

**ダラザレックス®点滴静注 100mg
ダラザレックス®点滴静注 400mg
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)

ダラザレックス®点滴静注 100mg
ダラザレックス®点滴静注 400mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ダラザレックス®点滴静注100mg ダラザレックス®点滴静注400mg	有効成分	ダラツムマブ (遺伝子組換え)
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 2月 19日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction	間質性肺疾患	該当なし
間接クームス試験への干渉	溶血	
骨髄抑制		
感染症		
腫瘍崩壊症候群		

1.2. 有効性に関する検討事項

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
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DZX1L)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DZX1L)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供
患者向け資材 (患者 ID カード) の提供
輸血検査部門向け資材 (輸血に関する注意点) の提供

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	2017年9月27日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	22900AMX00983000 22900AMX00984000
国際誕生日	2015年11月16日		
販売名	ダラザレックス®点滴静注 100 mg ダラザレックス®点滴静注 400 mg		
有効成分	ダラツムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル 5 mL 中にダラツムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を含有する注射剤 1 バイアル 20 mL 中にダラツムマブ（遺伝子組換え）として 400 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を、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 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 8 mg/kg を 1 日目及び 2 日目に投与）することもできる。 A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。 B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。		
効能又は効果	多発性骨髄腫		
承認条件	・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・ 再発又は難治性の多発性骨髄腫 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本		

	剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	承認履歴 2017 年 9 月 27 日承認：再発または難治性の多発性骨髄腫 2019 年 8 月 22 日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：多発性骨髄腫 2019 年 12 月 20 日承認事項一部変更承認（用法・用量変更） 2020 年 11 月 27 日承認事項一部変更承認（用法・用量変更）

変更の履歴	
前回提出日：2023 年 12 月 11 日	
変更内容の概要： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項における「追加の医薬品安全性監視活動」としての「特定使用成績調査（DZX1L）」の 2018 年 4 月 1 日以降の症例登録の削除 - 特定使用成績調査（DZX1L）実施計画書（添付資料）における調査票の記入を要さない症例登録に関する記載の削除	
変更理由： 2. 令和 5 年 8 月 10 日付事務連絡『「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q & A について」の一部改正について』に基づく調査票の記入を要さない症例登録終了のため	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
Infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 再発又は難治性の多発性骨髄腫 Infusion reaction の発現割合は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 III 相ランダム化比較試験 MMY3003 試験（本剤群：本剤とレナリドミド／デキサメタゾン投与 283 例，対照群：レナリドミド／デキサメタゾン投与 281 例），MMY3004 試験（本剤群：本剤とボルテゾミブ／デキサメタゾン投与 243 例，対照群：ボルテゾミブ／デキサメタゾン投与 237 例）及び CANDOR 試験（本剤群：本剤とカルフィルゾミブ／デキサメタゾン投与 308 例，対照群：カルフィルゾミブ／デキサメタゾン投与 153 例）の併合解析（以下，主要第 III 相試験併合解析）では本剤群 78.3%（653/834 例），Grade 3 以上の発現状況は本剤群 22.7%（189/834 例）であった。 ● 未治療の多発性骨髄腫 Infusion reaction の発現割合は、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第 III 相ランダム化比較試験 MMY3007 試験（本剤群：本剤とボルテゾミブ／メルファラン／プレドニゾン投与 333 例，対照群：ボルテゾミブ／メルファラン／プレドニゾン投与 341 例）及び MMY3008 試験（本剤群：本剤とレナリドミド／デキサメタゾン投与 364 例，対照群：レナリドミド／デキサメタゾン投与 365 例）の併合解析（以下，主要第 III 相試験併合解析）では，本剤群 70.9%（494/697 例）であり，Grade 3 以上の発現状況は本剤群 10.9%（76/697 例）であった。 主な症状として，鼻閉，咳嗽，咽喉刺激感，悪寒，嘔吐，悪心が認められており，その他に喘鳴，アレルギー性鼻炎，発熱，胸部不快感，そう痒症，低血圧も認められた。重度の症状は，アナフィラキシー，気管支痙攣，低酸素症，呼吸困難，高血圧，喉頭浮腫，肺水腫であった。 Infusion reaction は本剤の投与を受けた被験者の半数以上にみられていること，また Grade 3 の事象も見られていることから，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. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L） 【選択理由】 Infusion reaction に関連する情報を迅速に収集し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから発現状況を把握する。
	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「用法及び用量に関連する注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 医療従事者に対し，本剤の投与にあたり，重要な注意事項（Infusion reaction 軽減のための前投与，投与後処置，並びに投与速度に関する情報等）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に，適正使用資材を作成し情報提供を行う。

間接クームス試験への干渉

重要な特定されたリスクとした理由：

間接クームス試験への干渉に関連した有害事象は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした主要第 III 相試験併合解析及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした主要第 III 相試験併合解析においては認められなかった。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内外で実施された第 I 相及び第 II 相試験（MMY1001 試験，MMY1002 試験，MMY1005 試験，MMY2002 試験，GEN501 試験及び GEN503 試験，単独投与または併用療法；計 423 例）の併合解析（以下，第 I 相及び第 II 相試験併合解析）では，0.9%（4/423 例）に認められ，当該 4 例はいずれも重篤な有害事象として報告された。

赤血球の膜表面に微量に発現している CD38 に本剤が結合すると，間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。この本剤を介した間接クームス試験結果への影響は，本剤の最終投与から 6 カ月後まで続く可能性がある。

本剤による間接クームス試験への干渉は輸血遅延のリスクがあり，本剤の投与を受けている患者において輸血時の重要な情報であることから，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

【選択理由】

当該事象の発現率は低いものの，通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し，電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど，医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

	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「重要な基本的注意」、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 2. 患者向け資材（患者 ID カード）の提供 3. 輸血検査部門向け資材（輸血に関する注意点）の提供 【選択理由】 医療従事者に対し、本剤の投与にあたり、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に、適正使用資材（適正使用ガイド及び輸血に関する注意点）を作成し、本剤投与前の輸血前検査、並びに不規則抗体検査におけるジチオスレイトール（DTT）処理に関する情報提供を行う。加えて、患者向け資材として、輸血が予定されている又は輸血が必要になった場合に、本剤治療中又は最終投与から 6 カ月以内であることを医療従事者に伝達できるよう、患者が常時携帯可能な患者 ID カードを配布する。
--	--

骨髓抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

1) 好中球減少

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

好中球減少の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 31.2% (260/834 例)，対照群 23.5% (158/671 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 25.2% (210/834 例)，対照群 18.5% (124/671 例) であった。

- 未治療の多発性骨髄腫

好中球減少の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 53.8% (375/697 例)，対照群 48.0% (339/706 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 45.2% (315/697 例)，対照群 37.7% (266/706 例) であった。

2) 血小板減少

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

血小板減少の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 40.0% (334/834 例)，対照群 33.8% (227/671 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 26.6% (222/834 例)，対照群 21.0% (141/671 例) であった。

- 未治療の多発性骨髄腫

血小板減少の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 32.7% (228/697 例)，対照群 35.6% (251/706 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 19.9% (139/697 例)，対照群 22.7% (160/706 例) であった。

3) リンパ球減少

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

リンパ球減少の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 9.1% (76/834 例)，対照群 5.4% (36/671 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 7.1% (59/834 例)，対照群 4.0% (27/671 例) であった。

- 未治療の多発性骨髄腫

リンパ球減少の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 13.8% (96/697 例)，対照群 11.0% (78/706 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 10.6% (74/697 例)，対照群 8.4% (59/706 例) であった。

臨床試験の結果、好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少は、対照群と比較し本剤群における発現割合が高く、また Grade 3 以上の有害事象も認められていることから、特に注意を要すると考え骨髓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. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L） 【選択理由】 骨髄抑制に関連する情報を迅速に収集し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な完全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから発現状況を把握する。
	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「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに骨髄抑制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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 医療従事者に対し、本剤の投与にあたり、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に、適正使用資材を作成し情報提供を行う。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

感染症の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 78.2% (652/834 例)、対照群 64.4% (432/671 例)、Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 29.9% (249/834 例)、対照群 23.1% (155/671 例) であった。重篤な有害事象として報告された感染症の発現割合は、本剤群で 26.9% (224/834 例)、対照群で 21.6% (145/671 例) であった。転帰死亡は、本剤群 2.6% (22/834 例)、対照群 1.8% (12/671 例) であった。死亡に至った感染症で本剤群に多く認められた事象は、肺炎又は敗血症性ショックであった。

- 未治療の多発性骨髄腫

感染症の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 76.9% (536/697 例)、対照群 60.9% (430/706 例)、Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 28.0% (195/697 例)、対照群 19.3% (136/706 例) であった。重篤な有害事象として報告された感染症の発現割合は、本剤群で 28.3% (197/697 例)、対照群で 17.1% (121/706 例) であった。転帰死亡は、本剤群 1.9% (13/697 例)、対照群 1.4% (10/706 例) であった。死亡に至った感染症で本剤群に多く認められた事象は、肺炎であった。

2018 年 9 月 13 日までに臨床試験及び海外の製造販売後において B 型肝炎ウイルスの再活性化が 15 例報告された。臨床試験から 6 例（重篤 1 例、非重篤 5 例）、海外の製造販売後から 9 例（いずれも重篤）であり、転帰死亡の症例は臨床試験 1 例、海外の製造販売後 1 例であった。

主な第 III 相臨床試験（MMY3003, MMY3004, MMY3007, MMY3008 及び CANDOR 試験）において、Grade 3 以上の事象、重篤な事象及び転帰死亡の症例が報告されている。また、原疾患により免疫機能が低下していること、免疫機能を抑制する薬剤の併用歴が多く易感染性の状態であり特に注意を要することから、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. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L）

【選択理由】

感染症に関連する情報を迅速に収集し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な完全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから発現状況を把握する。

	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「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」、「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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 医療従事者に対し、本剤の投与にあたり、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に、適正使用資材を作成し情報提供を行う。
--	---

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

腫瘍崩壊症候群の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 0.5%（4/834 例），対照群 1%（1/671 例），第 I 相及び第 II 相試験併合解析では 0%（0/423 例）であった。

- 未治療の多発性骨髄腫

腫瘍崩壊症候群の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 0.3%（2/697 例），対照群 0.3%（2/706 例）であった。

2017 年 7 月 4 日までに報告され評価された腫瘍崩壊症候群は 15 例（患者登録プログラムを含む全ての臨床試験 4 例，海外の製造販売後 11 例）であった。これらの症例のうち 2 例は腫瘍崩壊症候群との関連が知られている薬剤を併用しており，残りの症例は併存疾患及び腫瘍崩壊症候群の危険因子に関する情報が不足していたが，14 例で本剤との因果関係が否定されなかった。転帰死亡の症例は臨床試験 1 例，海外の製造販売後 5 例の計 6 例であり，うち 5 例は本剤との因果関係が否定されなかった。

なお，報告された症例のうち，Cairo-Bishop の腫瘍崩壊症候群診断基準 1)を満たしていたのは 3 例であった。

多発性骨髄腫治療に腫瘍崩壊症候群はまれに合併することが知られている。また因果関係を否定できない死亡例が認められており，本剤の使用患者において腫瘍崩壊症候群が発現し重症化する可能性があることから，重要な特定されたリスクとして設定した。

1) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3–11.

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】

当該事象の発現率は低いものの，通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し，電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど，医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

	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「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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 医療従事者に対し、本剤の投与にあたり、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に、適正使用資材を作成し情報提供を行う。
--	---

重要な潜在的リスク

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

間質性肺疾患の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 1.2% (10/834 例)，対照群 0.7% (5/671 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 0.8% (7/834 例)，対照群 0.1% (1/671 例) であった。

- 未治療の多発性骨髄腫

間質性肺疾患の発現割合は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 1.1% (8/697 例)，対照群 0.4% (3/706 例)，Grade 3 以上の発現割合は、本剤群 0.4% (3/697 例)，対照群 0% (0/706 例) であった。

国内外の製造販売後からの報告（2020 年 4 月 30 日時点）において、重篤な間質性肺疾患が 75 例報告され、うち 44 例において、本剤との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者は 9 例であり、このうち 5 例は本剤との因果関係が否定されず、2 例は転帰死亡と報告された。

本剤と併用される薬剤で既知の副作用であること等から、本剤と間質性肺疾患の関連は明確ではないが、CANDOR 試験において、対照群と比較して本剤群で間質性肺疾患の発現率が高い傾向が認められたこと、本邦の製造販売後において死亡に至った間質性肺疾患が認められていること等から、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

【選択理由】

当該事象の発現率は低いものの、通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

	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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに間質性肺疾患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。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 医療従事者に対し、本剤の投与にあたり、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に、適正使用資材を作成し情報提供を行う。
--	---

溶血

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は、赤血球において低いレベルで発現する CD38 に結合し溶血を起こす可能性がある。

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫

溶血に関連した有害事象は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 0.2% (2/834 例)、対照群 0.7% (5/671 例)、第 I 相及び第 II 相試験併合解析では 0.9% (4/423 例) であった。第 I 相及び第 II 相試験において、溶血が認められた 4 例に関して、3 例は単独投与の GEN501 試験でみられ、すべて 1 mg/kg 以下の投与群であった。他の 1 例は、併用療法 MMY1001 試験でみられ、当該症例は、輸血から 13 日後に発現した事象であった。これら 4 例はいずれも臨床検査上の有害事象として報告され、貧血の進行等の臨床的に意味のある症状は認められなかった。

- 未治療の多発性骨髄腫

溶血に関連した有害事象は、主要第 III 相試験併合解析では本剤群 0.3% (2/697 例)、対照群 0.1% (1/706 例) であった。

本剤の作用機序から赤血球上に発現する CD38 に結合し、溶血を起こす可能性が否定できないこと、また溶血を起こした患者は、輸血や対症療法を要することから、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

【選択理由】

当該事象の発現率は低いものの、通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

	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はなし。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 ・ 通常のリスク最小化活動については、本剤との因果関係が明確な溶血の症例がないことから、現時点において電子添文での注意喚起は不要と判断したが、今後の溶血の発現状況に応じて注意喚起の要否を検討する。 ・ 医療従事者に対し、本剤の投与にあたり、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に、適正使用資材を作成し情報提供を行う。
--	--

重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

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： 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に，本剤の使用実態下での有効性を検討する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L）
	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「特定使用成績調査」を参照。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象 of 評価，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性 of 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L）	
	【安全性検討事項】 Infusion reaction，骨髄抑制，感染症 【目的】 承認条件に基づき，再発又は難治性 of 多発性骨髄腫を対象に使用実態下での安全性・有効性を検討する。 【実施計画】 調査期間：販売開始日より 2021 年 10 月（本剤販売開始日より 3 年 11 カ月） 登録期間：販売開始日より 2021 年 6 月（本剤販売開始日より 3 年 7 カ月）※1 ※1：調査票記入 of 対象となる 2018 年 3 月 31 日までに本剤が投与開始された症例 of 登録期間（契約締結前に本剤 of 投与を開始した患者 of 登録も含める）。 注：再発又は難治性 of 多発性骨髄腫患者の一部を対象とした倫理的無償供給 of 期間（承認取得日から薬価基準収載まで）を含む。 目標症例数：再発又は難治性 of 多発性骨髄腫患者 300 例（安全性解析対象症例として） 実施方法：本剤が投与された全症例を対象とし，中央登録方式による全例調査とする。 観察期間：本剤投与開始日より最長 52 週 観察期間は 12 カ月（52 週）とする。但し，各期間終了までに登録症例 of 転院・死亡等により観察が不可となった場合，観察が不可となった時点までを観察期間とする。 【実施計画 of 根拠】 国内 of 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するために，特定使用成績調査を実施する。発現率が 1% of 副作用を 95%以上 of 確率で少なくとも 1 例検出するために，安全性解析対象として 300 例を調査予定症例数とする。本調査 of 安全性検討事項として設定した事象 of 国内外第Ⅲ相試験における有害事象発現割合は，Infusion reaction 71.3%，好中球減少 40.3%，血小板減少 41.6%，リンパ球減少 9.3%，感染症 76.4%であり，本調査でも同割合で有害事象が発現すると仮定した場合，当該事象を 95%以上 of 確率で少なくともそれぞれ 190 例，103 例，106 例，20 例，204 例収集できる。 【節目となる予定 of 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，再審査申請資料として最終的な報告を行う。なお，販売開始より 1 年後（安全性解析のみ），2 年後に中間解析を行い，販売開始より 4 年後に最終解析を行う。 【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。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DZX1L）」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）の提供	
	【安全性検討事項】 Infusion reaction, 間接クームス試験への干渉（間接クームス試験陽性），骨髄抑制，感染症，腫瘍崩壊症候群，間質性肺疾患，溶血 【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。また，ドラツムマブ皮下投与製剤との取り違い及び用法用量の混同に起因する投薬過誤防止のための情報提供を目的とする。 【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】 販売開始後は安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点，再審査申請時において，安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また，本剤による間接クームス試験への干渉により発生した輸血への影響に関連した報告についても確認する。これらの確認結果から，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

患者向け資材（患者 ID カード）の提供

【安全性検討事項】

間接クームス試験への干渉（間接クームス試験陽性）

【目的】

患者がカード（本剤治療開始前の血液抗原プロファイルの情報を含む）を携帯し、輸血が必要になった際にカードを医療従事者に提示することで、医療従事者に本剤の間接クームス試験への干渉リスクについて注意喚起する。

【具体的な方法】

- ・ 本剤納入時に医薬情報担当者が本資材を医療従事者に提供し活用を依頼する。
- ・ 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】

販売開始後は安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点、再審査申請時において、本剤による間接クームス試験への干渉により発生した輸血への影響に関連した報告について確認する。これらの確認結果から、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

輸血検査部門向け資材（輸血に関する注意点）の提供

【安全性検討事項】

間接クームス試験への干渉（間接クームス試験陽性）

【目的】

輸血部門の医療従事者に本剤の間接クームス試験への干渉に関連する事項（回避する方法等）について注意喚起する。

【具体的な方法】

- ・ 本剤納入時に医薬情報担当者が本資材を輸血検査部門の医療従事者に提供し活用を依頼する。
- ・ 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】

販売開始後は安全性定期報告時及び調査・試験結果が得られた各時点、再審査申請時において、本剤による間接クームス試験への干渉により発生した輸血への影響に関連した報告について確認する。これらの確認結果から、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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成 予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始日より 6 カ月後	終了	作成済
再発又は難治性 of 多発性 骨髄腫患者を対象とした 特定使用成績調査 (DZX1L)	300 例（登録期間は販売開始日より 3 年 7 カ月）	・販売開始より 1 年（中間解析 of 実施） ・販売開始より 2 年（中間解析 of 実施） ・販売開始より 4 年（最終解析 of 実施） ・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・販売開始から 1 年半後 ・販売開始から 2 年半後 ・販売開始から 4 年半後

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
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DZX1L)	300 例（登録期間は販売開始日より 3 年 7 カ月）	・販売開始より 4 年後（最終解析の実施） ・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・販売開始から 4 年半後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始日より 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供	安全性定期報告時，調査・試験結果が得られた各時点，再審査申請時	実施中
患者向け資材（患者 ID カード）の提供	安全性定期報告時，調査・試験結果が得られた各時点，再審査申請時	実施中
輸血検査部門向け資材（輸血に関する注意点）の提供	安全性定期報告時，調査・試験結果が得られた各時点，再審査申請時	実施中