

エムプリシテイ[®] 点滴静注用300mg・400mg

市販直後調査最終結果報告

集計対象期間：製造販売承認日（2016年9月28日）～2017年5月17日

（市販直後調査期間：2016年11月18日～2017年5月17日）

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
平素は、弊社製品につき格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
また、市販直後調査へのご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

さて、エムプリシテイ点滴静注用300mg、同点滴静注用400mgは、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認され、発売日の2016年11月18日から6ヵ月間、本剤の重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を講じて副作用等の被害を最小限にすることを目的とした市販直後調査を実施してまいりました。

この度、製造販売承認日である2016年9月28日から市販直後調査期間終了の2017年5月17日までに収集された副作用情報をまとめましたのでご報告いたします。

本剤の使用に際しましては、今後とも添付文書及び適正使用ガイド等をご参照のうえ、適正なご使用をお願い申し上げます。

また、本剤をご処方された患者さまに副作用が認められた場合は、速やかに弊社医薬情報担当者までご連絡いただきますよう重ねてお願い申し上げます。

今後とも、適正使用のための情報収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2017年8月

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

1. 市販直後調査の概要

1. 調査対象医薬品名：エムプリシティ点滴静注用 300mg、同点滴静注用 400mg
2. 市販直後調査期間：2016年11月18日～2017年5月17日
3. 本報告書の集計対象期間^{*1}：2016年9月28日（製造販売承認日）～2017年5月17日
4. 推定投与患者数^{*2}：521例
5. 副作用^{*3}：

	総計	重篤	非重篤
副作用発現症例数 ^{*4}	115例	60例	70例
副作用発現件数	178件	78件	100件

*1：製造販売承認より治験から製造販売後臨床試験に切り替えた症例の副作用情報も含んでいるため、本報告書の集計対象開始日は発売日ではなく、製造販売承認日としています。

*2：特定使用成績調査（全例調査）登録時の使用予定日及び製造販売後臨床試験の症例数に基づき算出しました。

*3：本報告中の副作用は、ご報告いただいた副作用名をMedDRA/J Version(20.0)（ICH国際医薬用語集日本語版）の基本語（PT）で記載しております。
本報告中には、集計時点において十分な情報が収集されず、医学的評価が確定していない症例も含まれています。このため、今後得られる情報により、本報告に掲載している副作用名や重篤性等が変更される場合があります。

*4：1症例に複数の副作用（重篤・非重篤）が発現した場合、総計欄の例数は重篤と非重篤の合計例数と一致しないことがあります。

2. 副作用発現状況

本報告書の集計対象期間中に報告された副作用は115例178件であり、主な副作用（10件以上）は「悪性新生物進行」29件、「発熱」15件、「注入に伴う反応」10件でした（表1）。器官別大分類としては、「一般・全身障害および投与部位の状態」35件、「臨床検査」33件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」30件でした（図1）。重篤な副作用は60例78件であり、このうち死亡例は10例10件報告されました。死亡例の内訳は「悪性新生物進行」3件、「死亡」2件、「大腸菌性敗血症」、「肺炎」、「敗血症」、「心室細動」、「全血球数減少」各1件でした（表2）。

表1 副作用発現状況

器官別大分類	副作用名	重篤		非重篤		総計*	
		例	件	例	件	例	件
感染症および寄生虫症		10例	10件	7例	7件	17例	17件
	膀胱炎				1件		1件
	大腸菌性敗血症		1件				1件
	B型肝炎		1件				1件
	带状疱疹				2件		2件
	感染				1件		1件
	インフルエンザ				1件		1件
	鼻咽頭炎				1件		1件
	肺炎		4件				4件
	敗血症		2件				2件
	尿路感染				1件		1件
	大腸菌性菌血症		1件				1件
	肺感染		1件				1件
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		30例	30件			30例	30件
	悪性新生物進行		29件				29件
	新生物進行		1件				1件
血液およびリンパ系障害		6例	8件			6例	8件
	貧血		2件				2件
	播種性血管内凝固		1件				1件
	発熱性好中球減少症		2件				2件
	好中球減少症		1件				1件
	血小板減少症		2件				2件
免疫系障害				1例	1件	1例	1件
	過敏症				1件		1件
代謝および栄養障害		2例	2件			2例	2件
	腫瘍崩壊症候群		2件				2件
精神障害				1例	1件	1例	1件
	幻覚				1件		1件
神経系障害		1例	1件	3例	3件	4例	4件
	意識レベルの低下		1件				1件
	浮動性めまい				1件		1件
	末梢性ニューロパチー				1件		1件
	振戦				1件		1件

器官別大分類	副作用名	重篤		非重篤		総計*	
眼障害				1例	1件	1例	1件
白内障					1件		1件
耳および迷路障害				1例	1件	1例	1件
耳鳴					1件		1件
心臓障害		2例	2件	1例	1件	3例	3件
不整脈			1件				1件
頻脈					1件		1件
心室細動			1件				1件
血管障害		1例	1件	2例	2件	3例	3件
静脈血栓症			1件				1件
ほてり					2件		2件
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2例	2件	1例	1件	3例	3件
咳嗽					1件		1件
誤嚥性肺炎			1件				1件
肺塞栓症			1件				1件
胃腸障害		1例	1件	5例	5件	6例	6件
下痢					2件		2件
痔核					1件		1件
メレナ			1件				1件
悪心					1件		1件
嘔吐					1件		1件
肝胆道系障害				2例	2件	2例	2件
肝機能異常					1件		1件
肝障害					1件		1件
皮膚および皮下組織障害				5例	7件	5例	7件
紅斑					2件		2件
丘疹					1件		1件
そう痒症					2件		2件
発疹					2件		2件
筋骨格系および結合組織障害				4例	4件	4例	4件
関節痛					1件		1件
背部痛					1件		1件
筋肉痛					1件		1件
四肢痛					1件		1件
腎および尿路障害		3例	3件			3例	3件
腎障害			1件				1件
腎機能障害			2件				2件
生殖系および乳房障害				1例	1件	1例	1件
陰部そう痒症					1件		1件
一般・全身障害および投与部位の状態		6例	6件	25例	29件	29例	35件
悪寒					9件		9件
死亡			2件				2件
顔面浮腫					1件		1件
倦怠感					5件		5件
末梢性浮腫					1件		1件
発熱			2件		13件		15件
全身健康状態低下			2件				2件

器官別大分類	副作用名	重篤		非重篤		総計*	
臨床検査		6例	7件	22例	26件	27例	33件
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1件		1件
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1件		1件
	β2ミクログロブリン増加				1件		1件
	血中乳酸脱水素酵素増加				1件		1件
	血圧低下				1件		1件
	血圧上昇				1件		1件
	C-反応性蛋白増加				2件		2件
	胸部X線異常				1件		1件
	腎クレアチニン・クリアランス減少				1件		1件
	全血球数減少		1件		1件		2件
	リンパ球数減少		1件		8件		9件
	好中球数減少		2件		3件		5件
	血小板数減少		2件		3件		5件
	白血球数減少		1件				1件
	サイトメガロウイルス検査陽性				1件		1件
傷害、中毒および処置合併症		5例	5件	8例	8件	13例	13件
	圧迫骨折		1件				1件
	転倒		1件				1件
	シャント閉塞		1件				1件
	注入に伴う反応		2件		8件		10件
総計		60例	78件	70例	100件	115例	178件

* 1症例に複数の副作用（重篤・非重篤）が発現した場合、総計欄の例数は重篤と非重篤の合計例数と一致しないことがあります。

図1 器官別大分類別の副作用発現状況

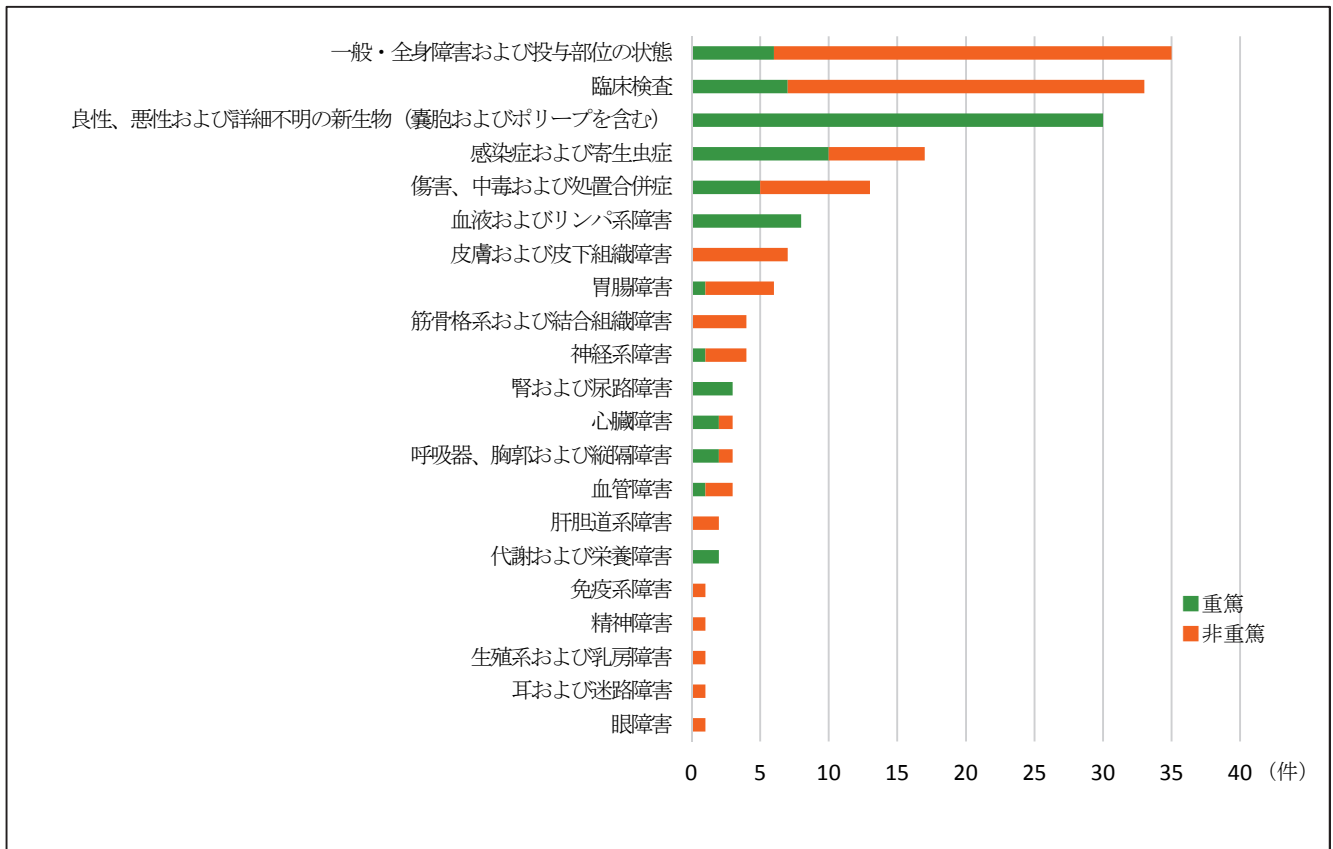


表2 重篤な副作用症例の概要

No.	副作用名	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
							本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経口デキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
1	大腸菌性敗血症	60代	男	汎血球減少症、肝障害、 腎障害、好中球減少症、 貧血、血小板減少症 (薬物療法、幹細胞移植)	54	死亡	10 [中止]	5 [中止]	28→20 [中止]	8 [中止]
2	発熱性好中球減少症	60代	女	- (薬物療法)	11	回復	10 [休薬]	5 [休薬]	28 [-]	6.6 [-]
	悪性新生物進行				25	死亡	10 (再開) [中止]	5 (再開) [中止]	- [中止]	- [中止]
	B型肝炎				34	未回復	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現
3	肺炎	70代	男	- (-)	22	未回復	- [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
4	肺炎	60代	男	アミロイドーシス (狭心症)	24	未回復	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現
5	シャント閉塞	70代	男	腎不全、透析 (-)	-	-	10 [継続]	5 [-]	28 [-]	8 [-]
	肺炎				50	死亡	10 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
6	肺炎	60代	女	- (-)	-	回復	- [中止]	15 [中止]	- [中止]	- [中止]
7	敗血症	70代	女	心障害 (-)	8	死亡	10 [中止]	投与なし	投与なし	- [-]
8	貧血	70代	女	腎障害、脊柱管狭窄症、 心不全、痔核 (薬物療法)	11	回復	10 [継続]	10 [継続]	- [-]	6.6 [継続]
	好中球減少症				17	未回復	10 [継続]	10 [継続]	- [-]	6.6 [継続]
	敗血症				19	回復	10 [継続]	10 [継続]	- [-]	6.6 [継続]
	血小板減少症				20	軽快	10 [継続]	10 [継続]	- [-]	6.6 [継続]
	悪性新生物進行				52	-	10 [中止]	10 [中止]	- [-]	6.6 [中止]
9	大腸菌性菌血症	60代	女	脊椎圧迫骨折、骨粗鬆症、 貧血 (深部静脈血栓症、静脈塞 栓症、心不全、尿路感染、 インフルエンザ)	-	-	- [-]	25 [-]	20 (投与経路不明) [-]	
	好中球数減少				-	-	- [-]	25 [-]	20 (投与経路不明) [-]	
10	肺感染	60代	男	糖尿病、両麻痺、 病的骨折、放射線療法 (肝障害、白内障、薬物 療法)	20	未回復	10 [継続]	10 [継続]	12 [継続]	8 [継続]
	誤嚥性肺炎				20	軽快	10 [継続]	10 [継続]	12 [継続]	8 [継続]

No.	副作用名	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
							本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経口デキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
11	悪性新生物進行	60代	女	- (-)	8	未回復	560mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
12	悪性新生物進行	70代	男	甲状腺機能低下症、 腎障害、高血圧 (薬物療法、幹細胞移植、 放射線療法)	11	-	10 [中止]	2.5 [-]	20 [中止]	- [-]
13	悪性新生物進行	60代	女	- (薬物療法、放射線療法)	13	死亡	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現
14	悪性新生物進行	60代	男	腎機能障害 (-)	20	未回復	510mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
15	悪性新生物進行	60代	女	- (-)	21	未回復	400mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
16	悪性新生物進行	50代	男	深部静脈血栓症、低カリウ ム血症、浮腫、胃炎、 胃食道逆流性疾患 (間質性肺疾患、 くも膜下出血、薬物療法、 幹細胞移植)	22	-	10 [中止]	25 [継続]	28 [中止]	- [-]
17	悪性新生物進行	50代	男	高脂血症、放射線療法 (薬物療法、幹細胞移植)	27	-	中止後の 発現	10 [-]	中止後の 発現	中止後の 発現
18	悪性新生物進行	60代	女	- (-)	29	未回復	10 [中止]	10 [中止]	- [中止]	- [-]
19	悪性新生物進行	60代	男	- (薬物療法)	45	-	600mg/回 [中止]	2.5 [-]	- [-]	- [-]
20	悪性新生物進行	60代	女	- (-)	48	-	400mg/回 [-]	- [-]	- [-]	- [-]
21	悪性新生物進行	60代	女	- (薬物療法、幹細胞移植)	50	-	10 [中止]	25 [-]	28 [中止]	8 [中止]
22	悪性新生物進行	60代	男	- (-)	57	-	400mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
23	転倒	70代	男	- (薬物療法)	31	-	10 [継続]	15 [継続]	28 [継続]	8 [継続]
	血小板数減少				-	-	休業中の 発現	休業中の 発現	中止後の 発現	休業中の 発現
	悪性新生物進行				67	-	10 (再開) [中止]	10 (再開) [-]	投与なし	8 (再開) [中止]
24	悪性新生物進行	60代	男	- (-)	80	-	700mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
25	悪性新生物進行	80代	女	- (薬物療法)	92	未回復	10 [中止]	15 [-]	20 [中止]	8 [中止]
26	悪性新生物進行	60代	男	- (-)	-	-	- [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
27	悪性新生物進行	40代	男	糖尿病、高血圧 (薬物療法、末梢血幹細胞 アフェレーシス、 幹細胞移植)	-	-	10 [中止]	25 [-]	28 [中止]	中止後の 発現
	死亡				-	死亡	中止後の 発現	- [-]	中止後の 発現	中止後の 発現

No.	副作用名	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
							本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経口デキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
28	悪性新生物進行	50代	男	- (-)	-	-	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
29	悪性新生物進行	70代	女	高血圧、背部痛、便秘 (脊椎圧迫骨折、 薬物療法)	-	-	10 [中止]	10 [-]	投与なし →20 [中止]	46.2→6.6 [中止]
30	悪性新生物進行	60代	女	- (薬物療法)	-	-	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
	死亡				-	死亡	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
31	悪性新生物進行	50代	男	腎障害、関節リウマチ (薬物療法、幹細胞移植)	-	-	10 [中止]	15 [-]	28 [中止]	8 [中止]
32	静脈血栓症	70代	女	- (薬物療法)	70	-	10 [-]	10 [-]	20 [-]	- [-]
	悪性新生物進行				-	-	- [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
33	悪性新生物進行	40代	男	- (-)	-	-	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
34	悪性新生物進行	60代	男	- (-)	-	-	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
35	悪性新生物進行	70代	女	拒食、統合失調症、胸水 (-)	-	死亡	- [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
36	悪性新生物進行	60代	女	- (薬物療法)	-	-	- [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
37	悪性新生物進行	80代	女	2型糖尿病、高血圧、 顎骨壊死 (腫瘍切除、薬物療法、 放射線療法)	-	-	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
38	新生物進行	60代	男	- (心室性期外収縮)	43	未回復	565mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
39	貧血	60代	男	頭痛 (虫垂炎、虫垂切除、 胆石症、胆石摘出、 薬物療法)	13	回復	10 [-]	5 [-]	28 [-]	8 [-]
	発熱				15	回復	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
40	播種性血管内凝固	60代	男	腎障害 (薬物療法、幹細胞移植)	38	回復	10 [中止]	10→5 [中止]	28 [中止]	8 [中止]
41	発熱性好中球減少症	70代	男	- (-)	4	軽快	580mg/回 [継続]	25 [休薬]	- [-]	- [-]
42	血小板減少症	70代	男	- (-)	22	-	300mg/回 [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
43	腫瘍崩壊症候群	70代	男	- (腎障害、薬物療法)	2	回復	10 [継続]	5 [継続]	12 [継続]	8 [継続]

No.	副作用名	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
							本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経ロデキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
44	腫瘍崩壊症候群	50代	男	- (-)	-	-	-	-	-	
45	全身健康状態低下	60代	女	肝障害、腎障害 (薬物療法)	6	-	10 [継続]	15 [継続]	- [-]	20 [継続]
	意識レベルの低下				8	-	中止後の 発現	中止後の 発現	- [-]	中止後の 発現
46	不整脈	70代	-	不整脈 (結腸癌)	1	回復	600mg/回 [投与速度 の減速]	- [-]	- [-]	
47	心室細動	60代	女	心アミロイドーシス (-)	49	死亡	- [中止]	- [-]	- [-]	
48	肺塞栓症	70代	女	膵癌 (薬物療法)	-	-	- [中止]	5 [-]	40 [-]	
49	メレナ	80代	男	結腸癌、腎機能障害 (-)	6	-	570mg/回 [中止]	- [継続]	- [継続] (投与経路不明)	
50	腎障害	70代	男	- (-)	-	未回復	600mg/回 [中止]	10 [継続]	- [-]	
51	腎機能障害	60代	男	- (-)	22	未回復	560mg/回 [継続]	- [中止]	- [-]	
52	腎機能障害	70代	女	- (-)	-	未回復	400mg/回 [継続]	5 [継続]	- [-]	
53	白血球数減少	70代	男	便秘、胃食道逆流性疾患、 膀胱炎、皮脂欠乏性湿疹、 皮膚感染、皮膚炎 (薬物療法、放射線療法)	-	軽快	10 [-]	25 [-]	28 [-]	8 [-]
	血小板数減少				-	軽快	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
	発熱				33	軽快	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
54	全身健康状態低下	60代	女	血球減少症、背部痛、疼痛 (薬物療法、幹細胞移植)	-	-	- [中止]	- [-]	- [-]	
55	全血球数減少	80代	男	形質細胞性白血病 (-)	-	死亡	- [-]	- [-]	- [-]	
56	リンパ球数減少	50代	女	- (薬物療法)	36	回復	10 [継続]	25 [継続]	28 [継続]	
57	好中球数減少	50代	男	顎骨壊死、気管支肺アスペ ルギルス症 (肝障害、腎障害、 薬物療法、幹細胞移植)	12	回復	10 [継続]	25 [休薬]	28 [継続]	
58	圧迫骨折	60代	女	- (-)	-	未回復	- [-]	- [-]	- [-]	
59	注入に伴う反応	60代	女	- (-)	1	軽快	- [一時中断]	- [-]	- [-]	
60	注入に伴う反応	80代	男	なし (なし、薬物療法)	58	回復	10 [中止]	5 [継続]	28 [中止]	

- : 情報なし

3. 注意すべき副作用

1) Infusion reaction

Infusion reactionは、「注入に伴う反応」として10例10件報告されました。症状は、発熱、悪寒、発疹、そう痒症、血圧低下、酸素飽和度低下、背部痛が報告されています。「注入に伴う反応」以外に、本剤の投与開始日から投与翌日まで発現した126のMedDRA PT（表3）に該当する副作用または症例経過等の記載からinfusion reactionと評価した副作用を集計した結果、infusion reactionとして計29例39件が報告されました。このうち、重篤なinfusion reactionは3例3件で、内訳は「注入に伴う反応」2件、「不整脈」1件でした。なお、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤又は解熱鎮痛剤の前投薬の実施が確認できた症例は5例でした。Infusion reactionの概要を表4に示します。

表3 Infusion reactionとして集計した副作用

カテゴリー	副作用名
感染症および寄生虫症	膿疱性皮膚
免疫系障害	アレルギー性浮腫、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、薬物過敏症、初回透析症候群、過敏症、1型過敏症、2型過敏症、4型過敏症
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、失神、味覚異常、振戦
眼障害	眼窩周囲浮腫、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、霧視
心臓障害	心筋梗塞、動悸、徐脈、心停止、急性心不全、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、洞性頻脈、頻脈、コーニス症候群、うっ血性心不全
血管障害	循環虚脱、拡張期低血圧、潮紅、ほてり、ショック、低血圧、血管炎、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸症状、無呼吸、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、気管支浮腫、気管支痙攣、息詰まり感、咳嗽、発声障害、呼吸困難、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、可逆性気道閉塞、くしゃみ、上気道性喘鳴、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、過換気、低酸素症、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、気管浮腫、上気道閉塞、喘鳴
胃腸障害	口唇浮腫、口唇腫脹、悪心、口腔浮腫、舌腫脹、舌浮腫、嘔吐、消化不良、下痢
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫、そう痒症、口周囲浮腫、紅斑、固定疹、全身紅斑、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発疹、紅斑性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、斑水疱性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、皮膚反応、皮膚腫脹、顔面腫脹、多汗症、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血管炎性皮膚疹
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫、胸部不快感、悪寒、顔面浮腫、発熱、異物感、腫脹、異常高熱、インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、冷感
臨床検査	血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、酸素飽和度低下、収縮期血圧低下、心拍数増加、呼吸数増加
障害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応、気管閉塞

MedDRA Version 17.0

表4 Infusion reaction

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	前投薬	副作用発現の タイミング	処置 1行目：本剤 2行目以降：その他	転帰
1	過敏症	非重篤	70代	男	- (-)	-	初回投与時 投与翌日	- ステロイド	回復
2	不整脈	重篤	70代	-	不整脈 (結腸癌)	-	初回投与時	投与速度の減速 -	回復
	悪寒	非重篤							回復

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	前投薬	副作用発現の タイミング	処置 1行目：本剤 2行目以降：その他	転帰
3	頻脈	非重篤	80代	女	糖尿病、虫垂炎、 脊柱管狭窄症 (慢性心不全、糖尿病、 高血圧、脳梗塞)	-	初回投与時 投与速度 2mL/分へ 変更時	一時中断 ヒドロコルチゾン、アセト アミノフェン	回復
	悪寒	非重篤							回復
	発熱	非重篤							回復
4	ほてり	非重篤	70代	女	透析、糖尿病 (-)	-	初回投与時 投与開始 1 時間以内	投与速度の減速 -	回復
5	ほてり	非重篤	60代	男	高血圧 (高血圧)	-	初回投与時	投与速度の減速 -	回復
	血圧上昇	非重篤							回復
6	注入に伴う 反応	非重篤	50代	男	-	-	初回投与時 投与速度 1mL/分に 変更し 30 分経過時	- メチルプレドニゾロンコハ ク酸エステルナトリウムの 予防投与	回復
	咳嗽	非重篤							3 回目投与時
7	嘔吐	非重篤	90代	女	-	-	初回投与時	- -	回復
8	発疹	非重篤	60代	-	-	-	初回投与時 投与速度 2mL/分へ 変更時	投与速度の減速 クロルフェニラミンマレイ ン酸塩	回復
9	背部痛	非重篤	50代	男	高血圧 (帯状疱疹)	-	初回投与時 投与開始 40 分後の 投与速度変更後	-	回復
	悪寒	非重篤							回復
	発熱	非重篤							回復
	注入に伴う 反応	非重篤							回復
10	悪寒	非重篤	80代	男	-	-	投与開始 1 時間後の 投与速度変更時	投与速度の減速 ステロイド	回復
11	悪寒	非重篤	60代	男	-	-	初回投与時 投与速度 2mL/分へ 変更時	なし -	回復
12	悪寒	非重篤	70代	女	-	-	初回投与時	一時中断 クロルフェニラミンマレイ ン酸塩、ヒドロコルチゾ ンコハク酸エステルナトリ ウム、グリチルリチン・グリ シン・L-システイン配合 剤	回復
	発熱	非重篤							回復
13	悪寒	非重篤	60代	女	-	-	初回投与時	-	回復
	発熱	非重篤							回復
14	悪寒	非重篤	70代	女	- (薬物療法、 放射線療法)	-	初回投与時 投与開始 10 分後	一時中断 ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム	回復

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	前投薬	副作用発現の タイミング	処置 1行目：本剤 2行目以降：その他	転帰
15	悪寒	非重篤	50代	男	- (-)	-	初回投与時	なし なし	回復
16	発熱	非重篤	70代	女	- (-)	-	初回投与時 投与翌日	- アセトアミノフェン等	回復
17	発熱	非重篤	60代	男	- (-)	-	初回投与時	一時中断 -	回復
18	発熱	非重篤	60代	女	- (-)	-	初回投与時	- -	回復
19	発熱	非重篤	50代	女	- (-)	-	初回投与時	- -	軽快
20	発熱	非重篤	70代	-	- (-)	-	初回投与時	- -	回復
21	血圧低下	非重篤	70代	男	- (-)	-	投与時毎回*	- -	回復
22	注入に伴う 反応	非重篤	70代	女	- (-)	-	初回投与時 投与速度 2mL/分へ 変更時	一時中断 -	回復
23	注入に伴う 反応	重篤	60代	女	- (-)	-	初回投与時 投与速度を変更し 少し経過した時	一時中断 ステロイド	軽快
24	注入に伴う 反応	非重篤	50代	男	顎骨壊死、 気管支肺炎アスペルギルス症 (肝障害、腎障害、 薬物療法、幹細胞移植)	抗ヒスタミン剤 H ₂ 受容体拮抗剤 解熱鎮痛剤	初回投与時 投与翌日	- アセトアミノフェン	回復
25	注入に伴う 反応	非重篤	70代	女	- (-)	-	初回投与時	- -	回復
26	注入に伴う 反応	非重篤	70代	女	脊椎圧迫骨折、骨溶解 (子宮留膿症、 サイトメガロウイルス血症、 薬物療法)	抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤	初回投与時	- ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム、 アセトアミノフェン	回復
27	注入に伴う 反応	非重篤	70代	男	脊髄損傷 (心アミロイドーシス、 薬物療法)	抗ヒスタミン剤 H ₂ 受容体拮抗剤 解熱鎮痛剤	初回投与時	- O ₂ 投与	回復
28	注入に伴う 反応	非重篤	60代	男	腎障害 (薬物療法、幹細胞移植)	抗ヒスタミン剤 H ₂ 受容体拮抗剤 解熱鎮痛剤	3回目投与時	- クロルフェニラミン マレイン酸塩	回復
29	注入に伴う 反応	重篤	80代	男	なし (なし、薬物療法)	抗ヒスタミン剤 H ₂ 受容体拮抗剤 解熱鎮痛剤	5回目以降投与時 投与翌日	中止 プレドニゾン	回復

- : 情報なし

* : 初回投与時の infusion reaction 発現の報告はなし

【Infusion reactionの発現時期と発現回数】

初発の infusion reaction の発現時期は、本剤初回投与時が 25 例、2 回目以降の本剤投与時が 3 例、不明が 1 例でした（図 2）。また、infusion reaction の発現回数は、1 回が 27 例、2 回以上が 2 例でした（図 3）。

本剤使用時には下記事項にご留意いただき、引き続き、適正なご使用をお願いいたします。

重要な基本的注意

Infusion reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(添付文書からの抜粋)

図 2 発現時期

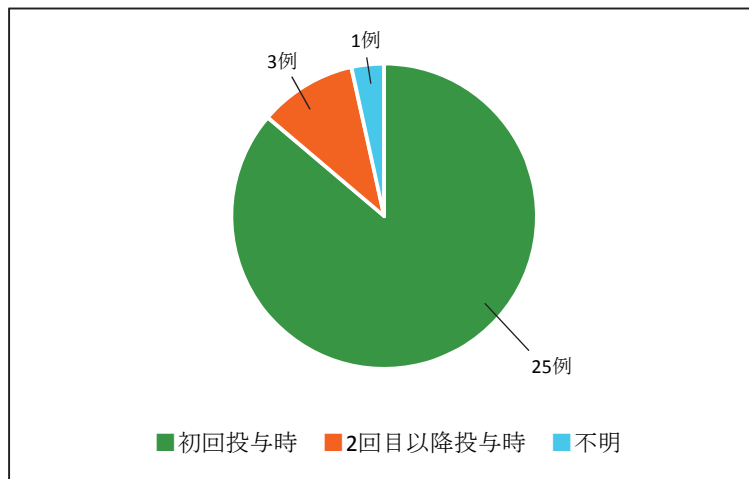
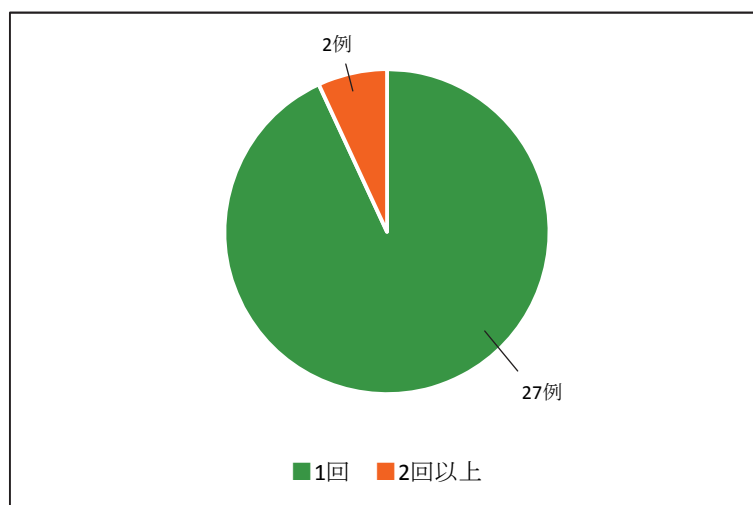


図 3 発現回数



2) 感染症

感染症は 17 例 17 件報告され、このうち重篤な副作用は「肺炎」4 件、「敗血症」2 件、「大腸菌性敗血症」、「B 型肝炎」、「大腸菌性菌血症」、「肺感染」各 1 件でした。死亡例は 3 例 3 件であり、その内訳は「大腸菌性敗血症」、「肺炎」、「敗血症」各 1 件でした（表 5）。また、「帯状疱疹」が 2 件報告されましたが、これらの症例では抗ウイルス剤の予防投与の実施は確認できませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察していただき、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置をお願いいたします。

表5 感染症

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	抗ウイルス 剤の予 防投与	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
									本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経口デキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
1	膀胱炎	非重篤	70代	女	- (-)	-	-	回復	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
2	大腸菌性敗血症	重篤	60代	男	汎血球減少症、肝障 害、腎障害、好中球 減少症、貧血、血小 板減少症 (薬物療法、 幹細胞移植)	-	54	死亡	10 [中止]	5 [中止]	28→20 [中止]	8 [中止]
3	B型肝炎	重篤	60代	女	- (薬物療法)	あり	34	未回復	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現
4	帯状疱疹	非重篤	60代	男	- (帯状疱疹)	-	4	回復	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
5	帯状疱疹	非重篤	60代	男	- (心室性期外収縮)	なし	27	軽快	565mg/回 [継続]	25 [-]	28 [-]	8 [-]
6	感染	非重篤	70代	女	- (-)	-	-	-	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
7	インフルエンザ	非重篤	60代	男	- (-)	-	36	回復	700mg/回 [休薬]	- [休薬]	- [休薬]	- [-]
8	鼻咽頭炎	非重篤	50代	男	- (-)	-	-	回復	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]
9	肺炎	重篤	70代	男	- (-)	-	22	未回復	- [中止]	- [-]	- [-]	- [-]
10	肺炎	重篤	60代	男	アミロイドーシス (狭心症)	-	24	未回復	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現	中止後の 発現
11	肺炎	重篤	70代	男	腎不全、透析 (-)	-	50	死亡	10 [中止]	5 [-]	28 [-]	8 [-]
12	肺炎	重篤	60代	女	- (-)	-	-	回復	- [中止]	15 [中止]	- [中止]	- [中止]
13	敗血症	重篤	70代	女	心障害 (-)	-	8	死亡	10 [中止]	投与なし	投与なし	- [-]

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	抗ウイルス 剤の予 防投与	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
									本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経ロデキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
14	敗血症	重篤	70代	女	腎障害、脊柱管狭窄 症、心不全、痔核 (薬物療法)	-	19	回復	10 [継続]	10 [継続]	- [-]	6.6 [継続]
15	尿路感染	非重篤	60代	男	(脳梗塞、歯嚢胞、 薬物療法)	あり	43	回復	10 [中止]	10 [中止]	28 [中止]	6.6 [中止]
16	大腸菌性菌血症	重篤	60代	女	脊椎圧迫骨折、骨粗 鬆症、貧血 (深部静脈血栓症、 静脈塞栓症、心不 全、尿路感染、イン フルエンザ)	-	-	-	- [-]	25 [-]	20 (投与経路不明) [-]	
17	肺感染	重篤	60代	男	糖尿病、両麻痺、病的 骨折、放射線療法 (肝障害、白内障、 薬物療法)	あり	20	未回復	10 [継続]	10 [継続]	12 [継続]	8 [継続]

- : 情報なし

3) 二次性悪性腫瘍

本報告書の集計対象期間中に二次性悪性腫瘍は報告されませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察いただくようお願いいたします。

4) リンパ球減少

リンパ球減少は9例9件報告され、このうち重篤な副作用は1例1件でした(表6)。これらの症例のうち、感染症を併発した症例はありませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察していただき、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置をお願いいたします。

表6 リンパ球減少

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	リンパ球数 (μ L) 投与前 発現時 転帰確認時	転帰	投与状況と処置			
									本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経ロデキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
1	リンパ球数 減少	非重篤	60代	男	頭痛 (虫垂炎、虫垂切 除、胆石症、胆石摘 出、薬物療法)	2	610 270 -	回復	10 [継続]	5 [継続]	28 [継続]	8 [継続]
2	リンパ球数 減少	非重篤	70代	男	甲状腺機能低下症、 腎障害、高血圧 (薬物療法、幹細胞 移植、放射線療法)	2	300 100 -	未回復	10 [継続]	2.5 [継続]	20 [継続]	- [-]
3	リンパ球数 減少	非重篤	50代	女	- (薬物療法、幹細胞 移植)	3	425 190 414	回復	10 [継続]	5 [継続]	28 [継続]	8 [継続]

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	リンパ球数 (μ L) 投与前 発現時 転帰確認時	転帰	投与状況と処置			
									本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経ロデキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
4	リンパ球数 減少	非重篤	50代	男	- (-)	10	- - -	軽快	600mg/回 [-]	10 [-]	- [-]	- [-]
5	リンパ球数 減少	非重篤	60代	女	- (薬物療法、幹細胞 移植)	14	1900 490 950	回復	10 [継続]	5 [中止]	28 [継続]	8 [継続]
6	リンパ球数 減少	非重篤	70代	女	- (-)	15	- - -	軽快	600mg/回 [-]	5 [-]	- [-]	- [-]
7	リンパ球数 減少	重篤	50代	女	- (薬物療法)	36	40.0 3.0 30.0 (単位不明)	回復	10 [継続]	25 [継続]	28 [継続]	8 [継続]
8	リンパ球数 減少	非重篤	50代	男	脊椎圧迫骨折 (薬物療法、放射線 療法)	-	- - -	-	10 [-]	- [-]	20 [-]	- [-]
9	リンパ球数 減少	非重篤	80代	女	2型糖尿病、高血圧、 顎骨壊死 (腫瘍切除、薬物療 法、放射線療法)	-	- - -	-	10 [-]	- [-]	- [-]	- [-]

- : 情報なし

5) 白内障

白内障は1例1件報告され、非重篤でした(表7)。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察していただき、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置をお願いいたします。

表7 白内障

No.	副作用名	重篤性	年齢	性別	合併症、併用療法 (既往歴、治療歴)	副作用 発現までの 日数	転帰	投与状況と処置			
								本剤 (mg/kg) [処置]	レナリド ミド (mg) [処置]	経ロデキサ メタゾン (mg) [処置]	静注デキサ メタゾン (mg) [処置]
1	白内障	非重篤	60代	女	- (-)	-	未回復	- [-]	- [-]	- [-]	- [-]

- : 情報なし

6) 間質性肺疾患

本報告書の集計対象期間中に間質性肺疾患は報告されませんでした。引き続き、本剤投与時には患者の状態を十分に観察いただくようお願いいたします。

4. 症例概要

Infusion reactionと感染症の代表的な症例概要を以下に示します。

1) Infusion reaction

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)			
男 80代	形質細胞性骨髄腫 (なし)	10 mg/kg 1週おきに8回	副作用：注入に伴う反応	
			前治療歴： ・直近の治療名：レナリドミド+デキサメタゾン ・過去の治療：高用量デキサメタゾン 既往歴：なし	
			投与約1年半前 投与開始日 投与57日目 投与58日目 (投与中止日) 中止6日後	多発性骨髄腫と診断。 多発性骨髄腫(骨髄腫のタイプ：IgA、ISS：I期、PS(ECOG)：0、G分染法：inv(9)(p12q13))のため、本剤(10mg/kg×1回/週)、デキサメタゾン(8mg(静注)、28mg(経口))及びレナリドミド水和物(5mg/日)投与開始。前投薬として、抗ヒスタミン剤、H ₂ 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を使用した。本剤及びデキサメタゾン投与(2サイクル4回目)。投与翌日の薬疹様皮疹が全身に広がる。Infusion reactionが発現(グレード3)。プレドニゾン(10mg/日)投与開始。本剤及びデキサメタゾン投与中止。Infusion reactionは回復。プレドニゾン投与中止。レナリドミド水和物最終投与。
併用薬：レナリドミド水和物、デキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、H ₂ 受容体拮抗剤、解熱鎮痛剤、アシクロビル				

2) 感染症

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置					
性・ 年齢	使用理由 (合併症)							
男 60代	形質細胞性骨髄腫 (汎血球減少症、 肝障害、腎障害、 好中球減少症、貧 血、血小板減少 症)	10 mg/kg 1週おきに6回	副作用：大腸菌性敗血症					
			前治療歴： ・直近の治療名：ボルテゾミド+デキサメタゾン ・過去の治療：シクロホスファミド+ボルテゾミド+デキサメタゾン、レナリドミド+デキサメタゾン ・自家造血幹細胞移植 既往歴：なし					
			投与約3年半前 投与開始日 投与49日目 (投与終了日) 終了4日後 終了5日後	多発性骨髄腫と診断。 汎血球減少を伴っていたが、骨髄腫悪化(IgA上昇)のため、多発性骨髄腫(骨髄腫のタイプ：IgA、ISS：III期、PS(ECOG)：1、FISH法：t(4;14)、G分染法：正常核型)に対し、本剤(10mg/kg×1回/週)、デキサメタゾン(8mg(静注)、28mg(経口))及びレナリドミド水和物(5mg/日)投与開始。前投薬として、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を使用した。好中球減少を伴っているため、フィルグラスチム(遺伝子組換え)投与開始。本剤及びデキサメタゾン投与(2サイクル2回目)。夜より38℃の発熱あり。レナリドミド水和物最終投与。朝より40℃の高熱となり急激に血圧低下し、ショック状態と判明した。敗血症(グレード5)が発現。血液培養よりE.Coliが検出された。昼前、敗血症性ショックにより死亡。剖検：なし。				
臨床検査値								
			投与2日前	投与10日目	投与49日目 (投与終了日)	終了3日後	終了4日後	終了5日後
体温(℃)			-	-	-	-	38.0	40.0
好中球数(/μL)			1570	690	120	900	-	-
併用薬：レナリドミド水和物、デキサメタゾン、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤								

5. まとめ

本報告書の集計対象期間における本剤の推定投与患者数は521例でした。報告された副作用は115例178件で、このうち重篤な副作用は60例78件でした。注意すべき副作用は「Infusion reaction」が29例39件、「感染症」が17例17件、「リンパ球減少」が9例9件、「白内障」が1例1件報告され、「二次性悪性腫瘍」、「間質性肺疾患」はいずれも報告されませんでした。

本市販直後調査結果からは、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるような副作用の集積は認められませんでした。引き続き、添付文書及び適正使用ガイド等をご参照の上、本剤の適正なご使用をお願い申し上げます。