32.7%)でした。
- ・角膜事象(KVAスケール、治験依頼者評価)として角膜検査所見(全Grade)が130例(87%)、最高矯正視力の変化(全Grade)が137例(91%)で認められました。

注) 眼障害は器官別大分類の「眼障害」に加え、注目すべき眼の有害事象として基本語の172個の事象(19ページ「眼に関する安全性評価」を参照)を集計したデータを示しています。

Q3：眼疾患の既往歴がある患者も、本剤による治療を受けられますか？

A3：DREAMM-7^{4,6)}試験及びDREAMM-8試験^{5,7)}では、角膜上皮障害(軽度の点状角膜症を除く)を有する患者は除外されました。

なお、白内障及び緑内障を併存疾患とする患者又は既往歴のある患者は除外されておらず、両試験に組み入れられました。両試験において最も一般的な眼に関する併存疾患(各試験のいずれかの治療群で5%以上)として白内障を認めました。また、最も一般的な眼に関する既往症(各試験のいずれかの治療群で2例超)として白内障、白内障手術を認めました。

Q4：臨床試験時の本剤による角膜事象の発現時期はいつ頃ですか？

A4：DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験における角膜事象(KVAスケール、治験依頼者評価、安全性解析対象集団)の初回発現までの期間は、以下のとおりでした。

いずれの試験においても、角膜事象に対しては用量変更(減量、休薬)による管理を行いました⁴⁻⁷⁾。

DREAMM-7試験⁴⁾(BelaVd群 242例)

- ・Grade 2以上の角膜検査所見の初回発現までの期間(中央値)は44.0日(IQR：40.0-88.0)でした。
- ・Grade 2以上の最高矯正視力の変化の初回発現までの期間(中央値)は52.5日(IQR：42.0-81.0)でした。

DREAMM-8試験⁵⁾(BelaPd群 150例)

- ・Grade 2以上の角膜検査所見の初回発現までの期間(中央値)は46.5日(IQR：28.0-84.5)でした。
- ・Grade 2以上の最高矯正視力の変化の初回発現までの期間(中央値)は58.5日(IQR：52.5-113.0)でした。

Q5：臨床試験時の本剤による角膜事象は、どのくらいの期間続きましたか？

A5：DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験における角膜事象(KVAスケール、治験依頼者評価、安全性解析対象集団)の初回発現から回復までの期間は、以下のとおりでした。

DREAMM-7試験⁴⁾(BelaVd群 242例)

- ・Grade 2以上の角膜検査所見の初回発現から回復までの期間(中央値)は95.5日(IQR：60.0-234.0)でした。
- ・Grade 2以上の最高矯正視力の変化の初回発現から回復までの期間(中央値)は51.0日(IQR：22.0-99.0)でした。

DREAMM-8試験⁵⁾(BelaPd群 150例)

- ・Grade 2以上の角膜検査所見の初回発現から回復までの期間(中央値)は92.0日(IQR：55.5-169.5)でした。
- ・Grade 2以上の最高矯正視力の変化の初回発現から回復までの期間(中央値)は57.0日(IQR：29.0-87.0)でした。

Q6：眼障害は、本剤による治療を受けた全ての患者で発現しますか？

A6：DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験における眼障害の発現率は以下のとおりでした。

DREAMM-7試験⁴⁾ (BelaVd群 242例)

- ・眼障害は81.0% (196/242例) で認められました。

DREAMM-8試験⁵⁾ (BelaPd群 150例)

- ・眼障害は90.7% (136/150例) で認められました。

注) 眼障害は器官別大分類の「眼障害」に加え、注目すべき眼の有害事象として基本語の172個の事象 (19ページ「眼に関する安全性評価」を参照) を集計したデータを示しています。

Q7：本剤による治療中、コンタクトレンズは使用できますか？

A7：本剤の投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者を指導してください³⁾。

Q8：本剤による治療中、眼障害について日常生活で注意することはありますか？

A8：本剤の投与により視力低下につながる霧視等の眼障害が高頻度に認められているため、自動車の運転や機械の操作等を行う際に注意するよう、患者を指導してください³⁾。

Q9：眼障害はどのように管理すればよいですか？

A9：主な管理方法は以下のとおりです³⁾。

- ・本剤は眼科医との連携の下で使用し、投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、本剤の投与開始前も含め本剤の初回から4回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください。
- ・眼の異常が認められた場合には、主治医に相談の上、速やかに医療機関（眼科）を受診するよう患者を指導してください。
- ・ドライアイ等の眼症状を軽減するため、本剤投与中は防腐剤を含まない人工涙液を1日4回以上投与するよう、患者を指導してください。
- ・本剤の投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者を指導してください。
- ・眼障害を管理する上で、本剤の中止/用量変更が必要となる場合があります。用量変更については、本適正使用ガイド 15～17 ページ「本剤の休薬、減量及び中止基準」を参照してください。

Q10：眼障害があらわれた場合、患者は誰に連絡すればよいですか？

A10：眼の異常が認められた場合には、主治医に相談の上、速やかに医療機関（眼科）を受診するよう患者を指導してください³⁾。

また、受診時にはブルーレンレップ手帳を持参するようお伝えください。

Q11：眼科検査は本剤投与日に行う必要がありますか？

A11：DREAMM-7試験⁴⁾ 及びDREAMM-8試験⁵⁾ における眼科検査は、初回投与では本剤投与前28日以内、投与開始以降は本剤投与前5日以内とするが、可能な限り本剤の投与に近い時点に評価の予定を立てることを最大限努力するよう規定されていました (21ページ「<参考>臨床試験における眼科検査」参照)。

Q12：臨床試験時の日本人患者における有害事象の概要を教えてください

A12：DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験に組み入れられた日本人患者において発現した有害事象は以下のとおりでした (65～67 ページ「日本人患者の安全性情報」参照)。

DREAMM-7試験⁴⁾ (日本人拡大コホート集団 24例中BelaVd療法を受けた患者10例)

- ・全10例 (100%) に有害事象が認められ、Grade 3以上は全10例 (100%) でした。
- ・主な有害事象は、血小板減少症7例 (70%)、眼の異物感7例 (70%)、霧視7例 (70%) でした。

DREAMM-8試験⁵⁾ (全日本人集団 21例中BelaPd療法を受けた患者10例)

- ・全10例 (100%) に有害事象が認められ、Grade 3以上は全10例 (100%) でした。
- ・主な有害事象は、霧視9例 (90%)、ALT増加6例 (60%)、便秘5例 (50%) でした。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

1) Farooq AV, et al. Ophthalmol Ther. 2020; 9(4): 889-911. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社が助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。

2) Nuzzi A, et al. Int J Mol Sci. 2022; 23(21): 13114.

3) ブーレンレップ電子添文 2025年5月作成 (第1版)

4) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (207503：DREAMM-7試験)

5) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (207499：DREAMM-8試験)

6) Hungria V, et al. N Engl J Med. 2024; 391(5): 393-407. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社のコンサルタント等であった者、同社の社員が含まれる。

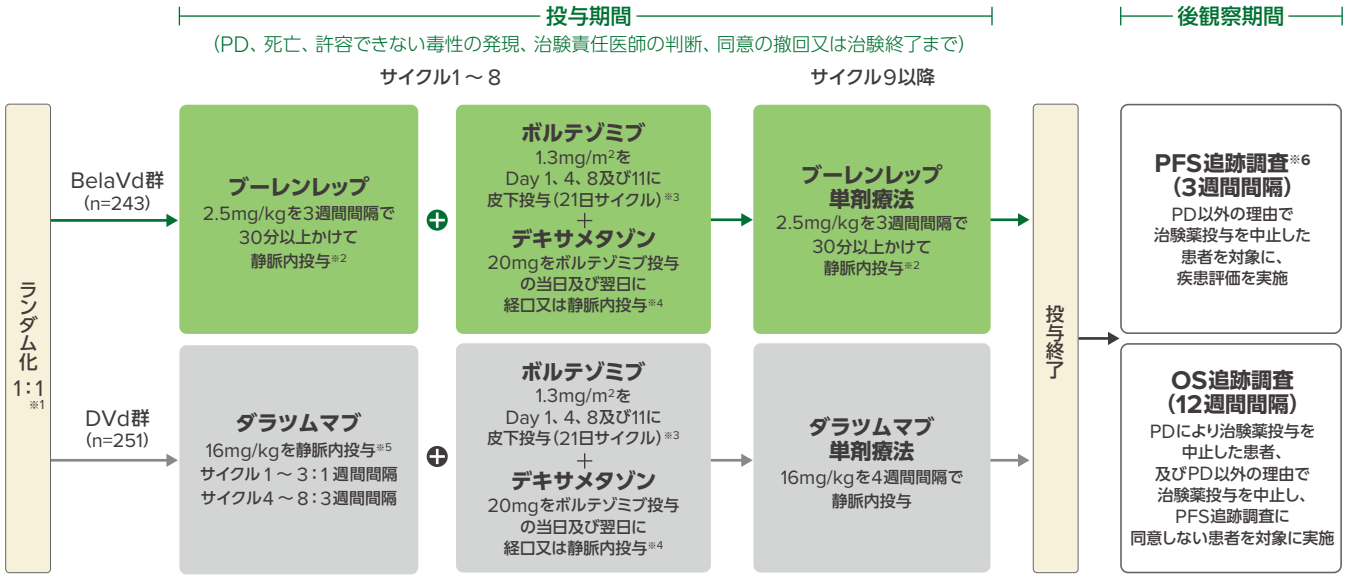
7) Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2024; 391(5): 408-421. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社が研究助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。

臨床試験成績 (DREAMM-7試験、DREAMM-8試験)

試験概要

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の試験概要、主要な組み入れ基準は下図、右表のとおりです。

DREAMM-7試験^{1, 2)}



- 疾患評価：サイクル1のDay 1からPDまで3週間間隔で実施
- ※1：層別因子：前治療レジメン数(1 vs. 2/3 vs. 4以上)、ボルテゾミブの投与歴(あり vs. なし)、スクリーニング時のR-ISS(I vs. II/III)
 - ※2：治験責任医師により医学的に必要と判断された場合を除き、治験薬投与前の前投薬は不要とした。眼障害を軽減するため、全患者に予防措置(防腐剤不使用の人工涙液を1日4～8回投与)を講じ、必要に応じて個々の患者の忍容性に基づいて用量変更(休薬及び1.9mg/kgへの減量)を行った。
 - ※3：ボルテゾミブはブーレンレップ又はダラツムマブの投与終了の約1時間後に投与することとした。
 - ※4：75歳超、BMIが18.5kg/m²未満、糖質コルチコイドに関連する許容できない副作用の既往を有する、又は開始用量に忍容性がない場合は、10mgに減量した。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与がブーレンレップ又はダラツムマブの投与と重なる日は、ブーレンレップ又はダラツムマブの投与前にデキサメタゾンを経口又は静脈内投与することとした。
 - ※5：1週目のダラツムマブの初回投与時に限り、ダラツムマブを2日に分けて投与可能とした。ダラツムマブの用量変更は許容せず、各国の添付文書に従うこととした。
 - ※6：PFS追跡調査でPD確定又は新たな抗骨髄腫治療を開始した患者はOS追跡調査に移行した。

DREAMM-8試験^{3, 4)}



- ※1：層別因子：前治療レジメン数(1 vs. 2/3 vs. 4以上)、ボルテゾミブの投与歴(あり vs. なし)、抗CD38抗体の投与歴(あり vs. なし)
- ※2：治験責任医師により医学的に必要と判断された場合を除き、治験薬投与前の前投薬は不要とした。眼障害を軽減するため、全患者に予防措置(防腐剤不使用の人工涙液を1日4～8回投与)を講じ、必要に応じて個々の患者の忍容性に基づいて用量変更(休薬、及び1.9mg/kg又は1.4mg/kgを8週間間隔への減量)を行った。
- ※3：75歳超、併存疾患を有する、又は開始用量に忍容性がない場合は、BelaPd群では20mgに、PVd群では10mgに減量可能とした。
- ※4：PFS追跡調査でPD確定又は新たな抗骨髄腫治療を開始した患者はOS追跡調査に移行した。

OS：全生存期間、PD：進行、PFS：無増悪生存期間、R-ISS：改訂国際病期分類

- 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験(207503：DREAMM-7試験)
- Hungria V, et al. N Engl J Med. 2024; 391(5): 393-407. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社のコンサルタント等であった者、同社の社員が含まれる。
- 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験(207499：DREAMM-8試験)
- Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med. 2024; 391(5): 408-421. 利益相反：本試験にかかわる費用はGSKが負担した。著者には、同社が研究助成金等を支払った者、同社の社員が含まれる。

主要な組み入れ基準^{1, 2)}

	主な選択基準	主な除外基準
DREAMM-7試験	・18歳以上(同意取得時) ・IMWGの基準(2014年版)で定義される多発性骨髄腫の確定診断を受けている患者 ・多発性骨髄腫に対する1レジメン以上の前治療歴を有し、直近の治療中又は治療後に進行を認めた患者	・ダラツムマブ又はボルテゾミブに対し忍容性がない患者 ・ダラツムマブ若しくはその他の抗CD38抗体治療又はボルテゾミブ(週2回投与)に対し抵抗性がある患者 ・抗BCMA療法の前治療歴を有する患者
DREAMM-8試験	・18歳以上(同意取得時。大韓民国は19歳以上) ・IMWGの基準(2016年版)で定義される多発性骨髄腫の確定診断を受けている患者 ・多発性骨髄腫に対し、レナリドミド(2サイクル以上完了)による治療を含む1レジメン以上の前治療歴を有し、直近の治療中又は治療後に進行を認めた患者 ・治験実施計画書に規定した測定可能病変を1つ以上有する患者	・ポマリドミドの前治療歴がある、又はポマリドミドに対し忍容性がない患者 ・ボルテゾミブに対する忍容性がない、又はボルテゾミブ(1.3mg/m²週2回投与)に対し抵抗性がある患者 ・抗BCMA療法の前治療歴を有する患者

IMWG：国際骨髄腫作業部会

安全性評価^{1, 2)}

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団、日本人患者を含む集団の解析対象は下表のとおりです。

DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験の全体集団の安全性については59～64ページ「全体集団の安全性情報」を参照してください。

なお、本試験には日本人患者が含まれるため、日本人患者における安全性は全体集団との一貫性を示すことで評価しました。全体集団との一貫性評価には、DREAMM-7試験の日本人拡大コホート集団24例、DREAMM-8試験の全日本人集団21例の結果を用いました。日本人患者の安全性については65～67ページ「日本人患者の安全性情報」を参照してください。

第Ⅲ相試験	試験集団	投与群及び例数 (ITT集団/安全性解析対象集団)	治験期間	備考
DREAMM-7試験	1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(日本人患者を含む)	全体集団：494/488 BelaVd群：243/242 DVd群：251/246 全体集団の日本人集団：2例 BelaVd群：2/2 DVd群：0/0	2020年5月7日(最初の患者の最初の来院日)～2023年10月2日(データカットオフ日)	全体集団に組み入れられた日本人患者2例は全体集団の解析結果に含まれ、日本人拡大コホート集団24例の解析結果には含まれない
		日本人拡大コホート集団：24例 BelaVd群：10/10 DVd群：14/14	2021年7月28日(最初の患者の最初の来院日)～2024年4月3日(データカットオフ日)	—
DREAMM-8試験	レナリドミドを含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(日本人患者を含む)	全体集団：302/295 BelaPd群：155/150 PVd群：147/145 全体集団の日本人集団：9例 BelaPd群：3/3 PVd群：6/6	2020年10月1日(最初の患者の最初の来院日)～2024年1月29日(データカットオフ日)	全体集団に組み入れられた日本人患者9例は全体集団の解析結果に含まれる
		全日本人集団：21例 BelaPd群：10/10 PVd群：11/11	2022年1月18日(最初の患者の最初の来院日)～2024年5月27日(データカットオフ日)	全体集団に組み入れられた日本人患者9例及び拡大コホートの日本人患者12例を含めた全日本人集団

1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験(207503：DREAMM-7試験)

2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験(207499：DREAMM-8試験)

掲載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

臨床試験成績 (DREAMM-7試験、DREAMM-8試験)

臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準^{1, 2)}

以下の有害事象について、電子添文 7.3 (16～17 ページ参照) と異なる主な点は以下のとおりです。

有害事象	Grade ^{※1}	処置
血小板減少症	Grade 3	出血あり： ・臨床上の必要に応じ実施医療機関の方針に従い、追加の支持療法 (例：輸血等) を検討する。
無熱性好中球減少症	Grade 3 ～ 4 ^{※2}	・いずれかのサイクルの Day 1 に認められた場合、本剤を休薬する。 ・次のサイクルの Day 1 に好中球減少症が Grade 2 以下 (ANC ≥ 1.0 × 10 ⁹ /L) まで回復したら、本剤を休薬前の用量で投与再開する。 ・医師の判断及び実施医療機関のガイダンスに従って予防的抗生物質投与を行う。 G-CSF の使用を検討する。 ・実施医療機関のガイダンスが治験実施計画書の治験のスケジュールの規定よりも厳格に規定されている場合は、血液学的モニタリングについて実施医療機関のガイダンスに従わなくてはならない。 ・好中球減少症 (ANC < 1.0 × 10 ⁹ /L) が頻繁に再発する場合、本剤の減量を検討する (DREAMM-7 試験)、同用量の本剤を検討する (DREAMM-8 試験)。
発熱性好中球減少症	Grade 3 ～ 4 ^{※3}	・本剤を休薬し、ただちに患者を入院させ、実施医療機関の指針に基づき適切な管理を行う。 ・実施医療機関の慣行に従って追加の支持療法を検討する (例：G-CSF の投与)。 ・好中球減少症が治験薬と因果関係ありの場合、回復後に本剤の減量を検討する (DREAMM-7 試験)、回復後に同用量の本剤を検討する (DREAMM-8 試験)。
その他	Grade 2	症状が 7 日以内に回復した場合： ・回復後、現行の用量で継続する。 症状が 7 日間を超えて持続している又は悪化した場合： ・治験薬を休薬するか ^{※4} 、同用量での投与再開を検討する。 ・回復に 3 週間超かかる場合は、治験依頼者のメディカルモニターに相談する。 ・症状が持続又は Grade 3 ～ 4 にまで悪化した場合、Grade 3 ～ 4 の推奨事項を参照する。
	Grade 3	・Grade 1 以下に回復するまで休薬し、同用量での投与再開を検討する。

※ 1：CTCAE ver.5.0 に基づき判定

※ 2：ANC < 1.0 × 10⁹/L と定義

※ 3：38.3℃ の単発の発熱又は 38℃ が 1 時間を超えて持続、かつ ANC < 1.0 × 10⁹/L と定義

※ 4：休薬した場合、次に予定されている投与予定日まで待ってから投与を再開すること。

角膜事象 (角膜検査所見及び最高矯正視力の変化) について、電子添文 7.3 (15 ページ参照) と異なる主な点は以下のとおりです。

	Grade (KVA スケール ^{※1})	処置
角膜事象 ^{※2}	Grade 2	・角膜検査所見が改善されるまで又は最高矯正視力の変化が Grade 1 以下に改善するまで本剤を休薬する。その後、同一用量で投与を再開する (DREAMM-7 試験)。
	Grade 3	・減量した用量で投与再開後、眼科検査を少なくとも 2 回実施し、事象の悪化がみられない場合は、ベネフィットとリスクの評価及び治験依頼者との協議を行った上で、再増量を検討する (DREAMM-7 試験)。

※ 1：KVA スケールは、角膜事象 (角膜検査所見及び最高矯正視力の変化) を評価するために開発された Grade 評価スケール (14、15 ページ [KVA スケール] 参照)。なお、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における最高矯正視力の変化はスネレン視標の視力値を用いた。また、DREAMM-8 試験において患者が治験中に白内障手術を受ける場合は、「最高矯正視力は再ベースライン化し (角膜検査所見がない場合、最高矯正視力の安定後、ただしさらなる本剤投与前に)、その後の視力はこの新たな“最良の”ベースライン値から評価されなければならない」とした。

※ 2：用量変更は最も高い (重度の) Grade に基づいて行う。左右の眼で重症度が異なる場合は、重症度の高い方の眼の所見に基づく。

全体集団の安全性情報

DREAMM-7 試験 (安全性解析対象集団 488 例中 BelaVd 療法を受けた患者 242 例)

- ・有害事象が全 242 例 (100%) に認められ、Grade 3 以上は 230 例 (95.0%) でした。
- ・主な有害事象は、血小板減少症 167 例 (69.0%)、霧視 160 例 (66.1%)、ドライアイ 123 例 (50.8%)、羞明^{しゅうめい} 114 例 (47.1%)、眼の異物感 106 例 (43.8%) 等でした。
- ・重篤な有害事象は、121 例 (50%) に認められました [肺炎 27 例 (11%)、発熱 12 例 (5%)、COVID-19 11 例 (5%) 等]。
- ・いずれかの治験薬の中止に至った有害事象は、75 例 (31%) に認められました [末梢性感覚ニューロパチー 13 例 (5%)、肺炎 9 例 (4%)、多発ニューロパチー 7 例 (3%) 等]。
- ・有害事象による死亡は、23 例 (10%) に認められました [肺炎 7 例 (3%)、COVID-19 3 例 (1%)、敗血症 3 例 (1%) 等]。

DREAMM-8 試験 (安全性解析対象集団 295 例中 BelaPd 療法を受けた患者 150 例)

- ・有害事象が 149 例 (99.3%) に認められ、Grade 3 以上は 141 例 (94.0%) でした。
- ・主な有害事象は、霧視 119 例 (79.3%)、ドライアイ 91 例 (60.7%)、眼の異物感 91 例 (60.7%)、眼刺激 75 例 (50.0%)、好中球減少症 72 例 (48.0%) 等でした。
- ・重篤な有害事象は、95 例 (63%) に認められました [肺炎 27 例 (18%)、COVID-19 肺炎 17 例 (11%)、COVID-19 10 例 (7%) 等]。
- ・いずれかの治験薬の中止に至った有害事象は、22 例 (15%) に認められました [疲労 2 例 (1%)、視力低下 2 例 (1%)、角膜症 2 例 (1%)、神経痛 2 例 (1%)]。
- ・有害事象による死亡は、17 例 (11%) に認められました [COVID-19 肺炎 5 例 (3%)、COVID-19 2 例 (1%)、肺炎 2 例 (1%) 等]。

DREAMM-7 試験 (MedDRA ver.26.0)、DREAMM-8 試験 (MedDRA ver.26.1) の Grade は両試験ともに CTCAE ver.5.0 に基づき判定
DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を 1 回以上投与された全ての患者と定義

1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (207503：DREAMM-7 試験)

2) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (207499：DREAMM-8 試験)

臨床試験成績 (DREAMM-7試験、DREAMM-8試験)

有害事象の発現状況 (BelaVd群、BelaPd群)

主な有害事象の発現状況 (各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率10%以上、全体集団、安全性解析対象集団)

DREAMM-7試験

有害事象 器官別大分類/基本語	BelaVd群 (n=242)	
	全Grade	Grade 3以上
全事象、n (%)	242 (100.0)	230 (95.0)
血液およびリンパ系障害		
全事象	185 (76.4)	151 (62.4)
血小板減少症	167 (69.0)	134 (55.4)
貧血	46 (19.0)	20 (8.3)
好中球減少症	34 (14.0)	30 (12.4)
感染症および寄生虫症		
全事象	170 (70.2)	75 (31.0)
COVID-19	58 (24.0)	14 (5.8)
上気道感染	48 (19.8)	0
肺炎	44 (18.2)	28 (11.6)
神経系障害		
全事象	164 (67.8)	23 (9.5)
末梢性感覚 ニューロパチー	61 (25.2)	2 (0.8)
末梢性ニューロパチー	50 (20.7)	3 (1.2)
胃腸障害		
全事象	147 (60.7)	29 (12.0)
下痢	78 (32.2)	9 (3.7)
便秘	46 (19.0)	2 (0.8)
悪心	39 (16.1)	2 (0.8)
眼障害		
全事象	194 (80.2)	92 (38.0)
霧視	160 (66.1)	53 (21.9)
ドライアイ	123 (50.8)	17 (7.0)
羞明 ^{しょうめい}	114 (47.1)	5 (2.1)
眼刺激	103 (42.6)	12 (5.0)
眼の異物感	106 (43.8)	8 (3.3)
眼痛	77 (31.8)	2 (0.8)
白内障	49 (20.2)	17 (7.0)
視力障害	26 (10.7)	13 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
全事象	129 (53.3)	19 (7.9)
疲労	47 (19.4)	9 (3.7)
発熱	45 (18.6)	1 (0.4)
末梢性浮腫	26 (10.7)	1 (0.4)

有害事象 器官別大分類/基本語	BelaVd群 (n=242)	
	全Grade	Grade 3以上
臨床検査		
全事象	142 (58.7)	79 (32.6)
血小板数減少	51 (21.1)	44 (18.2)
ALT 増加	47 (19.4)	14 (5.8)
AST 増加	37 (15.3)	3 (1.2)
γ -GT 増加	36 (14.9)	22 (9.1)
血中LDH 増加	28 (11.6)	0
代謝および栄養障害		
全事象	91 (37.6)	20 (8.3)
低カリウム血症	27 (11.2)	6 (2.5)
高血糖	14 (5.8)	3 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害		
全事象	80 (33.1)	9 (3.7)
背部痛	22 (9.1)	3 (1.2)
関節痛	21 (8.7)	0
四肢痛	14 (5.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
全事象	68 (28.1)	9 (3.7)
咳嗽	29 (12.0)	0
精神障害		
全事象	57 (23.6)	5 (2.1)
不眠症	38 (15.7)	3 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症		
全事象	45 (18.6)	14 (5.8)
IRR	8 (3.3)	1 (0.4)
血管障害		
全事象	54 (22.3)	20 (8.3)
高血圧	28 (11.6)	13 (5.4)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
LDH：乳酸脱水素酵素
γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

DREAMM-8試験

有害事象 器官別大分類/基本語	BelaPd群 (n=150)	
	全Grade	Grade 3以上
全事象、n (%)	149 (99.3)	141 (94.0)
血液およびリンパ系障害		
全事象	96 (64.0)	77 (51.3)
好中球減少症	72 (48.0)	63 (42.0)
血小板減少症	54 (36.0)	36 (24.0)
貧血	35 (23.3)	15 (10.0)
感染症および寄生虫症		
全事象	123 (82.0)	73 (48.7)
COVID-19	56 (37.3)	10 (6.7)
上気道感染	40 (26.7)	2 (1.3)
肺炎	36 (24.0)	26 (17.3)
尿路感染	23 (15.3)	6 (4.0)
COVID-19 肺炎	18 (12.0)	16 (10.7)
神経系障害		
全事象	53 (35.3)	8 (5.3)
末梢性ニューロパチー	11 (7.3)	1 (0.7)
浮動性めまい	9 (6.0)	1 (0.7)
末梢性感覚 ニューロパチー	5 (3.3)	0
胃腸障害		
全事象	69 (46.0)	13 (8.7)
下痢	35 (23.3)	2 (1.3)
便秘	23 (15.3)	2 (1.3)
悪心	18 (12.0)	1 (0.7)
眼障害		
全事象	136 (90.7)	72 (48.0)
霧視	119 (79.3)	26 (17.3)
ドライアイ	91 (60.7)	12 (8.0)
眼の異物感	91 (60.7)	9 (6.0)
眼刺激	75 (50.0)	6 (4.0)
羞明 ^{しょうめい}	66 (44.0)	5 (3.3)
眼痛	49 (32.7)	3 (2.0)
白内障	40 (26.7)	9 (6.0)
視力低下	34 (22.7)	20 (13.3)
点状角膜炎	34 (22.7)	9 (6.0)
角膜上皮小嚢胞	34 (22.7)	12 (8.0)
視力障害	23 (15.3)	15 (10.0)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

注) 本表では、DREAMM-8試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、器官別大分類レベルでの発現例数及び本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10%以上の基本語についてのデータを示しています。

有害事象 器官別大分類/基本語	BelaPd群 (n=150)	
	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態		
全事象	82 (54.7)	19 (12.7)
疲労	40 (26.7)	9 (6.0)
末梢性浮腫	16 (10.7)	1 (0.7)
発熱	29 (19.3)	1 (0.7)
無力症	15 (10.0)	3 (2.0)
臨床検査		
全事象	79 (52.7)	52 (34.7)
血小板数減少	30 (20.0)	22 (14.7)
好中球数減少	31 (20.7)	31 (20.7)
ALT 増加	23 (15.3)	2 (1.3)
AST 増加	15 (10.0)	4 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害		
全事象	65 (43.3)	4 (2.7)
背部痛	16 (10.7)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
全事象	54 (36.0)	9 (6.0)
呼吸困難	26 (17.3)	2 (1.3)
咳嗽	20 (13.3)	1 (0.7)
精神障害		
全事象	41 (27.3)	5 (3.3)
不眠症	20 (13.3)	2 (1.3)

注) 本表では、DREAMM-7試験の全体集団で発現した全ての有害事象を対象とし、器官別大分類レベルでの発現例数及び本剤群又は対照群のいずれかの発現率が10%以上の基本語についてのデータを示しています。

有害事象による用量変更 (BelaVd 群、BelaPd 群)

＜減量に至った有害事象＞

治験薬の減量に至った有害事象
(各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率 2% 以上、全体集団、安全性解析対象集団)

DREAMM-7 試験

有害事象 基本語	BelaVd 群 (n=242)
全事象、n (%)	182 (75)
血小板減少症	67 (28)
末梢性感覚ニューロパチー	33 (14)
霧視	27 (11)
末梢性ニューロパチー	24 (10)
血小板数減少	22 (9)
不眠症	12 (5)
多発ニューロパチー	9 (4)
疲労	8 (3)
神経痛	8 (3)
視力障害	7 (3)
ドライアイ	6 (2)
眼痛	5 (2)
羞明	5 (2)
高血糖	4 (2)
末梢性浮腫	4 (2)
高血圧	4 (2)
角膜炎	4 (2)
角膜症	4 (2)
体重減少	4 (2)
下痢	2 (<1)

DREAMM-8 試験

有害事象 基本語	BelaPd 群 (n=150)
全事象、n (%)	92 (61)
好中球減少症	21 (14)
好中球数減少	15 (10)
疲労	11 (7)
筋力低下	11 (7)
不眠症	9 (6)
血小板減少症	6 (4)
血小板数減少	6 (4)
激越	5 (3)
振戦	5 (3)
末梢性ニューロパチー	4 (3)
無力症	4 (3)
末梢性浮腫	4 (3)
気分変化	4 (3)
消化不良	3 (2)
肺炎	3 (2)
霧視	3 (2)
神経痛	2 (1)
下痢	2 (1)
多発ニューロパチー	1 (<1)

＜休薬に至った有害事象＞

治験薬の休薬に至った有害事象
(各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率 3% 以上、全体集団、安全性解析対象集団)

DREAMM-7 試験

有害事象 基本語	BelaVd 群 (n=242)
全事象、n (%)	228 (94)
血小板減少症	85 (35)
霧視	80 (33)
COVID-19	37 (15)
ドライアイ	33 (14)
羞明	33 (14)
眼刺激	32 (13)
眼の異物感	30 (12)
血小板数減少	28 (12)
上気道感染	27 (11)
末梢性感覚ニューロパチー	25 (10)
眼痛	25 (10)
肺炎	24 (10)
下痢	20 (8)
視力障害	17 (7)
発熱	16 (7)
気管支炎	16 (7)
好中球減少症	15 (6)
末梢性ニューロパチー	13 (5)
白内障	13 (5)
ALT 増加	9 (4)
尿路感染	8 (3)
COVID-19 肺炎	7 (3)
γ-GT 増加	7 (3)
蛋白尿	7 (3)
視力低下	7 (3)
咳嗽	4 (2)
呼吸困難	1 (<1)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

DREAMM-8 試験

有害事象 基本語	BelaPd 群 (n=150)
全事象、n (%)	136 (91)
霧視	55 (37)
COVID-19	42 (28)
好中球減少症	35 (23)
ドライアイ	32 (21)
視力低下	26 (17)
眼の異物感	25 (17)
肺炎	25 (17)
眼刺激	24 (16)
羞明	22 (15)
上気道感染	20 (13)
眼痛	19 (13)
好中球数減少	15 (10)
視力障害	15 (10)
COVID-19 肺炎	14 (9)
角膜上皮小嚢胞	14 (9)
発熱	12 (8)
血小板数減少	10 (7)
点状角膜炎	10 (7)
血小板減少症	8 (5)
疲労	8 (5)
咳嗽	8 (5)
気管支炎	8 (5)
貧血	7 (5)
消化不良	7 (5)
角膜炎	7 (5)
下痢	6 (4)
無力症	6 (4)
末梢性ニューロパチー	3 (2)

＜中止に至った有害事象＞

治験薬の中止に至った有害事象
(各試験のいずれかの治療群の発現率1%以上、全体集団、安全性解析対象集団)

DREAMM-7試験

有害事象 基本語	BelaVd群 (n=242)
全事象、n (%)	75 (31)
末梢性感覚ニューロパチー	13 (5)
肺炎	9 (4)
多発ニューロパチー	7 (3)
末梢性ニューロパチー	6 (2)
血小板減少症	5 (2)
霧視	5 (2)
COVID-19	3 (1)
COVID-19 肺炎	2 (<1)
敗血症	2 (<1)

DREAMM-8試験

有害事象 基本語	BelaPd群 (n=150)
全事象、n (%)	22 (15)
疲労	2 (1)
視力低下	2 (1)
角膜症	2 (1)
神経痛	2 (1)

日本人患者の安全性情報

DREAMM-7試験 (日本人拡大コホート集団 24例中BelaVd療法を受けた患者 10例)

- ・全10例 (100%) に有害事象が認められ、Grade 3以上は全10例 (100%) でした。
- ・主な有害事象は、血小板減少症7例 (70%)、眼の異物感7例 (70%)、霧視7例 (70%) でした。
- ・重篤な有害事象は、7例 (70%) に認められました [因果関係ありとされた重篤な有害事象：肺炎、肺炎球菌性肺炎が各1例 (10%)]。
- ・中止に至った有害事象は、下痢1例 (10%) でした。
- ・有害事象による死亡は、認められませんでした。

DREAMM-8試験 (全日本人集団 21例中BelaPd療法を受けた患者 10例)

- ・全10例 (100%) に有害事象が認められ、Grade 3以上は全10例 (100%) でした。
- ・主な有害事象は、霧視9例 (90%)、ALT増加6例 (60%)、便秘5例 (50%) でした。
- ・重篤な有害事象は、5例 (50%) に認められました [因果関係ありとされた重篤な有害事象：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (データベースロック後に事象名を肺炎に変更) 1例 (10%)、肺炎及び胆石症1例 (10%)]。
- ・中止に至った有害事象は、モルガネラ感染1例 (10%) でした。
- ・有害事象による死亡は、原疾患由来のがん及びモルガネラ感染による敗血症^{*}が各1例 (10%) でした。

※：原疾患由来のがんにより死亡した患者は、進行 (PD) により治験薬最終投与から30日を超えた後に死亡に至った。
敗血症により死亡した患者は、初回投与の3日後にモルガネラ感染による敗血症 (消化管からの感染と考えられる) を発現し、発現2日後に死亡した。治験責任医師の評価では、治験薬投与前より下痢を発症しており、敗血症と下痢は関連があると考えられた。本患者は、高齢であることに加え、同意取得の約1ヵ月前までビンクリスチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミドを含む化学療法による治療を受けていたことから免疫抑制状態が続き、腸管粘膜へのダメージもあったと考えられ、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

DREAMM-7試験 (MedDRA ver.26.1)、DREAMM-8試験 (MedDRA ver.27.0) のGradeは両試験ともにCTCAE ver.5.0に基づき判定
DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用薬も含めたいずれかの治験薬を1回以上投与された全ての患者と定義
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

有害事象の発現状況 (BelaVd群、BelaPd群)

主な有害事象の発現状況 (各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率20%以上、安全性解析対象集団)

DREAMM-7試験 (日本人拡大コホート集団)

有害事象、基本語	BelaVd群 (n=10)	有害事象、基本語	BelaVd群 (n=10)
全事象、n (%)	10 (100)	上気道感染	3 (30)
血小板減少症	7 (70)	不眠症	2 (20)
眼の異物感	7 (70)	発熱	2 (20)
霧視	7 (70)	末梢性感覚ニューロパチー	2 (20)
下痢	6 (60)	白内障	2 (20)
食欲減退	4 (40)	COVID-19	2 (20)
倦怠感	4 (40)	湿疹	2 (20)
悪心	4 (40)	高血圧	2 (20)
眼痛	4 (40)	リンパ球減少症	2 (20)
しゅうめい 羞明	4 (40)	背部痛	2 (20)
血小板数減少	3 (30)	網膜出血	2 (20)
転倒	3 (30)	尿路感染	2 (20)
便秘	3 (30)	関節痛	1 (10)
注射部位紅斑	3 (30)	末梢性ニューロパチー	1 (10)
ドライアイ	3 (30)	白血球数減少	1 (10)
眼刺激	3 (30)	貧血	1 (10)
肝機能異常	3 (30)	挫傷	1 (10)
嘔吐	3 (30)	低γグロブリン血症	1 (10)
血中LDH増加	3 (30)	低カリウム血症	1 (10)
異物感	3 (30)	好中球減少症	1 (10)

LDH：乳酸脱水素酵素

臨床試験成績 (DREAMM-7試験、DREAMM-8試験)

有害事象の発現状況 (BelaVd群、BelaPd群)

主な有害事象の発現状況 (各試験の本剤群又は対照群のいずれかの発現率 20 %以上、安全性解析対象集団)

DREAMM-8試験 (全日本人集団)

有害事象、基本語	BelaPd群 (n=10)
全事象、n (%)	10 (100)
霧視	9 (90)
ALT 増加	6 (60)
便秘	5 (50)
AST 増加	4 (40)
下痢	4 (40)
眼の異物感	4 (40)
好中球数減少	3 (30)
血小板数減少	3 (30)
血小板減少症	3 (30)
白内障	3 (30)
倦怠感	3 (30)
発疹	3 (30)
血中ALP増加	3 (30)
低γグロブリン血症	3 (30)

ALP：アルカリホスファターゼ
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

Grade 3以上 (最大Grade) の主な有害事象の発現状況
(各試験の本剤群又は対照群のいずれかで 2 例以上、安全性解析対象集団)

DREAMM-7試験 (日本人拡大コホート集団)

有害事象、基本語	BelaVd群 (n=10)
全事象、n (%)	10 (100)
血小板減少症	7 (70)
下痢	3 (30)
血小板数減少	3 (30)
COVID-19	2 (20)
リンパ球減少症	2 (20)
尿路感染	2 (20)
貧血	1 (10)
好中球減少症	1 (10)

有害事象、基本語	BelaPd群 (n=10)
背部痛	2 (20)
悪心	2 (20)
貧血	2 (20)
浮動性めまい	2 (20)
上気道感染	2 (20)
ドライアイ	2 (20)
感覚鈍麻	2 (20)
眼刺激	2 (20)
γ-GT 増加	2 (20)
帯状疱疹	2 (20)
嘔吐	2 (20)
白血球数減少	1 (10)
末梢性浮腫	1 (10)
味覚不全	1 (10)
リンパ球数減少	1 (10)

DREAMM-8試験 (全日本人集団)

有害事象、基本語	BelaPd群 (n=10)
全事象、n (%)	10 (100)
好中球数減少	3 (30)
血小板数減少	3 (30)
血小板減少症	3 (30)
貧血	2 (20)
霧視	2 (20)
白血球数減少	1 (10)

注) 上表の事象に加えて、モルガネラ感染 (Grade 5) 1例あり

有害事象による用量変更 (BelaVd群、BelaPd群)

＜減量に至った有害事象＞

治験薬の減量に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

DREAMM-7試験 (日本人拡大コホート集団)

有害事象、基本語	BelaVd群 (n=10)
全事象、n (%)	9 (90)
血小板減少症	4 (40)
倦怠感	2 (20)
血小板数減少	2 (20)
下痢	2 (20)
末梢性ニューロパチー	1 (10)
不眠症	1 (10)
不安障害	1 (10)
食欲減退	1 (10)
譫妄	1 (10)
ステロイド糖尿病	1 (10)

＜休薬に至った有害事象＞

治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

DREAMM-7試験 (日本人拡大コホート集団)

有害事象、基本語	BelaVd群 (n=10)
全事象、n (%)	9 (90)
血小板減少症	4 (40)
下痢	3 (30)
COVID-19	2 (20)
血小板数減少	2 (20)
ドライアイ	2 (20)
倦怠感	2 (20)
発熱	2 (20)
末梢性ニューロパチー	1 (10)
血中CPK増加	1 (10)
乳癌	1 (10)
白内障	1 (10)
薬疹	1 (10)
眼痛	1 (10)
好中球減少症	1 (10)
好中球数減少	1 (10)
しゅうめい羞明	1 (10)
肺炎球菌性肺炎	1 (10)
上気道感染	1 (10)
尿路感染	1 (10)
頭位性回転性めまい	1 (10)
霧視	1 (10)

CPK：クレアチニンホスホキナーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素

DREAMM-8試験 (全日本人集団)

有害事象、基本語	BelaPd群 (n=10)
全事象、n (%)	6 (60)
血小板数減少	2 (20)
好中球数減少	1 (10)
白内障	1 (10)
胆石症	1 (10)
食欲減退	1 (10)
糖尿病	1 (10)
感覚鈍麻	1 (10)
血小板減少症	1 (10)

DREAMM-8試験 (全日本人集団)

有害事象、基本語	BelaPd群 (n=10)
全事象、n (%)	7 (70)
霧視	4 (40)
上気道感染	2 (20)
血小板数減少	2 (20)
発疹	2 (20)
好中球数減少	1 (10)
ALT 増加	1 (10)
浮動性めまい	1 (10)
インフルエンザ	1 (10)
肺炎	1 (10)
AST 増加	1 (10)
血中ALP増加	1 (10)
血中LDH増加	1 (10)
気管支炎	1 (10)
胆石症	1 (10)
サイトメガロウイルス性 脈絡網膜炎	1 (10)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (10)
倦怠感	1 (10)
中耳炎	1 (10)
ニューモシスチス・ イロベチイ肺炎	1 (10)
胃膿瘍	1 (10)
敗血症	1 (10)
レンサ球菌感染	1 (10)

注) データロック後、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は肺炎に変更された。