

# 適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤／プロテアソーム阻害剤

毒薬 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載



## ニンラー<sup>®</sup>

カプセル 0.5mg・2.3mg・3mg・4mg

イキサゾミブクエン酸エステルカプセル

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9. 特定の背景を有する患者に関する注意〕の「9.5 妊婦」の項参照

## 適正使用に関するお願い

ニンラーロ®(一般名:イキサゾミブクエン酸エステル;以下、本剤)は、米国Millennium社(Takeda Oncology Company)により創製された経口の低分子20Sプロテアソーム阻害剤であり、20Sプロテアソームのβ5サブユニットに選択的かつ可逆的に結合して、そのキモトリプシン様活性を阻害することで腫瘍細胞のアポトーシスを誘導します。

本剤は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした臨床試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法による有効性と安全性が確認され、2017年3月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能又は効果にて製造販売承認を取得しました。また、2020年3月には「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」の効能又は効果においても製造販売承認を取得しました。さらに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においても本剤の有効性と安全性が確認され、2021年5月に「多発性骨髄腫における維持療法」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。2024年8月にニンラーロカプセル 0.5mg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しました。

本剤の注意すべき有害事象には、血小板減少症、重度の胃腸障害、皮膚障害、末梢神経障害、感染症及び可逆性後白質脳症症候群があります。

本「適正使用ガイド」では、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保のために、対象患者の選択、適正使用基準、治療期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用について解説しています。

本剤の使用に際しましては、電子添文及び本「適正使用ガイド」を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

監修：名古屋市立大学医薬学総合研究院  
血液・腫瘍内科学分野 教授 飯田 真介

# 目次

<ニンラーロカプセル 2.3mg、3mg、4mg>

## 再発又は難治性の 多発性骨髄腫

<b>1. 投与に際して</b>	<b>1</b>
1.1 効能又は効果	1
1.2 用法及び用量	1
1.3 投与中の注意事項	2
<b>2. 副作用</b>	<b>4</b>
2.1 血小板減少症	4
2.2 重度の胃腸障害	6
2.3 皮膚障害	7
2.4 末梢神経障害	9
2.5 感染症	10
2.6 可逆性後白質脳症症候群	12

<ニンラーロカプセル 0.5mg、2.3mg、3mg、4mg>

## 多発性骨髄腫における 維持療法

<b>1. 投与に際して</b>	<b>13</b>
1.1 効能又は効果	13
1.2 用法及び用量	13
1.3 投与中の注意事項	14
<b>2. 副作用</b>	<b>16</b>
2.1 血小板減少症	16
2.2 重度の胃腸障害	19
2.3 皮膚障害	21
2.4 末梢神経障害	23
2.5 感染症	25
2.6 可逆性後白質脳症症候群	28

---

## Q&A

---

別添1. 副作用発現状況一覧 (C16010試験)	35
別添2. 国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験) の概要	38
別添3. C16010試験における用量調節基準 (血小板減少症、好中球減少症、発疹)	39
別添4. 副作用発現状況一覧 (C16019試験)	42
別添5. 国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験) の概要	44
別添6. C16019試験及びC16021試験における用量調節基準 (血小板減少症、好中球減少症)	46
別添7. 副作用発現状況一覧 (C16021試験)	47
別添8. 国際共同第Ⅲ相試験 (C16021試験) の概要	49

# 1. 投与に際して

本剤はレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用にて投与しますので、これらの薬剤の電子添文を熟読してください。また、レナリドミドに関しては、RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)が定められていますので、併用にあたってはRevMate®を遵守してください。

## 1.1 効能又は効果

<ニンラーロカプセル 2.3mg、3mg、4mg>

再発又は難治性の多発性骨髄腫

### 5. 効能又は効果に関連する注意

<再発又は難治性の多発性骨髄腫>

5.1 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

## 1.2 用法及び用量

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4mg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)します。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

### 1) 投与スケジュール(レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用)

- 本剤の推奨開始用量は、4mgの週1回投与であり、28日サイクル(4週間)の1、8及び15日目に、空腹時に経口投与します。
- レナリドミドの推奨開始用量は、25mgの連日投与であり、28日サイクル(4週間)の1日目から21日間連続経口投与します。
- デキサメタゾンの推奨開始用量は、40mgの週1回投与であり、28日サイクル(4週間)の1、8、15及び22日目に経口投与します。

※レナリドミド及びデキサメタゾンに関する詳細は、各薬剤の電子添文を参照してください。

本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンの基本的な服用スケジュール

	1週目							2週目							3週目							4週目						
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
本剤	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
レナリドミド	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-
デキサメタゾン	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-

### 2) 投与タイミング

食後に本剤を投与した場合、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCの低下が認められることから、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けるよう指導してください。

## 1.3 投与中の注意事項

### 1) 投与可否の判断

新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考にして投与の可否を判断してください。

#### サイクル開始基準

好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上
非血液毒性	ベースライン又はGrade 1以下に回復

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 2) 用量調節(休薬・減量・中止基準)

本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止してください。

#### 本剤の減量ステップ

開始用量	4mg
ステップ1(1段階減量)	3mg
ステップ2(2段階減量)	2.3mg
ステップ3	投与中止

以下の副作用が認められた際の休薬・減量・中止基準は「2. 副作用」の項をご参照ください。

- 血小板減少症
- 好中球減少症(「2. 副作用 2.5 感染症」の項参照)
- 皮膚障害
- 末梢神経障害

上記以外の副作用は以下の基準で休薬、減量、中止してください。

副作用	程度	処置
上記以外の副作用	Grade 3の非血液毒性	ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4の非血液毒性	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 3) 肝機能障害、腎機能障害のある患者への投与

中等度以上の肝機能障害(総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超)のある患者及び重度の腎機能障害(クレアチンクリアランスが30mL/min未満)のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがありますので、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

#### <肝機能障害のある患者への投与について>

中等度以上の肝機能障害の影響を検討する臨床試験(進行性固形がん患者を対象)において、肝機能正常患者12例に本剤4mg、中等度肝機能障害患者\*13例に本剤2.3mg、重度肝機能障害患者\*\*18例に本剤1.5mgを単回経口投与しました。その結果、中等度及び重度の肝機能障害患者における用量補正した非結合型のAUC<sub>0-last</sub>は、肝機能正常患者と比較してそれぞれ32%及び23%高値でした〔最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間):1.32(0.70~2.50)及び1.23(0.66~2.29)〕。

\*中等度肝機能障害:総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下、AST値は規定なし

\*\*重度肝機能障害:総ビリルビン値が基準値上限の3倍超、AST値は規定なし

#### 非結合型イキサゾミブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-last</sub>の最小二乗幾何平均比(90%CI)(用量補正值)

パラメータ	中等度肝機能障害 vs 肝機能正常	重度肝機能障害 vs 肝機能正常
C <sub>max</sub> (ng/mL/mg)	1.27(0.74~2.18)	1.21(0.74~2.01)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL/mg)	1.32(0.70~2.50)	1.23(0.66~2.29)

CI:信頼区間、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度

AUC<sub>0-last</sub>:本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度-時間曲線下面積

#### <腎機能障害のある患者への投与について>

重度の腎機能障害(血液透析を要する末期腎不全患者を含む)の影響を検討した臨床試験(再発又は難治性多発性骨髄腫又は進行性固形がん患者を対象)において、腎機能正常患者\*18例及び重度腎機能障害患者\*\*14例又は血液透析を要する末期腎不全患者6例に、本剤3mgを単回経口投与しました。その結果、重度腎機能障害又は末期腎不全患者における非結合型のAUC<sub>0-last</sub>は、腎機能正常患者と比較して38%高値でした〔最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間):1.38(0.93~2.04)〕。また、本剤は血液透析によって除去されないことが示唆されました。

\*腎機能正常:クレアチンクリアランスが90mL/min以上

\*\*重度腎機能障害:クレアチンクリアランスが30mL/min未満

#### 非結合型イキサゾミブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-last</sub>の最小二乗幾何平均比(90%CI)

パラメータ	重度腎機能障害/末期腎不全 vs 腎機能正常
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.25(0.79~1.98)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	1.38(0.93~2.04)

CI:信頼区間、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度

AUC<sub>0-last</sub>:本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度-時間曲線下面積

### 4) 服薬指導について

患者の理解度に合わせ、適切な服薬指導を行ってください。特に、投与スケジュール(28日サイクルの1、8、15日目)、投与量(1回につき1カプセル)、飲み忘れたときの対策について正確に理解されているかご確認ください。

また、本剤の包装には服用予定日の記入欄がありますので、調剤時には服用予定日を記入の上、服薬指導をお願いします(Q&A 8参照)。

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラーロカプセル 2.3mg、3mg、4mg▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラーロカプセル 0.5mg、2.3mg、3mg、4mg▽

Q & A

## 2. 副作用

### 2.1 血小板減少症

#### 1) 投与中の注意及び対処法

血小板減少症があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数 30,000/mm <sup>3</sup> 未満	30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び30,000/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合は、30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。

※サイクル開始基準は血小板数75,000/mm<sup>3</sup>以上です。  
同一サイクル内で30,000/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合は、上記の基準に従って休薬等の措置を講じてください。

#### <臨床試験における血小板減少症に対する用量調節について>

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験)では、血小板数が30,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合に、レナリドミド及び本剤(又はプラセボ)を交互に減量することとしていました。

C16010試験における血小板減少症に対する用量調節基準については、別添3をご参照ください。

#### 2) 発現状況

##### 血小板減少症(有害事象)発現率

	IRd群(n=361)*		Rd群(n=359)**	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血小板減少症***	112例(31%)	69例(19%)	57例(16%)	32例(9%)

\*本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群

\*\*プラセボ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群

\*\*\*血小板減少症及び血小板数減少(MedDRA基本語)を併合した集計

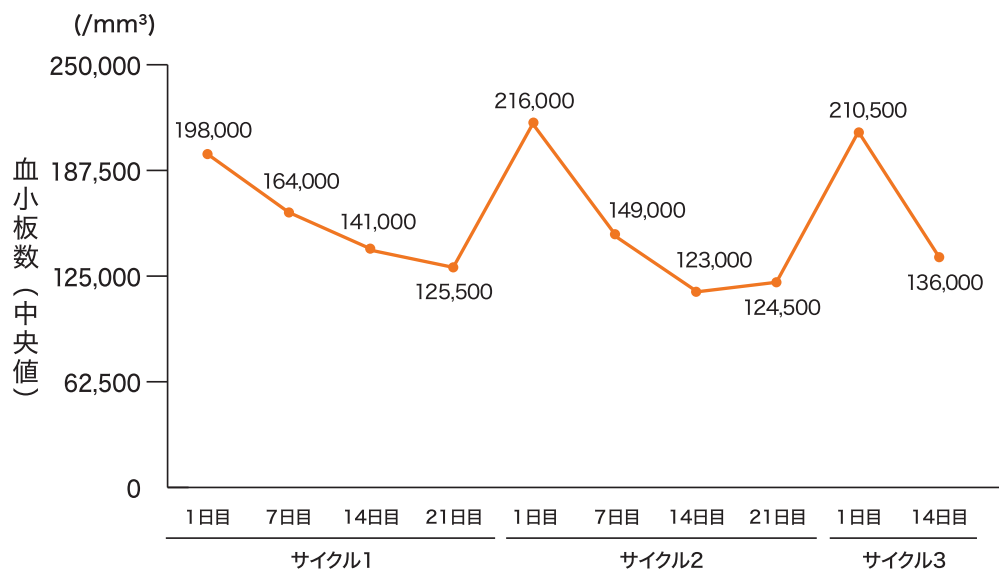
国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

##### 血小板減少症(有害事象)の初回発現日

	IRd群(n=112)	Rd群(n=57)
初回発現日 中央値(範囲)	50.0(1~757)	79.0(1~716)

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

### 3) IRd群における血小板数の推移



注:C16010試験では、サイクル1及び2は1、8、15、22日目の投与前、サイクル3は1、15日目の投与前、サイクル4以降は1日目の投与前に血液検査を実施していました。

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

### 4) 出血、血小板輸血の頻度

	IRd群 (n=361)	Rd群 (n=359)
出血	74例 (20%)	68例 (19%)
重篤な出血	6例 (2%)	5例 (1%)
致死性の出血	1例 (<1%)*	2例 (<1%)* ** ** **
血小板輸血	28例 (8%)	21例 (6%)

\*治療薬の最終投与前から38日後に出血性脳卒中により死亡

\*\*病勢進行中の脳出血により死亡。死亡前の最終血小板数は22,000/mm<sup>3</sup>

\*\*\*脳出血により死亡

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラローカプセル 2.3 mg, 3 mg, 4 mg ▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラローカプセル 0.5 mg, 2.3 mg, 3 mg, 4 mg ▽

Q & A

## 2.2 重度の胃腸障害

### 1) 投与中の注意及び対処法

重度の胃腸障害(下痢、悪心及び嘔吐など)があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、制吐剤・止瀉薬投与等の適切な処置を行ってください。電解質異常、脱水等の症状が認められた場合は、適切な補液などによる循環動態の安定、電解質異常の補正などを行ってください。

休薬・減量・中止基準は、「1. 投与に際して 1.3 投与中の注意事項 2) 用量調節(休薬・減量・中止基準)」の項の「上記以外の副作用」をご参照ください。

### 2) 発現状況

#### 胃腸障害(有害事象)の発現率

	IRd群(n=361)		Rd群(n=359)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害	268例(74%)	39例(11%)	245例(68%)	16例(4%)
下痢	164例(45%)	23例(6%)	139例(39%)	9例(3%)
悪心	104例(29%)	6例(2%)	79例(22%)	—
嘔吐	84例(23%)	4例(1%)	42例(12%)	2例(<1%)

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

上記以外にIRd群で認められたGrade 3以上の胃腸障害は、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、麻痺性イレウス、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、痔炎、小腸閉塞(各1例)でした。

#### 胃腸障害(有害事象)の初回発現日

	IRd群	Rd群
下痢 初回発現日 中央値(範囲)	81.5(1~835)	93.0(1~667)
悪心 初回発現日 中央値(範囲)	32.5(1~833)	44.0(1~728)
嘔吐 初回発現日 中央値(範囲)	35.5(1~640)	136.5(1~647)

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

C16010試験のIRd群における下痢の発現時期は、投与開始初期が最も多く(サイクル1~3: 23.5%)、その後は減少する傾向がみられました。

C16010試験のIRd群における悪心・嘔吐の発現時期は、投与開始初期が最も多く(サイクル1~3: 悪心19.9%、嘔吐14.7%)、その後は減少する傾向がみられました。

## 2.3 皮膚障害

### 1) 投与中の注意及び対処法

皮膚障害があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行ってください。

発疹の管理又は予防的投与として、抗ヒスタミン剤やステロイド剤（経口製剤又は外用剤）などによる対症療法が推奨されます。

また、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがありますので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量・中止基準

程度	処置
Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。
Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
Grade 4	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

※レナリドミドを含む併用薬との関連性等も考慮して、減量の要否をご判断ください。

#### <臨床試験における発疹に対する用量調節について>

C16010試験における発疹に対する用量調節基準については、別添3.をご参照ください。

C16010試験では、Grade 2の発疹で本剤（又はプラセボ）の休薬若しくはレナリドミドの休薬及び減量を行う基準を規定していました。しかし、実際にはGrade 2の発疹ではいずれの薬剤も休薬又は減量せずに管理可能であった症例が一定の割合\*で認められたことから、Grade 2の発疹のうち、対症療法により管理可能と判断される場合は減量及び休薬を必須とする必要はないと考えられました。そのため、本剤の電子添文では、用量調節が必要な対象を「対症療法で忍容できないGrade 2又はGrade 3」としています。

また、C16010試験はプラセボ対照試験であったため、レナリドミドと重複する毒性である発疹に関して、レナリドミドから減量を行い、再発時に本剤（又はプラセボ）を休薬するよう規定していました〔レナリドミドと本剤（又はプラセボ）を1剤ずつ交互に調節〕が、実臨床におきましては、レナリドミド及びその他の併用薬との関連性も考慮し、各薬剤の減量要否をご判断ください。

なお、レナリドミドの用量調節については、レナリドミドの適正使用ガイド等をご参照ください。

\*C16010試験の本剤群（IRd群）では、Grade 2の発疹が認められた38例中18例では当該事象に対する処置として試験治療薬の減量又は休薬のいずれも行われず、投与が継続されていました。

## 2) 発現状況

### 皮膚障害(有害事象)の発現率

	IRd群 (n=361)		Rd群 (n=359)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚障害	185例(51%)	22例(6%)	140例(39%)	7例(2%)
そう痒症	38例(11%)	1例(<1%)	25例(7%)	—
斑状丘疹状皮疹	32例(9%)	7例(2%)	14例(4%)	3例(<1%)
斑状皮疹	24例(7%)	1例(<1%)	25例(7%)	3例(<1%)
紅斑	18例(5%)	—	10例(3%)	—
発疹	16例(4%)	1例(<1%)	7例(2%)	—

国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験:safety population) (2回目の中間解析)

本剤の海外臨床試験でStevens-Johnson症候群が2例報告されています。

### 皮膚障害(有害事象)の初回発現日

	IRd群 (n=185)	Rd群 (n=140)
初回発現日 中央値(範囲)	22.0(1~889)	36.5(1~670)

国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験:safety population) (2回目の中間解析)

C16010試験のIRd群における皮膚障害の発現時期は、投与開始初期が最も多く(サイクル1~3: 38.5%)、その後は減少する傾向がみられました。

## 2.4 末梢神経障害

### 1) 投与中の注意及び対処法

末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー等があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量・中止基準

程度	処置
疼痛を伴うGrade 1又は疼痛を伴わないGrade 2	ベースライン又は疼痛を伴わないGrade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3	ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
Grade 4	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 2) 発現状況

#### 末梢神経障害(有害事象)の発現率

	IRd群(n=361)		Rd群(n=359)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢神経障害	97例(27%)	9例(2%)	78例(22%)	6例(2%)
末梢性感覚ニューロパチー	69例(19%)	6例(2%)	53例(15%)	4例(1%)
末梢性ニューロパチー	34例(9%)	2例(<1%)	25例(7%)	1例(<1%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1例(<1%)	1例(<1%)	2例(<1%)	1例(<1%)

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

#### 治験治療薬\*の投与中止、減量、休薬に至った末梢神経障害の発現率

	IRd群(n=361)	Rd群(n=359)
投与中止	9例(2%)	2例(<1%)
減量	21例(6%)	14例(4%)
休薬	18例(5%)	5例(1%)

\*本剤(又はプラセボ)/レナリドミド/デキサメタゾンのいずれか

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

#### 末梢神経障害(有害事象)の初回発現日

	IRd群(n=97)	Rd群(n=78)
初回発現日 中央値(範囲)	128.0(1~574)	125.0(1~763)

国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験:safety population)(2回目の中間解析)

臨床試験における末梢神経障害の発現時期については、特定の傾向は認められず、また、長期投与による発現率の増加も認められませんでした。

## 2.5 感染症

### 1) 投与中の注意及び対処法

C16010試験では本剤群 (IRd群) とプラセボ群 (Rd群) で発現頻度に明らかな差はみられなかったものの、感染症が高頻度に認められています。定期的に血液検査を実施し、好中球数の減少が認められる場合は休薬するなど、適切な処置を行ってください。

また、本剤群 (IRd群) ではヘルペスウイルス感染がプラセボ群 (Rd群) と比較して高頻度に認められています。

#### 好中球減少症発現時の休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
好中球減少症	好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び500/mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合は、500/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。

※サイクル開始基準は好中球数1,000/mm<sup>3</sup>以上です。  
同一サイクル内で500/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合は、上記の基準に従って休薬等の措置を講じてください。

#### <臨床試験における好中球減少症に対する用量調節について>

C16010試験では、好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満となった場合に、レナリドミド及び本剤 (又はプラセボ) を交互に減量することとしていました。

C16010試験における好中球減少症に対する用量調節基準については、別添3.をご参照ください。

### 2) 発現状況

#### 感染症及び好中球減少症 (有害事象) の発現率

	IRd群 (n=361)		Rd群 (n=359)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症	276例 (76%)	83例 (23%)	266例 (74%)	90例 (25%)
上気道感染	83例 (23%)	2例 (<1%)	70例 (19%)	3例 (<1%)
鼻咽頭炎	81例 (22%)	—	73例 (20%)	—
気管支炎	60例 (17%)	1例 (<1%)	51例 (14%)	7例 (2%)
肺炎	41例 (11%)	29例 (8%)	44例 (12%)	31例 (9%)
好中球減少症*	118例 (33%)	81例 (22%)	111例 (31%)	85例 (24%)

\*好中球減少症及び好中球数減少 (MedDRA基本語) を併合した集計  
国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験: safety population) (2回目の中間解析)

### <抗ウイルス薬による予防的投与と帯状疱疹発現率の関係>

C16010試験では、帯状疱疹の発現と予防的投与の関係について検討しており、検討が可能であった症例のうち、担当医の判断により適切な抗ウイルス剤の予防的投与を受けた患者は本剤群 (IRd群) の222例 (61%) 及びプラセボ群 (Rd群) の209例 (58%) で、これらの患者における帯状疱疹の発現率は低いという結果が得られました。〔予防的投与を受けなかった症例では本剤群11/134例 (8%) 及びプラセボ群5/150例 (3%) であったのに対し、予防的投与を受けた症例では本剤群2/222例 (1%未満) 及びプラセボ群3/209例 (1%)〕。

本剤投与中は帯状疱疹があらわれることがありますので、本剤の投与開始前に抗ウイルス薬の予防的投与を考慮してください。

※帯状疱疹に対する抗ウイルス薬 (バラシクロビル、アシクロビル、ファムシクロビル) の予防的投与は国内で承認された効能・効果ではありませんが、アシクロビルについては「原則として、本剤使用時の帯状疱疹の発症抑制」に対して処方した場合、「当該使用事例を保険審査上認める」とされています。患者の安全性の確保の観点から、予防的投与を推奨します。

### ヘルペスウイルス感染 (有害事象) の発現率

	IRd群 (n=361)		Rd群 (n=359)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ヘルペスウイルス感染*	36例 (10%)	2例 (<1%)	20例 (6%)	2例 (<1%)

\*ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.0) のHigh Level Term (高位語)  
国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験: safety population) (2回目の中間解析)

### <参考: B型肝炎の再燃について>

本剤の海外臨床試験において、B型肝炎の再燃が否定できない症例が1例認められました。本患者では本剤投与前にB型肝炎ウイルスの検査が行われていませんでした。

本剤の投与開始にあたっては、「B型肝炎治療ガイドライン」(日本肝臓学会: [http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_b](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b)) をご参照いただき、過去にB型肝炎を経験している患者に投与する際には注意してください。

## 2.6 可逆性後白質脳症症候群

### 1) 投与中の注意及び対処法

可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等)があらわれることがありますので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### 2) 発現状況

C16010試験及び国内第I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ませんでした。

薬物相互作用を検討した海外第I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、本剤との関連が否定できないと判断されました。

本患者は、サイクル1では本剤2.5mg\*を1、15日目に、ケトコナゾール400mg/日を12～25日目に投与されました。サイクル2の1日目に本剤5.5mgが投与され、悪心(Grade 1)、嘔吐(Grade 1)及び下痢(Grade 1)が認められ、その後、小発作てんかん(Grade 1)、失神(Grade 2)、脱水(Grade 2)、起立性低血圧(Grade 3)等が認められました。サイクル2の10日目に患者は視覚障害及び体調不良を訴え、数分後に痙攣発作が発現しました(血圧140/88mmHg)。その後のMRI検査の結果から可逆性後白質脳症症候群(Grade 3)と診断されました。発作予防のためにレベチラセタムが静脈内投与され、本剤の投与は中止されました。可逆性後白質脳症症候群はサイクル2の33日目に回復しました。本事象は本剤との関連性が否定できないと判断され、ケトコナゾールとの関連性は否定されました。

\*ニラーロの再発又は難治性の多発性骨髄腫における用法及び用量

「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4mg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。」

# 1. 投与に際して

## 1.1 効能又は効果

<ニンラーロカプセル 0.5mg、2.3mg、3mg、4mg>  
多発性骨髄腫における維持療法

## 1.2 用法及び用量

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)します。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返します。本剤の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとします。なお、患者の状態により適宜減量します。

### 1) 投与スケジュール

- 維持療法では、4週間(28日)を1サイクルとして第1～3週の第1日目に服用し、第4週目は服用しません。
- 通常、維持療法では、1～4サイクルまでは3mgカプセルを、5サイクル以降は4mgカプセルを服用します。

#### 1～4サイクル

	1週目							2週目							3週目							4週目						
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
 ニンラーロ 3mg カプセル	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

#### 5サイクル以降(カプセルの種類が変わります)

	1週目							2週目							3週目							4週目						
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
 ニンラーロ 4mg カプセル	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

### 2) 投与タイミング

食後に本剤を投与した場合、本剤の $C_{max}$ 及びAUCの低下が認められることから、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けるよう指導してください。

### 3) 0.5mgカプセルについて

0.5mgカプセルと他の含量のカプセルの生物学的同等性は示されていないため、3mg又は4mgを投与する際には0.5mgカプセルを使用しないでください。

## 1.3 投与中の注意事項

### 1) 投与可否の判断

新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考にして投与の可否を判断してください。

#### サイクル開始基準

好中球数	1,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上
非血液毒性	ベースライン又はGrade 1以下に回復

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 2) 用量調節(休薬・減量・中止基準)

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止してください。

#### 本剤の減量ステップ

	1～4サイクル	5サイクル以降
通常用量	3mg	4mg
ステップ1(1段階減量)	2.3mg	3mg
ステップ2(2段階減量)	1.5mg	2.3mg
ステップ3(3段階減量)	投与中止	1.5mg
ステップ4	—	投与中止

以下の副作用が認められた際の休薬・減量・中止基準は「2. 副作用」の項をご参照ください。

- 血小板減少症
- 好中球減少症(「2. 副作用 2.5 感染症」の項参照)
- 皮膚障害
- 末梢神経障害

上記以外の副作用は以下の基準で休薬、減量、中止してください。

副作用	程度	処置
上記以外の副作用	Grade 3の非血液毒性	ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4の非血液毒性	投与を中止する。又は治療上の有益性を考慮し、1段階減量して投与を再開できる。

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 3) 肝機能障害、腎機能障害のある患者への投与

中等度以上の肝機能障害(総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超)のある患者及び重度の腎機能障害(クレアチンクリアランスが30mL/min未満)のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがありますので、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

#### <肝機能障害のある患者への投与について>

中等度以上の肝機能障害の影響を検討する臨床試験(進行性固形がん患者を対象)において、肝機能正常患者12例に本剤4mg、中等度肝機能障害患者\*13例に本剤2.3mg、重度肝機能障害患者\*\*18例に本剤1.5mgを単回経口投与しました。その結果、中等度及び重度の肝機能障害患者における用量補正した非結合型のAUC<sub>0-last</sub>は、肝機能正常患者と比較してそれぞれ32%及び23%高値でした〔最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間):1.32(0.70~2.50)及び1.23(0.66~2.29)〕。

\*中等度肝機能障害:総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下、AST値は規定なし

\*\*重度肝機能障害:総ビリルビン値が基準値上限3倍超、AST値は規定なし

#### 非結合型イキサゾミブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-last</sub>の最小二乗幾何平均比(90%CI)(用量補正值)

パラメータ	中等度肝機能障害 vs 肝機能正常	重度肝機能障害 vs 肝機能正常
C <sub>max</sub> (ng/mL/mg)	1.27(0.74~2.18)	1.21(0.74~2.01)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL/mg)	1.32(0.70~2.50)	1.23(0.66~2.29)

CI:信頼区間、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度

AUC<sub>0-last</sub>:本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度-時間曲線下面積

#### <腎機能障害のある患者への投与について>

重度の腎機能障害(血液透析を要する末期腎不全患者を含む)の影響を検討した臨床試験(再発又は難治性多発性骨髄腫又は進行性固形がん患者を対象)において、腎機能正常患者\*18例及び重度腎機能障害患者\*\*14例又は血液透析を要する末期腎不全患者6例に、本剤3mgを単回経口投与しました。その結果、重度腎機能障害又は末期腎不全患者における非結合型のAUC<sub>0-last</sub>は、腎機能正常患者と比較して38%高値でした〔最小二乗幾何平均の比(90%信頼区間):1.38(0.93~2.04)〕。また、本剤は血液透析によって除去されないことが示唆されました。

\*腎機能正常:クレアチンクリアランスが90mL/min以上

\*\*重度腎機能障害:クレアチンクリアランスが30mL/min未満

#### 非結合型イキサゾミブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-last</sub>の最小二乗幾何平均比(90%CI)

パラメータ	重度腎機能障害/末期腎不全 vs 腎機能正常
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.25(0.79~1.98)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	1.38(0.93~2.04)

CI:信頼区間、C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度

AUC<sub>0-last</sub>:本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度-時間曲線下面積

### 4) 服薬指導について

患者の理解度に合わせ、適切な服薬指導を行ってください。特に、投与スケジュール(28日サイクルの1、8、15日目)、投与量(2.3mg、3mg、4mgカプセルは1回につき1カプセル、0.5mgカプセルは1回につき3カプセル)、飲み忘れたときの対策について正確に理解されているかご確認ください。また、本剤の包装には服用予定日の記入欄がありますので、調剤時には服用予定日を記入の上、服薬指導をお願いします(Q&A 8参照)。

## 2. 副作用

### 2.1 血小板減少症

#### 1) 投与中の注意及び対処法

血小板減少症があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。

\*サイクル開始基準は血小板数75,000/mm<sup>3</sup>以上です。  
同一サイクル内で50,000/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合は、上記の基準に従って休薬等の措置を講じてください。

#### <臨床試験における血小板減少症に対する用量調節について>

国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験及びC16021試験) では血小板数が50,000/mm<sup>3</sup>未満となった場合に、治験薬の投与を減量することとしていました。

C16019試験及びC16021試験における血小板減少症に対する用量調節基準については、別添6.をご参照ください。

#### 2) 発現状況

##### 【C16019試験(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)】

#### 血小板減少症(有害事象)発現率

	本剤群 (n=394)		プラセボ群 (n=259)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血小板減少症*	53例(13%)	19例(5%)	8例(3%)	2例(<1%)

\*血小板減少症及び血小板数減少(MedDRA基本語)を併合した集計  
国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population) (2018年4月16日時点)

#### 血小板減少症(有害事象)の初回発現日

	本剤群	プラセボ群
初回発現日 中央値(範囲)	127.0(1~722)	129.0(1~169)

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population) (2018年4月16日時点)

##### 【C16021試験(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(以下、自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者)を対象とした維持療法)】

#### 血小板減少症(有害事象)発現率

	本剤群 (n=426)		プラセボ群 (n=276)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血小板減少症*	20例(5%)	9例(2%)	1例(<1%)	—

\*血小板減少症及び血小板数減少(MedDRA基本語)を併合した集計  
国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population) (2019年8月12日時点)

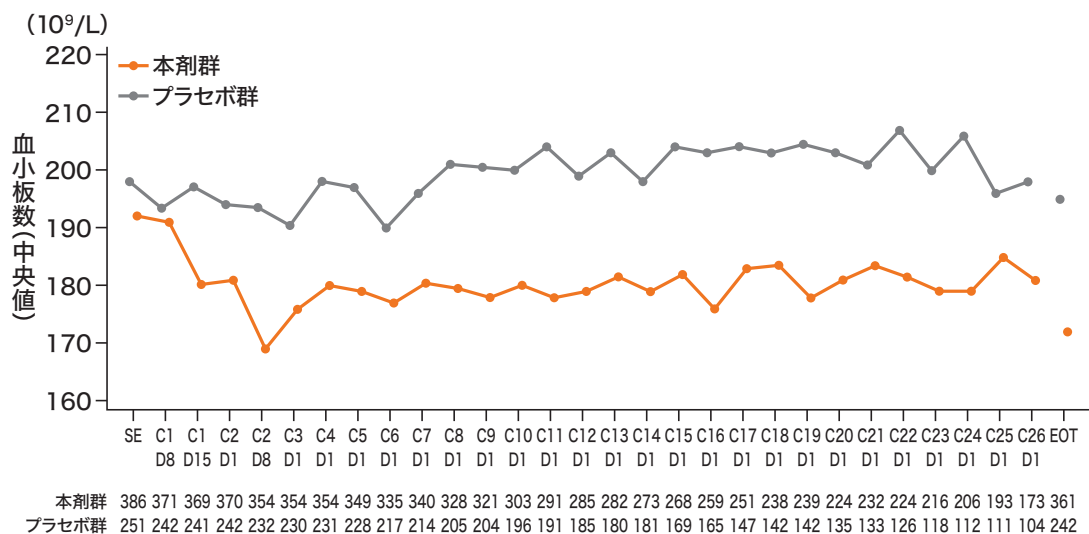
#### 血小板減少症(有害事象)の初回発現日

	本剤群	プラセボ群
初回発現日 中央値(範囲)	117.0(8~636)	490.0(490~490)

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population) (2019年8月12日時点)

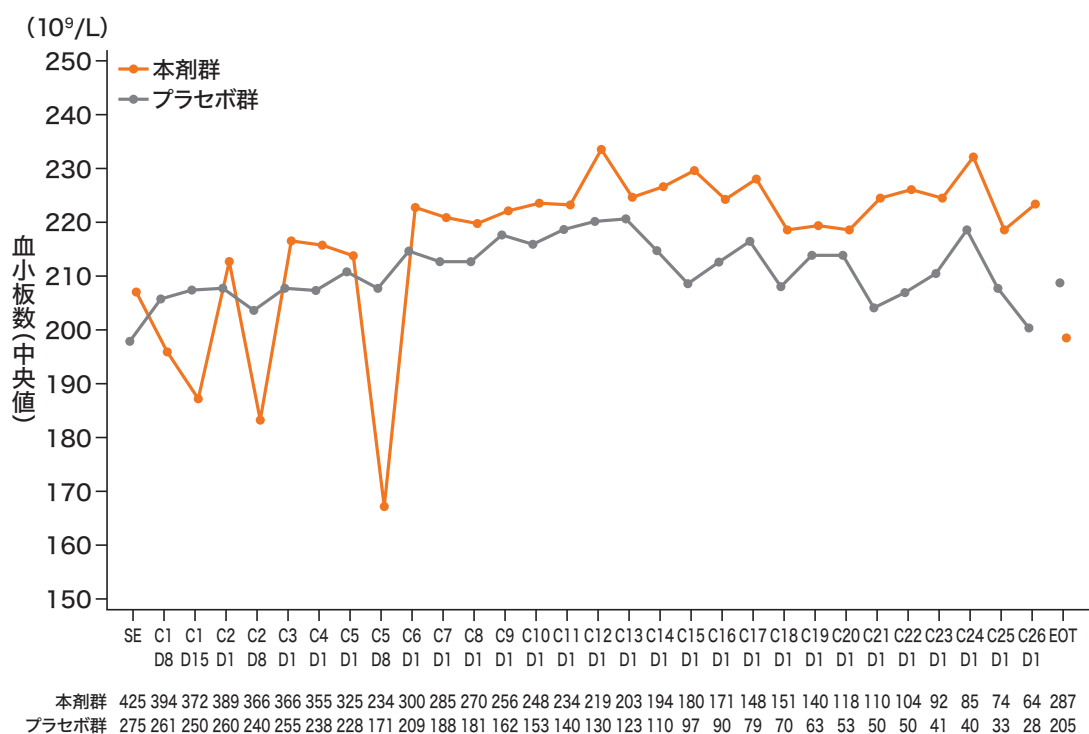
### 3) 血小板数の推移

#### [C16019試験(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)]



国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

#### [C16021試験(自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法)]



国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラローカプセル 2.3 mg, 3 mg, 4 mg ↓

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラローカプセル 0.5 mg, 2.3 mg, 3 mg, 4 mg ↓

Q & A

#### 4) 出血、血小板輸血の頻度

##### 【C16019試験(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)】

	本剤群(n=394)	プラセボ群(n=259)
出血傾向	1(<1%)	—
重篤な出血	—	—
輸血など	13(3%)	4(2%)
血小板輸血	7(2%)	3(1%)

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

##### 【C16021試験(自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法)】

	本剤群(n=426)	プラセボ群(n=276)
出血傾向	—	—
重篤な出血	—	—
輸血など	16(4%)	12(4%)
血小板輸血	3(<1%)	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

## 2.2 重度の胃腸障害

### 1) 投与中の注意及び対処法

重度の胃腸障害(下痢、悪心及び嘔吐など)があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、制吐剤・止瀉薬投与等の適切な処置を行ってください。電解質異常、脱水等の症状が認められた場合は、適切な補液などによる循環動態の安定、電解質異常の補正などを行ってください。

休薬・減量・中止基準は、「1. 投与に際して 1.3 投与中の注意事項 2) 用量調節(休薬・減量・中止基準)」の項の「上記以外の副作用」をご参照ください。

### 2) 発現状況

#### 【C16019試験(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)】

##### 胃腸障害(有害事象)の発現率

	本剤群(n=394)		プラセボ群(n=259)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害	270例(69%)	25例(6%)	124例(48%)	3例(1%)
下痢	137例(35%)	10例(3%)	61例(24%)	2例(<1%)
悪心	154例(39%)	1例(<1%)	40例(15%)	—
嘔吐	106例(27%)	6例(2%)	28例(11%)	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

上記以外に本剤群で認められたGrade 3以上の胃腸障害は、齲歯1%未満(2/394例)、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)でした。

##### 胃腸障害(有害事象)の初回発現日

	本剤群	プラセボ群
下痢 初回発現日 中央値(範囲)	120.0(1~753)	91.0(1~718)
悪心 初回発現日 中央値(範囲)	113.0(1~737)	114.0(2~427)
嘔吐 初回発現日 中央値(範囲)	121.0(1~679)	143.5(3~612)

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

胃腸障害関連事象の管理には、薬理学的管理、投与変更等が用いられました。治験薬投与開始後に嘔吐が発現した場合には、治験実施計画書に従い、5-ヒドロキシトリプタミン3セロトニン受容体(5-HT<sub>3</sub>)拮抗剤等の標準的な制吐薬が推奨され、医師の判断で制吐薬の予防的投与が行われました。

治験薬の初回投与前に、制吐薬の予防的投与を開始した患者の割合は両群ともに2%であり、治験薬の投与中に、制吐薬を予防的投与した患者の割合は本剤群で10%、プラセボ群で1%でした。有害事象の発現の有無にかかわらず、治験薬の投与開始後の最初の3ヵ月で制吐薬を使用した患者の割合は本剤群で6%、プラセボ群で1%でした。

## 【C16021試験(自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法)】

### 胃腸障害(有害事象)の発現率

	本剤群(n=426)		プラセボ群(n=276)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害	222例(52%)	22例(5%)	93例(34%)	7例(3%)
悪心	114例(27%)	2例(<1%)	22例(8%)	—
嘔吐	103例(24%)	7例(2%)	12例(4%)	2例(<1%)
下痢	99例(23%)	8例(2%)	34例(12%)	2例(<1%)

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

上記以外に本剤群で認められたGrade 3以上の胃腸障害は、鼠径ヘルニア1%未満(3/426例)、腹痛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)でした。

### 胃腸障害(有害事象)の初回発現日

	本剤群	プラセボ群
下痢 初回発現日 中央値(範囲)	113.0(1~644)	111.5(1~461)
悪心 初回発現日 中央値(範囲)	101.0(1~701)	48.5(1~332)
嘔吐 初回発現日 中央値(範囲)	123.0(1~636)	74.5(2~481)

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

胃腸障害関連事象の発現に対しては、薬理学的管理、投与変更等により管理しました。治験薬投与開始後に嘔吐が発現した場合には、治験実施計画書に従い、5-ヒドロキシトリプタミン3セロトニン受容体(5-HT<sub>3</sub>)拮抗薬等の標準的な制吐薬が推奨され、医師の判断で制吐薬の予防的投与が行われました。

治験薬の初回投与前に制吐薬の予防的投与を開始した患者の割合は、本剤群で5%、プラセボ群で3%であり、治験薬の初回投与後に予防的投与として制吐薬を使用した患者の割合は、本剤群で7%、プラセボ群で3%でした。治験薬の投与開始後3ヵ月以内に制吐薬を使用していた患者の割合は、本剤群で8%、プラセボ群で6%でした。

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラローカプセル 2.3 mg、3 mg、4 mg▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラローカプセル 0.5 mg、2.3 mg、3 mg、4 mg▽

Q & A

## 2.3 皮膚障害

### 1) 投与中の注意及び対処法

皮膚障害があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行ってください。

発疹の管理又は予防的投与として、抗ヒスタミン剤やステロイド剤（経口製剤又は外用剤）などによる対症療法が推奨されます。

また、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがありますので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量・中止基準

程度	処置
Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、1段階減量して投与する。
Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
Grade 4	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 2) 発現状況

#### 【C16019試験(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)】

##### 皮膚障害(有害事象)の発現率

	本剤群 (n=394)		プラセボ群 (n=259)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚および皮下組織障害	168例(43%)	9例(2%)	81例(31%)	1例(<1%)
そう痒症	28例(7%)	—	15例(6%)	—
斑状丘疹状皮疹	24例(6%)	2例(<1%)	9例(3%)	—
斑状皮疹	24例(6%)	—	8例(3%)	—
丘疹状皮疹	16例(4%)	1例(<1%)	5例(2%)	—
紅斑性皮疹	15例(4%)	—	8例(3%)	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(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)でした。

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)でした。

**【C16021試験(自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法)】**

**皮膚障害(有害事象)の発現率**

	本剤群 (n=426)		プラセボ群 (n=276)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚および皮下組織障害	147例(35%)	15例(4%)	44例(16%)	—
斑状丘疹状皮疹	34例(8%)	6例(1%)	2例(<1%)	—
斑状皮疹	20例(5%)	2例(<1%)	3例(1%)	—
そう痒症	18例(4%)	—	9例(3%)	—
紅斑	15例(4%)	—	2例(<1%)	—
発疹	12例(3%)	—	4例(1%)	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population) (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)でした。

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)でした。

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラローカプセル 2.3 mg、3 mg、4 mg ↓

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラローカプセル 0.5 mg、2.3 mg、3 mg、4 mg ↓

Q & A

## 2.4 末梢神経障害

### 1) 投与中の注意及び対処法

末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー等があらわれることがありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行ってください。

#### 休薬・減量・中止基準

程度	処置
疼痛を伴うGrade 1又は疼痛を伴わないGrade 2	ベースライン又は疼痛を伴わないGrade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3	ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
Grade 4	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

### 2) 発現状況

#### 【C16019試験(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)】

#### 末梢神経障害(有害事象)の発現率

	本剤群 (n=394)		プラセボ群 (n=259)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢神経障害	73例(19%)	1例(<1%)	39例(15%)	—
末梢性ニューロパチー	41例(10%)	—	20例(8%)	—
末梢性感覚ニューロパチー	36例(9%)	1例(<1%)	19例(7%)	—
末梢性感覚運動ニューロパチー	1例(<1%)	—	—	—
末梢性運動ニューロパチー	—	—	1例(<1%)	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

#### 治験治療薬の投与中止、減量、休薬に至った末梢神経障害の発現率

	本剤群 (n=394)	プラセボ群 (n=259)
投与中止	2例(<1%)	2例(<1%)
減量	11例(3%)	3例(1%)
休薬	10例(3%)	2例(<1%)

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

#### 末梢神経障害(有害事象)の初回発現日

	本剤群	プラセボ群
初回発現日 中央値(範囲)	86.0(1~686)	62.0(1~588)

国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

**【C16021試験(自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法)】**

**末梢神経障害(有害事象)の発現率**

	本剤群(n=426)		プラセボ群(n=276)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢神経障害	83例(19%)	7例(2%)	31例(11%)	—
末梢性感覚ニューロパチー	64例(15%)	6例(1%)	24例(9%)	—
末梢性ニューロパチー	14例(3%)	1例(<1%)	6例(2%)	—
末梢性感覚運動ニューロパチー	5例(1%)	—	1例(<1%)	—
末梢性運動ニューロパチー	1例(<1%)	—	—	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

**治験治療薬の投与中止、減量、休薬に至った末梢神経障害の発現率**

	本剤群(n=426)	プラセボ群(n=276)
投与中止	7例(2%)	2例(<1%)
減量	25例(6%)	5例(2%)
休薬	6例(1%)	—

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

**末梢神経障害(有害事象)の初回発現日**

	本剤群	プラセボ群
初回発現日 中央値(範囲)	113.0(1~539)	82.5(1~400)

国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラローカプセル 2.3 mg、3 mg、4 mg▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラローカプセル 0.5 mg、2.3 mg、3 mg、4 mg▽

Q & A

## 2.5 感染症

### 1) 投与中の注意及び対処法

C16019試験及びC16021試験では本剤群の方が感染症の発現が高頻度に認められました。C16019試験の本剤群では肺炎による死亡例も報告されています。C16021試験においても、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、プラセボ群では敗血症性ショック1例で死亡例が報告されています。定期的に血液検査を実施し、好中球数の減少が認められる場合は休薬するなど、適切な処置を行ってください。

また、C16019試験及びC16021試験ともに、本剤群ではヘルペスウイルス感染がプラセボ群と比較して高頻度に認められています。

#### 好中球減少症発現時の休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
好中球減少症	好中球数 750/mm <sup>3</sup> 未満	1,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。

※サイクル開始基準は好中球数1,000/mm<sup>3</sup>以上です。

同一サイクル内で750/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合は、上記の基準に従って休薬等の措置を講じてください。

#### <臨床試験における好中球減少症に対する用量調節について>

国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験及びC16021試験) では、好中球数が750/mm<sup>3</sup>未満となった場合に、治験薬の投与を減量することとしていました。

C16019試験及びC16021試験における好中球減少症に対する用量調節基準については、別添6.をご参照ください。

## 2) 発現状況

### 【C16019試験(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)】

#### 感染症及び好中球減少症(有害事象)の発現率

	本剤群(n=394)		プラセボ群(n=259)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症	292例(74%)	59例(15%)	166例(64%)	21例(8%)
上気道感染	101例(26%)	2例(<1%)	54例(21%)	1例(<1%)
ウイルス性上気道感染	94例(24%)	—	69例(27%)	—
気管支炎	41例(10%)	2例(<1%)	19例(7%)	—
肺炎	40例(10%)	25例(6%)	21例(8%)	11例(4%)
好中球減少症*	36例(9%)	20例(5%)	22例(8%)	9例(3%)

\*好中球減少症及び好中球数減少(MedDRA基本語)を併合した集計  
国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

#### <抗ウイルス薬による予防的投与と帯状疱疹発現率の関係>

C16019試験では、治験実施計画書改訂第1版から、医学的に禁忌でない限り全ての患者で帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の予防的投与を必須としました。抗ウイルス薬を適切に予防的投与された患者[本剤群:339例(86%)、プラセボ群:212例(82%)]における帯状疱疹の発現率は低く、本剤群2%、プラセボ群1%でした。適切な抗ウイルス薬の予防的投与を受けなかった患者[本剤群55例(14%)、プラセボ群47例(18%)]のうち、帯状疱疹が発現した患者はそれぞれ33例(60%)及び12例(26%)でした。

また、本剤群では、重篤な帯状疱疹が4例(1%)に認められ、このうち2例が抗ウイルス薬の予防的投与を受けていませんでした。プラセボ群では、重篤な帯状疱疹が2例(1%未満)に認められ、いずれの事象もGrade 3で、このうち1例が抗ウイルス薬の予防的投与を受けていませんでした。

本剤投与中は帯状疱疹があらわれることがありますので、本剤の投与開始前に抗ウイルス薬の予防的投与を考慮してください。

※帯状疱疹に対する抗ウイルス薬(バラシクロビル、アシクロビル、ファムシクロビル)の予防的投与は国内で承認された効能・効果ではありませんが、アシクロビルについては「原則として、本剤使用時の帯状疱疹の発症抑制」に対して処方した場合、「当該使用事例を保険審査上認める」とされています。患者の安全性の確保の観点から、予防的投与を推奨します。

#### ヘルペスウイルス感染(有害事象)の発現率

	本剤群(n=394)		プラセボ群(n=259)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ヘルペスウイルス感染*	51例(13%)	5例(1%)	23例(9%)	4例(2%)

\*ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.20.0)のHigh Level Term(高位語)  
国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験:safety population)(2018年4月16日時点)

## 【C16021試験(自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法)】

### 感染症及び好中球減少症(有害事象)の発現率

	本剤群(n=426)		プラセボ群(n=276)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症	206例(48%)	35例(8%)	104例(38%)	13例(5%)
上気道感染	67例(16%)	2例(<1%)	30例(11%)	1例(<1%)
鼻咽頭炎	35例(8%)	—	18例(7%)	—
尿路感染	25例(6%)	5例(1%)	14例(5%)	1例(<1%)
下気道感染	21例(5%)	5例(1%)	9例(3%)	3例(1%)
肺炎	21例(5%)	16例(4%)	6例(2%)	3例(1%)
好中球減少症*	10例(2%)	9例(2%)	9例(3%)	4例(1%)

\*好中球減少症及び好中球数減少(MedDRA基本語)を併合した集計  
国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

### <抗ウイルス薬による予防的投与と帯状疱疹発現率の関係>

C16021試験では、帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の予防的投与を必須とはしていなかったものの、抗ウイルス薬を適切に予防的投与された患者[本剤群274例(64%)、プラセボ群167例(61%)]における帯状疱疹の発現頻度は低く、両群で同程度[1例(1%未満)、0例]でした。抗ウイルス薬の予防的投与を受けた患者の多くはサイクル1の1日目までに投与されていました。適切な抗ウイルス薬の予防的投与を受けなかった本剤群152例(36%)及びプラセボ群109例(39%)のうち、帯状疱疹が発現した患者はそれぞれ12例(8%)及び2例(2%)でした。

また、本剤群では、重篤な帯状疱疹が1例に認められました。当該患者は治験薬投与開始時に抗ウイルス薬の予防的投与を受けていましたが、サイクル1の3日目に抗ウイルス薬の予防的投与を止め、サイクル2の6日目に重篤な帯状疱疹の発現により抗ウイルス薬の投与を再開しました。プラセボ群で重篤な帯状疱疹を発現した患者は認められませんでした。

本剤投与中は帯状疱疹があらわれることがありますので、本剤の投与開始前に抗ウイルス薬の予防的投与を考慮してください。

※帯状疱疹に対する抗ウイルス薬(バラシクロビル、アシクロビル)の予防的投与は国内で承認された効能・効果ではありませんが、アシクロビルについては「原則として、本剤使用時の帯状疱疹の発症抑制」に対して処方した場合、「当該使用事例を保険審査上認める」とされています。患者の安全性の確保の観点から、予防的投与を推奨します。

### ヘルペスウイルス感染(有害事象)の発現率

	本剤群(n=426)		プラセボ群(n=276)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ヘルペスウイルス感染*	18例(4%)	2例(<1%)	2例(<1%)	—

\*ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.20.0)のHigh Level Term(高位語)  
国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験:safety population)(2019年8月12日時点)

## 2.6 可逆性後白質脳症症候群

### 1) 投与中の注意及び対処法

可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等)があらわれることがありますので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### 2) 発現状況

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ませんでした。

その他の試験における可逆性後白質脳症症候群の発現率につきましては、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の「2. 副作用 2.6 可逆性後白質脳症症候群 2) 発現状況」をご参照ください。

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニラーロカブセル 2.3 mg、3 mg、4 mg▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニラーロカブセル 0.5 mg、2.3 mg、3 mg、4 mg▽

Q  
&  
A

**Q1** 第Ⅲ相臨床試験で、プラセボ群と比較して本剤群で発現頻度が高かった有害事象にはどんなものがありますか？

**A1** 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Ⅲ相試験(C16010試験)において、プラセボ群(Rd群)と比較して本剤群(IRd群)で発現頻度が10%以上高かった主な有害事象(MedDRA基本語)は、血小板減少症(IRd群24%及びRd群11%)及び嘔吐(同23%、12%)でした。

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(以下、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)の国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験)において、プラセボ群と比較して本剤群(I単独群)で発現頻度が10%以上高かった主な有害事象(MedDRA基本語)は、悪心(本剤群39%及びプラセボ群15%)、下痢(同35%、24%)、嘔吐(同27%、11%)及び関節痛(同22%、12%)でした。

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(以下、自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者の維持療法)の国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験)において、プラセボ群と比較して本剤群(I単独群)で発現頻度が10%以上高かった主な有害事象は、悪心(本剤群27%及びプラセボ群8%)、嘔吐(同24%、4%)、下痢(同23%、12%)でした。

**Q2** 外国人患者と比較して日本人患者で頻度の高い有害事象 (Grade 3以上)にはどんなものがありますか？

**A2** RRMM患者を対象としたC16010試験では、本剤群 (IRd群) の日本人患者\*において、Grade 3以上の下痢及び斑状丘疹状皮疹が外国人より10%以上高い頻度で認められました (下痢:日本人20.0%、外国人5.6%、斑状丘疹状皮疹:同15.0%、1.2%)。

なお、日本人のみで特定の事象によって治療の中止に至る傾向はみられませんでした。

\*C16010試験では、本剤群 (IRd群) に20例、プラセボ群 (Rd群) に21例の日本人患者が登録されました。

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C16019試験では、本剤群 (I単独群) の日本人患者\*において、Grade 3以上の好中球数減少が外国人より10%以上高い頻度で認められました (日本人15.4%、外国人0.8%)。

なお、日本人患者において治療の中止に至った有害事象は認められませんでした。

\*C16019試験では、本剤群 (I単独群) に13例、プラセボ群に9例の日本人患者が登録されました。

自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫患者の維持療法のC16021試験では、本剤群 (I単独群) の外国人よりも日本人部分集団\*で発現頻度が10%以上高かった Grade 3以上の有害事象はありませんでした。

なお、日本人患者において治療の中止に至った本剤との関連性が否定できない有害事象は、斑状丘疹状皮疹 (Grade 2) 1例でした。

\*C16021試験では、本剤群 (I単独群) に17例、プラセボ群に15例の日本人患者が登録されました。

Q3

使用成績調査(全例調査)「再発又は難治性の多発性骨髄腫」における重点調査項目(安全性)の発現状況はどのような結果ですか?

A3

#### ■調査の概要

調査名	ニンラーロカプセル使用成績調査(全例調査) 「再発又は難治性の多発性骨髄腫」
目的	日常診療の使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するニンラーロカプセル(以下、本剤)の安全性を検討した。
対象患者	本剤が投与された全症例を対象とした。
用法・用量	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4mg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)した。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。なお、患者の状態により適宜減量することとした。また、電子添文の使用上の注意を参照することとした。
観察期間	本剤の投与開始から6サイクル(4週間/1サイクル)後までの期間とした。
調査期間	本剤の販売開始日(2017年5月24日)～全例調査の承認条件解除時
患者登録期間	本剤の販売開始日(2017年5月24日)～全例調査の承認条件解除時 患者登録症例数が予定症例数である480例に到達したことから、2017年9月24日までに本剤が投与開始された症例について調査票の作成及び提出を依頼した。
主な調査項目	患者背景、治療内容[本剤・レナリドミド及びデキサメタゾンの投与状況(サイクル開始日、1回投与量、1回投与量変更の有無、服薬遵守状況)、本剤の投与継続・中止の確認、感染症や帯状疱疹の再燃の予防に使用した薬剤の投与状況(有無及び薬剤名、投与期間)]、有害事象。また、医薬品リスク管理計画書に記載した重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスク、並びにその関連事象のうち、血小板減少症、重度の胃腸障害、皮膚障害、末梢神経障害及び感染症の5事象を重点調査項目とし、発現時には詳細情報を可能な限り収集した。
調査症例数	【計画時】 再発又は難治性の多発性骨髄腫:480例 【解析時】 患者登録症例数:774例 調査票収集症例数:743例 安全性評価対象症例数:742例

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニンラーロカプセル 2.3 mg、3 mg、4 mg  
▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニンラーロカプセル 0.5 mg、2.3 mg、3 mg、4 mg  
▽

Q &amp; A

## ■患者背景

### 安全性評価対象集団

症例数	742		ECOG Performance Status、例数 (%)	0	240(32.3)	
性別、例数 (%)	男性	351(47.3)	肝機能障害の有無、例数 (%)	1	294(39.6)	
	女性	391(52.7)		2	112(15.1)	
年齢 (歳)	中央値 (最小値~最大値)	71.0(35~92)		3	81(10.9)	
	65歳未満	183(24.7)		4	15(2.0)	
	65歳以上~75歳未満	274(36.9)		なし	696(93.8)	
年齢、例数 (%)	75歳以上	285(38.4)	あり	46(6.2)		
	肝機能障害グレード <sup>*1</sup>		正常	44(95.7)		
	軽度	2(4.3)	中等度	0(0.0)		
多発性骨髄腫のタイプ (重複集計)、例数 (%)	IgG	418(56.3)	重度	0(0.0)		
	IgA	150(20.2)	腎機能障害の有無、例数 (%)	なし	448(60.4)	
	IgD	13(1.8)		あり	294(39.6)	
	IgM	2(0.3)		腎機能障害グレード <sup>*2</sup>	正常	0(0.0)
	Bence Jones型	168(22.6)		軽度	13(4.4)	
	Kappa	395(53.2)		中等度	159(54.1)	
	Lambda	261(35.2)	重度	78(26.5)		
	非分泌型	8(1.1)	末期腎不全	44(15.0)		
	その他	3(0.4)	本剤投与開始前の薬物療法のレジメン数	中央値 (最小値~最大値)	3.0(1~30)	
	不明	3(0.4)		1	142(19.2)	
臨床病期 (ISS)、例数 (%)	I期	140(18.9)	2	167(22.5)		
	II期	260(35.0)	3	107(14.4)		
	III期	290(39.1)	4以上	319(43.0)		
	不明	50(6.7)				

<sup>\*1</sup>肝機能障害グレード 正常:総ビリルビンが基準値[1.2(mg/dL)]以下、軽度:総ビリルビンがULN超~ULNの1.5倍以下、中等度:総ビリルビンがULNの1.5倍超~ULNの3倍以下、重度:総ビリルビンがULNの3倍超

<sup>\*2</sup>腎機能障害グレード Ccrが欠測の場合 正常:eGFRが90mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上、軽度:eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、中等度:eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、重度:eGFRが15mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満、末期腎不全:eGFRが15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満 Ccrが非欠測の場合 正常:Ccrが90mL/min以上、軽度:Ccrが60mL/min以上90mL/min未満、中等度:Ccrが30mL/min以上60mL/min未満、重度:Ccrが15mL/min以上30mL/min未満、末期腎不全:Ccrが15mL/min未満

Ccr:クレアチニンクリアランス、ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group、eGFR:推算糸球体濾過量、IMWG:International Myeloma Working Group、ISS:International Staging System、ULN:基準値上限

## ■調査結果

### 安全性

重点調査項目として、血小板減少症、重度の胃腸障害、皮膚障害、末梢神経障害、感染症を設定しました。

安全性評価対象症例数 (例)		742	
		例数 (%)	
		全Grade	Grade 3以上
重点調査項目	血小板減少症 <sup>*1</sup>	372(50.1)	211(28.4)
	重度の胃腸障害 <sup>*2</sup>	-	70(9.4)
	皮膚障害 <sup>*3</sup>	114(15.4)	16(2.2)
	末梢神経障害 <sup>*4</sup>	55(7.4)	10(1.4)
	感染症 <sup>*5</sup>	102(13.8)	55(7.4)

<sup>\*1</sup>MedDRA基本語(PT)「血小板減少症」、「血小板数減少」を集計

<sup>\*2</sup>MedDRA器別大分類(SOC)「胃腸障害」のうちGrade 3以上の事象を集計

<sup>\*3</sup>MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」を集計

<sup>\*4</sup>MedDRA高位語(HLT)「末梢性ニューロパチー-NEC」に含まれるPT(ただしPT「神経炎」を除く)を集計

<sup>\*5</sup>MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」を集計

## Q4 本剤との併用で注意すべき薬剤はありますか？

**A4** CYP3A誘導剤(リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等)との併用は避けることが推奨されます。強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用した海外臨床試験での結果から、リファンピシンの薬物代謝酵素(CYP3A等)に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される可能性が示唆されました。本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがありますので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮してください。

## Q5 本剤の投与にあたって、妊婦や授乳中の女性患者への投与や、避妊について指導することはありますか？

**A5** ●妊娠可能な女性  
本剤投与中及び投与終了後一定期間(目安:90日間\*)は適切な避妊を行うよう指導してください。[[9.5 妊婦]の項参照]

\*米国添付文書及び欧州製品概要(本剤の半減期及び卵胞形成期間を考慮して設定)

●パートナーが妊娠する可能性のある男性  
本剤投与中及び投与終了後一定期間(目安:90日間\*)は適切な避妊を行うよう指導してください。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量を下回る用量で精巣毒性が認められました。

\*米国添付文書及び欧州製品概要(本剤の半減期及び卵胞形成期間を考慮して設定)

●妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。ウサギにおいて、AUC比較で臨床曝露量の1.8倍に相当する用量で催奇形性(胎児の尾椎異常及び短尾)が認められました[[2. 禁忌]の項の2.2、[9.4 生殖機能を有する者]の項の9.4.1参照]。

●授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。ヒト乳汁中への移行は不明です。

レナリドミドの使用にあたっては、RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)を遵守してください。

## Q6 決められた日に飲み忘れた患者にはどのように指導すればよいですか？

**A6** 飲み忘れた患者には、以下のように指導してください。

①次に服用を予定している時間まで**72時間以上ある**場合は、気づいたときにすぐ服用してください。

②次に服用を予定している時間まで**72時間未満**の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次に予定している服用から再開してください。

\*服薬注意書では、飲み忘れ時の対応について図を用いて説明しています。

## Q7 飲み忘れではなく、服用日を間違えたときはどうすればよいですか？(例:1、8、15日に服用するところを、1、2、3日に服用した場合など)

**A7** 間違いに気づいたら、すぐに主治医又は薬剤師に相談するよう指導してください。

## Q8 本剤はどのような包装形態ですか？

A8 本剤は1回分が1つの外箱(スリーブ)に入っており、外箱のまま保管し、服用するときに取り出すよう指導してください。

### <2.3mg、3mg、4mgカプセル>

1つの外箱(スリーブ)に1つの内箱が入っており、その中に1カプセルが入っています。  
2.3mg、3mg、4mg 投与用として、1回分は1カプセルとなります。

### <0.5mgカプセル>

1つの外箱(スリーブ)に3つの内箱が入っており、それぞれに1カプセルが入っています。  
1.5mg投与用として、1回分は3カプセルとなります。

薬剤を取り出す手順は以下の通りです。

本剤の包装には服用予定日の記入欄がありますので、調剤時には服用予定日を記入の上、服薬指導をお願いします。



▲記載されている服用予定日を確認してください。



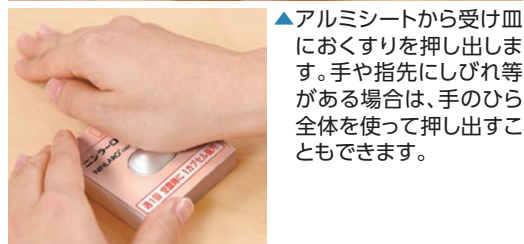
▲外箱(スリーブ)からシートを引っ張り、2.3mg、3mg、4mgカプセルについては1つの内箱を、0.5mgカプセルについては3つの内箱をとり出してください。



▲内箱のおくすりの入ったアルミシートをおりたため、受け皿にフタをするように被せます。



▲このようになります。



▲アルミシートから受け皿におくすりを押し出します。手や指先にしびれ等がある場合は、手のひら全体を使って押し出すこともできます。



▲おくすりをとり出し、水といっしょに服用してください。

※受け皿をテーブル等、安定した場所に乘せて、おくすりを押し出してください。



アルミシートは服用後、取り外して管理できます。



アルミシートと紙を、分別して廃棄することができます。

再発又は難治性の多発性骨髄腫  
△ニンラーロカプセル 2.3mg、3mg、4mg▽

多発性骨髄腫における維持療法  
△ニンラーロカプセル 0.5mg、2.3mg、3mg、4mg▽

Q & A

# 別添1. 副作用発現状況一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験: safety population) (2回目の中間解析)

## ■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験) <併用投与時>

	IRd群*	Rd群**
解析対象例数	361	359
副作用発現例数	335	329
副作用発現率 (%)	93	92

\*本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群

\*\*プラセボ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群

## ■ 副作用の種類別発現頻度

国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験) において本剤群で2例以上認められた副作用<併用投与時>

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	IRd群	Rd群	IRd群	Rd群
胃腸障害	207(57)	150(42)	25(7)	5(1)
下痢	110(30)	75(21)	18(5)	5(1)
便秘	71(20)	58(16)	1(<1)	1(<1)
悪心	69(19)	32(9)	5(1)	0
嘔吐	59(16)	15(4)	4(1)	1(<1)
消化不良	18(5)	20(6)	0	0
上腹部痛	16(4)	8(2)	1(<1)	0
腹痛	14(4)	8(2)	0	0
胃食道逆流性疾患	9(2)	10(3)	1(<1)	0
口内炎	8(2)	3(<1)	0	0
腹部膨満	8(2)	2(<1)	0	0
胃炎	8(2)	1(<1)	0	0
腹部不快感	7(2)	3(<1)	0	0
口内乾燥	6(2)	20(6)	0	0
口腔内潰瘍形成	4(1)	4(1)	1(<1)	0
鼓腸	4(1)	2(<1)	0	0
痔核	2(<1)	2(<1)	0	0
口の錯感覚	2(<1)	2(<1)	0	0
アフタ性口内炎	2(<1)	0	0	0
歯肉痛	2(<1)	0	0	0
大腸炎	2(<1)	0	1(<1)	0
神経系障害	163(45)	145(40)	19(5)	18(5)
末梢性感覚ニューロパチー	56(16)	45(13)	6(2)	3(<1)
味覚異常	27(7)	23(6)	0	0
末梢性ニューロパチー	27(7)	22(6)	1(<1)	1(<1)
浮動性めまい	23(6)	18(5)	2(<1)	1(<1)
錯感覚	20(6)	11(3)	1(<1)	0
多発ニューロパチー	17(5)	9(3)	1(<1)	3(<1)
頭痛	12(3)	9(3)	1(<1)	1(<1)
振戦	11(3)	24(7)	0	2(<1)
傾眠	8(2)	4(1)	1(<1)	0
注意力障害	6(2)	6(2)	1(<1)	0
嗜眠	6(2)	5(1)	0	0

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	IRd群	Rd群	IRd群	Rd群
神経痛	4(1)	3(<1)	1(<1)	0
味覚減退	4(1)	0	0	0
失神	3(<1)	4(1)	3(<1)	4(1)
感覚鈍麻	3(<1)	4(1)	0	0
記憶障害	3(<1)	4(1)	0	0
味覚消失	3(<1)	2(<1)	0	0
灼熱感	3(<1)	0	0	0
平衡障害	2(<1)	3(<1)	0	0
異常感覚	2(<1)	3(<1)	0	0
健忘	2(<1)	2(<1)	0	0
精神運動亢進	2(<1)	2(<1)	0	0
ヘルペス後神経痛	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
睡眠の質低下	2(<1)	0	0	0
一過性脳虚血発作	2(<1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	159(44)	145(40)	21(6)	15(4)
疲労	75(21)	67(19)	9(2)	6(2)
末梢性浮腫	47(13)	35(10)	5(1)	4(1)
無力症	33(9)	30(8)	5(1)	2(<1)
発熱	15(4)	18(5)	2(<1)	1(<1)
倦怠感	10(3)	7(2)	0	0
易刺激性	8(2)	7(2)	0	1(<1)
顔面浮腫	6(2)	3(<1)	0	0
インフルエンザ様疾患	2(<1)	1(<1)	0	0
口渇	2(<1)	0	0	0
高熱	2(<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	155(43)	131(36)	106(29)	88(25)
好中球減少症	93(26)	83(23)	69(19)	66(18)
血小板減少症	77(21)	32(9)	50(14)	17(5)
貧血	60(17)	57(16)	19(5)	21(6)
白血球減少症	18(5)	16(4)	11(3)	6(2)
汎血球減少症	5(1)	4(1)	3(<1)	2(<1)
リンパ球減少症	5(1)	3(<1)	2(<1)	1(<1)

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	IRd群	Rd群	IRd群	Rd群
発熱性好中球減少症	2(<1)	5(1)	2(<1)	5(1)
好酸球増加症	2(<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	127(35)	93(26)	20(6)	5(1)
斑状丘疹状皮疹	28(8)	13(4)	7(2)	2(<1)
そう痒症	21(6)	19(5)	1(<1)	0
斑状皮疹	13(4)	15(4)	1(<1)	3(<1)
発疹	10(3)	5(1)	1(<1)	0
丘疹性皮疹	9(2)	2(<1)	1(<1)	0
紅斑性皮疹	8(2)	2(<1)	1(<1)	0
紅斑	7(2)	7(2)	0	0
全身性皮疹	5(1)	0	0	0
多汗症	4(1)	10(3)	0	0
そう痒性皮疹	4(1)	3(<1)	0	0
全身性そう痒症	4(1)	3(<1)	0	0
薬疹	4(1)	0	2(<1)	0
剥脱性皮膚炎	4(1)	0	0	0
皮膚乾燥	3(<1)	6(2)	0	0
皮膚色素過剰	3(<1)	1(<1)	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	3(<1)	0	2(<1)	0
脱毛症	2(<1)	6(2)	0	0
皮膚潰瘍	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
皮膚病変	2(<1)	1(<1)	0	0
丘疹	2(<1)	1(<1)	0	0
蕁麻疹	2(<1)	1(<1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2(<1)	1(<1)	0	0
皮膚萎縮	2(<1)	1(<1)	0	0
皮膚炎	2(<1)	0	1(<1)	0
多形紅斑	2(<1)	0	0	0
皮膚血管炎	2(<1)	0	1(<1)	0
感染症および寄生虫症	119(33)	94(26)	35(10)	42(12)
肺炎	22(6)	26(7)	16(4)	22(6)
気管支炎	15(4)	13(4)	0	4(1)
上気道感染	14(4)	15(4)	0	0
帯状疱疹	12(3)	4(1)	1(<1)	2(<1)
気道感染	10(3)	6(2)	3(<1)	0
口腔カンジダ症	8(2)	8(2)	0	0
鼻咽頭炎	8(2)	5(1)	0	0
口腔ヘルペス	7(2)	2(<1)	0	0
インフルエンザ	6(2)	2(<1)	1(<1)	0
気管支肺炎	4(1)	7(2)	3(<1)	3(<1)
咽頭炎	4(1)	2(<1)	0	0
口腔真菌感染	4(1)	1(<1)	0	0
感染	4(1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	IRd群	Rd群	IRd群	Rd群
下気道感染	3(<1)	4(1)	0	1(<1)
副鼻腔炎	3(<1)	1(<1)	0	0
単純ヘルペス	3(<1)	1(<1)	0	0
細菌性気管支炎	3(<1)	0	0	0
尿路感染	2(<1)	5(1)	0	1(<1)
蜂巣炎	2(<1)	2(<1)	0	1(<1)
敗血症性ショック	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
皮膚感染	2(<1)	1(<1)	0	1(<1)
ウイルス性上気道感染	2(<1)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	2(<1)	0	0	0
気管炎	2(<1)	0	0	0
ウイルス感染	2(<1)	0	0	0
陰部ヘルペス	2(<1)	0	0	0
精神障害	86(24)	96(27)	15(4)	16(4)
不眠症	54(15)	75(21)	6(2)	10(3)
気分変化	10(3)	15(4)	4(1)	1(<1)
激越	9(2)	8(2)	1(<1)	3(<1)
錯乱状態	7(2)	6(2)	3(<1)	1(<1)
うつ病	6(2)	7(2)	0	2(<1)
不安	5(1)	5(1)	1(<1)	1(<1)
気分動揺	4(1)	4(1)	1(<1)	0
躁病	3(<1)	0	0	0
攻撃性	3(<1)	0	0	0
神経過敏	2(<1)	5(1)	0	1(<1)
抑うつ気分	2(<1)	3(<1)	0	1(<1)
リビドー減退	2(<1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	79(22)	96(27)	9(2)	8(2)
筋痙縮	42(12)	68(19)	0	2(<1)
筋力低下	14(4)	17(5)	7(2)	3(<1)
四肢痛	6(2)	4(1)	0	0
筋肉痛	6(2)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
背部痛	5(1)	1(<1)	1(<1)	0
関節痛	3(<1)	1(<1)	1(<1)	0
筋骨格系胸痛	2(<1)	5(1)	0	0
ミオパチー	2(<1)	2(<1)	0	1(<1)
筋拘縮	2(<1)	0	0	0
臨床検査	79(22)	61(17)	33(9)	29(8)
血小板数減少	27(7)	14(4)	12(3)	6(2)
好中球数減少	20(6)	22(6)	11(3)	17(5)
白血球数減少	9(2)	10(3)	1(<1)	3(<1)
体重減少	9(2)	5(1)	2(<1)	1(<1)
体重増加	8(2)	5(1)	0	0
リンパ球数減少	6(2)	9(3)	5(1)	6(2)

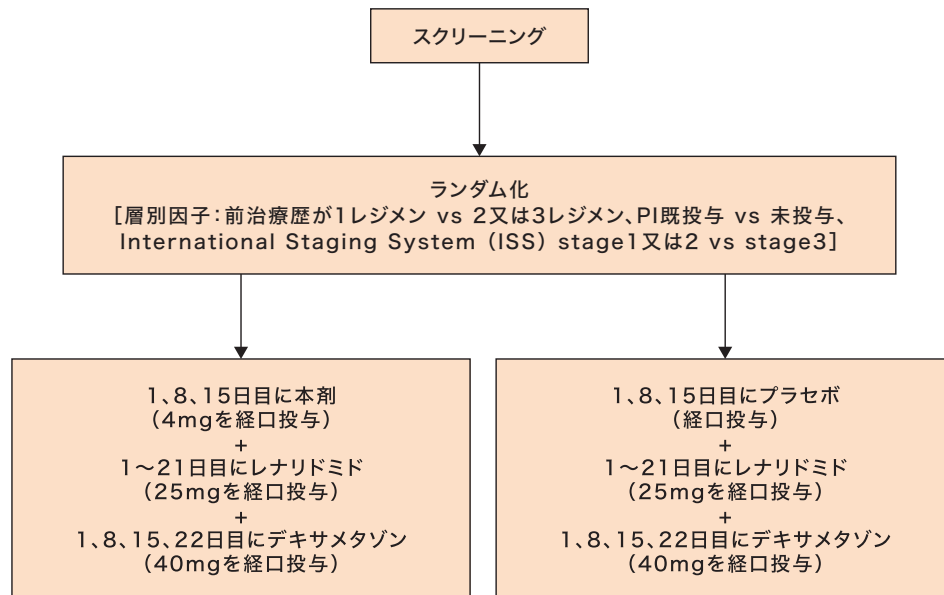
副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	IRd群	Rd群	IRd群	Rd群
アラニンアミノ トランスフェ ラーゼ増加	6(2)	6(2)	2(<1)	2(<1)
血中アルカリホス ファターゼ増加	5(1)	1(<1)	0	0
血中クレアチニン 増加	4(1)	4(1)	1(<1)	1(<1)
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	3(<1)	4(1)	1(<1)	1(<1)
γ-グルタミル トランスフェ ラーゼ増加	3(<1)	3(<1)	0	0
代謝および 栄養障害	56(16)	63(18)	16(4)	21(6)
食欲減退	23(6)	15(4)	3(<1)	2(<1)
高血糖	13(4)	17(5)	4(1)	7(2)
低カリウム血症	10(3)	11(3)	6(2)	3(<1)
低カルシウム 血症	4(1)	3(<1)	1(<1)	1(<1)
低リン酸血症	3(<1)	4(1)	0	0
糖尿病	2(<1)	12(3)	1(<1)	7(2)
低ナトリウム血症	2(<1)	2(<1)	2(<1)	2(<1)
眼障害	50(14)	38(11)	9(2)	9(3)
白内障	17(5)	20(6)	8(2)	9(3)
霧視	13(4)	7(2)	0	0
眼乾燥	8(2)	2(<1)	0	0
眼刺激	4(1)	2(<1)	0	0
結膜炎	3(<1)	1(<1)	0	0
視力低下	2(<1)	3(<1)	0	0
視力障害	2(<1)	1(<1)	0	0
網膜静脈閉塞	2(<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	47(13)	53(15)	14(4)	12(3)
呼吸困難	10(3)	10(3)	1(<1)	1(<1)
しゃっくり	10(3)	5(1)	1(<1)	0
肺塞栓症	6(2)	9(3)	6(2)	9(3)
鼻出血	5(1)	3(<1)	1(<1)	0
咳嗽	4(1)	9(3)	0	0
発声障害	2(<1)	10(3)	0	0
労作性呼吸困難	2(<1)	4(1)	1(<1)	0

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	IRd群	Rd群	IRd群	Rd群
口腔咽頭痛	2(<1)	1(<1)	0	0
上気道の炎症	2(<1)	1(<1)	0	0
血管障害	38(11)	40(11)	10(3)	4(1)
深部静脈血栓症	11(3)	16(4)	3(<1)	3(<1)
高血圧	7(2)	6(2)	4(1)	0
潮紅	5(1)	8(2)	0	0
低血圧	4(1)	2(<1)	2(<1)	0
血栓性静脈炎	2(<1)	1(<1)	0	0
表在性静脈炎	2(<1)	0	0	0
心臓障害	21(6)	25(7)	8(2)	10(3)
動悸	4(1)	3(<1)	0	0
心房細動	3(<1)	9(3)	0	2(<1)
心不全	2(<1)	5(1)	2(<1)	5(1)
頻脈	2(<1)	2(<1)	0	0
うっ血性心不全	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
洞性頻脈	2(<1)	0	0	0
腎および尿路障害	11(3)	16(4)	5(1)	7(2)
腎不全	4(1)	3(<1)	2(<1)	1(<1)
急性腎不全	2(<1)	4(1)	2(<1)	3(<1)
尿失禁	2(<1)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	11(3)	8(2)	0	2(<1)
挫傷	8(2)	2(<1)	0	0
耳および迷路障害	10(3)	9(3)	3(<1)	0
回転性めまい	4(1)	4(1)	1(<1)	0
耳鳴	4(1)	1(<1)	1(<1)	0
内分泌障害	9(2)	15(4)	0	0
クッシング様	6(2)	10(3)	0	0
甲状腺機能 亢進症	3(<1)	1(<1)	0	0
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)	9(2)	7(2)	5(1)	3(<1)
皮膚有棘細胞癌	2(<1)	2(<1)	0	0
癌疼痛	2(<1)	0	1(<1)	0
結腸腺癌	2(<1)	0	2(<1)	0
肝胆道系障害	3(<1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
生殖系および 乳房障害	2(<1)	3(<1)	0	0

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.16.0)の用語(System Organ Class:器官別大分類、Preferred Term:基本語)で表示。  
(承認時資料:2017年3月、データカットオフ日:2015年7月12日)

## 別添2. 国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験) の概要

### (1) 試験デザイン



病勢進行又は忍容不能な毒性発現まで28日サイクルを繰り返す

PI: プロテアソーム阻害剤

### (2) 対象

1~3レジメンの前治療を受けたことがある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者722例  
(日本、米国、欧州を含む26カ国より登録)

### (3) 主要評価項目(検証的解析項目)

PFS: ランダム化された日から、IRCが中央検査機関の結果に基づきIMWG基準に従って評価した  
病勢進行が初めて認められた日又は死亡(死因は問わない)のうち早い方までの期間

IRC: Independent Review Committee (独立評価委員会)

IMWG: International Myeloma Working Group (国際骨髄腫ワーキンググループ)

### (4) 結果

- PFS\*の中央値は、本剤群: 20.6ヵ月、プラセボ群: 14.7ヵ月でした [ハザード比(95%信頼区間); 0.742 (0.587~0.939)、層別Cox比例ハザードモデル]。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。
- OSイベント\*\*は最終解析に必要な規定数の35%(171/486)しか報告されず、OS中央値は両群とも推定できませんでした。  
OS(overall survival): ランダム化された日から死亡日までの期間
- 副作用(試験治療との関連性が否定できない有害事象)の発現率は、本剤群で93%、プラセボ群で92%でした。本剤群又はプラセボ群のいずれかで20%以上に認められた副作用は、下痢(本剤群: 30%、プラセボ群: 21%、以下同順)、好中球減少症(26%、23%)、血小板減少症(21%、9%)、疲労(21%、19%)、便秘(20%、16%)及び不眠症(15%、21%)でした。

\*データカットオフ日: 2014年10月30日(1回目の中間解析)

\*\*データカットオフ日: 2015年7月12日(2回目の中間解析)

本試験は、重要な副次評価項目であるOSを評価するため、盲検下で試験を継続し、2020年9月28日をデータカットオフ日としてOSの最終解析を完了しています。

## 別添3. C16010試験における用量調節基準 (血小板減少症、好中球減少症、発疹)

### 血小板減少症に関する用量調節基準

血小板数	治験薬 (本剤又はプラセボ)	レナリドミド	処置
30,000/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (1回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を実施
同一サイクル内で 30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 25mgであった場合には 15mgに減量
30,000/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (2回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を実施
同一サイクル内で 30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復	<b>1段階減量</b> して 投与を再開	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	例:治験薬の用量が 4mgであった場合には 3mgに減量
30,000/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (3回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を実施
同一サイクル内で 30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 15mgであった場合には 10mgに減量
30,000/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (4回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を実施
同一サイクル内で 30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復	<b>1段階減量</b> して 投与を再開	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	例:治験薬の用量が 3mgであった場合には 2.3mgに減量。2.3mg 未満に減量しない。
30,000/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (5回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を実施
同一サイクル内で 30,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 10mgであった場合には 5mgに減量。5mg未満 に減量しない。

## 好中球減少症に関する用量調節基準

好中球数	治験薬 (本剤又はプラセボ)	レナリドミド	処置
500/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (1回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を実施。G-CSFを追加
同一サイクル内で 500/mm <sup>3</sup> 以上に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 25mgであった場合には 15mgに減量
500/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (2回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を 実施。G-CSFは使用可能
同一サイクル内で 500/mm <sup>3</sup> 以上に回復	<b>1段階減量</b> して 投与を再開	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	例:治験薬の用量が 4mgであった場合には 3mgに減量
500/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (3回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を 実施。G-CSFは使用可能
同一サイクル内で 500/mm <sup>3</sup> 以上に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 15mgであった場合には 10mgに減量
500/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (4回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を 実施。G-CSFは使用可能
同一サイクル内で 500/mm <sup>3</sup> 以上に回復	<b>1段階減量</b> して 投与を再開	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	例:治験薬の用量が 3mgであった場合には 2.3mgに減量。2.3mg 未満に減量しない。
500/mm <sup>3</sup> 未満の <b>減少 (5回目)</b>	投与を中断	投与を中断	週1回血液学的検査を 実施。G-CSFは使用可能
同一サイクル内で 500/mm <sup>3</sup> 以上に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 10mgであった場合には 5mgに減量。5mg未満 に減量しない。

G-CSF:Granulocyte-colony stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)

## 発疹に関する用量調節基準

発疹 CTCAE Grade	治験薬 (本剤又はプラセボ)	レナリドミド	処置
Grade 2又は3の発疹 <b>(1回目)</b>	用量を変更しない	投与を中断	対症療法*
同一サイクル内で Grade 2未満に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 25mgであった場合には 15mgに減量
Grade 2又は3の発疹 <b>(2回目)</b>	投与を中断	投与を中断	対症療法*
同一サイクル内で Grade 2未満に回復	Grade 2の場合は 用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開  Grade 3の場合は <b>1段階減量</b> して 投与を再開	Grade 2又は3の 場合は用量を <b>変更 せず</b> に投与を再開	予防的治療を含めた 対症療法* 例:治験薬の用量が 4mgであった場合には 3mgに減量
Grade 2又は3の発疹 <b>(3回目)</b>	投与を中断	投与を中断	予防的治療を含めた 対症療法*
同一サイクル内で Grade 2未満に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 15mgであった場合には 10mgに減量
Grade 2又は3の発疹 <b>(4回目)</b>	投与を中断	投与を中断	予防的治療を含めた 対症療法*
同一サイクル内で Grade 2未満に回復	Grade 2の場合は 用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開  Grade 3の場合は <b>1段階減量</b> して 投与を再開	Grade 2又は3の 場合は用量を <b>変更 せず</b> に投与を再開	例:治験薬の用量が 3mgであった場合には 2.3mgに減量。2.3mg 未満に減量しない。
Grade 2又は3の発疹 <b>(5回目)</b>	投与を中断	投与を中断	予防的治療を含めた 対症療法*
同一サイクル内で Grade 2未満に回復	用量を <b>変更せず</b> に 投与を再開	<b>1段階減量</b> して レナリドミドを再開	例:レナリドミドの用量が 10mgであった場合には 5mgに減量。5mg未満 に減量しない。

重度の場合、担当医及び治験依頼者の医師又は指名された医師の協議の上、必要に応じてレナリドミド及び治験薬の両方を中断するか、別の用量変更方法を実施してもよい。レナリドミドでは血管浮腫及びGrade 4の発疹が報告されており、その場合はレナリドミドを中止すべきである。

\*推奨される対症療法:

抗ヒスタミン剤又はステロイド剤(経口又は外用)などによる対症療法により、皮疹は管理可能であり、次サイクル以降の予防としても用いられた。外用、静注又は経口ステロイド剤(プレドニゾン換算で1日10mg以下)の使用が許容される。

Grade 3の皮疹の管理には抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の静注が必要な場合がある。

予防策(乾燥部位へのアルコールを含まない皮膚軟化クリームの塗布、外用又は経口抗ヒスタミン剤など)も考慮すべきである。

## 別添4. 副作用発現状況一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験: safety population)

### ■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験) <単独投与時>

	本剤群	プラセボ群
解析対象例数	394	259
副作用発現例数	307	149
副作用発現率 (%)	78	58

### ■ 副作用の種類別発現頻度

国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験) において本剤群で2例以上認められた副作用<単独投与時>

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)		副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
胃腸障害	195(49)	50(19)	15(4)	0	ヘルペス後神経痛	3(<1)	1(<1)	0	0
悪心	124(31)	24(9)	1(<1)	0	神経痛	3(<1)	0	0	0
下痢	86(22)	23(9)	7(2)	0	味覚消失	2(<1)	0	0	0
嘔吐	86(22)	5(2)	6(2)	0	注意力障害	2(<1)	0	0	0
便秘	20(5)	4(2)	0	0	皮膚および皮下組織障害	94(24)	49(19)	7(2)	0
腹痛	8(2)	3(1)	1(<1)	0	斑状丘疹状皮疹	19(5)	8(3)	2(<1)	0
上腹部痛	7(2)	1(<1)	0	0	そう痒症	18(5)	7(3)	0	0
口内炎	7(2)	1(<1)	0	0	斑状皮疹	14(4)	5(2)	0	0
腹部膨満	5(1)	1(<1)	0	0	紅斑性皮疹	10(3)	3(1)	0	0
消化不良	3(<1)	4(2)	0	0	紅斑	7(2)	3(1)	0	0
口内乾燥	3(<1)	3(1)	0	0	薬疹	7(2)	3(1)	0	0
胃食道逆流性疾患	3(<1)	0	0	0	丘疹性皮疹	6(2)	4(2)	1(<1)	0
鼓腸	2(<1)	0	0	0	そう痒性皮疹	6(2)	1(<1)	0	0
口の錯感覚	2(<1)	0	0	0	発疹	4(1)	5(2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	119(30)	29(11)	4(1)	2(<1)	脱毛症	4(1)	3(1)	0	0
疲労	45(11)	18(7)	3(<1)	1(<1)	多汗症	4(1)	1(<1)	0	0
発熱	36(9)	1(<1)	0	0	蕁麻疹	3(<1)	2(<1)	2(<1)	0
無力症	18(5)	6(2)	0	1(<1)	全身性皮疹	3(<1)	1(<1)	1(<1)	0
末梢性浮腫	9(2)	1(<1)	0	0	アレルギー性皮膚炎	3(<1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	6(2)	3(1)	0	0	皮膚乾燥	2(<1)	5(2)	0	0
倦怠感	6(2)	0	0	0	全身性そう痒症	2(<1)	3(1)	0	0
疼痛	5(1)	0	0	0	ざ瘡様皮膚炎	2(<1)	1(<1)	0	0
末梢腫脹	4(1)	0	1(<1)	0	水疱	2(<1)	0	0	0
顔面浮腫	3(<1)	0	0	0	感染症および寄生虫症	86(22)	36(14)	16(4)	5(2)
不快感	2(<1)	0	0	0	帯状疱疹	29(7)	8(3)	3(<1)	1(<1)
悪寒	2(<1)	0	0	0	上気道感染	12(3)	7(3)	1(<1)	0
神経系障害	102(26)	61(24)	2(<1)	0	ウイルス性上気道感染	12(3)	6(2)	0	0
末梢性ニューロパチー	29(7)	14(5)	0	0	肺炎	6(2)	4(2)	6(2)	2(<1)
末梢性感覚ニューロパチー	25(6)	16(6)	1(<1)	0	鼻炎	6(2)	3(1)	0	0
浮動性めまい	14(4)	6(2)	0	0	インフルエンザ	5(1)	4(2)	0	0
頭痛	14(4)	5(2)	0	0	下気道感染	5(1)	2(<1)	1(<1)	0
錯感覚	12(3)	5(2)	0	0	単純ヘルペス	5(1)	1(<1)	0	0
多発ニューロパチー	7(2)	6(2)	0	0	結膜炎	5(1)	1(<1)	0	0
感覚鈍麻	6(2)	1(<1)	1(<1)	0	気管支炎	3(<1)	4(2)	0	0
					副鼻腔炎	3(<1)	0	1(<1)	0

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ウイルス感染	3(<1)	0	0	0
尿路感染	3(<1)	0	0	0
咽頭炎	2(<1)	2(<1)	0	0
口腔ヘルペス	2(<1)	1(<1)	0	0
胃腸炎	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
気道感染	2(<1)	0	0	0
口腔カンジダ症	2(<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	58(15)	13(5)	22(6)	3(1)
血小板減少症	36(9)	2(<1)	11(3)	0
好中球減少症	19(5)	7(3)	13(3)	2(<1)
貧血	10(3)	2(<1)	0	0
白血球減少症	8(2)	1(<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	54(14)	22(8)	4(1)	0
関節痛	19(5)	1(<1)	2(<1)	0
筋痙縮	10(3)	4(2)	0	0
筋肉痛	9(2)	7(3)	0	0
四肢痛	4(1)	7(3)	0	0
関節腫脹	4(1)	0	1(<1)	0
背部痛	4(1)	0	0	0
骨痛	3(<1)	3(1)	0	0
筋力低下	3(<1)	0	1(<1)	0
関節炎	2(<1)	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	2(<1)	0	0	0
臨床検査	37(9)	9(3)	9(2)	3(1)
血小板数減少	11(3)	1(<1)	2(<1)	0
好中球数減少	7(2)	5(2)	3(<1)	3(1)
体重増加	7(2)	0	1(<1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(1)	0	2(<1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(1)	0	2(<1)	0
体重減少	2(<1)	0	0	0

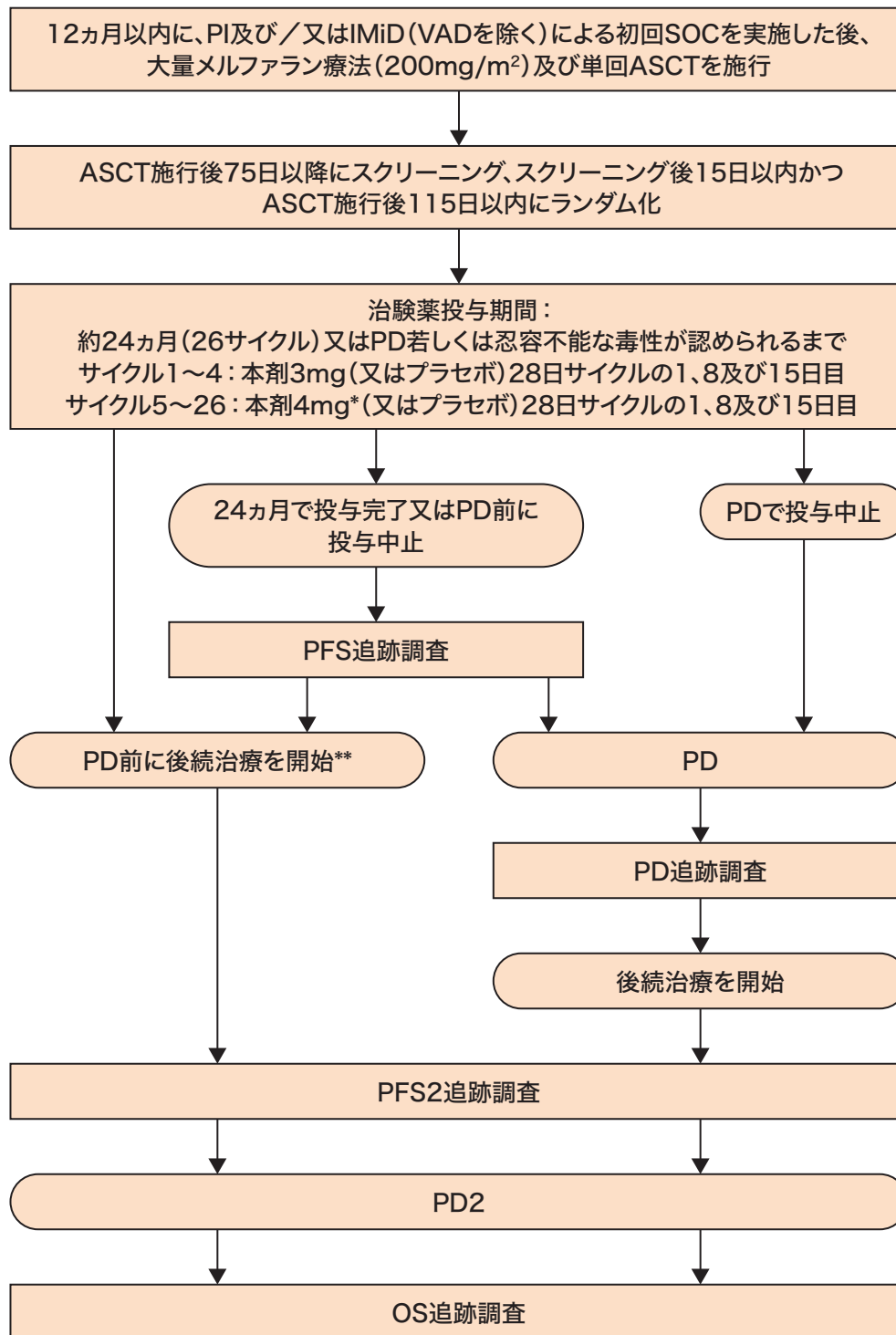
副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28(7)	12(5)	1(<1)	0
咳嗽	12(3)	6(2)	0	0
呼吸困難	6(2)	2(<1)	0	0
口腔咽頭痛	5(1)	3(1)	0	0
湿性咳嗽	2(<1)	0	0	0
代謝および栄養障害	20(5)	7(3)	1(<1)	0
食欲減退	15(4)	4(2)	1(<1)	0
精神障害	15(4)	2(<1)	1(<1)	0
不眠症	9(2)	1(<1)	0	0
落ち着きのなさ	2(<1)	0	0	0
睡眠障害	2(<1)	0	0	0
血管障害	14(4)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
高血圧	5(1)	2(<1)	2(<1)	1(<1)
潮紅	4(1)	0	0	0
ほてり	2(<1)	0	0	0
眼障害	7(2)	3(1)	0	0
流涙増加	2(<1)	0	0	0
眼刺激	2(<1)	0	0	0
耳および迷路障害	5(1)	0	0	0
回転性めまい	3(<1)	0	0	0
腎および尿路障害	4(1)	1(<1)	1(<1)	0
肝胆道系障害	4(1)	0	2(<1)	0
肝機能異常	2(<1)	0	1(<1)	0
心臓障害	3(<1)	3(1)	0	1(<1)
動悸	2(<1)	2(<1)	0	0
免疫系障害	3(<1)	1(<1)	0	0
薬物過敏症	2(<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3(<1)	0	1(<1)	0
生殖系および乳房障害	2(<1)	1(<1)	0	0

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.20.0)の用語(System Organ Class:器官別大分類、Preferred Term:基本語)で表示。重症度のGradelはNCI CTCAE 第4.03版に準拠。

(承認時資料:2020年3月、データカットオフ日:2018年4月16日)

## 別添5. 国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験) の概要

### (1) 試験デザイン



PI: プロテアソーム阻害剤、IMiD: 免疫調節剤、VAD: ビンクリスチン+アドリアマイシン(ドキシソルビシン)+デキサメタゾン、SOC: 標準治療、ASCT: 自家造血幹細胞移植、PD: 病勢進行、PFS: 無増悪生存期間(ランダム化された日からPDが初めて認められた日又は死亡日(死因を問わない)のうちいずれか早い方までの期間)、PFS2: ランダム化された日から後続治療で客観的なPDが認められた日又は死亡日(死因を問わない)のうちいずれか早い方までの期間、PD2: 後続治療でのPD、OS: 全生存期間(ランダム化された日から死亡日までの期間)

\*最初の4サイクルを施行後、適格な患者\*に対する本剤(又はプラセボ)の用量を3mgから4mgへと増量する。

※増量は、直前の2サイクル(サイクル3及び4)実施中に、治験薬に関連するGrade 2以上の非血液性有害事象がなく、治験薬の毒性に関連する投与中断がなく、治験薬の毒性に起因する1週間を超えるサイクル開始の遅延がないことを条件とする。何らかの用量減量があった患者はその後に増量しない。

\*\*医師がPD前に後続治療開始を選択した場合、患者はPD追跡調査期間に入らず、直接PFS2追跡調査期間に進む。

## (2) 対象

寛解導入療法並びにその後の大量化学療法及び自家造血幹細胞移植に対して奏効が認められた初発の多発性骨髄腫 (NDMM) 患者656例  
(日本、米国、欧州を含む30カ国より登録)

## (3) 主要評価項目(検証的解析項目)

PFS: ランダム化された日から、独立評価委員会 (IRC) によって評価されたPDが初めて認められた日、又は死亡 (死因は問わない) のうち早い方までの期間

## (4) 結果

- PFS\*の中央値は、本剤群: 26.5ヵ月、プラセボ群: 21.3ヵ月でした [ハザード比 (95%信頼区間): 0.720 (0.582~0.890)、層別Cox比例ハザードモデル]。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。
- 最終解析時点での死亡例は237例 (ITT populationの36%) であり、本剤群、プラセボ群でそれぞれ144例 (36%)、93例 (36%) に報告されました。OS\*\*の中央値は両群とも未達であり、本剤群とプラセボ群で優越性は検証されませんでした [ハザード比 (95%信頼区間): 1.025 (0.789~1.332)、層別Cox比例ハザードモデル]。  
OS (overall survival): ランダム化された日から死亡日までの期間
- 副作用の発現率\*\*\*は、本剤群で78%、プラセボ群で58%でした。本剤群又はプラセボ群のいずれかで10%以上に認められた副作用は、悪心 [本剤群: 31% (124/394例)、プラセボ群: 9% (24/259例)]、下痢 [22% (86/394例)、9% (23/259例)]、嘔吐 [22% (86/394例)、2% (5/259例)] 及び疲労 [11% (45/394例)、7% (18/259例)] でした。

\*データカットオフ日: 2018年4月16日 (PFSの最終解析)

\*\*データカットオフ日: 2023年9月8日 (OSの最終解析)

\*\*\*データカットオフ日: 2018年4月16日

本試験は、重要な副次評価項目であるOSを評価するため、中間解析以降も盲検下で試験を継続し、2023年9月8日をデータカットオフ日としてOSの最終解析を完了しています。

## 別添6. C16019試験及びC16021試験における用量調節基準 (血小板減少症、好中球減少症)

### 血液毒性(血小板減少症、好中球減少症)に対する治験薬の用量変更

基準	対応
<p><b>サイクル途中での用量変更</b>            治験薬投与日(1日目を除く)に            ・血小板数が<math>50 \times 10^9/L</math>以下、又は            ・好中球数が<math>0.75 \times 10^9/L</math>以下</p>	<p>治験薬を休薬する。            好中球数及び／又は血小板数が事前設定値(好中球数が<math>1.0 \times 10^9/L</math>以上、血小板数が<math>75 \times 10^9/L</math>以上)を上回るまで、全血球算定(分画を含む)を週1回以上の頻度で繰り返すこと。            回復が認められたら、治験薬の用量調整で定められた用量減量に従って1段階減量の上で治験薬投与を再開してもよい。</p>
<p><b>次サイクルでの用量変更</b>            規定された毒性からの回復基準*を満たさないため、次サイクルの開始を2週間以上延期する：            ・好中球数が<math>1.0 \times 10^9/L</math>未満            ・血小板数が<math>75 \times 10^9/L</math>未満            (又はGrade 1を超える他の非血液毒性が認められるか、被験者のベースラインの状態に戻らない)</p>	<p>基準に従って回復するまで治験薬の投与を延期する。            治験薬の用量調整で定められた用量減量に従って治験薬を1段階減量する。            次サイクル開始が4週間を超えて延期される場合は、投与を中止する(治験責任医師／治験分担医師が臨床上的利益を確認し、1段階以上の用量減量について治験依頼者の医師又は指名された医師と協議した場合を除く)。</p>
<p>全ての血液毒性</p>	<p>血液毒性がサイクル途中で発現したが、次サイクル開始時には回復した場合：            ・サイクル途中で用量を減量した場合は、それと同じ用量で次サイクルを開始する。            ・毒性の発現時期(すなわち15日目の投与以降での発現)により、サイクル途中のその時点での用量減量が必要ない場合は、次サイクルの開始時に治験薬を1段階減量する。            ・最も重度の同一毒性に対し、サイクル途中及びサイクル開始時の両方で用量を減量しないこと。</p>

\*好中球数が $1,000/mm^3$ 以上、血小板数が $75,000/mm^3$ 以上であること

治験薬の減量が必要となった場合は、その後の再増量を許可しない。

# 別添7. 副作用発現状況一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (C16021試験: safety population)

## ■ 副作用の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (C16021試験) <単独投与時>

	本剤群	プラセボ群
解析対象例数	426	276
副作用発現例数	284	111
副作用発現率 (%)	67	40

## ■ 副作用の種類別発現頻度

国際共同第Ⅲ相試験 (C16021試験) において本剤群で2例以上認められた副作用 <単独投与時>

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)		副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
胃腸障害	171(40)	35(13)	13(3)	2(<1)	そう痒性皮膚疹	4(<1)	1(<1)	2(<1)	0
悪心	92(22)	12(4)	2(<1)	0	アレルギー性皮膚炎	4(<1)	0	0	0
嘔吐	82(19)	4(1)	7(2)	0	発疹	3(<1)	3(1)	0	0
下痢	76(18)	13(5)	7(2)	2(<1)	丘疹性皮膚疹	3(<1)	1(<1)	0	0
便秘	14(3)	7(3)	0	0	紅斑性皮膚疹	3(<1)	0	0	0
消化不良	13(3)	2(<1)	0	0	脱毛症	3(<1)	0	0	0
腹痛	8(2)	1(<1)	1(<1)	0	全身性そう痒症	2(<1)	1(<1)	0	0
上腹部痛	6(1)	1(<1)	0	0	皮膚乾燥	2(<1)	1(<1)	0	0
口内乾燥	4(<1)	0	0	0	血管浮腫	2(<1)	0	1(<1)	0
口内炎	3(<1)	1(<1)	0	0	皮膚炎	2(<1)	0	0	0
鼓腸	3(<1)	1(<1)	0	0	湿疹	2(<1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3(<1)	0	0	0	乾癬	2(<1)	0	0	0
腹部不快感	2(<1)	1(<1)	0	0	一般・全身障害および投与部位の状態	73(17)	24(9)	8(2)	2(<1)
アフタ性潰瘍	2(<1)	0	0	0	疲労	28(7)	11(4)	6(1)	1(<1)
腹部膨満	2(<1)	0	0	0	発熱	16(4)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
神経系障害	98(23)	41(15)	9(2)	0	無力症	13(3)	7(3)	1(<1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	50(12)	17(6)	6(1)	0	末梢性浮腫	9(2)	5(2)	0	0
浮動性めまい	10(2)	2(<1)	0	0	インフルエンザ様疾患	6(1)	0	0	0
頭痛	9(2)	3(1)	0	0	倦怠感	3(<1)	0	0	0
錯感覚	7(2)	5(2)	0	0	末梢腫脹	3(<1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	7(2)	4(1)	1(<1)	0	熱感	2(<1)	0	0	0
感覚鈍麻	6(1)	2(<1)	0	0	感染症および寄生虫症	45(11)	15(5)	10(2)	1(<1)
味覚異常	5(1)	3(1)	0	0	上気道感染	8(2)	4(1)	0	1(<1)
嗜眠	3(<1)	4(1)	0	0	帯状疱疹	7(2)	1(<1)	1(<1)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	3(<1)	0	0	0	肺炎	4(<1)	0	4(<1)	0
神経痛	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0	気管支炎	3(<1)	3(1)	1(<1)	0
味覚障害	2(<1)	1(<1)	0	0	下気道感染	3(<1)	1(<1)	1(<1)	0
傾眠	2(<1)	1(<1)	0	0	上咽頭炎	3(<1)	0	0	0
記憶障害	2(<1)	0	0	0	胃腸炎	2(<1)	1(<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	90(21)	11(4)	13(3)	0	インフルエンザ	2(<1)	0	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	28(7)	1(<1)	5(1)	0	筋骨格系および結合組織障害	45(11)	11(4)	3(<1)	1(<1)
斑状皮膚疹	17(4)	1(<1)	2(<1)	0	関節痛	12(3)	3(1)	1(<1)	1(<1)
そう痒症	11(3)	2(<1)	0	0	筋肉痛	9(2)	2(<1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	8(2)	2(<1)	1(<1)	0	四肢痛	8(2)	1(<1)	0	0
紅斑	8(2)	1(<1)	0	0	筋痙縮	4(<1)	2(<1)	0	0

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
背部痛	4(<1)	1(<1)	0	0
関節腫脹	4(<1)	0	0	0
関節炎	3(<1)	0	1(<1)	0
筋力低下	3(<1)	0	0	0
筋骨格痛	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
骨痛	2(<1)	0	0	0
変形性関節症	2(<1)	0	0	0
代謝および 栄養障害	29(7)	5(2)	3(<1)	0
食欲減退	20(5)	4(1)	1(<1)	0
脱水	2(<1)	0	1(<1)	0
血液および リンパ系障害	26(6)	10(4)	13(3)	5(2)
血小板減少症	10(2)	0	4(<1)	0
好中球減少症	8(2)	5(2)	7(2)	3(1)
貧血	6(1)	6(2)	0	2(<1)
リンパ球減少症	4(<1)	1(<1)	2(<1)	0
臨床検査	13(3)	7(3)	8(2)	1(<1)
血小板数減少	4(<1)	0	2(<1)	0

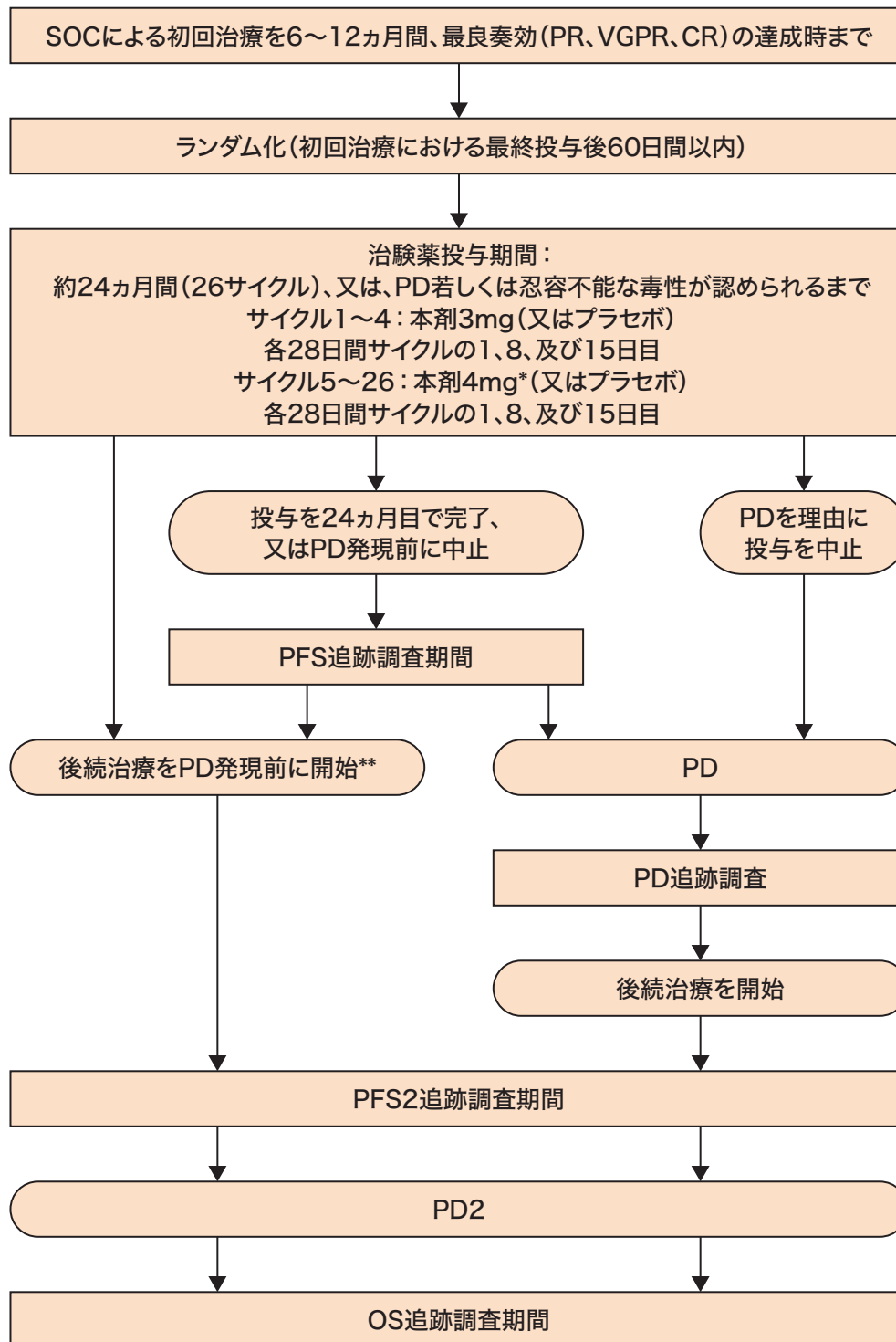
副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3以上 例数 (%)	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
眼障害	11(3)	1(<1)	0	0
眼窩周囲浮腫	2(<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	11(3)	4(1)	3(<1)	0
咳嗽	4(<1)	1(<1)	0	0
呼吸困難	3(<1)	1(<1)	0	0
湿性咳嗽	2(<1)	0	0	0
精神障害	9(2)	0	0	0
不眠症	7(2)	0	0	0
心臓障害	7(2)	1(<1)	3(<1)	0
心嚢液貯留	2(<1)	0	2(<1)	0
血管障害	7(2)	2(<1)	1(<1)	0
低血圧	3(<1)	0	0	0
高血圧	2(<1)	2(<1)	1(<1)	0
耳および迷路障害	3(<1)	1(<1)	0	0
腎および尿路障害	3(<1)	1(<1)	2(<1)	0
急性腎障害	2(<1)	0	2(<1)	0

ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.22.0) の用語 (System Organ Class: 器官別大分類、Preferred Term: 基本語) で表示。重症度の Grade は NCI CTCAE 第 4.03 版に準拠。

(承認時資料: 2021年5月、データカットオフ日: 2019年8月12日)

## 別添8. 国際共同第Ⅲ相試験 (C16021試験) の概要

### (1) 試験デザイン



CR: 完全奏効、OS: 全生存期間、PD: 病勢進行、PD2: 第2病勢進行 (後続治療中の)、PFS: 無増悪生存期間 (ランダム化された日から、PDが初めて認められた日又は死亡日 (死因は問わない) のうちいずれか早い方までの期間と定義される)、PFS2: 無増悪生存期間2 (ランダム化された日から、後続治療で客観的なPDが確認された日又は死亡日 (死因は問わない) のうちいずれか早い方までの期間と定義される)、PR: 部分奏効、SOC: 標準治療、VGPR: 最良部分奏効

\*最初の4サイクルを施行後、適格な患者に対する本剤 (又はプラセボ) の用量を3mgから4mgへと増量する。

\*\*試験担当医がPD前に後続治療を開始することを選択した場合、当該被験者はPD追跡調査期間をとばして直接PFS2追跡調査期間に入る。

## (2) 対象

初回治療に対して奏効が認められ、自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫 (NDMM) 患者706例(日本、米国、欧州を含む34カ国より登録)

## (3) 主要評価項目(検証的解析項目)

PFS: ランダム化された日から、独立評価委員会 (IRC) によって評価されたPDが初めて認められた日、又は死亡(死因は問わない)のうち早い方までの期間

## (4) 結果

- PFS\*の中央値は、本剤群17.4ヵ月、プラセボ群9.4ヵ月でした [ハザード比 (95%信頼区間): 0.659 (0.542~0.801)、層別Cox比例ハザードモデル]。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されました。
- 最終解析時点での死亡例は299例 (ITT populationの42%) であり、本剤群、プラセボ群でそれぞれ184例 (43%)、115例 (41%) に報告されました。OS\*\*の中央値は、本剤群で64.8ヵ月、プラセボ群で69.5ヵ月でした [ハザード比 (95%信頼区間): 1.090 (0.861~1.381)、層別Cox比例ハザードモデル]。試験薬の初回投与から最終投与後30日以内に認められた死亡は本剤群で11例 (2.6%)、プラセボ群で6例 (2.2%) であり、死亡例の多くは試験薬投与終了後に認められました。またOSに対する後続治療の影響に関して検討した結果、後続治療としてプロテアソーム阻害剤 (PI) を含まない治療が選択された患者での部分集団におけるOS\*\*の中央値は、本剤群で57.1ヵ月、プラセボ群で55.1ヵ月でした [ハザード比 (95%信頼区間): 0.928 (0.672~1.283)]。一方で後続治療としてPIを含む治療が選択された患者での部分集団におけるOS\*\*の中央値は、本剤群で64.7ヵ月、プラセボ群で60.1ヵ月でした [ハザード比 (95%信頼区間): 1.177 (0.749~1.849)]。

OS (overall survival): ランダム化された日から死亡日までの期間

- 副作用の発現率\*\*\*は、本剤群で67%、プラセボ群で40%でした。本剤群又はプラセボ群のいずれかで10%以上に認められた副作用は、悪心 [本剤群22% (92/426例)、プラセボ群4% (12/276例)]、嘔吐 [19% (82/426例)、1% (4/276例)]、下痢 [18% (76/426例)、5% (13/276例)]、及び末梢性感覚ニューロパチー [12% (50/426例)、6% (17/276例)] でした。

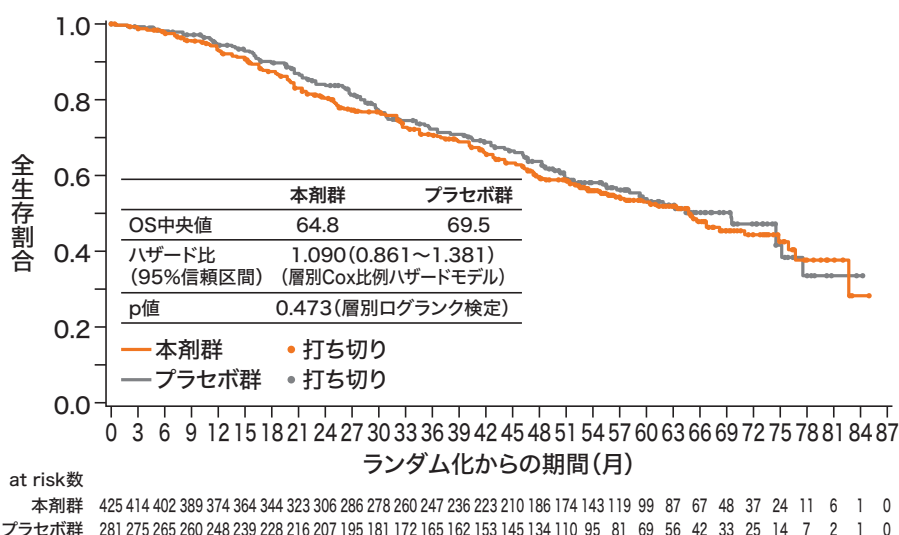
\*データカットオフ日: 2019年8月12日 (PFSの最終解析)

\*\*データカットオフ日: 2022年10月29日 (OSの最終解析)

\*\*\*データカットオフ日: 2019年8月12日

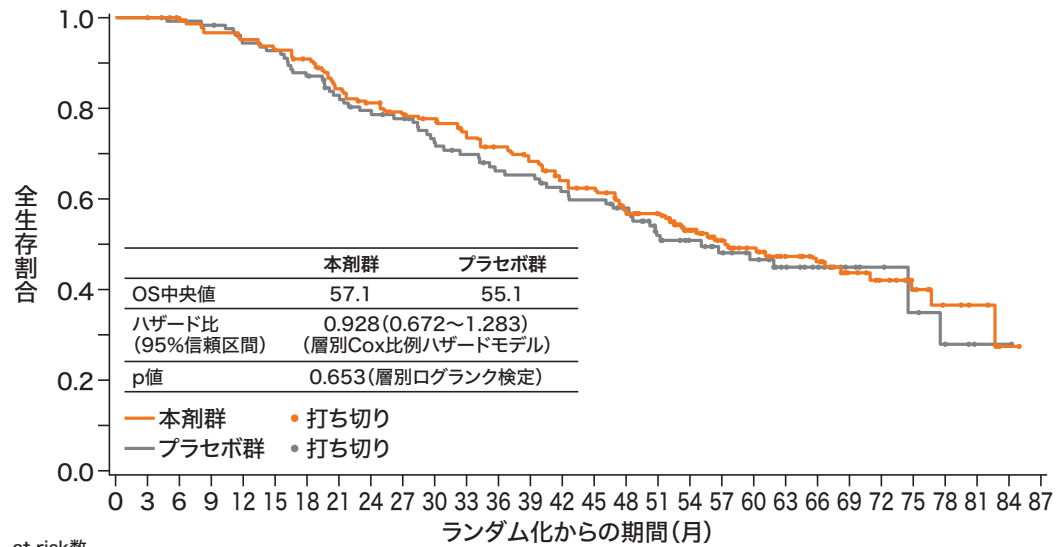
本試験は、重要な副次評価項目であるOSを評価するため、盲検下で試験を継続し、2022年10月29日をデータカットオフ日としてOSの最終解析を完了しています。

## OSのKaplan-Meier曲線 (ITT population)



(データカットオフ日: 2022年10月29日)

PIを含まない後続治療を受けた患者のOSのKaplan-Meier曲線

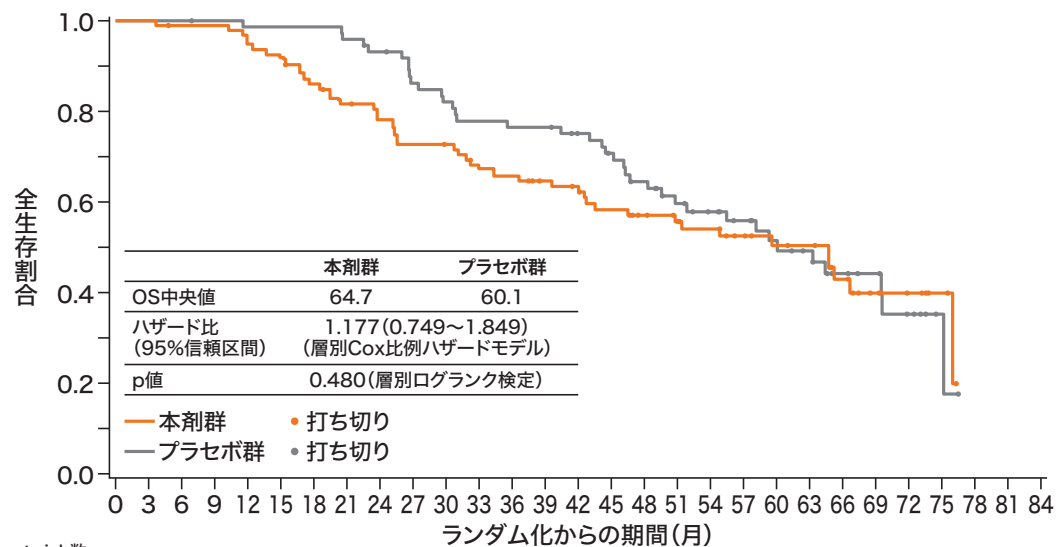


at risk数

本剤群	214	214	210	202	199	194	187	173	164	157	152	142	135	129	119	114	101	95	77	61	54	47	40	30	25	18	9	5	1	0
プラセボ群	126	126	124	123	116	114	107	98	93	90	82	78	73	72	67	65	60	48	41	34	30	23	18	12	10	7	4	1	1	0

(データカットオフ日:2022年10月29日)

PIを含む後続治療を受けた患者のOSのKaplan-Meier曲線



at risk数

本剤群	94	94	92	92	89	86	79	74	71	65	64	58	57	53	51	46	42	40	35	31	24	22	16	10	7	3	0	0	0
プラセボ群	75	75	75	74	73	73	73	71	68	62	59	56	55	55	51	46	41	35	31	27	23	20	14	11	7	2	0	0	0

(データカットオフ日:2022年10月29日)





製造販売元



**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号