レブラミドカプセル 2.5 mg
レブラミドカプセル　5 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

（別紙様式２）

レブラミド®カプセル 2.5mg、5mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	レブラミド®カプセル 2.5mg レブラミド®カプセル 5mg	**有効成分**	レナリドミド水和物
製造販売業者	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	**薬効分類**	87429
提出年月日		令和 8年 9月 25日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	**【重要な特定されたリスク】**	**【重要な特定されたリスク】**
催奇形性	心不全	傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視
骨髄抑制	不整脈	二次発がん
出血	腎不全	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用
感染症	間質性肺疾患	
血栓塞栓症	肝障害	**【重要な潜在的リスク】**
過敏症（皮膚反応を含む）	甲状腺機能低下症	白内障
腫瘍崩壊症候群	消化管穿孔	**【重要な不足情報】**
末梢性ニューロパチー	起立性低血圧	該当なし
虚血性心疾患	痙攣	
1.2. 有効性に関する検討事項		
再発又は難治性の ATLL 患者に対する使用実態下における有効性		

↓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
一般使用成績調査（再発又は難治性の FL 及び MZL）
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
薬剤配布プログラム：RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）の実施
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

<table>
<tr><td colspan="4">品目の概要</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2010年6月25日</td><td>薬効分類</td><td>87429</td></tr>
<tr><td>再審査期間</td><td>(1) 10年：2010年6月25日～2020年6月24日
(2) 残余期間：2010年8月20日～2020年6月24日
(3) 10年：2017年3月2日～2027年3月1日
(4) 5年10ヵ月：2020年2月21日～2025年12月20日</td><td>承認番号</td><td>① 22700AMX01030000
② 22200AMX00381000</td></tr>
<tr><td>国際誕生日</td><td colspan="3">2005年12月27日</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td colspan="3">① レブラミド®カプセル 2.5mg
② レブラミド®カプセル 5mg</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td colspan="3">レナリドミド水和物</td></tr>
<tr><td>含量及び剤形</td><td colspan="3">① 1カプセル中にレナリドミド2.5mg（レナリドミド水和物として2.587mg）を含有するカプセル剤
② 1カプセル中にレナリドミド5mg（レナリドミド水和物として5.174mg）を含有するカプセル剤</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td colspan="3">(1) 多発性骨髄腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法またはB法で経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
A法：1日1回25mgを21日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
B法：1日1回25mgを14日間連日投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
(2) 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(3) 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫</td></tr>
</table>

	通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (4) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫 リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
効能又は効果	(1) 多発性骨髄腫 (2) 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 (3) 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (4) 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫
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. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。 3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
備考	1. レブラミド®カプセル 5mg 2010 年 6 月 25 日承認：再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、RRMM） 2010 年 8 月 20 日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（以下、del (5q) MDS） 2015 年 12 月 21 日承認事項一部変更承認：未治療の多発性骨髄腫（以下、NDMM）に対する効能・効果追加 2017 年 3 月 2 日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、ATLL）に対する効能・効果追加 2020 年 2 月 21 日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する効能・効果追加 2021 年 12 月 24 日に多発性骨髄腫及び del (5q) MDS の再審査結果を受領 2025 年 2 月 20 日承認事項一部変更承認：多発性骨髄腫に対する用法及び用量変更 2. レブラミド®カプセル 2.5mg 2015 年 10 月 28 日承認：RRMM 及び del (5q) MDS 2015 年 12 月 21 日承認事項一部変更承認：NDMM に対する効能・効果追加 2017 年 3 月 2 日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の ATLL に対する効能・効果追加 2020 年 2 月 21 日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する効能・効果追加

	2021 年 12 月 24 日に多発性骨髄腫及び del (5q) MDS の再審査結果を受領 2025 年 2 月 20 日承認事項一部変更承認：多発性骨髄腫に対する用法及び用量変更 2021 年 7 月 1 日にブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社がセルジーン株式会社より製造販売承認を承継した。

レブラミド及び RevMate は米国 Celgene Corporation（Bristol-Myers Squibb の関係会社）の登録商標です。

変更の履歴
前回の提出日 令和 8 年 7 月 13 日
変更内容の概要： 1. 「4.リスク最小化計画の概要」における「薬剤配布プログラム」に用いる資材を改訂した。
変更理由： 1. RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）を Ver.8.0 に改訂したため。

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
催奇形性	
	重要な特定されたリスクとした理由： レナリドミド（以下、本剤）はヒトで先天性欠損症を引き起こすことが知られているサリドマイド誘導体であり、妊娠カニクイザルでの生殖発生毒性試験において、出生児の奇形が確認されたことから、ヒトに対する催奇形性を有する可能性は否定できない。
	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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況について監視するため。
	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、電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1.　薬剤配布プログラム：RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）の実施 2.　医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 3.　企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、催奇形性に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、処方医師、責任薬剤師、本剤を投与する患者を教育、登録、状況の確認をすることにより、本剤の胎児への曝露のリスクを最小限にするため。
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・　多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（未治療の多発性骨髄腫［NDMM］患者を対象とした外国臨床試験［MM-020］及び再発又は難治性の多発性骨髄腫［RRMM］患者を対象とした外国臨床試験 2 試験［MM-009 及び MM-010］）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群（用法及び用量の A 法を使用）で好中球減少 37.5%（535/1425）、血小板減少 20.2%（288/1425）、貧血 38.8%（553/1425）が認められた。 ・　未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、好中球減少が本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン投与群（BLd 群；用法及び用量の B 法を使用）の 23.2%（42/181）、イサツキシマブを BLd と併用した群（IsaBLd 群）の 31.6%（83/263）に認められた。血小板減少は BLd 群の 12.7%（23/181）、

	IsaBLd 群の 14.8%（39/263）に、貧血は BLd 群の 8.8%（16/181）、IsaBLd 群の 5.7%（15/263）に、それぞれ認められた。 ・ 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群（del(5q)MDS）患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、好中球減少 77.5%（107/138）、血小板減少 46.4%（64/138）、貧血 8.0%（11/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、好中球減少 80.8%（21/26）、血小板減少 80.8%（21/26）、貧血 53.8%（14/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の本剤+リツキシマブ投与群（R^2 併用群）で、好中球減少 58.0%（102/176）、血小板減少 14.8%（26/176）、貧血 15.9%（28/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 一般使用成績調査（再発又は難治性の FL 及び MZL）：骨髄抑制（好中球減少）として設定 【選択理由】 製造販売後において、骨髄抑制の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。
	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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、骨髄抑制に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、出血 24.3%（346/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、出血が BLd 群の 20.4%（37/181）、IsaBLd 群の 22.4%（59/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、出血 23.2%（32/138）が認められた。

	・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、出血 30.8%（8/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、出血 9.1%（16/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、出血に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で感染症 74.2%（1058/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、感染症が BLd 群の 86.7%（157/181）、IsaBLd 群の 91.3%（240/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、感染症 63.0%（87/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、感染症 57.7%（15/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、感染症 62.5%（110/176）が認められた。 ・ 国内における製造販売承認後の使用経験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化 16 例報告されている（2016 年 11 月 30 日時点）。 ・ 海外の市販後において、本剤との関連性が否定できないと報告された進行性多巣性白質脳症（PML）が 19 例認められている（2017 年 12 月 26 日時点）。
	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

	【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、感染症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
血栓塞栓症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、静脈血栓塞栓症 13.5%（193/1425）及び動脈血栓塞栓症 3.0%（43/1425）が認められ、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症 8.8%（126/1425）及び Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症 2.2%（32/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、静脈血栓塞栓症が BLd 群の 18.2%（33/181）、IsaBLd 群の 14.8%（39/263）に認められ、Grade 3 以上はそれぞれ 8.3%（15/181）及び 6.5%（17/263）であった。動脈血栓塞栓症は BLd 群の 6.6%（12/181）、IsaBLd 群の 6.1%（16/263）に認められ、Grade 3 以上はそれぞれ 3.3%（6/181）及び 1.9%（5/263）であった。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、静脈血栓塞栓症 6.5%（9/138）及び動脈血栓塞栓症 2.9%（4/138）が認められ、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症 5.8%（8/138）及び Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症 2.9%（4/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、静脈血栓塞栓症 3.8%（1/26）、動脈血栓塞栓症 3.8%（1/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、静脈血栓塞栓症 3.4%（6/176）及び動脈血栓塞栓症 0.6%（1/176）、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症 2.3%（4/176）が認められ、Grade 3 以上の動脈血栓塞栓症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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「1. 警告」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、血栓塞栓症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
過敏症（皮膚反応を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で、皮膚反応 32.9%（469/1425）、血管浮腫 5.4%（77/1425）及び過敏症 1.0%（14/1425）が認められた。中毒性表皮壊死融解症は 1 例（0.1%）認められたが、皮膚粘膜眼症候群は認められなかった。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、皮膚反応が BLd 群の 38.7%（70/181）、IsaBLd 群の 36.5%（96/263）に認められた。血管浮腫は BLd 群の 4.4%（8/181）、IsaBLd 群の 3.0%（8/263）に、過敏症は BLd 群の 2.2%（4/181）、IsaBLd 群の 3.4%（9/263）に、それぞれ認められた。皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症は認められなかった。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、皮膚反応 26.1%（36/138）及び血管浮腫 2.2%（3/138）が認められ、過敏症は認められなかった。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、皮膚反応 61.5%（16/26）及び血管浮腫 7.7%（2/26）が認められ、過敏症は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、皮膚反応 32.4%（57/176）、血管浮腫 2.3%（4/176）、過敏症 2.3%（4/176）が認められた。皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症は認められなかった。 ・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）として 3 例（0.1%）が収集された。 ・ 重篤なアナフィラキシーは、臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験を含む安全性データベースにおいて、2018 年 11 月 28 日時点で 72 例に認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、過敏症（皮膚反応を含む）に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で腫瘍崩壊症候群 0.1%（1/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、腫瘍崩壊症候群が IsaBLd 群の 0.4%（1/263）に認められた。BLd 群に腫瘍崩壊症候群は認められなかった。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群及び再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、腫瘍崩壊症候群 1.1%（2/176）が認められた。 ・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、腫瘍崩壊症候群 14 例（0.5%）が収集された。 ・ 腫瘍崩壊症候群は、化学療法を受けた多発性骨髄腫の患者ではまれであるとされている [1]が、重篤な不整脈や急性腎不全を誘発することがある。 1) Terpos E. *et al.* : J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130 (10): 623-5
	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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

	【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、腫瘍崩壊症候群に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
末梢性ニューロパチー	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で末梢性ニューロパチー24.8%（353/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、末梢性ニューロパチーが BLd 群の 70.2%（127/181）、IsaBLd 群の 62.4%（164/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、末梢性ニューロパチー5.1%（7/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、末梢性ニューロパチー15.4%（4/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、末梢性ニューロパチー7.4%（13/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、末梢性ニューロパチーに関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
虚血性心疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で虚血性心疾患 5.6%（80/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、虚血性心疾患が BLd 群の 3.9%（7/181）、IsaBLd 群の 4.6%（12/263）に認められた。

	・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、虚血性心疾患 2.9%（4/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、虚血性心疾患は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、虚血性心疾患 0.6%（1/176）が認められた。 ・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、虚血性心疾患として 8 例（0.3%）が収集された。
	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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、虚血性心疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で心不全 6.2%（88/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、心不全が BLd 群の 7.7%（14/181）、IsaBLd 群の 6.1%（16/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、心不全 3.6%（5/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、心不全 3.8%（1/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、心不全 0.6%（1/176）が認められた。 ・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、心不全として 53 例（1.8%）が収集された。
	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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、心不全に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
不整脈	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で不整脈 20.5%（292/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、不整脈が BLd 群の 21.5%（39/181）、IsaBLd 群の 20.9%（55/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、不整脈 6.5%（9/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、不整脈 34.6%（9/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、不整脈 10.2%（18/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】

	医療関係者及び患者等に対し、不整脈に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
腎不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で腎不全 14.9%（212/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、腎不全が BLd 群の 15.5%（28/181）、IsaBLd 群の 13.7%（36/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、腎不全 2.9%（4/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、腎不全 19.2% （5/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、腎不全 6.8%（12/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、腎不全等の重篤な腎機能障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で間質性肺疾患 0.6%（8/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、間質性肺疾患が BLd 群の 2.2%（4/181）、IsaBLd 群の 3.4%（9/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、間質性肺疾患は認められなかった。

	・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、間質性肺疾患は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、間質性肺疾患は認められなかった。 ・ 製造販売後に国内で実施した全例調査では、間質性肺疾患として 35 例（1.2%）が収集された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し間質性肺疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
肝障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で肝障害 9.3%（132/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、肝障害が BLd 群の 6.6%（12/181）、IsaBLd 群の 8.7%（23/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、肝障害 18.1%（25/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、肝障害 73.1%（19/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、肝障害 20.5%（36/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。

	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、肝障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
甲状腺機能低下症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で甲状腺機能低下症 2.7%（38/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、甲状腺機能低下症が BLd 群の 1.1%（2/181）、IsaBLd 群の 1.9%（5/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、甲状腺機能低下症 2.2%（3/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、甲状腺機能低下症は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、甲状腺機能低下症 5.7%（10/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、甲状腺機能低下症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
消化管穿孔	

	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で消化管穿孔 0.9%（13/1425）及び Grade 3 以上の消化管穿孔 0.8%（11/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、消化管穿孔が IsaBLd 群の 3.0%（8/263）に認められ、Grade 3 以上は 1.9%（5/263）であった。BLd 群に消化管穿孔は認められなかった。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、消化管穿孔 0.7%（1/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、消化管穿孔は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、消化管穿孔 0.6%（1/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、消化管穿孔に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
起立性低血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で起立性低血圧 1.8%（25/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、起立性低血圧が BLd 群の 5.5%（10/181）、IsaBLd 群の 3.4%（9/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、起立性低血圧 3.6%（5/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、起立性低血圧は認められなかった。

	・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R² 併用群で、起立性低血圧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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、起立性低血圧に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
痙攣	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で痙攣 0.8%（11/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、痙攣が IsaBLd 群の 0.4%（1/263）に認められた。BLd 群に痙攣は認められなかった。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、痙攣は認められなかった。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、痙攣は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R² 併用群で、痙攣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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、痙攣に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で傾眠 5.0%（71/1425）、錯乱 8.0%（114/1425）、疲労 36.2%（516/1425）、めまい 21.4%（305/1425）、霧視 8.0%（114/1425）が認められた。 ・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において傾眠、錯乱、疲労、めまい及び霧視は、BLd 群の 1.1%（2/181）、2.8%（5/181）、26.5%（48/181）、16.6%（30/181）及び 1.7%（3/181）に、IsaBLd 群の 1.5%（4/263）、3.4%（9/263）、34.6%（91/263）、18.3%（48/263）及び 4.2%（11/263）にそれぞれ認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、傾眠 3.6%（5/138）、錯乱 0.7%（1/138）、疲労 18.1%（25/138）、めまい 13.0%（18/138）、霧視 0.7%（1/138）が認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、傾眠 3.8%（1/26）、錯乱 3.8%（1/26）、疲労 15.4%（4/26）、めまい 3.8%（1/26）、霧視 3.8%（1/26）が認められた。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、傾眠 0.6%（1/176）、錯乱 0.6%（1/176）、疲労 21.6%（38/176）、めまい 10.8%（19/176）、霧視 2.8%（5/176）が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

二次発がん

重要な特定されたリスクとした理由：

- NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において急性骨髄性白血病（以下、AML）の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群（Ld/Ld18 群）で 0.2%（2/1072）、メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド投与群で 0.7%（4/541）であり、AML は本剤とデキサメタゾン併用投与群で 0.07 /100 人・年、メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド投与群で 0.46 /100 人・年に認められた。
- NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-015）において、AML の発現割合は、本剤とメルファラン・プレドニゾン併用投与群で 2.6%（8/302）、プラセボ・メルファラン・プレドニゾン投与群で 0.7%（1/153）であり、AML は本剤とメルファラン・プレドニゾン併用投与群で 0.96 /100 人・年に認められ、プラセボ・メルファラン・プレドニゾン投与群の 0.18 /100 人・年に比べ高かった。
- NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-020）において、B 細胞性悪性腫瘍は、本剤とデキサメタゾン併用投与群、及びメルファラン・プレドニゾン・サリドマイド投与群で認められていない。
- NDMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-015、IFM 2005-02 及び CALGB 100104）において、B 細胞性悪性腫瘍の発現割合は、本剤投与群で 1.7%（14/828）、プラセボ投与群で 0.3%（2/671）であり、B 細胞性悪性腫瘍は本剤投与群で 0.79 及び 0.47 /100 人・年に認められ、プラセボ投与群の 0.08 及び 0.13 /100 人・年に比べ高かった。
- RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-009）において、悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍の発現割合は、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 3.4% （6/177）、デキサメタゾン投与群で 0.6%（1/175）であり、RRMM 患者を対象とした外国臨床試験（MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で 2.8%（5/176）、デキサメタゾン投与群で 0.6%（1/175）であった。悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍は本剤とデキサメタゾン併用投与群で 2.40 /100 人・年に認められ、デキサメタゾン投与群の 0.91 /100 人・年に比べ高かった。
- 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、二次発がんは認められなかった。なお、当該臨床試験のデータカットオフ以降、1 名で骨髄異形成症候群（疑い）及び急性骨髄性白血病（骨髄異形成症候群から移行）が報告された。
- 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）において、二次発がんの発現割合及び発現率は R^2 併用群で 3.4%（6/176）及び 1.50/100 人・年、Rit 単独群で 5.6%（10/180）及び 2.47/100 人・年であり、R^2 群で Rit 単独群と比べ低かった。

なお、各試験における二次発がんの発現割合をがん腫別に下表に示す。

試験名	投与群	二次発がん（がん腫別）の発現割合 [1] n (%)			
		血液腫瘍	固形腫瘍	悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	全体
MM-020	Ld/Ld18 投与群 [2]（N=1072）	4 (0.4)	44 (4.1)	39 (3.6)	81 (7.6)
	MPT 投与群 [3]（N=541）	12 (2.2)	15 (2.8)	21 (3.9)	47 (8.7)
MM-009	本剤とﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ併用投与群（N=177）	2 (1.1)	1 (0.6)	6 (3.4)	9 (5.1)

	ﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ投与群（N=175）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
MM-010	本剤とﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ併用投与群（N=176）	0 (0.0)	5 (2.8)	5 (2.8)	9 (5.1)
	ﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ投与群（N=175）	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
EFC12522	BLd 群（N=181）	0 (0.0)	7 (3.9)	7 (3.9)	14 (7.7)
	IsaBLd 群（N=263）	0 (0.0)	20 (7.6)	18 (6.8)	36 (13.7)
MDS-004	本剤投与群（N=138）	0 (0.0)	8 (5.8)	2 (1.4)	10 (7.2)
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ投与群（N=67）	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
MM-015	MPR+R/MPR+p 群[4] (N=302)	16 (5.3)	16 (5.3)	10 (3.3)	40 (13.2)
	MPp+p 群[5]（N=153）	2 (1.3)	4 (2.6)	8 (5.2)	14 (9.2)
MM-015 /IFM2005-02 /CALGB100104	本剤投与群（N=828）	45 (5.4)	41 (5.0)	27 (3.3)	106 (12.8)
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ投与群（N=671）	12 (1.8)	23 (3.4)	19 (2.8)	51 (7.6)
NHL-007	本剤+リツキシマブ投与群（N=176）	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	6 (3.4)
	リツキシマブ単独投与群（N=180）	2 (1.1)	6 (3.3)	3 (1.7)	10 (5.6)

1）：2 つ以上のがん腫又は 1 つのがん腫を 2 回以上発現した患者は、二次発がんのがん腫別に 1 回とカウント
2）：Ld/Ld18 投与群：本剤とデキサメタゾン併用投与群
3）：MPT 投与群：メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド併用投与群
4）：MPR+R/MPR+p 群：本剤とメルファラン・プレドニゾン併用投与群
5）：MPp+p 群：プラセボ・メルファラン・プレドニゾン投与群

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。

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、電子添文の「15. その他の注意」の項に記載し注意喚起する

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

【選択理由】

医療関係者及び患者等に対し、二次発がんに関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 海外の市販後で本剤の投与を受けた患者において、固形臓器移植歴のある患者における拒絶反応が 12 例 13 件認められた（2017 年 3 月 26 日時点）。 ・ 市販後及び臨床試験において、造血幹細胞移植歴のある患者で移植片対宿主病が 262 例（うち 9 例は国内での報告）に認められた（2018 年 2 月 28 日時点）。 ・ 本剤は免疫賦活化作用を有することから、移植片対宿主病を誘発する可能性がある[1) 2)]。移植片対宿主病の発現機序は、サイトカイン放出、抗原提示細胞や T 細胞の活性化からなり、T 細胞サブセットの分化・増殖が惹起されることで IL-2 産生が増加し、結果として炎症や組織破壊に至る[3)]。これらの機序は、移植固形臓器に対する拒絶反応の機序（移植後の非自己組織へのヒト白血球抗原（HLA）に対する免疫反応の惹起）と類似している[4)]。 1）Minnema MC, et al. Leukemia 2009;23:605-607 2）Wolschke C, et al. Experimental Hematol 2013;41:134-142 3）Sung AD, et al. Stem Cells Transl Med 2013; 2: 25–32. 4）Alegre ML, et al. Trends in Immunology. 2016; 37:831-43.
	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 【選択理由】 固形臓器移植歴又は同種造血幹細胞移植歴のある患者に対する本剤の投与は限られることから、通常の医薬品安全性監視活動で当該事象を監視する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対して、固形臓器移植歴のある患者における拒絶反応及び同種造血幹細胞移植歴のある患者における移植片対宿主病に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

重要な潜在的リスク	
白内障	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験（MM-020、MM-009 及び MM-010）において、本剤とデキサメタゾン併用投与群で白内障は 10.2%（146/1425）に認められた。

	・ NDMM を対象とした国際共同第 3 相試験（EFC12522）において、白内障が BLd 群の 26.0%（47/181）、IsaBLd 群の 38.4%（101/263）に認められた。 ・ del(5q)MDS 患者を対象とした外国臨床試験（MDS-004）の本剤投与群において、白内障は 2.2%（3/138）に認められた。 ・ 再発又は再燃の ATLL 患者を対象とした国内臨床試験（ATLL-002）において、白内障は認められなかった。 ・ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（NHL-007）の R^2 併用群で、白内障は 0.6%（1/176）に認められた。 ・ 多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験において、本剤投与群での白内障の発現割合が対照群と比べて高く認められているが、多発性骨髄腫で本剤と併用するデキサメタゾンで白内障が発現することが知られている。
	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 【選択理由】 当該事象に関する情報を広く収集し，発現状況の変化を監視するため。
	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、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し白内障に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

再発又は難治性の ATLL 患者に対する使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称：該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：該当なし

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・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（再発又は難治性の FL 及び MZL）	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制（好中球減少） 【目的】 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）に対し、本剤及びリツキシマブによる R² 併用療法を初めて実施した患者の使用実態下における本剤の安全性を把握する。 【実施計画】 調査実施期間： (1) 登録期間 3 年間 (2) 調査期間 FL/MZL に係る承認事項一部変更承認 7 ヵ月後から 4 年 6 ヵ月間を想定（2020 年 9 月 28 日～2025 年 3 月 27 日） 目標症例数： 110 例（安全性解析対象として） 実施方法： 中央登録方式にて実施する。観察期間は 6 ヵ月間。 【実施計画の根拠】 NHL-007 試験の本剤群で、好中球減少症は、既承認効能・効果での臨床試験と同様に高頻度で発現した。また、本剤の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象のうち、好中

	球減少症が最も多く、特に休薬に至った頻度は既承認効能・効果での臨床試験と比較して最も高かった。 このことから、本調査においては R² 併用療法を実施する上で、有害事象の適切なマネジメントが重要となる事象として好中球減少に着目し、発現の際の本剤の休薬・減量等の投与状況・対処方法を把握するとともに、その発現に影響を及ぼすと考えられる因子について検討を行う。 目標症例数： NHL-007 試験の R² 併用群において発現した好中球減少 58.0%（102/176）のうち、速やかな抗菌薬の投与等、特に注意を要するとされる発熱性好中球減少症は 5 例（2.8%）であった。2.8%の頻度で発現する事象を少なくとも 1 例以上収集する確率が 95%となるために必要な例数として、110 例を安全性解析対象症例数として設定した。 本症例数を収集することにより、好中球減少発現の際の対処方法を検討可能である。 観察期間： NHL-007 試験の R² 併用群において、本剤及びリツキシマブを併用投与した期間は以下の用法・用量より、5 ヵ月間である。 ・ 1 サイクルは 28 日間とする ・ 本剤 20 mg を各サイクルで 1～21 日目に経口投与（最大 12 サイクル） ・ リツキシマブ 375 mg/m² をサイクル 1 では 1、8、15、22 日目に、サイクル 2～5 では各サイクルの 1 日目に静脈内投与 R² 併用群において、好中球減少症 58.0%（102/176）は本剤投与期間全般に渡り高頻度で発現し、本剤の投与中止・休薬及び減量に至った有害事象として最も多く報告された有害事象であったが、そのほとんどは投与開始 6 ヵ月迄に初回発現が認められた。 調査期間： 計画当初は、登録期間を 1 年 6 ヵ月間、最終登録症例の観察期間を 6 ヵ月間、及びその後の再調査完了までの期間を 1 年間と推定し、FL/MZL に係る承認事項一部変更承認 7 ヵ月後から 3 年間と設定していたが、登録期間内に目標症例数確保が困難となったため、調査計画の見直しを行い、登録期間を 3 年間、調査予定期間を 4 年 6 ヵ月間に変更した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告書提出時 根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。 ・ 収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時） 根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。 ・ 再審査申請時 根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
薬剤配布プログラム：RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）の実施	
	【安全性検討事項】 催奇形性 【目的】 本剤による胎児への薬剤曝露の防止を目的とし、本剤を投与する全患者を登録、状況の確認をし、妊娠状況を含めた患者情報を把握できるようにするため。 【具体的な方法】 ・ 本剤を使用できる医療機関を制限する。 ・ 流通管理（教育を実施した特約店のみに限定）を行う。 ・ 処方医師、責任薬剤師への教育を実施し、RevMate®センターへ登録、状況の確認をする。 ・ 本剤を使用する全患者へ投与前教育を実施し、RevMate®センターへ登録、状況の確認をする。 ・ 本剤を使用中の全患者へ定期的な教育を実施し、遵守状況の確認を行う。 ・ 妊娠可能な女性における定期的な妊娠反応検査を実施する。 ・ 薬剤の管理（処方数量の確認、不要な薬剤の返却・廃棄、薬剤紛失の連絡等）を行う。 ・ 以下の RevMate®に関する資材を作成し処方医師・薬剤師及び患者に適切に提供することにより、RevMate®に関する十分な理解と重要性の徹底を図る。 ➢ RevMate®ガイダンス（RevMate®総合説明資材） ➢ RevMate®患者説明用動画 ➢ レブメイト®のご案内（患者説明用資材［医療従事者向け］） ➢ レブメイト®のご案内（患者向け小冊子） ➢ 患者さんのご家族の方へ（家族等患者関係者用説明資材） ➢ レブメイト®カード（患者用 ID カード） 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 RevMate®合同運営委員会及び RevMate®第三者評価委員会による定期的な評価の結果、新たに改善すべき点が認められた場合、又は行政からの指示に基づき、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

	報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、有害事象の早期検出と適切な診断や治療、適正使用のための情報を提供するため。 【具体的な方法】 ・　医薬情報担当者が医療関係者に安全性に関する資料を提供、説明する。 ・　企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時に、各安全性検討事項の発現状況等を確認する。なお、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
	【安全性検討事項】 催奇形性、骨髄抑制、出血、感染症、血栓塞栓症、過敏症（皮膚反応を含む）、腫瘍崩壊症候群、末梢性ニューロパチー、虚血性心疾患、心不全、不整脈、腎不全、間質性肺疾患、肝障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視、二次発がん、白内障 【目的】 製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供するため。 【具体的な方法】 実施期間：再審査期間 更新頻度：1ヵ月に1回更新する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時に、使用成績調査等から得られた各安全性検討事項の発現状況から、本情報提供の継続の要否及び更新頻度について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（再発又は難治性のATLL）	80 症例	・安全性定期報告書提出時 ・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）	終了	作成済み （2024 年 3 月提出）
一般使用成績調査（再発又は難治性の FL 及び MZL）	110 症例	・安全性定期報告書提出時 ・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時） ・再審査申請時	実施中	最終報告書作成時（2026 年を予定）
製造販売後臨床試験（NHL-007 の継続試験）	32 例	・製造販売後臨床試験終了後、総括報告書作成時	終了	作成済み （2023 年 3 月提出）

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（再発又は難治性のATLL）	80 症例	・安全性定期報告書提出時 ・収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書作成時）	終了	作成済み （2024 年 3 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
電子添文による情報提供・注意喚起 患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
薬剤配布プログラム：RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）の実施	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中注1）
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中注1）
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中注1）

注１）再発又は難治性の多発性骨髄腫及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群については、医薬品リスク管理計画策定以前より開始