ベルケイド®注射用3 mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

（別紙様式２）

ベルケイド®注射用 3 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ベルケイド®注射用3 mg	有効成分	ボルテゾミブ
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和6年4月15日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
末梢神経障害	肺高血圧症	該当なし
自律神経ニューロパチー		
骨髄抑制		
感染症		
心障害		
肺障害		
腫瘍崩壊症候群		
可逆性後白質脳症症候群		
視神経症及び視力障害		
肝機能障害		
低血圧		
イレウス		
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）		
ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー		

1.2. 有効性に関する検討事項	
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした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
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査
全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供

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：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2006年10月20日	薬効分類	87429
再審査期間	多発性骨髄腫：2006年10月20日～2016年10月19日（10年） 皮下投与:2012年12月21日～2018年12月20日（6年） マントル細胞リンパ腫：2015年6月26日～2025年6月25日（10年） 全身性ALアミロイドーシス:2021年8月25日～2031年8月24日（10年）	承認番号	21800AMX10868000
国際誕生日	2003年5月13日		
販売名	ベルケイド®注射用3 mg		
有効成分	ボルテゾミブ		
含量及び剤形	1バイアル中ボルテゾミブ3 mg含有する乾燥凍結注射剤		
用法及び用量	1. 多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。 A法：		

	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、2 又は 8 サイクルまで投与を繰り返す。3 又は 9 サイクル以降は、週 1 回、2 週間（1、8 日目）投与し、13 日間休薬（9～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、18 サイクルまで投与を繰り返す。週 1 回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。 B 法（再発又は難治性の場合に限る）： 週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 2. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。 3. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 4. 全身性 AL アミロイドーシス 他の薬剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15、22 日目に皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。
効能又は効果	多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 全身性 AL アミロイドーシス
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること
備　　考	承認履歴 2006 年 10 月 20 日承認：再発または難治性の多発性骨髄腫 2011 年 9 月 16 日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：多発性骨髄腫 2012 年 12 月 21 日新投与経路追加承認：皮下投与

	2015 年 6 月 26 日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：マントル細胞リンパ腫 2018 年 3 月 23 日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 2018 年 3 月 29 日医薬品再審査結果通知：多発性骨髄腫 2019 年 8 月 22 日承認事項一部変更承認（用法・用量変更）：多発性骨髄腫の用法・用量の変更 2019 年 12 月 19 日医薬品再審査結果通知：皮下投与 2021 年 8 月 25 日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：全身性 AL アミロイドーシス

変更の履歴
前回提出日：2023 年 9 月 29 日
変更内容の概要： 使用成績調査（VEL4U）実施計画書（添付資料）における全例確認手順の変更及び記載整備
変更理由： 登録期間内に目標症例数を満了したため

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	
末梢神経障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： 未治療の MCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下，LYM3002 試験）において，末梢神経障害は有害事象として VcR-CAP 群（ボルテゾミブ，リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン及びプレドニゾロンとの併用であり，以下，ボルテゾミブ群）で 30.4%（73/240 例），R-CHOP 群（リツキシマブ，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン及びプレドニゾロンとの併用であり，以下，Control 群）で 28.5%（69/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 7.5%（18/240 例），Control 群が 4.1%（10/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： MM 患者を対象とした主要な臨床試験として，ランダム化比較試験（M34101039, MMY3002 (randomised subjects), MMY3003, IFM200501, MMY3010, MMY3007）における MM 患者（以下，主要な臨床試験における MM 患者）において，末梢神経障害は有害事象としてボルテゾミブ群（ランダム化比較試験の順にボルテゾミブ単剤群，VMP 群（ボルテゾミブ，メルファラン及びプレドニゾンの併用），VcAD 群（ボルテゾミブ，ドキソルビシン及びデキサメタゾンの併用），VcD 群（ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用），VcTD 群（ボルテゾミブ，サリドマイド及びデキサメタゾンの併用），DVMP 群（ダラツムマブ，ボルテゾミブ，メルファラン及びプレドニゾンの併用）の集計であり，以下，ボルテゾミブ群）で 36.2%（768/2,124 例），Control 群（ランダム化比較試験の順にデキサメタゾン群，MP 群（メルファラン及びプレドニゾンの併用），VAD 群（ビンクリスチン，ドキソルビシン及びデキサメタゾンの併用），VAD 群，TD 群（サリドマイド及びデキサメタゾンの併用）の集計であり，以下，Control 群）で 11.1%（160/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 7.0%（148/2,124 例），Control 群が 0.6%（8/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： 未治療の AMY 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下，AMY3001 試験）において，末梢神経障害は有害事象として DCyBorD 群（ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用）で 37.3%（72/193 例），CyBorD 群（シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用）で 26.6%（50/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 3.1%（6/193 例），CyBorD 群が 3.7%（7/188 例）であった。 臨床試験の結果，MCL 患者において末梢神経障害の発現率はボルテゾミブ群と Control 群で大きな差はなかったが，MM 患者においては，ボルテゾミブ群が Control 群より高かった。また，国内及び海外の製造販売後においても本剤との関連が否定されない重篤な症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。

	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 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 ① マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L） 【選択理由】 製造販売後において，末梢神経障害の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに末梢神経障害に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 · 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

自律神経ニューロパチー	
	重要な特定されたリスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，自律神経ニューロパチーは有害事象としてボルテゾミブ群で 3.8%（9/240 例），Control 群で 0.4%（1/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 1.7%（4/240 例），Control 群は認められなかった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，自律神経ニューロパチーは有害事象としてボルテゾミブ群で 1.8%（38/2,124 例），Control 群で 1.0%（14/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 1.1%（24/2,124 例），Control 群が 0.7%（10/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，自律神経ニューロパチーは有害事象として DCyBorD 群で 8.3%（16/193 例），CyBorD 群で 8.0%（15/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 5.7%（11/193 例），CyBorD 群が 6.4%（12/188 例）であった。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者いずれも自律神経ニューロパチーの発現率はボルテゾミブ群が Control 群より高いことから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，自律神経ニューロパチーの発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに自律神経ニューロパチーに関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害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： 1) 血小板減少症 マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，血小板減少症は有害事象としてボルテゾミブ群で 72.1%（173/240 例），Control 群で 19.4%（47/242 例）報告された。Grade 3 以上の血小板減少症の発現状況はボルテゾミブ群が 65.8%（158/240 例），Control 群が 10.3%（25/242 例），であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，血小板減少症は有害事象としてボルテゾミブ群で 41.4%（880/2,124 例），Control 群で 25.5%（368/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の血小板減少症の発現状況はボルテゾミブ群が 21.9%（465/2,124 例），Control 群が 11.4%（165/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，血小板減少症は有害事象として DCyBorD 群で 17.1%（33/193 例），CyBorD 群で 11.7%（22/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 3.1%（6/193 例），CyBorD 群が 2.7%（5/188 例）であった。 2) 好中球減少症 マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，好中球減少症は有害事象としてボルテゾミブ群で 91.7%（220/240 例），Control 群で 81.0%（196/242 例）報告された。Grade 3 以上の好中球減少症の発現状況は，ボルテゾミブ群が 88.3%（212/240 例），Control 群が 81.8%（198/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，好中球減少症は有害事象としてボルテゾミブ群で 39.9%（848/2,124 例），Control 群で 31.9%（461/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の好中球減少症の発現状況は，ボルテゾミブ群が 22.5%（478/2,124 例），Control 群が 16.2%（234/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，好中球減少症は有害事象として DCyBorD 群で 28.0%（54/193 例），CyBorD 群で 20.2%（38/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 16.6%（32/193 例），CyBorD 群が 12.2%（23/188 例）であった。 多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験，特定使用成績調査及び LYM3002 試験（日本人症例のみ）の集計結果では，骨髄抑制として，血小板減少 71.4%（821/1,150 例），白血球減少 39.8%（458/1,150 例），貧血 27.3%（314/1,150 例），好中球減少 27.1%（312/1,150 例），リンパ球減少 21.0%（241/1,150 例），発熱性好中球減少症 1.7%（20/1,150 例），汎血球減少 0.5%（6/1,150 例）が報告されている。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者いずれも血小板減少症の発現率はボルテゾミブ群が Control 群より高かった。好中球減少症については，MCL 患者，MM 患者いずれもボルテゾミブ群と Control 群で大きな差は認められなかった。しかし，国内臨床試験，製造販売後においても本剤との関連が否定できない骨髄抑制に関連する重篤な症例や死亡に至った症例が報告されていることから，骨髄抑制を重要な特定されたリスクに設定した。

	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 ・　追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 ①　マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査（重点調査項目として，血小板減少症及び好中球減少症を設定） 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L） 【選択理由】 製造販売後において，血小板減少症，好中球減少症等の骨髄抑制の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに血小板減少症，好中球減少症等の骨髄抑制に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 帯状疱疹 マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，帯状疱疹は有害事象として ボルテゾミブ群で 6.7%（16/240 例），Control 群で 1.2%（3/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 3.3%（8/240 例），Control 群が 0.4%（1/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，帯状疱疹は有害事象としてボルテゾミブ群で 10.0%（212/2,124 例），Control 群で 3.7%（53/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 2.4%（52/2,124 例）で，そのうち Grade 5 が 0.05%（1/2,124 例）であった。Control 群は 1.1%（16/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，帯状疱疹は有害事象として DCyBorD 群で 5.2%（10/193 例），CyBorD 群で 6.4%（12/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 0.0%（0/193 例），CyBorD 群が 1.1%（2/188 例）であった。 2) B 型肝炎ウイルス再活性化 マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，B 型肝炎ウイルス再活性化は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.8%（2/240 例），Control 群で 1.2%（3/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.4%（1/240 例）で，当該症例は Grade 5 であった。Control 群は 1.2%（3/242 例）であり，そのうち Grade 5 が 0.8%（2/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，B 型肝炎ウイルス再活性化は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.05%（1/2,124 例），Control 群で 0.3%（4/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群で認められず，Control 群で 0.1%（2/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，有害事象として B 型肝炎ウイルス再活性化は認められなかった。 3) 進行性多巣性白質脳症 MCL 患者，MM 患者，AMY 患者を対象とした臨床試験において，有害事象として進行性多巣性白質脳症は認められなかった。海外の製造販売後において本剤との関連が否定できない重篤な症例や死亡に至る症例が報告されており，国内においても 2 例報告されている。

	4) 結核 マントル細胞リンパ腫（MCL）： MCL 患者を対象とした臨床試験において，有害事象として結核は認められなかった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，結核は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.05%（1/2,124 例），Control 群で 0.0%（0/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の事象はボルテゾミブ群及び Control 群においても認められなかった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，有害事象として結核は認められなかった。 海外の製造販売後において本剤との関連が否定できない重篤な症例が報告されており，国内においても 1 例報告されている。 臨床試験，海外及び国内の製造販売後において，上記の感染症に加え，本剤の骨髄抑制に起因する感染症が副作用として細菌感染，真菌感染，ウイルス感染のいずれも報告されており，重篤な症例や死亡に至った症例も含まれていることから，感染症を重要な特定されたリスクとして設定した。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 ① マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L） 【選択理由】 製造販売後において，感染症の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに感染症に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

心障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 心不全 マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，心障害は有害事象として ボルテゾミブ群で 4.6%（11/240 例），Control 群で 1.7%（4/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 3.3%（8/240 例）で，そのうち Grade 5 が 1.3%（3/240 例）であった。Control 群は 1.7%（4/242 例）で，いずれも Grade 5 であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，心不全は有害事象としてボルテゾミブ群で 4.3%（92/2,124 例），Control 群で 3.4%（49/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 2.2%（47/2,124 例）で，そのうち Grade 5 は 0.4%（10/2,124 例）であった。Control 群は 1.7%（24/1,445 例）で，そのうち Grade 5 が 0.3%（5/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，心不全は有害事象として DCyBorD 群で 11.4%（22/193 例），CyBorD 群で 12.2%（23/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 8.3%（16/193 例）で，そのうち Grade 5 は 3.6%（7/193 例）であった。CyBorD 群は 6.4%（12/188 例）で，そのうち Grade 5 が 1.1%（2/188 例）であった。 2) 心室調律異常 マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，心室調律異常は有害事象として ボルテゾミブ群で 1.7%（4/240 例），Control 群で 2.5%（6/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群で認められず，Control 群は 0.8%（2/242 例）で，いずれも Grade 5 であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，心室調律異常は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.8%（17/2,124 例），Control 群で 0.6%（9/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.2%（5/2,124 例）で，そのうち Grade 5 が 0.1%（2/2,124 例）であった。Control 群は 0.2%（3/1,445 例）で，そのうち Grade 5 が 0.1%（2/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，心室調律異常は有害事象として DCyBorD 群で 2.1%（4/193 例），CyBorD 群で 1.1%（2/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 0.5%（1/193 例），CyBorD 群が 0.0%（0/188 例）であった。 多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験，特定使用成績調査及び LYM3002 試験（日本人症例のみ）の集計結果では，心障害として，うっ血性心不全 2.5%（29/1,150 例），心嚢液貯留 0.5%（6/1,150 例）が報告されており，製造販売後に心肺停止，心停止，心原性ショック（いずれも頻度不明）も報告されている。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者いずれも心不全の発現率はボルテゾミブ群が Control 群より高かった。また，国内臨床試験，製造販売後においても本剤との関連が否定できない心障害に関連する事象が報告されており，重篤な症例や死亡に至った症例も含まれていることから，心障害を重要な特定されたリスクに設定した。

	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 ・　追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 ①　マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L） 【選択理由】 製造販売後において，心障害の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに心障害に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・　追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

肺障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，肺障害は有害事象としてボルテゾミブ群で 2.1%（5/240 例），Control 群で 2.9%（7/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.8%（2/240 例），Control 群が 0.8%（2/242 例）で，そのうち Grade 5 が 0.4%（1/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，肺障害は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.9%（20/2,124 例），Control 群で 0.8%（12/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.3%（7/2,124 例）で，そのうち Grade 5 が 0.1%（2/2,124 例）であった。Control 群は 0.6%（8/1,445 例）で，そのうち Grade 5 が 0.1%（2/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，肺障害は有害事象として DCyBorD 群で 1.0%（2/193 例），CyBorD 群で 0.5%（1/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 0.5%（1/193 例），CyBorD 群が 0.5%（1/188 例）であった。 多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験，特定使用成績調査及び LYM3002 試験（日本人症例のみ）の集計結果では，肺障害として，間質性肺炎 3.1%（36/1,150 例），胸水 1.9%（22/1,150 例），急性肺水腫 0.4%（5/1,150 例）が報告されており，製造販売後に急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）も報告されている。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者いずれも肺障害の発現率はボルテゾミブ群と Control 群で大きな差はなかった。しかし，国内及び海外の製造販売後において本剤との関連が否定できない重篤な症例や死亡に至った症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，肺障害の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。

	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「警告」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに肺障害に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験において，腫瘍崩壊症候群は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.8%（2/240 例），Control 群で 0.8%（2/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.4%（1/240 例），Control 群が 0.4%（1/242 例）で，当該症例は Garde 5 であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，腫瘍崩壊症候群は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.3%（7/2,124 例），Control 群で 0.1%（1/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.2%（5/2,124 例），Control 群が 0.1%（1/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，腫瘍崩壊症候群は有害事象として DCyBorD 群で 0.0%（0/193 例），CyBorD 群で 0.5%（1/188 例）報告され，当該症例は Grade 3 以上であった。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者いずれも腫瘍崩壊症候群の発現率はボルテゾミブ群と Control 群で大きな差はなかった。しかし，国内及び海外の製造販売後に本剤との関連が否定できない重篤な症例や死亡に至った症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，腫瘍崩壊症候群の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに腫瘍崩壊症候群に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

可逆性後白質脳症症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者，AMY 患者いずれにおいても可逆性後白質脳症症候群は有害事象として認められなかったが，海外の製造販売後に重篤な症例が報告されており，国内においても 7 例報告されている。国内及び海外にて本剤との関連が否定できない重篤な症例や死亡に至った症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，可逆性後白質脳症症候群の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに可逆性後白質脳症症候群に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 · 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

視神経症及び視力障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験の結果，MCL 患者において視神経症及び視力障害は認められず，MM 患者においては，臨床試験で 0.1%（4/4,770 例）の報告が認められた。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，視神経症及び視力障害は有害事象として DCyBorD 群で 0.5%（1/193 例），CyBorD 群で 0.5%（1/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 0.5%（1/193 例），CyBorD 群が 0.0%（0/188 例）であった。 また，海外の製造販売後に本剤との関連が否定できない重篤な症例が報告されており，国内においても 1 例報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，視神経症及び視力障害の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「その他の副作用」の項に視力障害に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： LYM3002 試験において，肝機能障害は有害事象として ボルテゾミブ群で 6.3%（15/240 例），Control 群で 6.2%（15/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 1.3%（3240 例）で，そのうち Grade 5 が 0.8%（2/240 例）であった。Control 群が 2.1%（5/242 例）で，そのうち Grade 5 が 0.8%（2/2,124 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，肝機能障害は有害事象としてボルテゾミブ群で 13.1%（279/2,124 例），Control 群で 13.6%（197/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 3.3%（71/2,124 例），Control 群が 2.8%（41/1,445 例）で，そのうち Grade 5 が 0.1%（1/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，肝機能障害は有害事象として DCyBorD 群で 17.6%（34/193 例），CyBorD 群で 13.3%（25/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 4.1%（8/193 例），CyBorD 群が 4.3%（8/188 例）であり，Grade 5 はいずれの群においても認められなかった。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者いずれにおいても肝機能障害の発現率はボルテゾミブ群と Control 群で大きな差はなかったが，国内及び海外の製造販売後において本剤との関連が否定できない重篤な肝機能障害が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 ① マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L） 【選択理由】 製造販売後において，肝機能障害の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに肝機能障害に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

低血圧	
	重要な特定されたリスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験における MCL 患者において，低血圧は有害事象として ボルテゾミブ群で 5.4%（13/240 例），Control 群で 5.4%（13/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 2.1%（5/240 例）， Control 群が 1.2%（3/242 例）で，そのうち Grade 5 が 0.4%（1/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，低血圧は有害事象としてボルテゾミブ群で 8.6%（183/2,124 例），Control 群で 2.2%（32/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 1.0%（22/2,124 例）で，そのうち Grade 5 が 0.05%（1/2,124 例）であった。Control 群は 0.6%（9/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，低血圧は有害事象として DCyBorD 群で 18.1%（35/193 例），CyBorD 群で 16.5%（31/188 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況は DCyBorD 群が 3.1%（6/193 例），CyBorD 群が 2.7%（5/188 例）であった。 臨床試験の結果，MCL 患者の Grade 3 以上及び MM 患者について低血圧の発現率はボルテゾミブ群が Control 群より高かった。国内の製造販売後においても本剤との関連が否定できない重篤な低血圧，起立性低血圧が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 ① マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L） 【選択理由】 製造販売後において，低血圧の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。

	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「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに低血圧に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

イレウス	
	重要な特定されたリスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験における MCL 患者において，イレウスは有害事象として ボルテゾミブ群で 0.4%（1/240 例），Control 群で 1.7%（4/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 0.4%（1/240 例），Control 群が 1.2%（3/242 例）であった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，イレウスは有害事象としてボルテゾミブ群で 1.4%（30/2,124 例），Control 群で 0.4%（6/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群が 1.1%（23/2,124 例），Control 群が 0.4%（6/1,445 例）であった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，有害事象としてイレウスは認められなかった。 臨床試験の結果，MCL 患者においてイレウスの発現率はボルテゾミブ群と Control 群で大きな差はなかったが，MM 患者においては，ボルテゾミブ群が Control 群より高かった。国内の製造販売後において本剤との関連が否定できない重篤なイレウスが報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，イレウスの発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにイレウスに関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 · 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者，AMY 患者いずれにおいても皮膚粘膜眼症候群（以下，SJS）及び中毒性表皮壊死症（以下，TEN）は有害事象として認められなかったが，海外の製造販売後に重篤な症例が報告されており，国内においても SJS が 5 例報告されている（2015 年 4 月時点）。国内及び海外にて本剤との関連が否定できない重篤な症例や死亡に至った症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	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 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，SJS 及び TEN の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに SJS 及び TEN に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 · 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者，AMY 患者いずれにおいても有害事象としてギラン・バレー症候群及び脱髄性多発ニューロパチーは認められなかったが，国内外の製造販売後に重篤な症例が報告されており，国内においても 4 例報告されている（2020 年 10 月時点）。海外の製造販売後において，本剤との関連が否定できない重篤な症例が報告されていることから，重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： · 通常の医薬品安全性監視活動 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，ギラン・バレー症候群，脱髄性多発ニューロパチーの発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにギラン・バレー症候群，脱髄性多発ニューロパチーに関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 · 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

重要な潜在的リスク	
肺高血圧症	
	重要な潜在的リスクとした理由： マントル細胞リンパ腫（MCL）： LYM3002 試験における MCL 患者において，肺高血圧症は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.4%（1/240 例），Control 群で 0.4%（1/242 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群，Control 群いずれも認められなかった。 多発性骨髄腫（MM）： 主要な臨床試験における MM 患者において，肺高血圧症は有害事象としてボルテゾミブ群で 0.1%（3/2,124 例），Control 群で 0.3%（5/1,445 例）報告された。Grade 3 以上の発現状況はボルテゾミブ群，Control 群いずれも認められなかった。 全身性 AL アミロイドーシス（AMY）： AMY3001 試験において，有害事象として肺高血圧症は認められなかった。 臨床試験の結果，MCL 患者，MM 患者において肺高血圧症の発現率はボルテゾミブ群と Control 群で大きな差はなかった。また，海外の製造販売後に本剤との関連が否定できない重篤な症例が報告されており，国内においても 1 例報告されている。重篤な症例が報告されているものの，本剤との関連が明確でないことから，重要な潜在的リスクに設定した。
	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 · 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において，肺高血圧症の発現状況を詳細に把握し，必要な安全対策を適切に実施するため。
	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「その他の副作用」の項に肺高血圧症に関する注意事項を記載し，注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対し，重要な注意事項を継続的に提供することで本剤の適正使用を促し，副作用等の被害を最小限にするため。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

マントル細胞リンパ腫患者を対象とした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： 本剤の使用実態下における有効性の情報を収集するため設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2.医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査」を参照。

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，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査
【安全性検討事項】 末梢神経障害，自律神経ニューロパチー，骨髄抑制，感染症，心障害，肺障害，腫瘍崩壊症候群，可逆性後白質脳症症候群，視神経症及び視力障害，肝機能障害，低血圧，イレウス，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）・中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），肺高血圧症，ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー 【当該医薬品安全性監視活動の目的】 マントル細胞リンパ腫患者を対象に，本剤の使用実態下における安全性について主に検討を行い，有効性についても確認する。 【調査計画】 調査期間：2015 年 7 月 1 日～2024 年 6 月 30 日 登録期間：2015 年 7 月 1 日～2023 年 6 月 30 日 目標症例数：50 例（登録症例数として） 実施方法：中央登録方式で実施する。 観察期間：最長 24 週間 重点調査項目：血小板減少症，好中球減少症 【実施計画の根拠】 国際第Ⅲ相臨床試験（LYM3002 試験）において，重点調査項目として設定した血小板減少症及び好中球減少症の発現率はそれぞれ 72.1%，91.7%であった。本調査でも同頻度で副作用が発現すると仮定し 50 症例登録した場合，血小板減少症，好中球減少症は 95%以上の確率で少なくとも 26 例，35 例収集できる。これにより，発現有無別に背景因子の比較・検討が行えること，また，発現した血小板減少症，好中球減少症への医師の対応（本剤に対する処置，副作用に対する処置等）を概ね把握できると判断した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 「安全性定期報告時」に定期的に安全性の検討を行い，再審査申請時に再審査期間の安全性情報について包括的な検討を行う。なお，医療機関向けには，販売開始より 10 年後に最終解析を行い報告書を配布する。 【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】

	・ 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，重要な不足情報に関する収集情報を検討し，安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め，本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。
全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制（好中球減少・血小板減少），感染症，末梢神経障害，心不全，肝機能障害，低血圧 【当該医薬品安全性監視活動の目的】 全身性 AL アミロイドーシスの患者を対象に，ダラキューロ配合皮下注（ダラツムマブ（遺伝子組換え）／ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））・シクロホスファミド水和物・ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用時の使用実態下における，ダラキューロ配合皮下注とベルケイド注射用 3mg（ボルテゾミブ）の安全性について検討する。 【調査計画】 登録期間：2021 年 10 月から 2025 年 4 月（3 年 6 ヵ月） 調査期間：2021 年 10 月から 2027 年 4 月（5 年 6 ヵ月） 目標症例数：120 例（登録症例数として） 実施方法：中央登録方式で実施する。 観察期間：52 週（観察期間終了までに中止をした場合は最終投与から 4 週後まで，又は 52 週を超える場合は 52 週までを観察期間とし，観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする。） 【実施計画の根拠】 臨床試験において，日本人症例数が限られていることから，使用実態下における安全性について検討するために，特定使用成績調査を実施する。 国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001 試験）にて，本調査の安全性検討事項として設定した事象で最も低い有害事象発現割合は 11.4%であったことから，閾値としての有害事象発現割合を 11.4%とし，真のリスク比を 2 と仮定した場合，有意水準 5.0%（両側）で検出力が 90%以上となるように推定精度を担保したとすると 113 例が必要と算出される。 登録症例から安全性解析対象症例の脱落例を考慮して，120 例を調査予定症例数とする。 なお， AMY3001 試験における，ダラキューロ配合皮下注の安全性検討事項として設定した事象の発現割合は，Infusion Reaction 74.6%・骨髄抑制関連事象（好中球減少 11.4%・血小板減少 17.1%・リンパ球減少 18.7%）・感染症 65.8%，ボルテゾミブの安全性検討事項として設定した事象の発現割合は，末梢神経障害 37.3%・骨髄抑制関連事象（好中球減少

	28.0%・血小板減少 17.1%）・感染症 65.8%・心不全 11.4%・肝機能障害 17.6%・低血圧 18.1%であった。 安全性検討事項として設定した各事象が，AMY3001 試験における有害事象発現割合（上述）と同程度の頻度で本調査においても発現すると仮定した場合，当該事象を 95%以上の確率で少なくとも Infusion Reaction 74 例・骨髄抑制関連事象（好中球減少 8 例・血小板減少 13 例・リンパ球減少 15 例）・感染症 65 例・末梢神経障害 34 例・心不全 8 例・肝機能障害 14 例・低血圧 14 例が収集可能と考えられ，有害事象発現状況の把握が可能と考える。 観察期間は，AMY3001 試験でのダラツムマブ投与群の投与期間中央値は 9.6 ヵ月であったことから，52 週（約 12 ヵ月）観察することによって臨床試験と比較が可能となり，また長期使用実態化での安全性プロファイルを把握することが可能であると考え，52 週と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告により定期的に報告を行い，全症例固定後に最終解析を実施する。また，再審査申請資料として最終的な報告を行う。 【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】 ・ 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスクに関する収集情報に基づき，安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め，本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。

3.　有効性に関する調査・試験の計画の概要

マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査	
	「2.医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供
【安全性検討事項】 末梢神経障害，自律神経ニューロパチー，骨髄抑制，感染症，心障害，肺障害，腫瘍崩壊症候群，可逆性後白質脳症症候群，視神経症及び視力障害，肝機能障害，低血圧，イレウス，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）・中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー 【目的】 医療従事者に対して，本剤の安全性の包括的な情報及び本剤投与前，投与中に注意すべき事項について情報提供を行い，本剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。 【具体的な方法】 ・納入時に医薬情報担当者が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 【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】 販売開始後は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点において，資材配付状況と副作用発現状況の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
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
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした市販直後調査	該当せず	承認取得日より 6 ヵ月後	終了	作成済（平成 28 年 2 月提出）
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査	50 例（登録症例数として）	・承認取得後 10 年（最終解析の実施） ・安全性定期報告時	実施中	・承認取得後 10 年（医療機関向け最終報告書作成時）
全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）	120 例	・最終解析時 ・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	作成予定年月（2028 年 11 月）

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
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査	50 例（登録症例数として）	・承認取得後 10 年（最終解析の実施）	実施中	・承認取得後 10 年（医療機関向け最終報告書作成時）

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 患者向医薬品ガイド		
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**
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした市販直後調査	承認取得日より 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供	安全性定期報告書提出時及び調査・試験結果が得られた各時点	実施中