

ニンラーロカプセル 0.5 mg
ニンラーロカプセル 2.3 mg
ニンラーロカプセル 3 mg
ニンラーロカプセル 4 mg
に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

ニンラーロカプセル 0.5 mg 他に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ニンラーロカプセル 0.5 mg ニンラーロカプセル 2.3 mg ニンラーロカプセル 3 mg ニンラーロカプセル 4 mg	有効成分	イキサゾミブクエン酸エステル
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 6 年 11 月 22 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】
血小板減少症	可逆性後白質脳症症候群	なし
重度の胃腸障害	腎機能障害患者における使用	
皮膚障害	肝機能障害患者における使用	
末梢神経障害		
感染症		

1.2 有効性に関する検討事項

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法に関する有効性

↓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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材 (ニンラーロを服用される患者さんへ) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2017年3月30日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	① 30600AMX00236000 ② 22900AMX00533000 ③ 22900AMX00534000 ④ 22900AMX00535000
国際誕生日	2015年11月20日		
販売名	① ニンラーロカプセル 0.5 mg ② ニンラーロカプセル 2.3 mg ③ ニンラーロカプセル 3 mg ④ ニンラーロカプセル 4 mg		
有効成分	イキサゾミブクエン酸エステル		
含量及び剤形	① イキサゾミブクエン酸エステルとして 0.72 mg (イキサゾミブとして 0.5 mg) を含有する硬カプセル剤 ② イキサゾミブクエン酸エステルとして 3.29 mg (イキサゾミブとして 2.3 mg) を含有する硬カプセル剤 ③ イキサゾミブクエン酸エステルとして 4.30 mg (イキサゾミブとして 3.0 mg) を含有する硬カプセル剤 ④ イキサゾミブクエン酸エステルとして 5.73 mg (イキサゾミブとして 4.0 mg) を含有する硬カプセル剤		
用法及び用量	<p>〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉</p> <p>レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回4 mgを空腹時に週1回、3週間(1、8及び15日目)経口投与した後、13日間休薬(16～28日目)する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>〈多発性骨髄腫における維持療法〉</p> <p>通常、成人には1日1回、本剤を空腹時に週1回、3週間(1、8及び15日目)経口投与した後、13日間休薬(16～28日目)する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3 mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4 mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>		
効能又は効果	<p>〈ニンラーロカプセル 0.5 mg〉</p> <p>○ 多発性骨髄腫における維持療法</p> <p>〈ニンラーロカプセル 2.3 mg, 3 mg, 4 mg〉</p> <p>○ 再発又は難治性の多発性骨髄腫</p> <p>○ 多発性骨髄腫における維持療法</p>		
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	1. 2020年3月25日に「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」の効能又は効果、用法及び用量について承認事項一部変更承認を取得。		

- | | |
|--|--|
| | <p>2. 2021年5月27日に効能又は効果について、「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」から「多発性骨髄腫における維持療法」に承認事項一部変更承認を取得。</p> <p>3. 2024年8月13日にニンラーロカプセル0.5 mgの剤形について、「多発性骨髄腫における維持療法」の効能又は効果において製造販売承認を取得。</p> |
|--|--|

変更の履歴
前回提出日 令和6年8月20日
変更内容の概要： 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）のロゴの変更（軽微変更）。
変更理由： ニンラーロカプセル 0.5 mg が薬価収載されたため。

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	
血小板減少症	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、RRMM）患者を対象とした国際共同第3相臨床試験（以下、C16010試験）において、血小板減少症に関連する有害事象（血小板減少症及び血小板数減少、以下、同様）は、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法群（以下、本剤群）で31%（112/361例）〔Grade 3以上：19%（69/361例）〕、プラセボ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法群（以下、プラセボ群）で16%（57/359例）〔Grade 3以上：9%（32/359例）〕に認められた（2015年7月12日時点）。</p> <p>多発性骨髄腫患者を対象とした自家造血幹細胞移植後の維持療法の国際共同第3相臨床試験（以下、C16019試験）において、血小板減少症に関連する有害事象は、本剤群で13%（53/394例）〔Grade 3以上：5%（19/394例）〕、プラセボ群で3%（8/259例）〔Grade 3以上：1%未満（2/259例）〕に認められた（2018年4月16日時点）。</p> <p>自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法の国際共同第3相臨床試験（以下、C16021試験）において、血小板減少症に関連する有害事象は、本剤群で5%（20/426例）〔Grade 3以上：2%（9/426例）〕、プラセボ群で1%未満（1/276例）〔Grade 3以上：0%（0/276例）〕に認められた（2019年8月12日時点）。</p> <p>臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて血小板減少症に関連する有害事象の発現頻度が高かったこと、また、本剤のプロテアソーム阻害作用の結果として血小板産生が阻害される可能性があることから、血小板減少症を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの『使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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」の項に記載し、注意喚起する。定期的な血液学的検査の実施について「8. 重要な基本的注意」の項に記載し、血小板減少症に関する休薬・減量・中止基準を「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、特に休薬・減量等の対処に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>	
重度の胃腸障害	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C16010試験において、MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」に該当する有害事象は、本剤群で74%（268/361例）、プラセボ群で68%（245/359例）に認められ、そのうち Grade 3以上の有害事象は、本剤群で11%（39/361例）、プラセボ群で4%（16/359例）に認められた（2015年7月12日時点）。</p>	

	<p>本剤群で認められた Grade 3 以上の胃腸障害は、下痢 6% (23/361 例)、悪心 2% (6/361 例)、嘔吐 1% (4/361 例)、便秘、腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、口腔内潰瘍形成、歯痛、齲歯、嚥下障害、鼠径ヘルニア、直腸出血、大腸炎、痙攣性イレウス、過敏性腸症候群、虚血性大腸炎、閉塞性大腿ヘルニア、胃腸出血、イレウス、腸閉塞、食道アカラシア、腭炎及び小腸閉塞 各 1%未満 (1/361 例) であった。</p> <p>C16019 試験において、MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」に該当する有害事象は、本剤群で 69% (270/394 例)、プラセボ群で 48% (124/259 例) に認められ、そのうち Grade 3 以上の有害事象は、本剤群で 6% (25/394 例)、プラセボ群で 1% (3/259 例) に認められた (2018 年 4 月 16 日時点)。</p> <p>本剤群で認められた Grade 3 以上の胃腸障害は、下痢 3% (10/394 例)、嘔吐 2% (6/394 例)、齲歯 1%未満 (2/394 例)、悪心、腹痛、上腹部痛、虚血性大腸炎、歯周病、横隔膜ヘルニア、胃炎、便秘及び鼠径ヘルニア 各 1%未満 (1/394 例) であった。</p> <p>C16021 試験において、MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」に該当する有害事象は、本剤群で 52% (222/426 例)、プラセボ群で 34% (93/276 例) に認められ、そのうち Grade 3 以上の有害事象は、本剤群で 5% (22/426 例)、プラセボ群で 3% (7/276 例) に認められた (2019 年 8 月 12 日時点)。</p> <p>本剤群で認められた Grade 3 以上の胃腸障害は、下痢 2% (8/426 例)、嘔吐 2% (7/426 例)、鼠径ヘルニア 1%未満 (3/426 例)、悪心及び腹痛 各 1%未満 (2/426 例)、上腹部痛、胃腸出血、メレナ、胃障害、消化管運動障害及び腸出血 各 1%未満 (1/426 例) であった。</p> <p>臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて胃腸障害の発現頻度が高く、特に重度の胃腸障害が本剤群で多く認められたことから、重度の胃腸障害を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの『使用成績調査 (全例調査) 「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」の項に「重度の下痢」を記載し、「11.2 その他の副作用」の項に臨床試験で認められた胃腸障害に関する副作用を記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、重度の下痢について主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>皮膚障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C16010 試験において、MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、本剤群で 51% (185/361 例) [Grade 3 以上：6% (22/361 例)]、プラセボ群で 39% (140/359 例) [Grade 3 以上：2% (7/359 例)] に認められた (2015 年 7 月 12 日時点)。</p> <p>本剤群で 1%以上に認められた事象は、そう痒症 11% (38/361 例)、斑状丘疹状皮疹 9% (32/361 例)、斑状皮疹 7% (24/361 例)、紅斑 5% (18/361 例)、発疹 4% (16/361 例)、丘疹性皮疹 3% (12/361 例)、皮膚乾燥及び多汗症 各 3% (11/361 例)、紅斑性皮疹及び皮膚潰瘍 各 3% (10/361 例)、斑状出血 2% (7/361 例)、薬疹及び寝汗 各 2% (6/361 例)、日光性角化症、全身性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚病変及び皮膚腫瘍 各 1% (5/361 例)、ざ瘡、脱毛症、剥脱性皮膚炎、湿疹、丘疹及び全身性そう痒症 各 1% (4/361 例) であった。</p>

本剤群で認められた Grade 3 以上の事象は、斑状丘疹状皮疹 2% (7/361 例)、皮膚潰瘍、薬疹及び急性熱性好中球性皮膚症 各 1%未満 (2/361 例)、そう痒症、斑状皮疹、発疹、丘疹性皮疹、紅斑性皮疹、皮膚炎、皮膚血管炎、褥瘡性潰瘍、過角化、血管浮腫及び乾癬 各 1%未満 (1/361 例) であった。

C16019 試験において、MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、本剤群で 43% (168/394 例) [Grade 3 以上 : 2% (9/394 例)]、プラセボ群で 31% (81/259 例) [Grade 3 以上 : 1%未満 (1/259 例)] に認められた (2018 年 4 月 16 日時点)。

本剤群で 1%以上に認められた事象は、そう痒症 7% (28/394 例)、斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹 各 6% (24/394 例)、丘疹性皮疹 4% (16/394 例)、紅斑性皮疹 4% (15/394 例)、紅斑 3% (13/394 例)、そう痒性皮疹及び脱毛症 各 3% (10/394 例)、皮膚乾燥 2% (8/394 例)、発疹、全身性そう痒症、湿疹、薬疹及び蕁麻疹 各 2% (7/394 例)、多汗症 1% (5/394 例)、全身性皮疹、水疱及び光線角化症 各 1% (4/394 例) であった。

本剤群で認められた Grade 3 以上の事象は、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹 各 1%未満 (2/394 例)、丘疹性皮疹、湿疹及び貨幣状湿疹 各 1%未満 (1/394 例) であった。

C16021 試験において、MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、本剤群で 35% (147/426 例) [Grade 3 以上 : 4% (15/426 例)]、プラセボ群で 16% (44/276 例) [Grade 3 以上 : 0% (0/276 例)] に認められた (2019 年 8 月 12 日時点)。

本剤群で 1%以上に認められた事象は、斑状丘疹状皮疹 8% (34/426 例)、斑状皮疹 5% (20/426 例)、そう痒症 4% (18/426 例)、紅斑 4% (15/426 例)、発疹 3% (12/426 例)、ざ瘡様皮膚炎 2% (9/426 例)、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び皮膚乾燥 各 2% (7/426 例)、全身性そう痒症 1% (6/426 例)、湿疹、アレルギー性皮膚炎及び多汗症 各 1% (5/426 例) であった。

本剤群で認められた Grade 3 以上の事象は、斑状丘疹状皮疹 1% (6/426 例)、斑状皮疹、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒性皮疹 各 1%未満 (2/426 例)、血管浮腫、全身紅斑、皮膚潰瘍 及び蕁麻疹 各 1%未満 (1/426 例) であった。

また、その他の海外臨床試験において Stevens-Johnson 症候群 2 例が報告されている (2020 年 3 月 27 日時点)。

臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて皮膚障害の発現頻度が高く、重度の皮膚障害も本剤群で多く認められたこと、本剤との関連性が否定されていない Stevens-Johnson 症候群等の重症皮膚障害も報告されていることから、皮膚障害を本剤の重要な特定されたリスクとした。

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】

日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの『使用成績調査 (全例調査) 「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。

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」の項に「皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)」を記載し、「11.2 その他の副作用」の項に臨床試験で認められた皮膚障害に関する副作用を記載し、注意喚起する。また、皮膚障害に関する休薬・減量・中止基準を「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) について、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) を作成し、提供する。

【選択理由】

医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。

末梢神経障害

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C16010 試験において、末梢神経障害に関連する有害事象〔MedDRA 高位語：末梢性ニューロパチー-NECに含まれる基本語（PT）（神経炎を除く）〕は、本剤群で27%（97/361例）〔Grade 3以上：2%（9/361例）〕、プラセボ群で22%（78/359例）〔Grade 3以上：2%（6/359例）〕に認められた（2015年7月12日時点）。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は、本剤群で2%（9/361例）、プラセボ群で1%未満（2/359例）、減量に至った事象は、本剤群で6%（21/361例）、プラセボ群で4%（14/359例）、休薬に至った事象は、本剤群で5%（18/361例）、プラセボ群で1%（5/359例）であった。</p> <p>C16019 試験において、末梢神経障害に関連する有害事象〔MedDRA 高位語：末梢性ニューロパチー-NECに含まれるPT（神経炎を除く）〕は、本剤群で19%（73/394例）〔Grade 3以上：1%未満（1/394例）〕、プラセボ群で15%（39/259例）〔Grade 3以上：0%（0/259例）〕に認められた（2018年4月16日時点）。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は、本剤群で1%未満（2/394例）、プラセボ群で1%未満（2/259例）、減量に至った事象は、本剤群で3%（11/394例）、プラセボ群で1%（3/259例）、休薬に至った事象は、本剤群で3%（10/394例）、プラセボ群で1%未満（2/259例）であった。</p> <p>C16021 試験において、末梢神経障害に関連する有害事象〔MedDRA 高位語：末梢性ニューロパチー-NECに含まれるPT（神経炎を除く）〕は、本剤群で19%（83/426例）〔Grade 3以上：2%（7/426例）〕、プラセボ群で11%（31/276例）〔Grade 3以上：0%（0/276例）〕に認められた（2019年8月12日時点）。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は、本剤群で2%（7/426例）、プラセボ群で1%未満（2/276例）、減量に至った事象は、本剤群で6%（25/426例）、プラセボ群で2%（5/276例）、休薬に至った事象は、本剤群で1%（6/426例）、プラセボ群で0%（0/276例）であった。</p> <p>臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて発現頻度が高く、治験薬の休薬、減量、中止に至った頻度も高かったことから、末梢神経障害を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの『使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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」の項に記載し、注意喚起する。また、末梢神経障害に関する休薬・減量・中止基準を「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C16010 試験において、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、本剤群で76%（276/361例）〔Grade 3以上：23%（83/361例）〕、プラセボ群で74%（266/359例）〔Grade 3以上：25%（90/359例）〕に認められ、このうち死亡に至った事象が、本剤群で1%未満（2/361例）、プラセボ群で1%（4/359例）に認められた。死亡に至った事象は、本剤群では真菌性肺炎及び肺炎であり、プラセボ群では敗血症、肺炎球菌性肺炎、蜂巣炎及びインフルエンザ性肺炎であった（2015年7月12日時点）。</p>

<p>また、C16010 試験において、ヘルペスウイルス感染（MedDRA 高位語：ヘルペスウイルス感染に含まれる PT）は有害事象として本剤群で 10%（36/361 例）〔Grade 3 以上：1%未満（2/361 例）〕、プラセボ群で 6%（20/359 例）〔Grade 3 以上：1%未満（2/359 例）〕に認められ、そのうち帯状疱疹は本剤群で 5%（18/361 例）〔Grade 3 以上：1%未満（2/361 例）〕、プラセボ群で 2%（7/359 例）〔Grade 3 以上：1%未満（2/359 例）〕に認められた（2015 年 7 月 12 日時点）。</p> <p>C16019 試験において、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、本剤群で 74%（292/394 例）〔Grade 3 以上：15%（59/394 例）〕、プラセボ群で 64%（166/259 例）〔Grade 3 以上：8%（21/259 例）〕に認められ、このうち死亡に至った事象が、本剤群で 1%未満（1/394 例）、プラセボ群で 0%（0/259 例）に認められた。死亡に至った事象は、肺炎であった（2018 年 4 月 16 日時点）。</p> <p>また、C16019 試験において、ヘルペスウイルス感染（MedDRA 高位語：ヘルペスウイルス感染に含まれる PT）は有害事象として本剤群で 13%（51/394 例）〔Grade 3 以上：1%（5/394 例）〕、プラセボ群で 9%（23/259 例）〔Grade 3 以上：2%（4/259 例）〕に認められ、そのうち帯状疱疹は本剤群で 10%（39/394 例）〔Grade 3 以上：1%未満（3/394 例）〕、プラセボ群で 5%（14/259 例）〔Grade 3 以上：1%（3/259 例）〕に認められた（2018 年 4 月 16 日時点）。</p> <p>C16021 試験において、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、本剤群で 48%（206/426 例）〔Grade 3 以上：8%（35/426 例）〕、プラセボ群で 38%（104/276 例）〔Grade 3 以上：5%（13/276 例）〕に認められ、このうち死亡に至った事象が、本剤群で 2%（7/426 例）、プラセボ群で 1%未満（1/276 例）に認められた。死亡に至った事象は、本剤群では敗血症性ショック 4 例、敗血症 2 例及びウイルス性肺炎 1 例であり、プラセボ群では敗血症性ショック 1 例であった（2019 年 8 月 12 日時点）。</p> <p>また、C16021 試験において、ヘルペスウイルス感染（MedDRA 高位語：ヘルペスウイルス感染に含まれる PT）は有害事象として本剤群で 4%（18/426 例）〔Grade 3 以上：1%未満（2/426 例）〕、プラセボ群で 1%未満（2/276 例）〔Grade 3 以上：0%（0/276 例）〕に認められ、そのうち帯状疱疹は本剤群で 3%（13/426 例）〔Grade 3 以上：1%未満（1/426 例）〕、プラセボ群で 1%未満（2/276 例）〔Grade 3 以上：0%（0/276 例）〕に認められた（2019 年 8 月 12 日時点）。</p> <p>臨床試験において、RRMM 患者では本剤群とプラセボ群で発現頻度に差は認められなかったものの、多発性骨髄腫における維持療法では本剤群でプラセボ群と比べて発現頻度が高い傾向が認められたこと、感染症は高頻度に認められていること、ヘルペスウイルス感染については本剤群でプラセボ群と比べて発現頻度が高かったことから、感染症を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>日本人患者における本リスクの発現状況については、実施済みの『使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資料（適正使用ガイド）を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>

重要な潜在的リスク	
可逆性後白質脳症症候群	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	<p>C16010 試験、C16019 試験及び C16021 試験では、可逆性後白質脳症症候群は認められなかったが、本剤の薬物相互作用を検討した海外第 1 相試験（C16009 試験）で可逆性後白質脳症症候群が 1 例認められ、本剤との関連性が否定できないと判断された。当該症例では、サイクル 2 で Grade 3 の可逆性後白質脳症症候群が認められ、転帰は回復と報告された。なお、国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）では可逆性後白質脳症症候群は認められなかった（2020 年 3 月 27 日時点）。本剤との関連性が否定できない重篤症例が報告されていることから、可逆性後白質脳症症候群を本剤の重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本リスクは発現頻度が低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>腎機能障害患者における使用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第 1 相試験（C16015 試験）において、重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、血液透析を要する末期腎不全を有する患者を含む）では、腎機能正常患者（クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上）と比較して、本剤の非結合型の AUC が 38% 高かった。</p> <p>C16010 試験では、本剤の曝露量と主な有害事象（Grade 3 以上の貧血及び血小板減少症、並びに Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められた。</p> <p>C16019 試験では、本剤の曝露量と主な有害事象（Grade 1 以上の血小板減少症、下痢、悪心、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められた。</p> <p>以上のことから、重度の腎機能障害患者においては、本剤の血中濃度が増加することにより、有害事象の発現頻度及び重症度が増加する可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>日本人の腎機能障害患者における有害事象の発現状況については、実施済みの『使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.2 腎機能障害患者」の項に記載し、慎重な観察を行うよう注意喚起する。患者向医薬品ガイドにおいても、減量の可能性及び慎重に使用する旨を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、提供する。

	<p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、腎機能障害患者への投与に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>肝機能障害患者における使用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第1相試験（C16018試験）において、中等度（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下）及び重度（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）の肝機能障害を有する患者では、肝機能正常患者と比較して、本剤の用量補正した非結合型のAUCがそれぞれ32%及び23%高かった。</p> <p>C16010試験では、本剤の曝露量と主な有害事象（Grade 3以上の貧血及び血小板減少症、並びにGrade 2以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められた。</p> <p>C16019試験では、本剤の曝露量と主な有害事象（Grade 1以上の血小板減少症、下痢、悪心、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められた。</p> <p>以上のことから、中等度以上の肝機能障害患者においては、本剤の血中濃度が増加することにより、有害事象の発現頻度及び重症度が増加する可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>実施済みの『使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」』では、中等度以上の肝機能障害患者における使用はなかったことから、当該患者への使用は少ないと考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.3 肝機能障害患者」の項に記載し、慎重な観察を行うよう注意喚起する。患者向医薬品ガイドにおいても、減量の可能性及び慎重に使用する旨を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、肝機能障害患者への投与に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>

<p style="text-align: center;">重要な不足情報</p>	
<p>なし</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

<p>日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法に関する有効性</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>C16010試験では、全集団における有効性の主要解析で、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある無増悪生存期間（以下、PFS）の延長が認められたが、日本人RRMM患者における本剤の有効性に関して、更なる検討が必要であると考えられたため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>該当なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>該当なし</p>

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 ¹ 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情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。
追加 の医薬品安全性監視活動
なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
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）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 血小板減少症、重度の胃腸障害、皮膚障害、末梢神経障害、感染症、可逆性後白質脳症症候群、腎機能障害患者における使用、肝機能障害患者における使用</p> <p>【目的】 RRMM 及び多発性骨髄腫における維持療法においての各安全性検討事項に関する臨床試験での発現状況、発現症例の概要等の包括的安全性情報を提供し、各項目に関する注意の理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者が患者の理解度に応じて適切に本剤の服用方法を指導できるよう、指導方法を記載する。 ・納入時に医薬情報担当者（以下、MR）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告時に上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画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又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材（ニンラーロを服用される患者さんへ）の作成及び提供	
<p>【目的】 本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンとの3剤併用で使用され、それぞれ投与スケジュールが異なるため、正しい用法・用量での服用について患者及び医療従事者に理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与スケジュールの説明及び服用に関する注意を記載した服薬注意書（ニンラーロを服用される患者さんへ）を作成及び配付する。MR が本剤納入時に本資材を提供し、医療従事者に活用を促す。 ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び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】 安全性定期報告時に誤投与の状況を確認する。リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	

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情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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
再発又は難治性の多発性骨髄腫における市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2018年1月提出）
使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」	480例／480例	安全性定期報告時	終了	作成済（2019年2月提出）
		中間集計実施3ヵ月後（中間報告書作成時）		
		調査終了9ヵ月後（最終報告書作成時）		
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028試験）	30例／約30例	安全性定期報告時	終了	作成済（2019年2月提出）
		主要解析実施時（最後の被験者の登録後約12ヵ月後）		
		最終解析実施時（最後の被験者の登録後約24ヵ月後）		

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
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028試験）	30例／約30例	主要解析実施時（最後の被験者の登録後約12ヵ月後）	終了	作成済（2019年2月提出）
		最終解析実施時（最後の被験者の登録後約24ヵ月後）		作成済（2021年2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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
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
再発又は難治性の多発性骨髄腫における市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材（ニンラーロを服用される患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中