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

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 多発性骨髄腫の病態及び治療 2
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.3.1 品質 3
1.5.3.2 非臨床試験 3
1.5.3.2.1 薬理試験 3
1.5.3.2.2 薬物動態試験 4
1.5.3.2.3 毒性試験 4
1.5.3.3 臨床試験 5
1.5.3.3.1 国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験） 6
1.5.3.3.2 国際共同第 3 相試験（C16010 試験） 6
1.5.3.3.3 国内第 2 相試験（C16028 試験） 7
1.5.3.3.4 申請効能以外で現在開発中の試験の概略 7
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 10
1.5.5 治験相談等の経緯 10
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 10
1.5.7 参考文献 11

表

表 1.5.3-1　開発の経緯 8
表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量 10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

イキサゾミブはMillennium社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（PI）である。ユビキチン・プロテアソーム系（UPS）は、蛋白質の恒常性を保つ主要な調節系であり、細胞が蛋白質（増殖制御、細胞周期調節及びアポトーシスに関与する蛋白質など）を分解する重要な機構である。20Sプロテアソーム系の阻害は、多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫の治療に有用であることが明らかになっている。

イキサゾミブは複数の前治療（ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンなど）を施行後に再発した患者から採取した骨髄腫細胞に対して、in vitroでの細胞傷害性を示した。イキサゾミブとレナリドミドの併用は、多発性骨髄腫細胞株に対して相乗的な細胞傷害効果を示した。In vivoでは、イキサゾミブは多発性骨髄腫モデルを含む様々な腫瘍異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示した。

現在利用可能なプロテアソーム阻害剤に経口投与可能な製剤はないことから、プロテアソーム阻害剤を含む治療を行う場合には、その投与スケジュールのために頻繁な通院が必要となり、患者や介護者の負担になる。本剤は有効性および安全性のみならず利便性も考慮した初の経口のプロテアソーム阻害剤として、開発された。

1.5.2 多発性骨髄腫の病態及び治療

多発性骨髄腫は形質細胞のクローン性疾患であり骨髄（及びその他の臓器）への形質細胞の集積を特徴とし、ときに骨髄機能不全、骨破壊、高カルシウム血症、貧血、感染症、腎不全及び神経学的症状を引き起こす。国立がん研究センターの推計によると、本邦では年間約8,600例の新規症例が発生し、約4,200例が死亡するとされている（2015年）[1]。

多発性骨髄腫の治療選択肢は増えてきているものの、多発性骨髄腫は依然として治癒不能の疾患である。従来の治療アプローチでは細胞傷害性薬剤（アルキル化剤やアントラサイクリン系薬剤など）と副腎皮質ステロイド剤に重点が置かれていた。ファーストインクラスのPIであるボルテゾミブと免疫調節剤（IMiD）であるサリドマイド及びレナリドミドの導入により治療成績が改善されたものの、最終的にはほぼ全ての患者が再発して更なる治療が必要になることから、新たな治療選択肢が早急に必要とされている[2]。

再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者に対する治療法の選択は、様々な患者や疾患の因子により変わる[2][3][4][5][6]。また、多発性骨髄腫の治療による改善は一様でなく、予後は種々の予後因子に基づいて大きく異なる。細胞遺伝学的異常、特に17番染色体p13領域の欠失〔del(17)〕、4番染色体と14番染色体の転座〔t(4;14)〕、14番染色体と16番染色体の転座〔t(14;16)〕は、予後マーカーとして重要であることが示されている。予後不良因子のある患者を含むさまざまな患者集団に対して広範な活性を示し、忍容性も良好な薬剤が利用可能となれば、長期の病勢コントロールに使用でき、また治癒を困難にする不均一性とは無関係に薬剤を使用することができると期待できる。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

イキサゾミブクエン酸エステルの規格及び試験方法は製法及び製法が原薬の特性に及ぼす影響、毒性試験評価、臨床試験評価、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は新有効成分含有医薬品の「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に基づき実施した。

申請用安定性試験では、長期保存条件で 24 ヵ月、及び加速条件で 6 ヵ月までの安定性結果を得ている。また臨床用安定性試験では、長期保存条件で 36 ヵ月、加速条件で 6 ヵ月までの安定性結果を得ており、いずれの条件あるいは試験項目においても明確な変化はなく安定であった。光安定性試験においても、120 万 lx･hr まで明確な変化はなく安定であった。よって、本品を[redacted]ブリスター包装し、室温で保存した場合の有効期間は 3 年間とする。

なお、申請用長期保存試験は[redacted]ヵ月まで試験継続中であり、36 ヵ月間の安定性試験結果をもって 3 年間の有効期間の妥当性を確認する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

イキサゾミブは、20S プロテアソームの β5 サブユニットに対する強力、可逆的かつ選択的な阻害薬である。

in vitro では、骨髄微小環境を反映する細胞に作用し、抗血管新生作用及び破骨細胞形成及び破骨細胞による骨吸収阻害作用が示された。また、イキサゾミブとレナリドミドとの間の相乗効果が 2 種の骨髄腫細胞で検出され、2 種の骨髄腫細胞で併用の相加効果がみられた。

in vivo では、ヒト MM.1S 多発性骨髄腫移植マウスモデルにおいて、イキサゾミブを経口投与及び静脈内投与したところ、その両方でイキサゾミブは薬力学的活性及び抗腫瘍活性を示した。デノボ PCM マウスモデルでは、イキサゾミブ及びボルテゾミブ投与により、全生存期間の延長、脾腫の縮小、IgG2a レベルの低下がみられた。PCM 播種マウスモデル及び脛骨内接種 PCM マウスモデルでは、イキサゾミブ及びボルテゾミブの両方において腫瘍量が減少したが、イキサゾミブだけが PCM 播種マウスモデルにおいて溶骨性病変（頭蓋縫合の離開）を顕著に減少させた。

イキサゾミブに関する全般的な安全性薬理試験データから、患者に循環器系、呼吸器系又は中枢神経系に関連する安全上の影響が発生する可能性は低いものの、末梢神経系に対する影響が発生する可能性があることが示された。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

イキサゾミブクエン酸エステルを血漿に添加すると、速やかにイキサゾミブに加水分解されることが in vitro 試験で示された。

イキサゾミブのラット及びイヌにおける経口 F はそれぞれ 41.1%及び 72.2%であった。Caco-2 細胞を用いた検討から、イキサゾミブは P-gp の基質であることが示唆された。また、イキサゾミブは中程度の膜透過性を有した。イキサゾミブ又はイキサゾミブクエン酸エステルを反復投与したときの薬物動態は概ね線形であり、反復投与によりやや増加する傾向が認められた。イキサゾミブ及びその由来成分はラット組織中に広範に分布した。マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中での蛋白結合率は 81.9～94.4%と中程度から高値を示し、ヒト血漿中ではおもに HSA に結合することが明らかとなった。またマウス、ラット、イヌ及びヒト血液中での血球移行率は高く、高濃度では移行率の減少が認められた。

イキサゾミブクエン酸エステルをラット及びイヌに経口投与したときの血漿中の主成分はイキサゾミブであった。また投与されたイキサゾミブクエン酸エステルの一部はイキサゾミブとして排泄されるものの、大部分はイキサゾミブからさらに代謝された後に排泄されると考えられた。

イキサゾミブのヒト生体試料を用いた in vitro 試験では、臨床血漿中濃度付近（0.1 μmol/L）において、CYP 以外の蛋白が関与する消失が認められ、主にこれらがイキサゾミブの代謝に関与していると考えられた。7 種の CYP 発現ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験で、イキサゾミブ（10 μmol/L）の代謝には主に CYP3A4 や CYP1A2 が関与していると考えられた。

イキサゾミブは CYP1A2、2B6、3A4/5 活性をいずれも誘導せず、また CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4/5 のいずれに対しても、時間依存的にも可逆的にも活性を阻害しなかった。

[^{14}C]イキサゾミブクエン酸エステルを経口投与したときの主排泄経路はラットにおいては糞であり、イヌでは尿中及び糞中に同程度排泄された。

ヒト肝細胞を用いた検討から、イキサゾミブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示唆された。Caco-2 細胞及びトランスポーター発現細胞を用いて検討したところ、イキサゾミブは、100 μmol/L まで P-gp 及び BCRP の輸送活性を、10 μmol/L まで OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性をほとんど阻害しなかった。

1.5.3.2.3 毒性試験

複数の動物種（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）を用いて GLP 準拠及び非準拠での一連の毒性試験を実施した。

死亡を含む DLT は、胃腸毒性（体重減少、下痢及び／又は嘔吐などの臨床徴候、並びに、炎症、粘膜／上皮過形成、好中球浸潤、単細胞壊死、潰瘍及び／又は腸障害の病理組織学的検査所見）及びリンパ球毒性（細胞減少、単細胞壊死）によるものであった。MTD は、単回投与と反復投与との間、及びラットとイヌとの間で概ね類似していたが（体表面積ベース）、AUC ベースではイヌの方が高い耐性を示す傾向があった。

ラット及びイヌにおける主な標的器官は胃腸及びリンパ組織であり、イヌでは神経組織も重要な標的であった。一般状態観察及び病理組織学的検査で検出される胃腸への影響は、ラットとイヌとの間で類似していた。両方の動物種における胃腸に関連する他の所見は、腸の

炎症、並びに、白血球、好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球及び／又はフィブリノゲンのいずれか一つ以上の増加であった。ラット及びイヌの両方の動物種における、耐用量でのリンパ系への影響は、耐用量以上で観察された影響と類似しており、発現率及び重症度において概ね用量依存性が認められた。

神経細胞変性は、主にイヌにみられ、経口投与量 ≥0.10 mg/kg（1、4、8 及び 11 日目に投与する 21 日/サイクル）では、交感神経節、後根神経節、末梢の自律神経（唾液腺）、及び末端器官神経節の軽微から軽度の神経細胞変性、並びに、脊髄後索の上行路及び末梢神経における軽微で二次的な軸索／神経線維の変性がみられた。まれに、病理組織学的所見は、運動失調、開脚歩行、及び反射反応の減少という臨床徴候と相関していた。臨床と同じ投与スケジュール（28 日/サイクルの 1、8 及び 15 日目投与）とした 9 ヵ月間試験（10 サイクル）では、神経について同様の病理組織学的所見が、主に 0.2 mg/kg（AUC_{24} = 1870 ng·hr/mL）で観察された。神経行動学的機能評価では、神経機能の変化は検出されなかった。

胃腸、リンパ球及び神経細胞についての大部分の所見は、後根神経節及び脊髄における所見を除き、休薬期間後に回復又は回復傾向が認められた。休薬後には末梢神経節に持続的な神経細胞変性が存在せず、神経線維及び軸索に二次的な退行性変化しか存在しなかったことは、休薬後は持続的な毒性がないことを示している。

さらに、イキサゾミブは遺伝毒性リスクを持つとは考えられず、胚・胎児発生に及ぼす影響は母体に毒性をもたらす投与量の場合にのみ観察された。

1.5.3.3 臨床試験

本剤は Millennimum 社により海外において開発が開始され、臨床試験は 2009 年から実施している。一方、国内の臨床試験は海外での臨床試験の結果に基づき、武田バイオ開発センター株式会社（現、武田薬品工業株式会社）が、2012 年に国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）を開始した。海外における最初の 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）は本剤の注射剤を用いて、それ以外の全ての臨床試験は本剤の経口製剤を用いて実施している。

C16003、C16004 及び C16007 試験では、単独投与における薬物動態、16005、C16008 および C16013 試験では本剤と LenDex 併用における薬物動態の検討が行われた。日本人における単独投与および LenDex 併用投与における薬物動態の検討は TB-MC010034 試験で行われた。その他臨床薬理試験として、薬物相互作用の可能性、並びに本剤の PK に対する高脂肪食の影響について検討（C16009 試験）、本剤の吸収、分布、代謝及び排泄について検討（C16016 試験）、本剤の PK に対する腎機能障害（C16015 試験）及び肝機能障害（C16018 試験）の影響について検討が行われた。

本剤は Millennimum 社により海外において開発が開始され、臨床試験は 2009 年から実施している。一方、国内の臨床試験は海外での臨床試験の結果に基づき、武田バイオ開発センター株式会社（現、武田薬品工業株式会社）が、2012 年に国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）を開始した。海外における最初の 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）は本剤の注射剤を用いて、それ以外の全ての臨床試験は本剤の経口製剤を用いて実施している。

C16003、C16004 及び C16007 試験では、単独投与における薬物動態、16005、C16008 および C16013 試験では本剤と LenDex 併用における薬物動態の検討が行われた。日本人における単独投与および LenDex 併用投与における薬物動態の検討は TB-MC010034 試験で行われた。

その他臨床薬理試験として、薬物相互作用の可能性、並びに本剤の PK に対する高脂肪食の影響について検討（C16009 試験）、本剤の吸収、分布、代謝及び排泄について検討（C16016 試験）、本剤の PK に対する腎機能障害（C16015 試験）及び肝機能障害（C16018 試験）の影響について検討が行われた。

本剤の有効性は、少なくとも 1 ラインの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とし国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（C16010 試験）で検討した。また、C16010 で認められた有効性及び安全性データに基づき、曝露量-反応解析を行っている。本剤の安全性は C16010 試験および本剤を経口投与された 990 例のデータを中心に評価を行った。なお、本申請の臨床データパッケージには含まれないが、日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、C16010 試験と同一の用法・用量において、本剤と LenDex を併用した場合の有効性及び安全性を評価することを目的としたオープン単群試験（C16028 試験）を計画中である（20[redacted]年[redacted]月開始～20[redacted]年[redacted]月終了予定）。

主な試験の概略を以下に示す。

1.5.3.3.1 国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）

日本人 RRMM 患者を対象とした TB-MC010034 試験では、本剤 4 mg を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で経口投与した。本剤を単独投与するコホートと、レナリドミド 25 mg（1～21 日目、1 日 1 回）及びデキサメタゾン 40 mg（1、8、15 及び 22 日目）と併用するコホートの 2 つのコホートを設定した。

TB-MC010034 試験では、本剤 4 mg の単独投与及び LenDex と併用して本剤 4 mg の週 1 回投与時に忍容性が確認された。

本試験に登録された 14 例のうち 13 例（単独投与:7 例、併用投与:6 例）を response evaluable analysis set とし、13 例のうち、PR が 1 例（併用投与）に認められ、安定（SD）が 7 例（単独投与：4 例、併用投与：3 例）に認められた。PD は 2 例（各 1 例）に認められた。他の 3 例（単独投与：2 例、併用投与：1 例）は評価不能であった。PR が認められた 1 例（併用投与）はサイクル 12 の投与を継続中であり、M 蛋白が最大 100%低下した。

1.5.3.3.2 国際共同第 3 相試験（C16010 試験）

C16010 試験は、少なくとも 1 ラインの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として本剤のレナリドミド及びデキサメタゾン（LenDex）LenDex との併用における安全性及び有効性をプラセボと LenDex との併用と比較して評価する、国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験である。28 日サイクルの 1、8、15 日目に本剤 4 mg 又はプラセボカプセルを、1～21 日目にレナリドミド 25 mg、1、8、15、22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した。

本剤は LenDex との併用投与により、RRMM 患者に臨床的ベネフィットをもたらした。本剤群ではプラセボ群と比較して主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値を 14.7 ヵ月から 20.6 ヵ月に約 6 ヵ月延長した（p＝0.012、ハザード比：0.742）。この併用レジメンにより、臨床的に意味があり統計学的にも有意な無増悪生存期間の延長がもたらされ、無増悪期間、全奏効率と完全奏効率、及び奏効期間に一貫した改善も認められた。治療効果は様々な部分集団間で一貫しており、高リスクの細胞遺伝学的異常やその他の予後不良因子を有す

る患者で特に明確で、本剤＋LenDex レジメンは、プラセボ＋LenDex レジメンと比較して多発性骨髄腫患者の転帰を改善しただけでなく、del(17)やその他の高リスクの細胞遺伝学的以上が予後に及ぼす負の影響も克服したと考えられる。本剤と LenDex の併用は忍容性が良好であり、LenDex に本剤を追加しても新たな臨床的に重大な毒性は認められなかった。本剤投与に伴い胃腸障害、血小板減少症、発疹及び末梢性ニューロパチーの頻度が増加したが、臨床的に管理可能であった。

1.5.3.3.3 国内第 2 相試験（C16028 試験）

C16028 試験は、1～3 ラインの前治療歴を有する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て、本剤と LenDex を併用した場合の有効性及び安全性を評価する多施設共同オープン単群第2相試験である。28 日間を 1 サイクルとした 1、8 及び 15 日目に本剤（4.0 mg）を、1～21 日目にレナリドミド（25 mg）を、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン（40 mg）を投与する。病勢進行（PD）又は忍容不能な毒性の発現まで投与を継続する（ただし、投与期間は最終の被験者の登録から最長 24 ヵ月後までとする）。

本試験の主目的は、最良部分奏効（VGPR）以上〔完全奏効（CR）＋VGPR〕の奏効率の評価である。

1.5.3.3.4 申請効能以外で現在開発中の試験の概略

C16010 試験以外に、4 つの第 3 相国際共同試験を現在実施中である。HDT-ASCT による治療を受けていない初発の多発性骨髄腫（NDMM）患者に対する初回治療として本剤＋LenDex 併用療法を検討する C16014 試験、HDT-ASCT 施行後の NDMM 患者を対象として本剤の単独維持療法を検討する C16019 試験、HDT-ASCT による治療を受けていない患者に対する導入療法施行後の本剤の単独維持療法を検討する C16021 試験、及び再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者に対する本剤＋デキサメタゾン併用療法を検討する C16011 試験の 4 試験である。日本は C16014 試験、C16019 試験及び C16021 試験に参加している。

多発性骨髄腫に対する本剤と様々な薬剤の併用療法、及び新たな適応症（[redacted]）に対する本剤による治療について、更なる検討を進めている。

表 1.5.3-1　開発の経緯

区分	試験項目		国内	海外
品質	製造	原薬		
		製剤		
	管理 （又は規格及び試験方法）	原薬		
		製剤		
	安定性試験 （現在実施中）	原薬		
		製剤		
薬理	効力を裏付ける試験			○
	安全性薬理試験		○	
動態	吸収		○	
	分布		○	○
	代謝		○	○
	排泄		○	○
	薬物相互作用		○	
毒性	反復投与毒性試験			○
	遺伝毒性試験	in vitro		○
		in vivo	○	○
	生殖発生毒性試験	胚・胎児発生	○	○

[redacted]

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

区分	実施地域	相	試験			[redacted]
			試験番号	対象	内容	
臨床	国内	1	TB-MC010034	RRMM	薬物動態（日本）	
	国際共同	3	C16010	RRMM	有効性（PFS）、安全性	
	アジア	1	C16013	RRMM	薬物動態（アジア）	
		1	C16003	RRMM	用量設定（週 2 回、経口、単剤）	
		1	C16004	RRMM	用量設定（週 1 回、経口、単剤）	
		1/2	C16005	NDMM	用量設定（週 1 回、経口、LenDex 併用） 有効性（奏効率）	
		1	C16009	固形がん リンパ腫	薬物相互作用、相対的バイオアベイラビリティー、食事の影響	
		1/1b	C16015	RRMM	薬物動態（腎障害）	
		1/2	C16016	固形がん リンパ腫	薬物動態、ADME	
		1	C16018	固形がん 血液腫瘍	薬物動態（肝障害）	

*総括報告書作成時のデータカットオフ日

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表1.5.4-1に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。

1.5.5 治験相談等の経緯

（1）医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）[redacted]について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と面談い（面談の区分：医薬品[redacted]相談、[redacted]（1.13.2参照）、本面談時の助言を踏まえて[redacted]した。

（2）希少疾病用医薬品の指定

2016年2月25日、本剤について厚生労働省からRRMM患者を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品の指定〔（28薬）第375号〕を受けた。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤＋LenDex併用の有効性及び安全性をプラセボ＋LenDex併用と比較する国際共同第3相プラセボ対照二重盲検比較試験であるC16010試験の結果から、本剤はLenDexの併用投与により、RRMM患者に臨床的ベネフィットをもたらすことが確認された。PFS、無増悪期間及び抗腫瘍効果の改善は、予後不良及び予後良好因子の有無、様々なクラスの抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、また患者背景の相違に関係なく、一貫して認められた。この臨床的ベネフィットは、予後不良因子を有する部分集団（強力な前治療歴を有する患者、前治療に不応性であった患者、より進行した病期の患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者など）で特に明確に認められた。

本剤とLenDexの併用は忍容性が良好であり、LenDexに本剤を追加しても新たな臨床的に重大な毒性は認められなかった。

プロテアソーム阻害剤は、これまで点滴あるいは注射のための通院が必要であり、高齢者に多い多発性骨髄腫の患者や家族には特に負担が大きい。このように多発性骨髄腫の治療において、経口投与が可能で、有効性と安全性がともに高い新薬に対する医療上の必要性は高い。

1.5.7 参考文献

[1] 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター．がん情報サービス．http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html．2015 年 7 月 29 日閲覧（添付なし）

[2] Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(1):42-54.

[3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Multiple Myeloma. Version 4.2015. National Comprehensive Cancer Network. 2015.（添付なし）

[4] Blade J, Rosinol L, Fernandez de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. Blood. 2015;125(10):1532-1540.

[5] Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2015;125(20):3085-99.

[6] Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2011;118(17):4519-29.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　外国での承認申請状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での使用状況

ニンラーロカプセルは少なくとも 1 つの前治療を受けた多発性骨髄腫患者を対象に米国、欧州を含む世界 6 つの国と地域で承認されている（2016 年 11 月末現在）。

米国／欧州等におけるニンラーロカプセルの承認状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州の labeling（及び企業中核シート）を次頁以降に添付した。

表 1.6-1　外国での承認状況

国名/地域	承認年月日	承認申請年月日	販売名
米国	2015.11.20	2015.7.10	NINLARO®
オーストラリア	2016.11.15	2015.9.28	NINLARO®
欧州[a]	2016.11.21	2015.7.30	NINLARO®
カナダ	2016.8.4	2015.12.11	NINLARO™
イスラエル	2016.8.14	2015.9.7	NINLARO®
ベネズエラ	2016.6.15（2.3mg） 2016.5.12（3mg） 2016.6.13（4mg）	2016.3.30	NINLARO™

[a]オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、イギリス

（2）米国/欧州における効能・効果、用法・用量

国名/地域	米国	欧州
効能・効果	本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、少なくとも 1 つの前治療を受けた多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。	本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、少なくとも 1 つの前治療を受けた成人の多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。
用法・用量	本剤の推奨開始用量は、4 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に経口投与する。 レナリドミドの推奨開始用量は、25 mg の連日投与であり、28 日サイクルの 1～21 日目に投与する。 デキサメタゾンの推奨開始用量は、40 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に投与する。	本剤の推奨開始用量は、4 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に経口投与する。 レナリドミドの推奨開始用量は、25 mg の連日投与であり、28 日サイクルの 1～21 日目に投与する。 デキサメタゾンの推奨開始用量は、40 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に投与する。

以上

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use NINLARO safely and effectively. See full prescribing information for NINLARO.

NINLARO® (ixazomib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.1)	11/2016
Warnings and Precautions (5.7)	11/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

NINLARO is a proteasome inhibitor indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended starting dose of 4 mg taken orally on Days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle. (2.1)
- Dose should be taken at least one hour before or at least two hours after food. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 4 mg, 3 mg, and 2.3 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Thrombocytopenia: Monitor platelet counts at least monthly during treatment and adjust dosing, as needed. (2.2, 5.1)
- Gastrointestinal Toxicities: Adjust dosing for severe diarrhea, constipation, nausea, and vomiting, as needed. (2.2, 5.2)
- Peripheral Neuropathy: Monitor patients for symptoms of peripheral neuropathy and adjust dosing, as needed. (2.2, 5.3)
- Peripheral Edema: Monitor for fluid retention. Investigate for underlying causes, when appropriate. Adjust dosing, as needed. (2.2, 5.4)
- Cutaneous Reactions: Monitor patients for rash and adjust dosing, as needed. (2.2, 5.5)
- Hepatotoxicity: Monitor hepatic enzymes during treatment. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: NINLARO can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.7, 8.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥ 20%) are diarrhea, constipation, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, nausea, peripheral edema, vomiting, and back pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals America, Inc. at 1-844-617-6468 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Strong CYP3A inducers: Avoid concomitant use with NINLARO. (7.1, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Hepatic Impairment: Reduce the NINLARO starting dose to 3 mg in patients with moderate or severe hepatic impairment. (2.3, 8.6)
- Renal Impairment: Reduce the NINLARO starting dose to 3 mg in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring dialysis. (2.4, 8.7)
- Lactation: Discontinue nursing. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing and Administration Guidelines
2.2 Dose Modification Guidelines
2.3 Dosage in Patients with Hepatic Impairment
2.4 Dosage in Patients with Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thrombocytopenia
5.2 Gastrointestinal Toxicities
5.3 Peripheral Neuropathy
5.4 Peripheral Edema
5.5 Cutaneous Reactions
5.6 Hepatotoxicity
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Strong CYP3A Inducers
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
16.3 Handling and Disposal
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

NINLARO is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing and Administration Guidelines

NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone

The recommended starting dose of NINLARO is 4 mg administered orally once a week on Days 1, 8, and 15 of a 28-day treatment cycle.

The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg administered daily on Days 1 through 21 of a 28-day treatment cycle.

The recommended starting dose of dexamethasone is 40 mg administered on Days 1, 8, 15, and 22 of a 28-day treatment cycle.

Table 1: Dosing Schedule for NINLARO taken with Lenalidomide and Dexamethasone

✔ Take medicine

28-Day Cycle (a 4-week cycle)								
	Week 1		**Week 2**		**Week 3**		**Week 4**	
	Day 1	Days 2-7	Day 8	Days 9-14	Day 15	Days 16-21	Day 22	Days 23-28
NINLARO	✔		✔		✔			
Lenalidomide	✔	✔ Daily	✔	✔ Daily	✔	✔ Daily		
Dexamethasone	✔		✔		✔		✔	

For additional information regarding lenalidomide and dexamethasone, refer to their prescribing information.

NINLARO should be taken once a week on the same day and at approximately the same time for the first three weeks of a four week cycle. NINLARO should be taken at least one hour before or at least two hours after food [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. The whole capsule should be swallowed with water. The capsule should not be crushed, chewed or opened [*see How Supplied/Storage and Handling (16.3)*].

If a NINLARO dose is delayed or missed, the dose should be taken only if the next scheduled dose is $\geq$ 72 hours away. A missed dose should not be taken within 72 hours of the next scheduled dose. A double dose should not be taken to make up for the missed dose.

If vomiting occurs after taking a dose, the patient should not repeat the dose. The patient should resume dosing at the time of the next scheduled dose.

Prior to initiating a new cycle of therapy:

- Absolute neutrophil count should be at least 1,000/mm^3
- Platelet count should be at least 75,000/mm^3
- Non-hematologic toxicities should, at the physician's discretion, generally be recovered to patient's baseline condition or Grade 1 or lower

Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Concomitant Medications

Consider antiviral prophylaxis in patients being treated with NINLARO to decrease the risk of herpes zoster reactivation [*see Adverse Reactions (6.1)*].

2.2 Dose Modification Guidelines

The NINLARO dose reduction steps are presented in Table 2 and the dose modification guidelines are provided in Table 3.

Table 2: NINLARO Dose Reductions due to Adverse Reactions

Recommended starting dose*	First reduction to	Second reduction to	Discontinue
4 mg	3 mg	2.3 mg	

*Recommended starting dose of 3 mg in patients with moderate or severe hepatic impairment, severe renal impairment or end-stage renal disease requiring dialysis [*see Dosage and Administration (2.3, 2.4)*].

An alternating dose modification approach is recommended for NINLARO and lenalidomide for thrombocytopenia, neutropenia, and rash as described in Table 3. Refer to the lenalidomide prescribing information if dose reduction is needed for lenalidomide.

Table 3: Dose Modifications Guidelines for NINLARO in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone

Hematological Toxicities	**Recommended Actions**
Thrombocytopenia (Platelet Count)	
Platelet count less than 30,000/mm^3	• Withhold NINLARO and lenalidomide until platelet count is at least 30,000/mm^3. • Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its prescribing information and resume NINLARO at its most recent dose. • If platelet count falls to less than 30,000/mm^3 again, withhold NINLARO and lenalidomide until platelet count is at least 30,000/mm^3. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose.*

Table 3: Dose Modifications Guidelines for NINLARO in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone

Neutropenia (Absolute Neutrophil Count)	
Absolute neutrophil count less than 500/mm^3	• Withhold NINLARO and lenalidomide until absolute neutrophil count is at least 500/mm^3. Consider adding G-CSF as per clinical guidelines. • Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its prescribing information and resume NINLARO at its most recent dose. • If absolute neutrophil count falls to less than 500/mm^3 again, withhold NINLARO and lenalidomide until absolute neutrophil count is at least 500/mm^3. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose.*
Non-Hematological Toxicities	**Recommended Actions**
Rash	
Grade† 2 or 3	• Withhold lenalidomide until rash recovers to Grade 1 or lower. • Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its prescribing information. • If Grade 2 or 3 rash occurs again, withhold NINLARO and lenalidomide until rash recovers to Grade 1 or lower. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose.*
Grade 4	Discontinue treatment regimen.
Peripheral Neuropathy	
Grade 1 Peripheral Neuropathy with Pain or Grade 2 Peripheral Neuropathy	• Withhold NINLARO until peripheral neuropathy recovers to Grade 1 or lower without pain or patient's baseline. • Following recovery, resume NINLARO at its most recent dose.
Grade 2 Peripheral Neuropathy with Pain or Grade 3 Peripheral Neuropathy	• Withhold NINLARO. Toxicities should, at the physician's discretion, generally recover to patient's baseline condition or Grade 1 or lower prior to resuming NINLARO. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose.
Grade 4 Peripheral Neuropathy	Discontinue treatment regimen.
Other Non-Hematological Toxicities	
Other Grade 3 or 4 Non-Hematological Toxicities	• Withhold NINLARO. Toxicities should, at the physician's discretion, generally recover to patient's baseline condition or Grade 1 or lower prior to resuming NINLARO. • If attributable to NINLARO, resume NINLARO at the next lower dose following recovery.

*For additional occurrences, alternate dose modification of lenalidomide and NINLARO

†Grading based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) Version 4.03

2.3 Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Reduce the starting dose of NINLARO to 3 mg in patients with moderate (total bilirubin greater than 1.5-3 x ULN) or severe (total bilirubin greater than 3 x ULN) hepatic impairment [*see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Dosage in Patients with Renal Impairment

Reduce the starting dose of NINLARO to 3 mg in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min) or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis. NINLARO is not dialyzable and therefore can be administered without regard to the timing of dialysis [*see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Refer to the lenalidomide prescribing information for dosing recommendations in patients with renal impairment.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

NINLARO is available in the following capsule strengths:

- 4 mg: Light orange gelatin capsule imprinted with "Takeda" on the cap and "4 mg" on the body in black ink. NINLARO 4 mg capsules contain 4 mg of ixazomib equivalent to 5.7 mg of ixazomib citrate.
- 3 mg: Light grey gelatin capsule imprinted with "Takeda" on the cap and "3 mg" on the body in black ink. NINLARO 3 mg capsules contain 3 mg of ixazomib equivalent to 4.3 mg of ixazomib citrate.
- 2.3 mg: Light pink gelatin capsule imprinted with "Takeda" on the cap and "2.3 mg" on the body in black ink. NINLARO 2.3 mg capsules contain 2.3 mg of ixazomib equivalent to 3.3 mg of ixazomib citrate.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombocytopenia

Thrombocytopenia has been reported with NINLARO with platelet nadirs typically occurring between Days 14-21 of each 28-day cycle and recovery to baseline by the start of the next cycle. Three percent of patients in the NINLARO regimen and 1% of patients in the placebo regimen had a platelet count $\leq 10{,}000/mm^3$ during treatment. Less than 1% of patients in both regimens had a platelet count $\leq 5000/mm^3$ during treatment. Discontinuations due to thrombocytopenia were similar in both regimens (< 1% of patients in the NINLARO regimen and 2% of patients in the placebo regimen discontinued one or more of the three drugs).The rate of platelet transfusions was 6% in the NINLARO regimen and 5% in the placebo regimen.

Monitor platelet counts at least monthly during treatment with NINLARO. Consider more frequent monitoring during the first three cycles. Manage thrombocytopenia with dose modifications [*see Dosage and Administration (2.2)*] and platelet transfusions as per standard medical guidelines.

5.2 Gastrointestinal Toxicities

Diarrhea, constipation, nausea, and vomiting, have been reported with NINLARO, occasionally requiring use of antidiarrheal and antiemetic medications, and supportive care. Diarrhea was reported in 42% of patients in the NINLARO regimen and 36% in the placebo regimen, constipation in 34% and 25%, respectively, nausea in 26% and 21%, respectively, and vomiting in 22% and 11%, respectively. Diarrhea resulted in discontinuation of one or more of the three drugs in 1% of patients in the NINLARO regimen and < 1% of patients in the placebo regimen. Adjust dosing for Grade 3 or 4 symptoms [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.3 Peripheral Neuropathy

The majority of peripheral neuropathy adverse reactions were Grade 1 (18% in the NINLARO regimen and 14% in the placebo regimen) and Grade 2 (8% in the NINLARO regimen and 5% in the placebo regimen). Grade 3 adverse reactions of peripheral neuropathy were reported at 2% in both regimens; there were no Grade 4 or serious adverse reactions.

The most commonly reported reaction was peripheral sensory neuropathy (19% and 14% in the NINLARO and placebo regimen, respectively). Peripheral motor neuropathy was not commonly reported in either regimen (< 1%). Peripheral neuropathy resulted in discontinuation of one or more of the three drugs in 1% of patients in both regimens. Patients should be monitored for symptoms of neuropathy. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require dose modification [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.4 Peripheral Edema

Peripheral edema was reported in 25% and 18% of patients in the NINLARO and placebo regimens, respectively. The majority of peripheral edema adverse reactions were Grade 1 (16% in the NINLARO regimen and 13% in the placebo regimen) and Grade 2 (7% in the NINLARO regimen and 4% in the placebo regimen).

Grade 3 peripheral edema was reported in 2% and 1% of patients in the NINLARO and placebo regimens, respectively. There was no Grade 4 peripheral edema reported. There were no discontinuations reported due to peripheral edema. Evaluate for underlying causes and provide supportive care, as necessary. Adjust dosing of dexamethasone per its prescribing information or NINLARO for Grade 3 or 4 symptoms [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.5 Cutaneous Reactions

Rash was reported in 19% of patients in the NINLARO regimen and 11% of patients in the placebo regimen. The majority of the rash adverse reactions were Grade 1 (10% in the NINLARO regimen and 7% in the placebo regimen) or Grade 2 (6% in the NINLARO regimen and 3% in the placebo regimen). Grade 3 rash was reported in 3% of patients in the NINLARO regimen and 1% of patients in the placebo regimen. There were no Grade 4 or serious adverse reactions of rash reported. The most common type of rash reported in both regimens included maculo-papular and macular rash. Rash resulted in discontinuation of one or more of the three drugs in < 1% of patients in both regimens. Manage rash with supportive care or with dose modification if Grade 2 or higher [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.6 Hepatotoxicity

Drug-induced liver injury, hepatocellular injury, hepatic steatosis, hepatitis cholestatic and hepatotoxicity have each been reported in < 1% of patients treated with NINLARO. Events of liver impairment have been reported (6% in the NINLARO regimen and 5% in the placebo regimen). Monitor hepatic enzymes regularly and adjust dosing for Grade 3 or 4 symptoms [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

NINLARO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on the mechanism of action and findings in animals. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using NINLARO. Ixazomib caused embryo-fetal toxicity in pregnant rats and rabbits at doses resulting in exposures that were slightly higher than those observed in patients receiving the recommended dose.

Females of reproductive potential should be advised to avoid becoming pregnant while being treated with NINLARO. If NINLARO is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking NINLARO, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Advise females of reproductive potential that they must use effective contraception during treatment with NINLARO and for 90 days following the final dose. Women using hormonal contraceptives should also use a barrier method of contraception [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in detail in other sections of the prescribing information:

- Thrombocytopenia [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Gastrointestinal Toxicities [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Peripheral Neuropathy [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Peripheral Edema [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Cutaneous Reactions [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety population from the randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study included 720 patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, who received NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone (NINLARO regimen; N=360) or placebo in combination with lenalidomide and dexamethasone (placebo regimen; N=360).

The most frequently reported adverse reactions (≥ 20%) in the NINLARO regimen and greater than the placebo regimen were diarrhea, constipation, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, nausea, peripheral edema, vomiting, and back pain. Serious adverse reactions reported in ≥ 2% of patients included thrombocytopenia (2%) and diarrhea (2%). For each adverse reaction, one or more of the three drugs was discontinued in ≤ 1% of patients in the NINLARO regimen.

Table 4 summarizes the adverse reactions occurring in at least 5% of patients with at least a 5% difference between the NINLARO regimen and the placebo regimen.

Table 4: Non-Hematologic Adverse Reactions Occurring in ≥ 5% of Patients with a ≥ 5% Difference Between the NINLARO Regimen and the Placebo Regimen (All Grades, Grade 3 and Grade 4)

	NINLARO + Lenalidomide and Dexamethasone N=360			**Placebo + Lenalidomide and Dexamethasone N=360**		
System Organ Class / Preferred Term	**N (%)**			**N (%)**		
	All	**Grade 3**	**Grade 4**	**All**	**Grade 3**	**Grade 4**
Infections and infestations						
Upper respiratory tract infection	69 (19)	1 (< 1)	0	52 (14)	2 (< 1)	0
Nervous system disorders						
Peripheral neuropathies*	100 (28)	7 (2)	0	77 (21)	7 (2)	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	151 (42)	22 (6)	0	130 (36)	8 (2)	0
Constipation	122 (34)	1 (< 1)	0	90 (25)	1 (< 1)	0
Nausea	92 (26)	6 (2)	0	74 (21)	0	0
Vomiting	79 (22)	4 (1)	0	38 (11)	2 (< 1)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Rash*	68 (19)	9 (3)	0	38 (11)	5 (1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain	74 (21)	2 (< 1)	0	57 (16)	9 (3)	0
General disorders and administration site conditions						
Edema peripheral	91 (25)	8 (2)	0	66 (18)	4 (1)	0

Note: Adverse reactions included as preferred terms are based on MedDRA version 16.0.
*Represents a pooling of preferred terms

Table 5 represents pooled information from adverse event and laboratory data.

Table 5: Thrombocytopenia and Neutropenia

	NINLARO + Lenalidomide and Dexamethasone N=360		Placebo + Lenalidomide and Dexamethasone N=360	
	N (%)		N (%)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Thrombocytopenia	281 (78)	93 (26)	196 (54)	39 (11)
Neutropenia	240 (67)	93 (26)	239 (66)	107 (30)

Herpes Zoster

Herpes zoster was reported in 4% of patients in the NINLARO regimen and 2% of patients in the placebo regimen. Antiviral prophylaxis was allowed at the physician's discretion. Patients treated in the NINLARO regimen who received antiviral prophylaxis had a lower incidence (< 1%) of herpes zoster infection compared to patients who did not receive prophylaxis (6%).

Eye Disorders

Eye disorders were reported with many different preferred terms but in aggregate, the frequency was 26% in patients in the NINLARO regimen and 16% of patients in the placebo regimen. The most common adverse reactions were blurred vision (6% in the NINLARO regimen and 3% in the placebo regimen), dry eye (5% in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen), and conjunctivitis (6% in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen). Grade 3 adverse reactions were reported in 2% of patients in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen.

Adverse Reactions Reported Outside of the Randomized Controlled Trial

The following serious adverse reactions have each been reported at a frequency of < 1%: acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome), Stevens-Johnson syndrome, transverse myelitis, posterior reversible encephalopathy syndrome, tumor lysis syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A Inducers

Avoid concomitant administration of NINLARO with strong CYP3A inducers (such as rifampin, phenytoin, carbamazepine, and St. John's Wort) [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and data from animal reproduction studies, NINLARO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no human data available regarding the potential effect of NINLARO on pregnancy or development of the

embryo or fetus. Ixazomib caused embryo-fetal toxicity in pregnant rats and rabbits at doses resulting in exposures that were slightly higher then those observed in patients receiving the recommended dose *[see Data].* Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid becoming pregnant while being treated with NINLARO.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits there were increases in fetal skeletal variations/abnormalities (fused caudal vertebrae, number of lumbar vertebrae, and full supernumerary ribs) at doses that were also maternally toxic ($\geq$ 0.3 mg/kg). Exposures in the rabbit at 0.3 mg/kg were 1.9 times the clinical time averaged exposures at the recommended dose of 4 mg. In a rat dose range-finding embryo-fetal development study, at doses that were maternally toxic, there were decreases in fetal weights, a trend towards decreased fetal viability, and increased post-implantation losses at 0.6 mg/kg. Exposures in rats at the dose of 0.6 mg/kg was 2.5 times the clinical time averaged exposures at the recommended dose of 4 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of NINLARO or its metabolites in human milk, the effects of the drug on the breast fed infant, or the effects of the drug on milk production. Because the potential for serious adverse reactions from NINLARO in breastfed infants is unknown, advise nursing women not to breastfeed during treatment with NINLARO and for 90 days after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Male and female patients of childbearing potential must use effective contraceptive measures during and for 90 days following treatment. Dexamethasone is known to be a weak to moderate inducer of CYP3A4 as well as other enzymes and transporters. Because NINLARO is administered with dexamethasone, the risk for reduced efficacy of contraceptives needs to be considered. Advise women using hormonal contraceptives to also use a barrier method of contraception.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of NINLARO, 55% were 65 and over, while 17% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

In patients with moderate or severe hepatic impairment, the mean AUC increased by 20% when compared to patients with normal hepatic function. Reduce the starting dose of NINLARO in patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

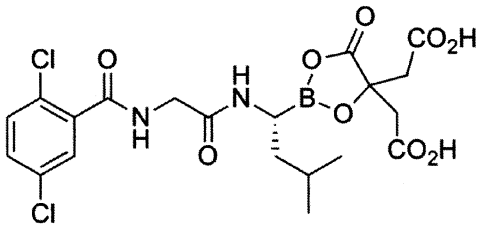
In patients with severe renal impairment or ESRD requiring dialysis, the mean AUC increased by 39% when compared to patients with normal renal function. Reduce the starting dose of NINLARO in patients with severe renal impairment or ESRD requiring dialysis. NINLARO is not dialyzable and therefore can be administered without regard to the timing of dialysis [*see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for NINLARO overdose. In the event of an overdose, monitor the patient for adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1)*] and provide appropriate supportive care.

11 DESCRIPTION

NINLARO (ixazomib) is an antineoplastic agent. Ixazomib citrate, a prodrug, rapidly hydrolyzes under physiological conditions to its biologically active form, ixazomib. The chemical name of ixazomib citrate is 1,3,2-dioxaborolane-4,4-diacetic acid, 2-[(1*R*)-1-[[2-[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl]amino]-3-methylbutyl]-5-oxo- and the structural formula is:



The molecular formula for ixazomib citrate is $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$ and its molecular weight is 517.12. Ixazomib citrate has one chiral center and is the R-stereoisomer. The solubility of ixazomib citrate in 0.1N HCl (pH 1.2) at 37°C is 0.61 mg/mL (reported as ixazomib). The solubility increases as the pH increases.

NINLARO (ixazomib) capsules for oral use contain 4, 3 or 2.3 mg of ixazomib equivalent to 5.7, 4.3 or 3.3 mg of ixazomib citrate, respectively. Inactive ingredients include microcrystalline cellulose, magnesium stearate, and talc. Capsule shells contain gelatin and titanium dioxide. The 4 mg capsule shell contains red and yellow iron oxide, the 3 mg capsule shell contains black iron oxide and the 2.3 mg capsule shell contains red iron oxide. The printing ink contains shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, and black iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ixazomib is a reversible proteasome inhibitor. Ixazomib preferentially binds and inhibits the chymotrypsin-like activity of the beta 5 subunit of the 20S proteasome.

Ixazomib induced apoptosis of multiple myeloma cell lines in vitro. Ixazomib demonstrated in vitro cytotoxicity against myeloma cells from patients who had relapsed after multiple prior therapies, including bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. The combination of ixazomib and lenalidomide demonstrated synergistic cytotoxic effects in multiple myeloma cell lines. In vivo, ixazomib demonstrated antitumor activity in a mouse multiple myeloma tumor xenograft model.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

NINLARO did not prolong the QTc interval at clinically relevant exposures based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of data from 245 patients.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After oral administration, the median time to achieve peak ixazomib plasma concentrations was one hour. The mean absolute oral bioavailability was 58%, based on population PK analysis. Ixazomib AUC increases in a dose proportional manner over a dose range of 0.2 to 10.6 mg.

A food effect study conducted in patients with a single 4 mg dose of ixazomib showed that a high-fat meal decreased ixazomib AUC by 28% and C_{max} by 69% [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Distribution

Ixazomib is 99% bound to plasma proteins and distributes into red blood cells with a blood-to-plasma ratio of 10. The steady-state volume of distribution is 543 L.

Elimination

Based on a population PK analysis, systemic clearance was approximately 1.9 L/hr with inter-individual variability of 44%. The terminal half-life ($t_{1/2}$) of ixazomib was 9.5 days. Following weekly oral dosing, the accumulation ratio was determined to be 2-fold.

Metabolism

After oral administration of a radiolabeled dose, ixazomib represented 70% of total drug-related material in plasma. Metabolism by multiple CYP enzymes and non-CYP proteins is expected to be the major clearance mechanism for ixazomib. At clinically relevant ixazomib concentrations, in vitro studies using human cDNA-expressed cytochrome P450 isozymes showed that no specific CYP isozyme predominantly contributes to ixazomib metabolism. At higher than clinical concentrations, ixazomib was metabolized by multiple CYP isoforms with estimated relative contributions of 3A4 (42%), 1A2 (26%), 2B6 (16%), 2C8 (6%), 2D6 (5%), 2C19 (5%) and 2C9 (< 1%).

Excretion

After administration of a single oral dose of ^{14}C-ixazomib to 5 patients with advanced cancer, 62% of the administered radioactivity was excreted in urine and 22% in the feces. Unchanged ixazomib accounted for < 3.5% of the administered dose recovered in urine.

Specific Populations

Age, Sex, Race

There was no clinically meaningful effect of age (range 23-91 years), sex, body surface area (range 1.2-2.7 m^2), or race on the clearance of ixazomib based on population PK analysis.

Hepatic Impairment

The PK of ixazomib was similar in patients with normal hepatic function and in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1-1.5 x ULN and any AST) based on population PK analysis.

The PK of ixazomib was characterized in patients with normal hepatic function at 4 mg (N=12), moderate hepatic impairment at 2.3 mg (total bilirubin > 1.5-3 x ULN, N=13) or severe hepatic impairment at 1.5 mg (total bilirubin > 3 x ULN, N=18). Dose-normalized mean AUC was 20% higher in patients with moderate or severe hepatic impairment as compared to patients with normal hepatic function [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Renal Impairment

The PK of ixazomib was similar in patients with normal renal function and in patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 mL/min) based on population PK analysis.

The PK of ixazomib was characterized at a dose of 3 mg in patients with normal renal function (creatinine clearance ≥ 90 mL/min, N=18), severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min, N=14), or ESRD requiring dialysis (N=6). Mean AUC was 39% higher in patients with severe renal impairment or ESRD requiring dialysis as compared to patients with normal renal function. Pre- and post-dialyzer concentrations of ixazomib measured during the hemodialysis session were similar, suggesting that ixazomib is not dialyzable [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Drug Interactions

Effect of Other Drugs on NINLARO

Strong CYP3A Inducers

Co-administration of NINLARO with rifampin decreased ixazomib C_{max} by 54% and AUC by 74% [*see Drug Interactions (7.1)*].

Strong CYP3A Inhibitors

Co-administration of NINLARO with clarithromycin did not result in a clinically meaningful change in the systemic exposure of ixazomib.

Strong CYP1A2 Inhibitors

Co-administration of NINLARO with strong CYP1A2 inhibitors did not result in a clinically meaningful change in the systemic exposure of ixazomib based on a population PK analysis.

Effect of NINLARO on Other Drugs

Ixazomib is neither a reversible nor a time-dependent inhibitor of CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4/5. Ixazomib did not induce CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4/5 activity or corresponding immunoreactive protein levels. NINLARO is not expected to produce drug-drug interactions via CYP inhibition or induction.

Transporter-Based Interactions

Ixazomib is a low affinity substrate of P-gp. Ixazomib is not a substrate of BCRP, MRP2 or hepatic OATPs. Ixazomib is not an inhibitor of P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2-K. NINLARO is not expected to cause transporter-mediated drug-drug interactions.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Ixazomib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation assay (Ames assay). Ixazomib was considered positive in an in vitro clastogenicity test in human peripheral blood lymphocytes. However, in vivo, ixazomib was not clastogenic in a bone marrow micronucleus assay in mice and was negative in an in vivo comet assay in mice, as assessed in the stomach and liver. No carcinogenicity studies have been performed with ixazomib.

Developmental toxicity studies in rats and rabbits did not show direct embryo-fetal toxicity below maternally toxic doses of ixazomib. Studies of fertility and early embryonic development and pre- and postnatal toxicology were not conducted with ixazomib, but evaluation of reproductive tissues was conducted in the general toxicity studies. There were no effects due to ixazomib treatment on male or female reproductive organs in studies up to 6-months duration in rats and up to 9-months duration in dogs.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who had received at least one prior line of therapy. Patients who were refractory to lenalidomide or proteasome inhibitors were excluded from the study.

A total of 722 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either the combination of NINLARO, lenalidomide and dexamethasone (N=360; NINLARO regimen) or the combination of placebo, lenalidomide and dexamethasone (N=362; placebo regimen) until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified according to number of prior lines of therapy (1 versus 2 or 3), myeloma International Staging System (ISS) (stage I or II versus III), and previous therapy with a proteasome inhibitor (exposed or naïve). Twenty three percent (N=166) of the

patients had light chain disease and 12% (N=87) of patients had free light chain-measurable only disease.

Thromboprophylaxis was recommended for all patients in both treatment groups according to the lenalidomide prescribing information. Antiemetics were used in 19% of patients in the NINLARO regimen and 12% of patients in the placebo regimen; antivirals in 64% and 60%, respectively, and antihistamines in 27% and 19%, respectively. These medications were given to patients at the physician's discretion as prophylaxis and/or management of symptoms.

Patients received NINLARO 4 mg or placebo on Days 1, 8, and 15 plus lenalidomide (25 mg) on Days 1 through 21 and dexamethasone (40 mg) on Days 1, 8, 15, and 22 of a 28-day cycle. Patients with renal impairment received a starting dose of lenalidomide according to its prescribing information. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicities.

Table 6 summarizes the baseline patient and disease characteristics in the study. The baseline demographics and disease characteristics were balanced and comparable between the study regimens.

Table 6: Baseline Patient and Disease Characteristics

	NINLARO + Lenalidomide and Dexamethasone (N = 360)	Placebo + Lenalidomide and Dexamethasone (N = 362)
Patient Characteristics		
Median age in years (range)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
Gender (%) Male/ Female	58/42	56/44
Age Group (% [< 65/ ≥ 65 years])	41/59	43/57
Race n (%)		
White	310 (86)	301 (83)
Black	7 (2)	6 (2)
Asian	30 (8)	34 (9)
Other or Not Specified	13 (4)	21 (6)
ECOG performance status, n (%)		
0 or 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
Missing	6 (2)	4 (1)
Creatinine clearance, n (%)		
< 30 mL/min	5 (1)	5 (1)
30-59 mL/min	74 (21)	95 (26)
≥ 60 mL/min	281 (78)	261 (72)
Disease Characteristics		
Myeloma ISS stage, n (%)		
Stage I or II	315 (87)	320 (88)
Stage III	45 (13)	42 (12)
Prior line therapies n (%)		
Median (range)	1 (1, 3)	1 (1,3)
1	224 (62)	217 (60)
2 or 3	136 (38)	145 (40)
Status at Baseline n (%)		
Relapsed	276 (77)	280 (77)
Refractory*	42 (12)	40 (11)
Relapsed and Refractory	41 (11)	42 (12)
Type of Prior Therapy n (%)		
Bortezomib containing	248 (69)	250 (69)
Carfilzomib containing	1 (<1)	4 (1)
Thalidomide containing	157 (44)	170 (47)
Lenalidomide containing	44 (12)	44 (12)
Melphalan containing	293 (81)	291 (80)
Stem cell transplantation	212 (59)	199 (55)
High risk (deletion (del) 17, t(4:14) and/or t(14:16)	75 (21)	62 (17)
deletion del (17)	36 (10)	33 (9)

*Primary refractory, defined as best response of stable disease or disease progression on all prior lines of therapy, was documented in 7% and 6% of patients in the NINLARO regimen and placebo regimens, respectively.

The efficacy of NINLARO was evaluated by progression-free survival (PFS) according to the 2011 International Myeloma Working Group (IMWG) Consensus Uniform Response Criteria as assessed by a blinded independent review committee (IRC) based on central lab results. Response was assessed every four weeks until disease progression.

The approval of NINLARO was based upon a statistically significant improvement in PFS of the NINLARO regimen compared to the placebo regimen. PFS results are summarized in Table 7 and shown in Figure 1.

Table 7: Progression-Free Survival and Response Rate

	NINLARO + Lenalidomide and Dexamethasone (N = 360)	**Placebo + Lenalidomide and Dexamethasone (N = 362)**
Progression-free Survival		
PFS Events, n (%)	129 (36)	157 (43)
Median (months) (95% CI)	20.6 (17.0, NE)	14.7 (12.9, 17.6)
Hazard Ratio* (95% CI)	0.74 (0.59, 0.94)	
p-value†	0.012	
Response Rate		
Overall Response Rate, n (%)	282 (78)	259 (72)
Complete Response	42 (12)	24 (7)
Very Good Partial Response	131 (36)	117 (32)
Partial Response	109 (30)	118 (33)

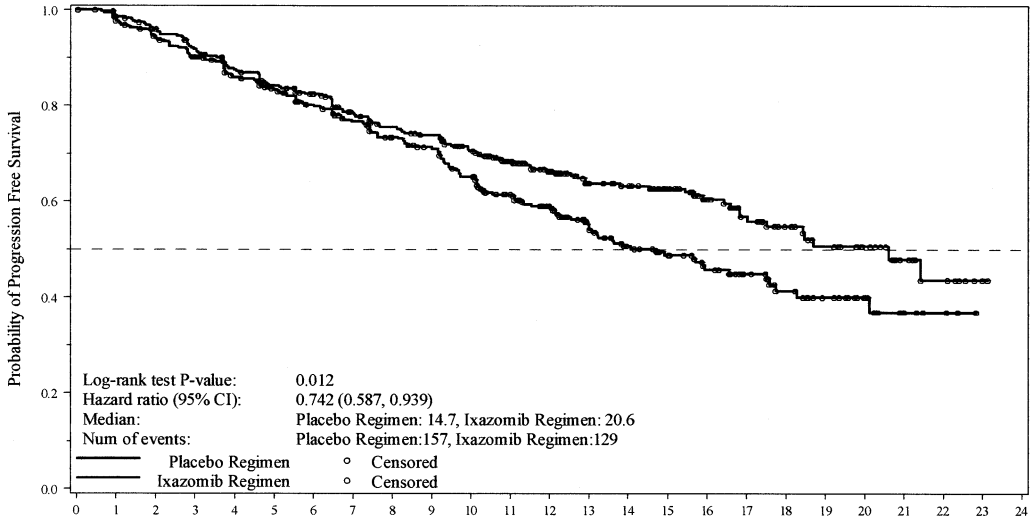
NE: Not evaluable.

*Hazard ratio is based on a stratified Cox's proportional hazard regression model. A hazard ratio less than 1 indicates an advantage for the NINLARO regimen.

†P-value is based on the stratified log-rank test.

The median time to response was 1.1 months in the NINLARO regimen and 1.9 months in the placebo regimen. The median duration of response was 20.5 months in the NINLARO regimen and 15 months in the placebo regimen for responders in the response evaluable population.

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival



Number of Patients at Risk

Placebo Regimen	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Ixazomib Regimen	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

A non-inferential PFS analysis was conducted at a median follow up of 23 months with 372 PFS events. Hazard ratio of PFS was 0.82 (95% confidence interval [0.67, 1.0]) for NINLARO regimen versus placebo regimen, and estimated median PFS was 20 months in the NINLARO regimen and 15.9 months in the placebo regimen. At the same time, a planned interim OS analysis was conducted with 35% of the required number of deaths for final OS analysis; there were 81 deaths in the NINLARO regimen and 90 deaths in the placebo regimen. An OS benefit was not demonstrated.

15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

NINLARO is supplied as:

4 mg gelatin capsule: Light orange, size 3, imprinted with "Takeda" on the cap and "4 mg" on the body in black ink. NINLARO 4 mg capsules contain 4 mg of ixazomib equivalent to 5.7 mg of ixazomib citrate.

- One 4 mg capsule in a single blister pack (NDC 63020-080-01)
- Three 4 mg single packs in a carton (NDC 63020-080-02)

3 mg gelatin capsule: Light grey, size 4, imprinted with "Takeda" on the cap and "3 mg" on the body in black ink. NINLARO 3 mg capsules contain 3 mg of ixazomib equivalent to 4.3 mg of ixazomib citrate.

- One 3 mg capsule in a single blister pack (NDC 63020-079-01)
- Three 3 mg single packs in a carton (NDC 63020-079-02)

2.3 mg gelatin capsule: Light pink, size 4, imprinted with "Takeda" on the cap and "2.3 mg" on the body in black ink. NINLARO 2.3 mg capsules contain 2.3 mg of ixazomib equivalent to 3.3 mg of ixazomib citrate.

- One 2.3 mg capsule in a single blister pack (NDC 63020-078-01)
- Three 2.3 mg single packs in a carton (NDC 63020-078-02)

Capsules are individually packaged in a PVC-Aluminum/Aluminum blister.

16.2 Storage

NINLARO may be stored at room temperature. Do not store above 30°C (86°F). Do not freeze.

Store capsules in original packaging until immediately prior to use.

16.3 Handling and Disposal

NINLARO is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures[1]. Do not open or crush capsules. Avoid direct contact with the capsule contents. In case of capsule breakage, avoid direct contact of capsule contents with the skin or eyes. If contact occurs with the skin, wash thoroughly with soap and water. If contact occurs with the eyes, flush thoroughly with water.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Dosing Instructions

- Instruct patients to take NINLARO exactly as prescribed.
- Advise patients to take NINLARO once a week on the same day and at approximately the same time for the first three weeks of a four week cycle.
- Advise patients to take NINLARO at least one hour before or at least two hours after food.
- Advise patients that NINLARO and dexamethasone should not be taken at the same time, because dexamethasone should be taken with food and NINLARO should not be taken with food.
- Advise patients to swallow the capsule whole with water. The capsule should not be crushed, chewed or opened.

- Advise patients that direct contact with the capsule contents should be avoided. In case of capsule breakage, avoid direct contact of capsule contents with the skin or eyes. If contact occurs with the skin, wash thoroughly with soap and water. If contact occurs with the eyes, flush thoroughly with water.
- If a patient misses a dose, advise them to take the missed dose as long as the next scheduled dose is ≥ 72 hours away. Advise patients not to take a missed dose if it is within 72 hours of their next scheduled dose.
- If a patient vomits after taking a dose, advise them not to repeat the dose but resume dosing at the time of the next scheduled dose.
- Advise patients to store capsules in original packaging, and not to remove the capsule from the packaging until just prior to taking NINLARO.

[*see Dosage and Administration (2.1)*]

Thrombocytopenia

Advise patients that they may experience low platelet counts (thrombocytopenia). Signs of thrombocytopenia may include bleeding and easy bruising. [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Toxicities

Advise patients they may experience diarrhea, constipation, nausea and vomiting and to contact their physician if these adverse reactions persist. [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Peripheral Neuropathy

Advise patients to contact their physicians if they experience new or worsening symptoms of peripheral neuropathy such as tingling, numbness, pain, a burning feeling in the feet or hands, or weakness in the arms or legs. [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Peripheral Edema

Advise patients to contact their physicians if they experience unusual swelling of their extremities or weight gain due to swelling [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Cutaneous Reactions

Advise patients to contact their physicians if they experience new or worsening rash [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

Hepatotoxicity

Advise patients to contact their physicians if they experience jaundice or right upper quadrant abdominal pain [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Other Adverse Reactions

Advise patients to contact their physicians if they experience signs and symptoms of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome), Stevens-Johnson syndrome, transverse myelitis, posterior reversible encephalopathy syndrome, tumor lysis syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Pregnancy

Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid becoming pregnant while being treated with NINLARO and for 90 days following the final dose. Advise women using hormonal contraceptives to also use a barrier method of contraception. Advise patients to contact their physicians immediately if they or their female partner become pregnant during treatment or within 90 days of the final dose [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Concomitant Medications

Advise patients to speak with their physicians about any other medication they are currently taking and before starting any new medications.

Distributed and Marketed by: Takeda Pharmaceutical Company Limited, Cambridge, MA 02139

NINLARO is a registered trademark of Millennium Pharmaceuticals, Inc. Millennium Pharmaceuticals, Inc. is a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2016 Millennium Pharmaceuticals, Inc.

For more information, you may also go to www.NINLARO.com or call 1-844-617-6468.

Item Code: 101155/2

PATIENT INFORMATION
NINLARO® (nin-LAR-oh)
(ixazomib)
capsules

NINLARO is used with two other prescription medicines called REVLIMID® (lenalidomide) and dexamethasone. Read the Medication Guide that comes with REVLIMID® (lenalidomide). You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about dexamethasone.

What is NINLARO?
NINLARO is a prescription medicine used to treat multiple myeloma in combination with the medicines REVLIMID® (lenalidomide) and dexamethasone, in people who have received at least one prior treatment for their multiple myeloma.

It is not known if NINLARO is safe and effective in children.

Before taking NINLARO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have kidney problems or are on dialysis
- are pregnant or plan to become pregnant. NINLARO can harm your unborn baby.
  - Avoid becoming pregnant during treatment with NINLARO.
  - Females who are able to become pregnant must use effective birth control during treatment and for 90 days after your final dose of NINLARO. If using hormonal contraceptives (for example, the pill), an additional barrier method of contraception (for example, diaphragm or condom) must be used.
  - Males with a female partner who is able to become pregnant must use effective birth control during treatment and for 90 days after your final dose of NINLARO.
  - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - Tell your healthcare provider right away if you or your partner become pregnant while you are receiving NINLARO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if NINLARO passes into breast milk, if it affects an infant who is breastfed, or breast milk production. Do not breastfeed during treatment with NINLARO and for 90 days after your final dose of NINLARO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Talk to your healthcare provider before starting any new medicines during treatment with NINLARO.

How should I take NINLARO?

- Take NINLARO exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop taking NINLARO without talking to your healthcare provider first.
- NINLARO is taken in "cycles." Each cycle lasts 4 weeks (28 days).
  - The usual dose of NINLARO is 1 capsule taken 1 time each week, on the same day of the week for **the first 3 weeks** of each cycle.
  - Take each dose of NINLARO at about the same time of day.
  - Take REVLIMID (lenalidomide) and dexamethasone exactly as your healthcare provider tells you to.
  - Your healthcare provider will do blood tests during treatment with NINLARO to check for side effects.
  - Your healthcare provider may change your dose or stop NINLARO, REVLIMID (lenalidomide), or dexamethasone if you have side effects.
- **Take NINLARO at least 1 hour before or at least 2 hours after food.**
- **On the days that you take both NINLARO and dexamethasone, do not** take NINLARO and dexamethasone at the same time. **Take dexamethasone with food.**
- Swallow NINLARO capsules whole with water. **Do not** crush, chew or open the capsule.
- Avoid direct contact with the capsule contents. If you accidentally get powder from the NINLARO capsule on your skin, wash the area well with soap and water. If you accidentally get powder from the NINLARO capsule in your eyes, flush your eyes well with water.
- If you miss a dose of NINLARO, or if you are late taking a dose, take the dose as long as the next scheduled dose is more than 3 days (72 hours) away. **Do not** take a missed dose of NINLARO if it is within 3 days (72 hours) of your next scheduled dose.
- If you vomit after taking a dose of NINLARO, **do not** repeat the dose. Take your next dose of NINLARO on the next scheduled day and time.
- Your doctor may prescribe a medicine to take with NINLARO to decrease the risk of the chicken pox virus

(herpes zoster) coming back (reactivation).

- If you take more NINLARO than your healthcare provider tells you to take, call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room.

What are the possible side effects of NINLARO?

NINLARO may cause serious side effects, including:

- **Low platelet counts (thrombocytopenia)**. Low platelet counts are common with NINLARO, and can sometimes be serious. You may need platelet transfusions if your counts are too low. Tell your healthcare provider if you have any signs of low platelet counts, including bleeding and easy bruising.
- **Stomach and intestinal (gastrointestinal) problems.** Diarrhea, constipation, nausea, and vomiting are common with NINLARO, and can sometimes be severe. Call your healthcare provider if you get any of these symptoms and they do not go away during treatment with NINLARO. Your healthcare provider may prescribe medicine to help treat your symptoms.
- **Nerve problems**. Nerve problems are common with NINLARO and may also be severe. Tell your healthcare provider if you get any new or worsening symptoms, including:
  - tingling
  - numbness
  - pain
  - a burning feeling in your feet or hands
  - weakness in your arms or legs
- **Swelling**. Swelling is common with NINLARO and can sometimes be severe. Tell your healthcare provider if you develop swelling in your arms, hands, legs, ankles, or feet, or if you gain weight from swelling.
- **Skin reactions**. Tell your healthcare provider if you get a new or worsening rash.
- **Liver problems**. Tell your healthcare provider if you get these signs of a liver problem:
  - yellowing of your skin or the whites of your eyes
  - pain in your right upper stomach-area

Other common side effects have occurred. Tell your healthcare provider if you get new or worsening signs or symptoms of the following:

- back pain
- skin rash and pain (shingles) as a result of reactivation of the chicken pox virus (herpes zoster)
- lowered white blood cells called neutrophils (neutropenia) that may increase the risk of infection
- vision conditions including blurred vision, dry eye and pink eye (conjunctivitis)

Other rare side effects (observed in less than 0.1% of patients) that can be serious have occurred. Tell your healthcare provider if you get any of the following signs or symptoms:

- severe skin rashes such as red to purple bumps (Sweet's syndrome) or rash with skin peeling and mouth sores (Stevens Johnson syndrome)
- muscle weakness, loss of feelings of the toes and feet or loss of leg movement (transverse myelitis)
- changes in vision, changes in mental status, or seizures (posterior reversible encephalopathy syndrome)
- rapid death of cancer cells that may cause dizziness, decreased urination, confusion, vomiting, nausea, swelling, shortness of breath, or heart rhythm disturbances (tumor lysis syndrome)
- rare blood condition resulting from blood clots that may cause fatigue, fever, bruising, nose bleeds, decreased urination (thrombotic thrombocytopenic purpura)

These are not all the possible side effects of NINLARO. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store NINLARO?

- Store NINLARO at room temperature. Do not store above 86°F (30°C).
- Do not freeze NINLARO.
- Store NINLARO capsules in the original packaging until just before each use.
- Ask your pharmacist or healthcare provider about how to dispose of (throw away) unused NINLARO.

Keep NINLARO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of NINLARO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use NINLARO for a condition for which it was not prescribed. Do not give NINLARO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about NINLARO that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in NINLARO?

Active ingredient: ixazomib

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, magnesium stearate, and talc

Capsule shells: gelatin and titanium dioxide. The 4 mg capsule shell contains red and yellow iron oxide. The 3 mg capsule shell contains black iron oxide. The 2.3 mg capsule shell contains red iron oxide. The printing ink contains shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, and black iron oxide.

Distributed and Marketed by: Takeda Pharmaceutical Company Limited, Cambridge, MA 02139
NINLARO is a registered trademark of Millennium Pharmaceuticals, Inc. Millennium Pharmaceuticals, Inc. is a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.
All other trademarks are the property of their respective owners.
©2016 Millennium Pharmaceuticals, Inc.
For more information, you may also go to www.NINLARO.com or call 1-844-617-6468.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: November 2016

添付文書ハイライト
以下に示すハイライト情報は、NINLARO（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要となる情報の一部を抜粋したものである。本剤の添付文書を参照のこと。

NINLARO®（イキサゾミブ）経口カプセル

米国初回承認：2015年

直近の主な変更点

用法・用量（2.1）	11/2016
警告及び使用上の注意（5.7）	11/2016

効能・効果

本剤は、少なくとも1つの前治療を受けた多発性骨髄腫患者の治療用として、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用するプロテアソーム阻害剤である（1項）。

用法・用量

- 推奨開始用量である4 mgを28日サイクルの1、8及び15日目に服用させる。（2.1項）
- 食事の1時間以上前又は2時間以上後に服用させること。（2.1項）

剤形・含量

カプセル剤：4 mg、3 mg、2.3 mg（3項）

禁忌

なし。（4項）

警告及び使用上の注意

- 血小板減少症：投与中は血小板数を月1回以上の頻度でモニタリングし、必要に応じて用量を調整すること。（2.2、5.1項）
- 消化管毒性：重度の下痢、便秘、悪心及び嘔吐に対しては、必要に応じて用量を調整すること。（2.2、5.2項）
- 末梢神経障害：末梢神経障害の症状について患者をモニタリングし、必要に応じて用量を調整すること。（2.2、5.3項）
- 末梢性浮腫：体液貯留をモニタリングし、必要に応じて根本原因を調査する。必要に応じて用量を調整すること。（2.2、5.4項）
- 皮膚反応：発疹について患者をモニタリングし、必要に応じて用量を調整すること。（2.2、5.5項）
- 肝毒性：投与中、肝酵素をモニタリングすること。（5.6項）
- 胚・胎児毒性：本剤は胎児に悪影響を与える可能性がある。妊娠可能な女性患者に対しては、胎児に対する潜在的リスクについて説明し、有効な避妊法の実施を指導すること（5.7、8.1項）

副作用

主な副作用（20%以上）は、下痢、便秘、血小板減少症、末梢神経障害、悪心、末梢性浮腫、嘔吐及び背部痛である。（6.1項）

副作用と疑われる有害事象を報告する場合は、Takeda Pharmaceuticals America社（1-844-617-6468）又はFDA（1-800-FDA-1088又は *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

薬物相互作用

強力なCYP3A誘導剤：本剤との併用は避けること。（7.1、12.3項）

特別な患者集団における注意

- 肝機能障害患者：中等度又は重度肝機能障害の患者に対しては、開始用量を3 mgに減量する。（2.3、8.6項）
- 腎機能障害患者：重度腎機能障害患者又は血液透析を要する末期腎不全の患者に対しては、開始用量を3 mgに減量する。（2.4、8.7項）
- 授乳中の患者：授乳を中止させる。（8.2項）

患者に伝えるべき情報及びFDAの承認を受けた患者向け添付文書については、17項を参照のこと。

改訂：2016年11月

添付文書：目次*

1 効能・効果 3
2 用法・用量 3
2.1 用法・用量のガイドライン 3
2.2 用量変更のガイドライン 4
2.3 肝機能障害患者における用量 5
2.4 腎機能障害患者における用量 5
3 剤形・含量 5
4 禁忌 5
5 警告及び使用上の注意 6
5.1 血小板減少症 6
5.2 消化管毒性 6
5.3 末梢神経障害 6
5.4 末梢性浮腫 6
5.5 皮膚反応 6
5.6 肝毒性 7
5.7 胚・胎児毒性 7
6 副作用 7
6.1 臨床試験での使用経験 7
7 薬物相互作用 9
7.1 強力なCYP3A誘導剤 9
8 特別な患者集団における使用 9
8.1 妊婦 9
8.2 授乳婦 9
8.3 生殖能力を有する女性及び男性 9
8.4 小児への投与 10
8.5 高齢者への投与 10
8.6 肝機能障害患者 10
8.7 腎機能障害患者 10
10 過量投与 10
11 組成・性状 10
12 臨床薬理 11
12.1 作用機序 11
12.2 薬力学 11
12.3 薬物動態 11
13 非臨床毒性試験 13
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害 13
14 臨床試験 13
15 参考文献 16

16 包装／保管及び取扱い上の注意 16
16.1 包装 16
16.2 貯法 16
16.3 取扱い及び廃棄..... 16
17 患者に伝えるべき情報 17

*添付文書から省略された項は掲載していない。

添付文書

1　効能･効果

本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、少なくとも 1 つの前治療を受けた多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。

2　用法・用量

2.1　用法・用量のガイドライン

本剤と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、4 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に経口投与する。

レナリドミドの推奨開始用量は、25 mg の連日投与であり、28 日サイクルの 1～21 日目に投与する。

デキサメタゾンの推奨開始用量は、40 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に投与する。

表 1：本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用の投与スケジュール

✓服用

28 日サイクル（4 週間サイクル）								
	1 週目		2 週目		3 週目		4 週目	
	1 日目	2～7 日目	8 日目	9～14 日目	15 日目	16～21 日目	22 日目	23～28 日目
本剤	✓		✓		✓			
レナリドミド	✓	✓連日	✓	✓連日	✓	✓連日		
デキサメタゾン	✓		✓		✓		✓	

レナリドミド及びデキサメタゾンに関する詳細は、それぞれの添付文書を参照のこと。

本剤は 4 週間サイクルの最初の 3 週間、週 1 回同じ曜日に、食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後のほぼ同じ時刻に服用させること〔*臨床薬理（12.3 項）を参照*〕。カプセルをそのまま水とともに飲み込ませること。カプセルはつぶしたり、噛んだり、開けたりしてはならない〔*包装／保管及び取扱い上の注意（16.3 項）を参照*〕。

本剤の服用の遅れ又は飲み忘れが起きた場合は、次回の服用予定時刻まで 72 時間を超える場合に限り、本剤を服用させること。次回の服用予定時刻まで 72 時間以内の場合は、飲み忘れた分を服用させないこと。飲み忘れた分を補うために 2 回分を服用させないこと。

患者が服用後に嘔吐した場合は、再度服用させず、次の服用予定時から服用を再開させること。

新たなサイクルの開始前に以下の条件を満たすことを確認すること。

- 好中球数が 1,000/mm^3 以上である。
- 血小板数が 75,000/mm^3 以上である。
- 非血液毒性が概ね（医師の判断に基づく）ベースラインの状態又はグレード 1 以下に回復している。

投与は、病勢の進行又は忍容不能な毒性が認められるまで継続すること。

併用薬

本剤を投与する患者では、帯状疱疹の再活性化が起きるリスクを低減するため、抗ウイルス薬の予防投与を考慮すること［副作用（6.1 項）を参照］。

2.2　用量変更のガイドライン

本剤の減量ステップを表2に、用量変更のガイドラインを表3に示した。

表2：副作用による本剤の減量ステップ

推奨開始用量*	1回目の減量後の用量	2回目の減量後の用量	投与中止
4 mg	3 mg	2.3 mg	

* 中等度又は重度肝機能障害、重度腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全の患者に対する推奨開始用量は3 mgである。〔用法・用量（2.3、2.4項）を参照〕

表3で示されるように、本剤とレナリドミドについて、血小板減少症、好中球減少症及び発疹がみられる場合は、レナリドミド及び本剤を交互に用量変更するアプローチが推奨される。レナリドミドの減量が必要な場合は、レナリドミドの添付文書を参照のこと。

表3：本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンの併用時の用量変更ガイドライン

血液毒性	**推奨される対応**
血小板減少症（血小板数）	
血小板数 30,000/mm^3 未満	• 血小板数が 30,000/mm^3 以上になるまで本剤及びレナリドミドを休薬する。 • 回復後、レナリドミドは添付文書に従い一段階低い用量で、本剤は直近の用量で投与を再開する。 • 血小板数が再び 30,000/mm^3 未満に低下した場合は、血小板数が 30,000/mm^3 以上になるまで本剤及びレナリドミドを休薬する。 • 回復後、本剤は一段階低い用量で、レナリドミドは直近の用量で投与を再開する*。
好中球減少症（好中球数）	
好中球数 500/mm^3 未満	• 好中球数が 500/mm^3 以上になるまで本剤及びレナリドミドを休薬する。臨床ガイドラインに従い、G-CSFの追加を検討する。 • 回復後、レナリドミドは添付文書に従い一段階低い用量で、本剤は直近の用量で投与を再開する。 • 好中球数が再び 500/mm^3 未満に低下した場合は、好中球数が 500/mm^3 以上になるまで本剤及びレナリドミドを休薬する。 • 回復後、本剤は一段階低い用量で、レナリドミドは直近の用量で投与を再開する*。
非血液毒性	**推奨される対応**
発疹	
グレード†2 又は 3	• 発疹がグレード1以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 • 回復後、レナリドミドは添付文書に従い一段階低い用量で投与を再開する。 • グレード2又は3の発疹が再発した場合は、発疹がグレード1以下に回復するまで本剤及びレナリドミドを休薬する。 • 回復後、本剤は一段階低い用量で、レナリドミドは直近の用量で投与を再開する*。
グレード4	全薬剤の投与を中止する。

末梢神経障害	
疼痛を伴うグレード1の末梢神経障害、又はグレード2の末梢性神経障害	• 末梢神経障害がベースラインの状態又は疼痛を伴わないグレード1以下に回復するまで本剤を休薬する。 • 回復後、直近の用量で本剤の投与を再開する。
疼痛を伴うグレード2の末梢神経障害、又はグレード3の末梢神経障害	• 本剤を休薬する。本剤の投与を再開するには、毒性が（医師の判断に基づく）ベースラインの状態又はグレード1以下に回復していなければならない。 • 回復後、一段階低い用量で本剤の投与を再開する。
グレード4の末梢神経障害	全薬剤の投与を中止する。
その他の非血液毒性	
その他のグレード3又は4の非血液毒性	• 本剤を休薬する。本剤の投与を再開するには、毒性が（医師の判断に基づく）ベースラインの状態又はグレード1以下に回復していなければならない。 • 本剤が原因であった場合、回復後一段階低い用量で本剤の投与を再開する。

* さらなる再発時には、レナリドミドと本剤の用量変更方法を入れ替えて対応する。
† 米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.03版に基づくグレード

2.3 肝機能障害患者における用量

中等度（総ビリルビン値がULNの1.5～3倍）又は重度（総ビリルビン値がULNの3倍超）肝機能障害の患者に対しては、本剤の開始用量を3 mgに減量する〔*特別な患者集団における使用（8.6項）及び臨床薬理（12.3項）を参照*〕。

2.4 腎機能障害患者における用量

重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満）又は血液透析を要する末期腎不全の患者に対しては、本剤の開始用量を3 mgに減量する。本剤は透析されないため、透析のタイミングに関係なく投与することができる〔*特別な患者集団における使用（8.7項）及び臨床薬理（12.3項）を参照*〕。

腎機能障害患者における推奨用量については、レナリドミドの添付文書を参照のこと。

3 剤形・含量

本剤には以下の含量のカプセル剤がある。

- 4 mg：キャップに「*Takeda*」のロゴ、ボディに「4 mg」の文字が黒インクで印字された、淡橙色のゼラチンカプセルであり、イキサゾミブクエン酸エステル5.7 mgに相当する量のイキサゾミブ4 mgを含有する。
- 3 mg：キャップに「*Takeda*」のロゴ、ボディに「3 mg」の文字が黒インクで印字された、明るい灰色のゼラチンカプセルであり、イキサゾミブクエン酸エステル4.3 mgに相当する量のイキサゾミブ3 mgを含有する。
- 2.3 mg：キャップに「*Takeda*」のロゴ、ボディに「2.3 mg」の文字が黒インクで印字された、微赤色のゼラチンカプセルであり、イキサゾミブクエン酸エステル3.3 mgに相当する量のイキサゾミブ2.3 mgを含有する。

4 禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　血小板減少症

本剤の投与を受けた患者で血小板減少症が報告されており、血小板数の最低値は主に各28日サイクルの14～21日目に認められ、次サイクルの開始までにベースライン値に回復している。投与期間中に血小板数が10,000/mm^{3}以下となった患者の割合は、本剤群で3%、プラセボ群で1%であった。投与期間中に血小板数が5000/mm^{3}以下となった患者の割合は、両群とも1%未満であった。3剤中1剤以上の投与中止に至った血小板減少症の発現頻度は、両群で類似していた（本剤群で1%未満、プラセボ群で2%）。血小板輸血を行った患者の割合は、本剤群で6%、プラセボ群で5%であった。

本剤の投与中は、血小板数を月1回以上の頻度でモニタリングすること。最初の3サイクルでは、より高頻度のモニタリングを検討すること。血小板減少症は、用量変更〔*用法・用量（2.2項）を参照*〕及び標準診療ガイドラインに従った血小板輸血により対処すること。

5.2　消化管毒性

本剤の投与を受けた患者で下痢、便秘、悪心及び嘔吐が報告されており、ときに止瀉薬及び制吐薬の使用や支持療法が必要となった。それぞれの発現頻度は、下痢が本剤群で42%、プラセボ群で36%、便秘が本剤群で34%、プラセボ群で25%、悪心が本剤群で26%、プラセボ群で21%、嘔吐が本剤群で22%、プラセボ群で11%であった。3剤中1剤以上の投与中止に至った下痢の発現頻度は、本剤群で1%、プラセボ群で1%未満であった。グレード3又は4の症状が認められる場合は、用量を調整すること〔*用法・用量（2.2項）を参照*〕。

5.3　末梢神経障害

末梢神経障害関連事象の多くはグレード1（本剤群で18%、プラセボ群で14%）又はグレード2（本剤群で8%、プラセボ群で5%）であった。グレード3の末梢神経障害関連事象は両群とも2%の患者に認められたが、グレード4又は重篤な末梢神経障害関連事象は認められなかった。

最も多く認められた事象は末梢性感覚ニューロパチーであった（本剤群で19%、プラセボ群で14%）。末梢性運動ニューロパチーは両群ともにまれであった（1%未満）。3剤中1剤以上の投与中止に至った末梢神経障害の発現頻度は、両群とも1%であった。ニューロパチーの症状について患者をモニタリングすること。末梢神経障害の発現又は増悪が認められる患者については、必要に応じて用量を調整すること〔*用法・用量（2.2項）を参照*〕。

5.4　末梢性浮腫

末梢性浮腫は本剤群で25%、プラセボ群で18%の患者に認められた。末梢性浮腫の多くはグレード1（本剤群で16%、プラセボ群で13%）又はグレード2（本剤群で7%、プラセボ群で4%）であった。

グレード3の末梢性浮腫は本剤群で2%、プラセボ群で1%の患者に認められた。グレード4の末梢性浮腫は認められなかった。末梢性浮腫により投与中止に至った患者はいなかった。根本原因を調査し、必要に応じて支持療法を行うこと。グレード3又は4の症状が認められる場合は、添付文書に従いデキサメタゾン又は本剤の用量を調整すること〔*用法・用量（2.2項）を参照*〕。

5.5　皮膚反応

発疹は本剤群で19%、プラセボ群で11%の患者で認められた。発疹事象の多くはグレード1（本剤群で10%、プラセボ群で7%）又はグレード2（本剤群で6%、プラセボ群で3%）であった。グレード3の発疹は本剤群で3%、プラセボ群で1%の患者に認められた。グレード4又は重篤な発疹は認められなかった。主な発疹の種類は、両群とも斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹などであった。3剤中1剤以上の投与中止に至った発疹の発現頻度は、両群とも1%未満であった。グレード2以上の発疹が認められる場合は、支持療法又は用量の調整により対処すること〔*用法・用量（2.2項）を参照*〕。

5.6　肝毒性

薬物性肝障害、肝細胞損傷、脂肪肝、胆汁うっ滞性肝炎及び肝毒性の発現頻度は、本剤群でそれぞれ1%未満であった。肝障害の事象が認められたのは本剤群で6%、プラセボ群で5%であった。肝酵素のモニタリングを定期的に行い、グレード3又は4の症状が認められる場合は、用量を調整すること〔*用法・用量（2.2項）を参照*〕。

5.7　胚・胎児毒性

作用機序及び動物を用いた試験の結果に基づくと、本剤を妊婦に投与する場合には、胎児に影響を及ぼす可能性がある。本剤において、妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。イキサゾミブは、患者への推奨用量より曝露量がやや大きくなる用量を妊娠したラット及びウサギに対して投与した試験において、胚・胎児毒性を示した。

妊娠可能な女性患者に対しては、治療期間中の妊娠を避けるよう指導すること。妊娠中に本剤を使用した場合又は治療期間中に妊娠した場合、胎児に害を及ぼすリスクの可能性について患者に説明すること。妊娠可能な女性患者には治療期間中及び治療期間終了後90日間にわたり有効な方法による避妊を行うように指導すること。ホルモン系避妊薬を使用している女性は防御的避妊法も併用するよう指導すること。〔*特別な患者集団における使用（8.1、8.3項）及び非臨床毒性試験（13.1項）を参照*〕。

6　副作用

以下の副作用については、本添付文書の別の項で詳細に記載した。

- 血小板減少症〔*警告及び使用上の注意（5.1項）を参照*〕
- 消化管毒性〔*警告及び使用上の注意（5.2項）を参照*〕
- 末梢神経障害〔*警告及び使用上の注意（5.3項）を参照*〕
- 末梢性浮腫〔*警告及び使用上の注意（5.4項）を参照*〕
- 皮膚反応〔*警告及び使用上の注意（5.5項）を参照*〕
- 肝毒性〔*警告及び使用上の注意（5.6項）を参照*〕

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また、実際に観察される発現率を反映しない場合がある。

ランダム化二重盲検プラセボ対照試験の安全性解析集団には、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用して本剤（本剤群、360例）又はプラセボ（プラセボ群、360例）の投与を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者720例が含まれていた。

本剤群で多く認められ（20%以上）、発現頻度がプラセボ群より高かった副作用は、下痢、便秘、血小板減少症、末梢神経障害、悪心、末梢性浮腫、嘔吐及び背部痛であった。2%以上の患者に認められた重篤な副作用は、血小板減少症（2%）及び下痢（2%）であった。本剤群において、これらの副作用により3剤中1剤以上の投与を中止した患者の割合は1%以下であった。

5%以上の患者に認められ、かつ本剤群とプラセボ群の間で発現率に5%以上の差が見られた副作用を表4に要約した。

表 4：5%以上の患者に認められ、かつ本剤群とプラセボ群の間で発現率に 5%以上の差が見られた非血液学的副作用（全グレード、グレード 3 及びグレード 4）

	本剤＋レナリドミド及びデキサメタゾン N＝360			プラセボ＋レナリドミド及びデキサメタゾン N＝360		
器官別大分類／基本語	N（%）			N（%）		
	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
感染症および寄生虫症						
上気道感染	69（19）	1（＜1）	0	52（14）	2（＜1）	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー*	100（28）	7（2）	0	77（21）	7（2）	0
胃腸障害						
下痢	151（42）	22（6）	0	130（36）	8（2）	0
便秘	122（34）	1（＜1）	0	90（25）	1（＜1）	0
悪心	92（26）	6（2）	0	74（21）	0	0
嘔吐	79（22）	4（1）	0	38（11）	2（＜1）	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹*	68（19）	9（3）	0	38（11）	5（1）	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	74（21）	2（＜1）	0	57（16）	9（3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	91（25）	8（2）	0	66（18）	4（1）	0

注：基本語として記載した副作用は MedDRA 第 16.0 版に基づく。
*基本語を併合したものを示す。

有害事象及び臨床検査値を併合した情報を表 5 に示す。

表 5：血小板減少症及び好中球減少症

	本剤＋レナリドミド及びデキサメタゾン N＝360		プラセボ＋レナリドミド及びデキサメタゾン N＝360	
	N（%）		N（%）	
	全グレード	グレード 3～4	全グレード	グレード 3～4
血小板減少症	281 (78)	93 (26)	196 (54)	39 (11)
好中球減少症	240 (67)	93 (26)	239 (66)	107 (30)

<u>帯状疱疹</u>

帯状疱疹が本剤群で 4%、プラセボ群で 2%の患者で認められた。抗ウイルス薬の予防投与は医師の裁量により認められていた。本剤群で抗ウイルス薬の予防投与を受けた患者での帯状疱疹の発現率（<1%）は、抗ウイルス薬の予防投与を受けていない患者（6%）と比較して低かった。

<u>眼障害</u>

眼障害がさまざまな基本語で報告されているが、それらを併合した眼障害の発現頻度は本剤群で 26%、プラセボ群で 16%であった。最も多く認められた副作用は霧視（本剤群で 6%、プラセボ群で 3%）、眼乾燥（本剤群で 5%、プラセボ群で 1%）、結膜炎（本剤群で 6%、プラセボ群で 1%）であった。グレード 3 の副作用は本剤群で 2%、プラセボ群で 1%の患者に認められた。

ランダム化対照試験以外で報告された副作用

以下の重篤な副作用がそれぞれ発現頻度1%未満で報告されている：急性熱性好中球性皮膚症（スウィート症候群）、スティーブンス・ジョンソン症候群、横断性脊髄炎、可逆性後白質脳症症候群、腫瘍崩壊症候群、血栓性血小板減少性紫斑病

7　薬物相互作用

7.1　強力なCYP3A誘導剤

本剤と強力なCYP3A誘導剤（例：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ）との併用は避けること〔*臨床薬理（12.3項）を参照*〕。

8　特別な患者集団における使用

8.1　妊婦

リスクの要約

作用機序及び動物における生殖試験のデータから、本剤を妊婦に投与する場合、胚・胎児に影響を及ぼす可能性がある〔*臨床薬理（12.1項）を参照*〕。本剤が妊娠又は胚・胎児に影響を及ぼす可能性については、ヒトでのデータが得られていない。イキサゾミブは、患者への推奨用量より曝露量がやや大きくなる用量を妊娠したラット及びウサギに対して投与した試験において、胚・胎児毒性を示した〔*データの項を参照*〕。女性患者には胎児への潜在的リスクを説明し、本剤の服用中は妊娠を避けるよう指導すること。

米国の一般集団において、臨床的に確認された妊娠の背景リスクとして、2～4%に重大な先天性欠損症が認められ、15～20%が流産になると推定されている。

データ

動物試験のデータ

妊娠したウサギを用いた胚・胎児試験では、母体毒性を伴う投与量（0.3 mg/kg以上）において胎児骨格の変異／異常（尾椎の融合、腰椎数及び完全過剰肋骨）の増加が認められた。0.3 mg/kgを投与したウサギの曝露量は、臨床推奨用量4 mgを投与されたヒトの時間平均曝露量の1.9倍に相当した。ラットを用いた胚・胎児発生投与量設定試験では、0.6 mg/kgの母体毒性を伴う投与量において、胎児体重の減少、胎児生存率の低下傾向、着床後胚死亡の増加が認められた。0.6 mg/kgを投与したラットの曝露量は、臨床推奨用量4 mgを投与されたヒトの時間平均曝露量の2.5倍に相当した。

8.2　授乳婦

リスクの要約

本剤／代謝物の母乳移行、授乳した乳児への本剤の影響、母乳産生への影響に関するデータは得られていない。授乳した乳児に本薬による重大な有害事象が発現する可能性は不明であるため、該当する女性には、治療期間中及び治療期間終了後90日間にわたり授乳を中止するよう指導すること。

8.3　生殖能力を有する女性及び男性

避妊

男性患者及び妊娠可能な女性患者は、治療期間中及び治療期間終了後90日間にわたり有効な避妊法を使用しなければならない。デキサメタゾンはCYP3A4並びにその他の酵素及び輸送体に対して弱い又は中程度の誘導作用を示すことが知られている。本剤はデキサメタゾンと併用するため、経口避妊薬の有効性が低下するリスクを考慮する必要がある。ホルモン系避妊薬を使用している女性は防御的避妊法も併用するよう指導すること。

8.4　小児への投与

小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験では、患者の 55%は 65 歳以上、17%は 75 歳以上であった。65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の間で、安全性及び有効性に総体的な差は認められず、他の臨床成績からも高齢及び若年の患者間で臨床的に意味のある効果の差は示されなかったものの、一部の高齢患者についてより高い感受性がみられることは否定できない。

8.6　肝機能障害患者

中等度又は重度肝機能障害の患者は、正常な肝機能を有する患者と比較して平均 AUC が 20%増加した。中等度又は重度肝機能障害の患者に対しては、開始用量を減量すること〔*用法・用量（2.3 項）*、*臨床薬理（12.3 項）を参照*〕。

8.7　腎機能障害患者

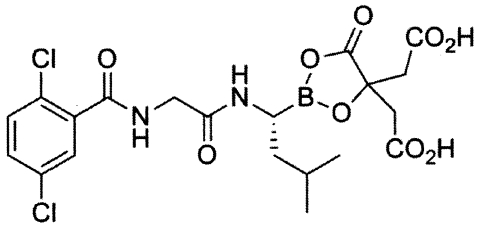
重度腎機能障害患者又は血液透析を要する末期腎不全の患者は、正常な腎機能を有する患者と比較して平均 AUC が 39%増加した。重度腎機能障害患者又は血液透析を要する末期腎不全の患者に対しては、開始用量を減量すること。本剤は透析されないため、透析のタイミングに関係なく投与することができる〔*用法・用量（2.4 項）*、*臨床薬理（12.3 項）を参照*〕。

10　過量投与

本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤は知られていない。過量投与が発生した場合は、副作用について患者をモニタリングし〔*副作用（6.1 項）を参照*〕、適切な支持療法を行うこと。

11　組成・性状

NINLARO（イキサゾミブ）は抗悪性腫瘍剤である。プロドラッグであるイキサゾミブクエン酸エステルは、生理的条件下では速やかに加水分解され、生物学的活性体であるイキサゾミブとなる。イキサゾミブクエン酸エステルの化学名は、1,3,2-dioxaborolane-4,4-diacetic acid, 2-[(1*R*)-1-[[2-[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl]amino]-3-methylbutyl]-5-oxo-であり、構造式は以下のとおりである。



イキサゾミブクエン酸エステルの分子式は $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$、分子量は 517.12 である。イキサゾミブクエン酸エステルは 1 つの不斉中心を有し、R 体である。

0.1 N HCl（pH 1.2）中でのイキサゾミブクエン酸エステルの溶解度は、37℃で 0.61 mg/mL（イキサゾミブとして）である。pH の上昇に合わせて溶解度も上昇する。

本剤の経口カプセルは、イキサゾミブ 4、3 又は 2.3 mg を含有し、これらはそれぞれイキサゾミブクエン酸エステル 5.7、4.3 又は 3.3 mg に相当する。添加物は微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルクである。いずれのカプセルの剤皮もゼラチン及び酸化チタンを含有する。また、4 mg カプセルの剤皮は三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄を、3 mg カプセルの剤皮は黒酸化鉄を、2.3 mg カプセルの剤皮は三二酸化鉄を含有する。印字用インクはセラック、プロピレングリコール、水酸化カリウム及び黒酸化鉄を含有する。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

イキサゾミブは可逆的に作用する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に結合して、そのキモトリプシン様活性を阻害する。

イキサゾミブは、多発性骨髄腫細胞株を用いた *in vitro* 試験においてアポトーシスを誘導した。また、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンなどの複数の前治療後に再発した骨髄腫患者由来の骨髄腫細胞に対して *in vitro* で細胞傷害性を示した。イキサゾミブとレナリドミドの併用により多発性骨髄腫細胞での相乗的な細胞毒性効果を示した。*In vivo* では、イキサゾミブはマウスの多発性骨髄腫異種移植モデルにおいて抗腫瘍作用を示した。

12.2　薬力学

心臓電気生理

患者 245 例から得られたデータの薬物動態／薬力学的解析結果に基づくと、本剤は臨床用量で QTc 間隔を延長しなかった。

12.3　薬物動態

吸収

経口投与時のイキサゾミブの最高血漿中濃度到達時間の中央値は 1 時間であった。母集団薬物動態解析による絶対的経口バイオアベイラビリティの平均値は 58%である。0.2～10.6 mg の用量範囲で、イキサゾミブの濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加する。

イキサゾミブ 4 mg を単回投与した患者の食物影響試験において、高脂肪食の摂取後に本剤を投与したとき、イキサゾミブの AUC が 28%、C_{max} が 69%減少した〔*用法・用量（2.1 項）を参照*〕。

分布

イキサゾミブは 99%が血漿蛋白に結合するとともに、赤血球内にも分布し、AUC の血液－血漿分配比は 10 である。定常状態における分布容積は 543 L である。

消失

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、全身クリアランス（CL）は約 1.9 L/hr で、個体間変動は 44%であった。イキサゾミブの終末相半減期（$t_{1/2}$）は 9.5 日であった。週 1 回経口投与後に、2 倍の蓄積比が認められた。

代謝

放射標識したイキサゾミブを経口投与したとき、血漿中で認められた薬剤関連物質の 70%をイキサゾミブが占めていた。イキサゾミブのクリアランスでは、複数のチトクローム P450（CYP）酵素及びチトクローム P450 以外の蛋白による代謝が主要な機序として働くと考えられる。ヒト cDNA 発現チトクローム P450 分子種を用いた *in vitro* 試験において、イキサゾミブの臨床用量に該当する濃度では、イキサゾミブのクリアランスに優位に寄与する特定のチトクローム P450 分子種はないことが示された。臨床用量における血漿中濃度より高いイキサゾミブ濃度では、イキサゾミブは複数の CYP450 分子種によって代謝され、それぞれの相対的寄与の推定値は 3A4 が 42%、1A2 が 26%、2B6 が 16%、2C8 が 6%、2D6 が 5%、2C19 が 5%、2C9 が 1%未満であった。

排泄

^{14}C-イキサゾミブを進行がん患者5例に単回経口投与したとき、投与した放射活性体の62%が尿中に、22%が糞中に排泄された。イキサゾミブの未変化体は投与量の3.5%未満で、尿中で回収された。

特別な患者集団

年齢、性別、人種

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、本剤のクリアランスに対して年齢（23～91歳）、性別、体表面積（1.2～2.7 m^2）又は人種による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

肝機能障害

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、本剤の薬物動態は肝機能が正常な患者と軽度肝機能障害〔総ビリルビン値がULN以下かつAST値がULN超、又は総ビリルビン値がULNの1～1.5倍（ASTは問わない）〕を有する患者とで同様である。

肝機能が正常な患者（12例）では4 mg、中等度肝機能障害を有する患者（総ビリルビン値がULNの1.5～3倍、13例）では2.3 mg、重度肝機能障害を有する患者（総ビリルビン値がULNの3倍超、18例）では1.5 mgを投与し、本剤の薬物動態を検討した。中等度又は重度肝機能障害の患者における用量補正した平均AUCは、肝機能が正常な患者と比較して20%高かった〔*用法・用量（2.3項）を参照*〕。

腎機能障害

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、本剤の薬物動態は腎機能が正常な患者と軽度又は中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上）を有する患者とで同様である。

腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランスが90 mL/min以上、18例）及び重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満、14例）又は血液透析を要する末期腎不全の患者（6例）を対象として、本剤3 mg投与時の薬物動態を検討した。重度腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全の患者における平均AUCは、腎機能が正常な患者と比較して39%高かった。血液透析中に透析前と透析後で測定したイキサゾミブの濃度は同程度であったことから、イキサゾミブは透析されないことが示唆された〔*用法・用量（2.4項）を参照*〕。

薬物相互作用

他の薬剤が本剤に及ぼす影響

強力なCYP3A誘導剤

本剤をリファンピシンと併用したとき、イキサゾミブのC_{max}が54%、AUCが74%減少した〔*薬物相互作用（7.1項）を参照*〕。

強力なCYP3A阻害剤

本剤をクラリスロマイシンと併用したとき、イキサゾミブの全身曝露量において臨床的に意味のある変化は認められなかった。

強力なCYP1A2阻害剤

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、本剤を強力なCYP1A2阻害剤と併用したとき、イキサゾミブの全身曝露量において臨床的に意味のある変化は認められなかった。

本剤が他の薬剤に及ぼす影響

本剤はCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6又は3A4/5に対する可逆的な阻害剤でも時間依存的な阻害剤でもない。本剤はCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5活性や、これらに対応する免疫反応性蛋白量を誘導しなかった。本剤は、チトクローム P450の阻害又は誘導を介する薬物間相互作用を引き起こさないと考えられる。

輸送体を介した相互作用

本剤は親和性の低いP糖蛋白（P-gp）の基質であるが、breast cancer resistance protein（BCRP）、multidrug-resistance protein 2（MRP2）及び肝organic-anion transporting polypeptide（OATP）の基質ではない。また、P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、organic cation transporter（OCT）2、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、multi-drug and toxin extrusion（MATE）transporter 1（MATE1）及びMATE2-Kの阻害剤ではない。本剤は、輸送体を介する薬物間相互作用を引き起こさないと考えられる。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）では、イキサゾミブに変異原性は認められなかった。イキサゾミブは、ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*の染色体異常試験では陽性であったが、マウスの*in vivo*骨髄小核試験では染色体異常誘発性は認められず、マウスの*in vivo*コメット試験（胃及び肝臓）で陰性であった。本剤に関してがん原性試験は実施していない。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、イキサゾミブの母体毒性を示す投与量未満において直接的な胚・胎児毒性は認められなかった。イキサゾミブに関して受胎能、初期胚発生、出生前及び出生後の毒性に関する試験は実施していないが、一般毒性試験で生殖組織の評価を行った。ラットを用いた最長6ヵ月の試験とイヌを用いた最長9ヵ月の試験では、イキサゾミブの投与による雄性又は雌性生殖器への影響は認められなかった。

14　臨床試験

レナリドミド及びデキサメタゾンと併用したときの本剤の有効性及び安全性は、少なくとも1つの前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤に不応性の患者は試験から除外した。

計722例を本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用レジメン（360例、本剤群）又はプラセボ＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用レジメン（362例、プラセボ群）に1：1の割合でランダムに割り付け、病勢の進行又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続した。前治療数（1ライン vs 2又は3ライン）、骨髄腫のInternational Staging System病期分類（ISS）（stage I又はII vs stage III）及びプロテアソーム阻害剤の投与歴（既投与vs未投与）で層別ランダム化した。患者の23%（166名）で遊離軽鎖の異常が認められ、12%（87名）が遊離軽鎖でのみ測定可能な病変を有していた。

レナリドミドの添付文書に従い、両群の全患者に対して血栓予防を推奨した。また医師の判断により、症状の予防又は管理を目的として、本剤群の19%及びプラセボ群の12%の患者に制吐薬、本剤群の64%及びプラセボ群の60%の患者に抗ウイルス薬、本剤群の27%及びプラセボ群の19%の患者に抗ヒスタミン剤を投与した。

28日サイクルの1、8及び15日目に本剤4 mg又はプラセボを、1～21日目にレナリドミド（25 mg）を、1、8、15及び22日目にデキサメタゾン（40 mg）を投与した。腎機能障害を有する患者には、レナリドミドの添付文書に従った開始用量でレナリドミドを投与した。病勢の進行又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続した。

本試験のベースラインにおける患者背景及び疾患特性を表6に要約した。ベースラインでの患者背景及び疾患特性は2群間でバランスがとれており、類似していた。

表 6：ベースラインにおける患者背景及び疾患特性

	本剤＋レナリドミド及びデキサメタゾン (N＝360)	プラセボ＋レナリドミド及びデキサメタゾン (N＝362)
患者背景		
年齢中央値（範囲）	66（38～91）	66（30～89）
性別（%）男性／女性	58／42	56／44
年齢群〔%（65 歳未満／65 歳以上）〕	41／59	43／57
人種、n（%）		
白人	310（86）	301（83）
黒人	7（2）	6（2）
アジア人	30（8）	34（9）
その他又は記載なし	13（4）	21（6）
ECOG performance status、n（%）		
0 又は 1	336（93）	334（92）
2	18（5）	24（7）
不明	6（2）	4（1）
クレアチニンクリアランス、n（%）		
30 mL/min 未満	5（1）	5（1）
30～59 mL/min	74（21）	95（26）
60 mL/min 以上	281（78）	261（72）
疾患特性		
骨髄腫の ISS stage、n（%）		
stage I 又は II	315（87）	320（88）
stage III	46（13）	42（12）
前治療数、n（%）		
中央値（範囲）	1（1、3）	1（1、3）
1	224（62）	217（60）
2 又は 3	136（38）	145（40）
ベースライン時の状態、n（%）		
再発	276（77）	280（77）
難治性*	42（12）	40（11）
再発かつ難治性	41（11）	42（12）
前治療の種類、n（%）		
ボルテゾミブを含む	248（69）	250（69）
カルフィゾミブを含む	1（<1）	4（1）
サリドマイドを含む	157（44）	170（47）
レナリドミドを含む	44（12）	44（12）
メルファランを含む	293（81）	291（80）
造血幹細胞移植	212（59）	199（55）
細胞遺伝学的分類		
高リスク〔17 番染色体欠失、t(4:14)及び／又は t(14:16)〕	75（21）	62（17）
17 番染色体欠失	36（10）	33（9）

* Primary refractory（全ての前治療における最良効果が「安定」(stable disease)又は「病勢の進行」(disease progression)」であった場合と定義）は、本剤群の 7%、プラセボ群の 6%の患者に認められた。

本剤の効果は、盲検化された独立評価委員会（IRC）が中央検査室での結果を用いて、2011 年国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の Consensus Uniform Response Criteria に基づく無増悪生存期間（PFS）により評価した。治療効果は、病勢の進行が認められるまで 4 週間ごとに判定した。

本剤は、本剤群がプラセボ群と比較して統計的に有意な改善を示したことにより承認された。PFS の結果を表 7 に要約し、図 1 に示す。

表 7：無増悪生存期間及び奏効率

	本剤＋レナリドミド及びデキサメタゾン（N＝360）	プラセボ＋レナリドミド及びデキサメタゾン（N＝362）
無増悪生存期間		
PFS イベント、n（%）	129（36）	157（43）
中央値（月） （95%CI）	20.6 （17.0、NE）	14.7 （12.9、17.6）
ハザード比* （95%CI）	0.74 （0.59～0.94）	
p 値†	0.012	
奏効率		
全奏効率*、 n（%）	282（78）	259（72）
完全奏効（CR）	42（12）	24（7）
最良部分奏効（VGPR）	131（36）	117（32）
部分奏効（PR）	109（30）	118（33）

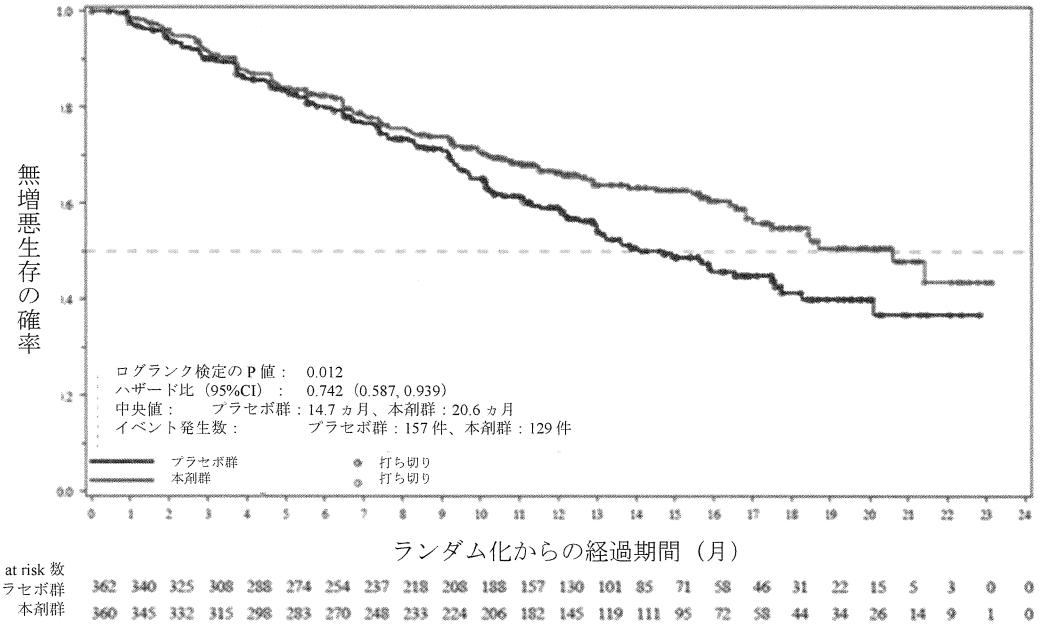
NE：評価不能

* ハザード比は層別 Cox 比例ハザード回帰モデルに基づく。ハザード比が 1 未満であれば、本剤群が優位であることが示唆される。

† P 値は層別ログランク検定に基づく。

奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.1 ヵ月、プラセボ群で 1.9 ヵ月であった。response evaluable population の奏効した症例において、奏効期間中央値は本剤群で 20.5 ヵ月、プラセボ群で 15 ヵ月であった。

図 1：無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



追跡調査期間の中央値が 23 ヵ月時点（PFS イベント 372 件）で、non-inferential PSF 解析を実施した。PFS のハザード比は本剤群対プラセボ群で 0.82（95%CI [0.67, 1.0]）であり、PFS の中央値は本剤群で 20 ヵ月、プラセボ群で 15.9 ヵ月と推定された。同時に、事前に規定した全生存期間（OS）解析を行ったが、最終の OS 解析に必要な死亡イベント数の 35%（本剤群で 81 例、プラセボ群で 90 例）しか報告されておらず、OS におけるベネフィットは示されなかった。

15 参考文献

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 包装／保管及び取扱い上の注意

16.1 包装

本剤の包装は以下のとおりである。

4 mg ゼラチンカプセル：淡橙色の 3 号のカプセルであり、キャップに「*Takeda*」のロゴ、ボディに「4 mg」の文字が黒インクで印字されている。イキサゾミブクエン酸エステル 5.7 mg に相当する量のイキサゾミブ 4 mg を含有する。

- 単一ブリスターパック内に 4 mg カプセルが 1 カプセル入っている（NDC 63020-080-01）
- 4 mg カプセル 1 カプセルが入った単一ブリスターパックが 1 箱に 3 個入っている（NDC 63020-080-02）

3 mg ゼラチンカプセル：明るい灰色の 4 号のカプセルであり、キャップに「*Takeda*」のロゴ、ボディに「3 mg」の文字が黒インクで印字されている。イキサゾミブクエン酸エステル 4.3 mg に相当する量のイキサゾミブ 3 mg を含有する。

- 単一ブリスターパック内に 3 mg カプセルが 1 カプセル入っている（NDC 63020-079-01）
- 3 mg カプセル 1 カプセルが入った単一ブリスターパックが 1 箱に 3 個入っている（NDC 63020-079-02）

2.3 mg ゼラチンカプセル：微赤色の 4 号のカプセルであり、キャップに「*Takeda*」のロゴ、ボディに「2.3 mg」の文字が黒インクで印字されている。イキサゾミブクエン酸エステル 3.3 mg に相当する量のイキサゾミブ 2.3 mg を含有する。

- 単一ブリスターパック内に 2.3 mg カプセルが 1 カプセル入っている（NDC 63020-078-01）
- 2.3 mg カプセル 1 カプセルが入った単一ブリスターパックが 1 箱に 3 個入っている（NDC 63020-078-02）

カプセルは、PVC-アルミニウム／アルミニウムブリスター内に個包装されている。

16.2 貯法

本剤は室温で保存することができる。30℃（86°F）を超える温度で保存しないこと。凍結させないこと。カプセルはもとの包装のまま保存すること。投与直前までカプセルを取り出さないこと。

16.3 取扱い及び廃棄

本剤は細胞毒性を有する薬剤である。適用される取扱い及び廃棄手順に従うこと[1]。カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内容物に直接触れないようにすること。カプセルが破損した場合は、皮膚に直接触れたり目に入ったりしないようにすること。皮膚に触れた場合は、石けんと水で十分に洗浄すること。目に入った場合は、水で十分に洗浄すること。

未使用の薬剤及び廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

17　患者に伝えるべき情報

FDA の承認を受けた患者向け添付文書を読むよう患者に指導すること。

服薬指示

- 本剤を処方どおりに正しく服用するよう患者に指示する。
- 4 週間サイクルの最初の 3 週間は週 1 回、全ての週の同じ曜日のほぼ同じ時刻に 1 カプセルを服用するよう指導する。
- 食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に本剤を服用するよう指導する。
- 本剤とデキサメタゾンを同時に服用しないよう指導する。デキサメタゾンは食事と一緒に服用すべき薬剤であり、本剤は食事と一緒に服用してはならない薬剤であるためである。
- カプセルをそのまま水とともに飲み込み、つぶしたり、噛んだり、開けたりしないよう指導する。
- カプセル内容物に直接触れないよう指導する。カプセルが破損した場合は、カプセルの内容物が皮膚に直接触れたり目に入ったりしないようにすること。皮膚に触れた場合は、石けんと水で十分に洗浄すること。目に入った場合は、水で十分に洗浄すること。
- 服用を忘れた場合は、次回の服用予定時刻まで 72 時間を超える場合に限り、飲み忘れた分を服用するよう指導する。次回の服用予定時刻まで 72 時間以内の場合は、飲み忘れた分を服用しないよう指導する。
- 服用後に嘔吐した場合は、再度服用せず、次の服用予定時から服用を再開するよう指導する。
- カプセルは当初の包装のまま保存するよう指導する。また、投与直前までカプセルを取り出さないよう指導する。

〔*用法・用量（2.1 項）を参照*〕

血小板減少症

血小板数の減少（血小板減少症）が見られる可能性があることを患者に説明する。血小板減少症の徴候としては、出血や内出血が起こりやすいことなどが考えられる〔*警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照*〕。

消化管毒性

下痢、便秘、悪心及び嘔吐が認められる可能性があり、これらの事象が持続する場合は担当医師に連絡するよう患者を指導する〔*警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照*〕。

末梢神経障害

ピリピリ感、しびれ、疼痛、手足の灼熱感、腕や足の脱力等、末梢神経障害の発症又は増悪が認められる場合は、担当医師に連絡するよう患者を指導する〔*警告及び使用上の注意（5.3 項）を参照*〕。

末梢性浮腫

四肢の異常なむくみ及び浮腫による体重増加が認められる場合は、担当医師に連絡するよう患者を指導する〔*警告及び使用上の注意（5.4 項）を参照*〕。

皮膚反応

発疹の発症又は増悪が認められる場合は、担当医師に連絡するよう患者を指導する〔*警告及び使用上の注意（5.5 項）を参照*〕。

肝毒性

黄疸又は右上腹部痛が認められる場合は、担当医師に連絡するよう患者を指導する〔*警告及び使用上の注意（5.6 項）を参照*〕。

その他の副作用

以下の徴候や症状が認められる場合は、担当医師に連絡するよう患者を指導する。
急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、横断性脊髄炎、可逆性後白質脳症症候群、腫瘍崩壊症候群、血栓性血小板減少性紫斑病

〔*副作用（6.1 項）を参照*〕

妊娠

女性患者には胎児への潜在的リスクを説明し、本剤の治療期間中及び治療期間終了後 90 日間は妊娠を避けるよう指導する。ホルモン系避妊薬を使用している女性は防御的避妊法も併用するよう指導する。治療期間中又は治療期間終了後 90 日以内に患者自身又は患者のパートナーが妊娠した場合には、すぐ担当医師に連絡するよう患者を指導する。〔*警告及び使用上の注意（5.7 項）を参照*〕。

併用薬

現在使用中の他の薬剤がある場合及び新たに他の薬剤を使用する場合は、事前にそのことを担当医師に伝えるよう患者を指導する。

（商品コード等 6 行省略）

患者向け添付文書

NINLARO®
（イキサゾミブ）
カプセル

本剤は、「REVLIMID®（レナリドミド）」と「デキサメタゾン」という別の2つの処方薬と一緒に使用します。「REVLIMID®（レナリドミド）」のMedication Guideをお読みください。デキサメタゾンの情報については、担当医又は薬剤師にお尋ねください。

本剤はどのような薬ですか？

本剤は、「REVLIMID®（レナリドミド）」及び「デキサメタゾン」と併用して「多発性骨髄腫」の患者さんの治療に使用される処方薬です。これまでに多発性骨髄腫に対して別の治療を受けたことのある患者さんに使用されます。

本剤が小児に対して安全かつ有効であるかについては分かっていません。

あなたの現在のお体の状態、また以下のいずれかに該当する場合は、本剤の服用を開始する前に担当医にお伝えください。

- 肝臓に問題がある
- 腎臓に問題がある又は透析を受けている
- 現在妊娠している又は今後妊娠する予定がある。本剤は胎児に害を及ぼす可能性があります。
  - ✧ 本剤の治療期間中は妊娠を避けてください。
  - ✧ 妊娠可能な女性患者は、本剤の治療期間中及び治療期間終了後90日間にわたり有効な方法による避妊を行ってください。ホルモン系避妊薬（例：ピル）を使用している場合は、防御的避妊法（例：ダイアフラム、コンドーム）も併用してください。
  - ✧ 妊娠可能なパートナーのいる男性患者は、本剤の治療期間中及び治療期間終了後90日間にわたり有効な方法による避妊を行ってください。
  - ✧ 患者さん各自に合う避妊の方法を担当医にご相談ください。
  - ✧ 本剤の治療期間中にあなた自身又はあなたのパートナーが妊娠した場合には、すぐ担当医にお知らせください。
- 現在授乳中である、又は今後授乳を行う予定がある。本剤が母乳中に排出されるかどうか、授乳した乳児に影響があるか、乳汁産生に影響があるかどうかは分かっていません。本剤の治療期間中及び治療期間終了後90日間にわたり授乳をしないで下さい。

処方薬及び一般薬のほか、ビタミン類やハーブサプリメントなども含めて、**あなたが服用している全てのお薬について担当医にお伝えください。**本剤服用中に新しいお薬を使い始める場合は、担当医にお知らせください。

本剤はどのように服用すればよいですか？

- 本剤は、担当医の指示に従って正しく服用してください。担当医と相談せずに、本剤の服用量を変更したり、服用を中止したりしてはいけません。
- 本剤は、4週間サイクルで服用します（1サイクル：28日）。
  - ✧ 各サイクルの**最初の3週間**に週1回ずつ、同じ曜日に1カプセル服用します。
  - ✧ 同じ曜日のほぼ同じ時刻に1カプセルを服用します。
  - ✧ 「REVLIMID®（レナリドミド）」と「デキサメタゾン」を担当医の指示通りに服用してください。
  - ✧ 本剤の服用中に、担当医は副作用がないかをチェックするため血液検査を行います。

- ✧ 副作用がある場合には、担当医が本剤、「REVLIMID®（レナリドミド）」又は「デキサメタゾン」の量を変更したり、服用を中止させることがあります。

- **本剤は、食事の1時間以上前又は2時間以上後に服用してください。**
- **本剤とデキサメタゾンの両方を服用する日は、同時に服用しないでください。デキサメタゾンは食事と一緒に服用してください。**
- カプセルをそのまま水とともに飲み込みます。カプセルをつぶしたり、噛んだり、開けたり**しないでください。**
- カプセルの中身に直接触れてはいけません。カプセルが壊れて中の粉末が皮膚に触れてしまった場合は、石けんと水で十分に洗浄してください。粉末が目に入った場合は、水で十分に洗浄してください。
- 服用を忘れた場合や服用が遅れた場合は、次回の服用予定時まで3日（72時間）を超える場合に限り、本剤を服用してください。次回の服用予定時まで3日（72時間）以内の場合は、飲み忘れた分を**服用しないでください。**
- 服用後に嘔吐した場合は、**再び服用せず**、次の服用予定時から服用を再開してください。
- 水痘（帯状疱疹）の再発（再活性化）リスクを低減する目的で本剤と併用するお薬を処方する場合があります。
- 本剤を担当医が指示した以上の量で服用した場合、すぐに担当医に連絡するか、近くの病院の救急外来を受診してください。

本剤にはどのような副作用が考えられますか？

本剤は次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **血小板減少症**：本剤の服用により血小板数の減少がよく見られ、重篤になる場合もあります。血小板数が少なくなりすぎると血小板輸血が必要となることがあります。出血、あざができやすい等、血小板数が減った徴候がある場合は、担当医に相談してください。
- **胃腸障害**：本剤の服用により下痢、便秘、悪心、嘔吐がよく見られ、重症になる場合もあります。本剤の服用中にそれらの症状が現れて治らない場合は、担当医に相談してください。担当医がそれらの症状を抑える薬を処方することがあります。
- **神経系障害**：本剤の服用により神経系障害がよく見られ、重症になる場合もあります。下記のような症状があった又は悪化した場合には担当医に相談してください。
  - ✧ ピリピリ感
  - ✧ しびれ
  - ✧ 疼痛
  - ✧ 手足の灼熱感
  - ✧ 腕や足の脱力
- **むくみ**：本剤の服用によりむくみがよく見られ、重症になる場合もあります。腕、手、脚、足首、足がむくむ場合、又はむくみにより体重が増えた場合は、担当医に相談してください。
- **皮膚反応**：発疹が出た又は悪化した場合には担当医に相談してください。
- **肝障害**：下記の症状が出た場合には担当医に相談してください。
  - ✧ 皮膚や白目が黄色くなる
  - ✧ 右上腹部が痛む

その他のよくある副作用も認められています。下記の徴候や症状の新たな発現又は悪化がある場合には担当医に相談してください。

- ✧ 背中の痛み

- ✧ 水痘ウイルス（帯状疱疹）の再活性化の結果として発現する皮膚発疹及び痛み
- ✧ 感染リスクを高める可能性がある好中球と呼ばれる白血球の減少（好中球減少症）
- ✧ かすみ目、ドライアイ、ピンクアイ（結膜炎）等の視覚の状態

重篤になる可能性があるまれな副作用が認められています（0.1%未満）。下記の徴候や症状があった場合には担当医に相談してください。

- ✧ 赤から紫色の隆起のような重症の皮疹（急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群））や皮膚剥離及び口内炎を伴う発疹（皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群））
- ✧ 筋肉の衰弱、つま先と足の感覚の消失、又は脚の動きの消失（横断性脊髄炎）
- ✧ 視力の変化、精神状態の変化及び発作（可逆性後白質脳症症候群）
- ✧ 眩暈、排尿の減少、混乱、嘔吐、吐き気、腫脹、息切れ、又は不整脈を引き起こす可能性のある癌細胞の急速な細胞死（腫瘍崩壊症候群）
- ✧ 疲労、発熱、挫傷、鼻出血等又は排尿の減少等のを引き起こす可能性のある血栓よる、まれな血液状態（血栓性血小板減少性紫斑病）

以上が本剤の全ての副作用というわけではありません。詳細については、担当の医師にお尋ねください。

副作用を米国食品医薬品局（FDA、電話：1-800-FDA-1088）に直接報告することもできます。

本剤はどのように保管すればよいですか？

- 室温で保管してください。温度が 30℃（86°F）を超える場所には保管しないでください。
- 凍らせてはいけません。
- カプセルはもとの包装のまま保管してください。服用直前までカプセルを取り出さないでください。
- 未使用の本剤の処分の仕方（捨て方）については、薬剤師又は担当医に相談してください。

本剤及び全てのお薬は、子供の手の届かない場所で保管してください。

本剤の安全かつ効果的な使用に関する一般情報

お薬は、ときに患者向け添付文書に記載されているものとは異なる目的で処方されることがあります。処方された病気以外に本剤を使用しないでください。同じ病気であっても他の人に本剤を与えてはいけません。健康を害する可能性があります。

本剤に関する医療従事者向けの情報をご要望の場合は、薬剤師又は担当医にお伝えください。

本剤にはどのような成分が含まれていますか？

有効成分：イキサゾミブ

添加物：微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及びタルク

カプセル剤皮の原料：ゼラチン及び二酸化チタン。4 mg カプセルの原料には三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄が、3 mg カプセルの原料には黒酸化鉄が、2.3 mg カプセルの原料には三二酸化鉄が含まれています。印字用のインクには、セラック、プロピレングリコール、水酸化カリウム及び黒酸化鉄が含まれています。

製造販売元：

Takeda Pharmaceutical Company Limited
Cambridge, MA 02139

本剤は Millennium Pharmaceuticals, Inc.の登録商標です。Millennium Pharmaceuticals, Inc.は武田薬品工業株式会社の完全子会社です。

その他の全ての商標は該当する各所有者の所有物です。

©2016 Millennium Pharmaceuticals、Inc.

詳しい情報は、ウェブサイト（www.NINLARO.com）をご覧いただくか、1-844-617-6488 にお電話いただくことでも入手できます。

本患者向け添付文書は米国 FDA の承認を受けています。

発行 2016 年 11 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

NINLARO 2.3 mg hard capsules
NINLARO 3 mg hard capsules
NINLARO 4 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

NINLARO 2.3 mg hard capsules
Each capsule contains 2.3 mg of ixazomib (as 3.3 mg of ixazomib citrate)

NINLARO 3 mg hard capsules
Each capsule contains 3 mg of ixazomib (as 4.3 mg of ixazomib citrate)

NINLARO 4 mg hard capsules
Each capsule contains 4 mg of ixazomib (as 5.7 mg of ixazomib citrate)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

NINLARO 2.3 mg hard capsules
Light pink, size 4 hard gelatin capsule, marked "Takeda" on the cap and "2.3 mg" on the body with black ink.

NINLARO 3 mg hard capsules
Light grey, size 4 hard gelatin capsule, marked "Takeda" on the cap and "3.0 mg" on the body with black ink.

NINLARO 4 mg hard capsules
Light orange, size 3 hard gelatin capsule, marked "Takeda" on the cap and "4.0 mg" on the body with black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the management of multiple myeloma.

Posology

The recommended starting dose of NINLARO is 4 mg administered orally once a week on Days 1, 8, and 15 of a 28-day treatment cycle.

The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg administered daily on Days 1 to 21 of a 28-day treatment cycle.

The recommended starting dose of dexamethasone is 40 mg administered on Days 1, 8, 15, and 22 of a 28-day treatment cycle.

Dosing schedule: NINLARO taken with lenalidomide and dexamethasone

28-day cycle (a 4-week cycle)								
	Week 1		**Week 2**		**Week 3**		**Week 4**	
	Day 1	Days 2 to 7	Day 8	Days 9 to 14	Day 15	Days 16 to 21	Day 22	Days 23 to 28
NINLARO	✔		✔		✔			
Lenalidomide	✔	✔ Daily	✔	✔ Daily	✔	✔ Daily		
Dexamethasone	✔		✔		✔		✔	

✔ = intake of medicinal product

For additional information regarding lenalidomide and dexamethasone, refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) for these medicinal products.

Prior to initiating a new cycle of therapy:

- Absolute neutrophil count should be $\geq 1{,}000/mm^3$
- Platelet count should be $\geq 75{,}000/mm^3$
- Non-haematologic toxicities should, at the physician's discretion, generally be recovered to patient's baseline condition or $\leq$ Grade 1

Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. Treatment with NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone for longer than 24 cycles should be based on an individual benefit risk assessment, as the data on the tolerability and toxicity beyond 24 cycles are limited (see section 5.1).

Delayed or missed doses

In the event that a NINLARO dose is delayed or missed, the dose should be taken only if the next scheduled dose is $\geq$ 72 hours away. A missed dose should not be taken within 72 hours of the next scheduled dose. A double dose should not be taken to make up for a missed dose.

If a patient vomits after taking a dose, the patient should not repeat the dose but should resume dosing at the time of the next scheduled dose.

Dose modifications

The NINLARO dose reduction steps are presented in Table 1 and the dose modification guidelines are provided in Table 2.

Table 1: NINLARO dose reduction steps

Recommended starting dose*	First reduction to	Second reduction to	Discontinue
4 mg	3 mg	2.3 mg	

*Recommended reduced dose of 3 mg in the presence of moderate or severe hepatic impairment, severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis.

An alternating dose modification approach is recommended for NINLARO and lenalidomide for overlapping toxicities of thrombocytopenia, neutropenia and rash. For these toxicities, the first dose modification step is to withhold/reduce lenalidomide. Refer to the lenalidomide SmPC, section 4.2 for the dose reduction steps for these toxicities.

Table 2: Dose modifications guidelines for NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone

Haematological toxicities	**Recommended actions**
Thrombocytopenia (platelet count)	
Platelet count < 30,000/mm^3	• Withhold NINLARO and lenalidomide until platelet count ≥ 30,000/mm^3. • Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its SmPC and resume NINLARO at its most recent dose. • If platelet count falls to < 30,000/mm^3 again, withhold NINLARO and lenalidomide until platelet count ≥ 30,000/mm^3. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose.*
Neutropenia (absolute neutrophil count)	
Absolute neutrophil count < 500/mm^3	• Withhold NINLARO and lenalidomide until absolute neutrophil count is ≥ 500/mm^3. Consider adding G-CSF as per clinical guidelines. • Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its prescribing information and resume NINLARO at its most recent dose. • If absolute neutrophil count falls to < 500/mm^3 again, withhold NINLARO and lenalidomide until absolute neutrophil count is ≥ 500/mm^3. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose.*
Non-haematological toxicities	**Recommended actions**
Rash	
Grade† 2 or 3	• Withhold lenalidomide until rash recovers to ≤ Grade 1. • Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its SmPC. • If Grade 2 or 3 rash occurs again, withhold NINLARO and lenalidomide until rash recovers to ≤ Grade 1. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose.*
Grade 4	Discontinue treatment regimen.
Peripheral neuropathy	
Grade 1 peripheral neuropathy with pain or Grade 2 peripheral neuropathy	• Withhold NINLARO until peripheral neuropathy recovers to ≤ Grade 1 without pain or patient's baseline. • Following recovery, resume NINLARO at its most recent dose.
Grade 2 peripheral neuropathy with pain or Grade 3 peripheral neuropathy	• Withhold NINLARO. Toxicities should, at the physician's discretion, generally recover to patient's baseline condition or ≤ Grade 1 prior to resuming NINLARO. • Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose.
Grade 4 peripheral neuropathy	Discontinue treatment regimen.

Table 2: Dose modifications guidelines for NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone

Other non-haematological toxicities	
Other Grade 3 or 4 non-hematological toxicities	• Withhold NINLARO. Toxicities should, at the physician's discretion, generally recover to patient's baseline condition or at most Grade 1 prior to resuming NINLARO. • If attributable to NINLARO, resume NINLARO at the next lower dose following recovery.

*For additional occurrences, alternate dose modification of lenalidomide and NINLARO
†Grading based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) Version 4.03

Concomitant medicinal products

Antiviral prophylaxis should be considered in patients being treated with NINLARO to decrease the risk of herpes zoster reactivation. Patients included in studies with NINLARO who received antiviral prophylaxis had a lower incidence of herpes zoster infection compared to patients who did not receive prophylaxis.

Thromboprophylaxis is recommended in patients being treated with NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone, and should be based on an assessment of the patient's underlying risks and clinical status.

For other concomitant medicinal products that may be required, refer to the current lenalidomide and dexamethasone SmPC.

Special patient populations

Elderly

No dose adjustment of NINLARO is required for patients over 65 years of age.

Discontinuations in patients > 75 years of age were reported in 13 patients (28%) in the NINLARO regimen and 10 patients (16%) in the placebo regimen. Cardiac arrhythmias in patients > 75 years of age were observed in 10 patients (21%) in the NINLARO regimen and 9 patients (15%) in the placebo regimen.

Hepatic impairment

No dose adjustment of NINLARO is required for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) > ULN or total bilirubin > 1-1.5 x ULN and any AST). The reduced dose of 3 mg is recommended in patients with moderate (total bilirubin > 1.5-3 x ULN) or severe (total bilirubin > 3 x ULN) hepatic impairment (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of NINLARO is required for patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 mL/min). The reduced dose of 3 mg is recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis. NINLARO is not dialyzable and, therefore, can be administered without regard to the timing of dialysis (see section 5.2).

Refer to the lenalidomide SmPC for dosing recommendations in patients with renal impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of NINLARO in children below 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

NINLARO is for oral use.

NINLARO should be taken at approximately the same time on days 1, 8, and 15 of each treatment cycle at least 1 hour before or at least 2 hours after food (see section 5.2). The capsule should be swallowed whole with water. It should not be crushed, chewed, or opened (see section 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

As NINLARO is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone, refer to the SmPC for these medicinal products for additional contraindications.

4.4 Special warnings and precautions for use

As NINLARO is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone, refer to the SmPC for these medicinal products for additional special warnings and precautions for use.

Thrombocytopenia

Thrombocytopenia has been reported with NINLARO (see section 4.8) with platelet nadirs typically occurring between Days 14-21 of each 28-day cycle and recovery to baseline by the start of the next cycle (see section 4.8).

Platelet counts should be monitored at least monthly during NINLARO treatment. More frequent monitoring should be considered during the first three cycles as per the lenalidomide SmPC. Thrombocytopenia can be managed with dose modifications (see section 4.2) and platelet transfusions as per standard medical guidelines.

Gastrointestinal toxicities

Diarrhoea, constipation, nausea and vomiting have been reported with NINLARO, occasionally requiring use of antiemetic and antidiarrhoeal medicinal products and supportive care (see section 4.8). The dose should be adjusted for severe (Grade 3-4) symptoms (see section 4.2). In case of severe gastrointestinal events, monitoring of serum potassium level is recommended.

Peripheral neuropathy

Peripheral neuropathy has been reported with NINLARO (see section 4.8). The patient should be monitored for symptoms of peripheral neuropathy. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require dose modification (see section 4.2).

Peripheral oedema

Peripheral oedema has been reported with NINLARO (see section 4.8). The patient should be evaluated for underlying causes and provide supportive care, as necessary. The dose of dexamethasone

should be adjusted per its prescribing information or NINLARO for Grade 3 or 4 symptoms (see section 4.2).

Cutaneous reactions

Rash has been reported with NINLARO (see section 4.8). Rash should be managed with supportive care or with dose modification if Grade 2 or higher (see section 4.2).

Hepatotoxicity

Drug-induced liver injury, hepatocellular injury, hepatic steatosis, hepatitis cholestatic and hepatotoxicity have been uncommonly reported with NINLARO (see section 4.8). Hepatic enzymes should be monitored regularly and the dose should be adjusted for Grade 3 or 4 symptoms (see section 4.2).

Pregnancy

Women should avoid becoming pregnant while being treated with NINLARO. If NINLARO is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking NINLARO, the patient should be apprised of the potential hazard to the foetus.

Women of childbearing potential must use highly effective contraception while taking NINLARO and for 90 days after stopping treatment (see sections 4.5 and 4.6). Women using hormonal contraceptives should additionally use a barrier method of contraception.

Posterior reversible encephalopathy syndrome

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) has occurred in patients receiving NINLARO. PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with seizure, hypertension, headache, altered consciousness, and visual disturbances. Brain imaging, preferably Magnetic Resonance Imaging, is used to confirm the diagnosis. In patients developing PRES, discontinue NINLARO.

Strong CYP3A inducers

Strong inducers may reduce the efficacy of NINLARO, therefore the concomitant use of strong CYP3A inducers such as carbamazepine, phenytoin, rifampicin and St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), should be avoided (see sections 4.5 and 5.2). Closely monitor patients for disease control if co-administration with a strong CYP3A inducer cannot be avoided.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

CYP inhibitors

Co-administration of ixazomib with clarithromycin, a strong CYP3A inhibitor, did not result in a clinically meaningful change in the systemic exposure of ixazomib. Ixazomib C_{max} was decreased by 4% and AUC was increased by 11%. Therefore, no dose modification is required for ixazomib with co-administration of strong CYP3A inhibitors.

Co-administration of ixazomib with strong CYP1A2 inhibitors did not result in a clinically meaningful change in the systemic exposure of ixazomib based on the results of a population pharmacokinetic (PK) analysis. Therefore, no dose modification is required for ixazomib with co-administration of strong CYP1A2 inhibitors.

CYP inducers

Co-administration of ixazomib with rifampicin decreased ixazomib C_{max} by 54% and AUC by 74%. Therefore, co-administration of strong CYP3A inducers with ixazomib is not recommended (see section 4.4).

Effect of ixazomib on other medicinal products

Ixazomib is not a reversible or a time-dependent inhibitor of CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4/5. Ixazomib did not induce CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4/5 activity or corresponding immunoreactive protein levels. Ixazomib is not expected to produce drug-drug interactions via CYP inhibition or induction.

Transporter-based interactions

Ixazomib is a low affinity substrate of P-gp. Ixazomib is not a substrate of BCRP, MRP2 or hepatic OATPs. Ixazomib is not an inhibitor of P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2-K. Ixazomib is not expected to cause transporter-mediated drug-drug interactions.

Oral contraceptives

When NINLARO is administered together with dexamethasone, which is known to be a weak to moderate inducer of CYP3A4 as well as other enzymes and transporters, the risk for reduced efficacy of oral contraceptives needs to be considered. Women using hormonal contraceptives should additionally use a barrier method of contraception.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

As NINLARO is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone, refer to the SmPC for these medicinal products for additional information on fertility, pregnancy and lactation.

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Male and female patients who are able to have children must use effective contraceptive measures during and for 90 days following treatment. NINLARO is not recommended in women of childbearing potential not using contraception.

When NINLARO is administered together with dexamethasone, which is known to be a weak to moderate inducer of CYP3A4 as well as other enzymes and transporters, the risk for reduced efficacy of oral contraceptives needs to be considered. Therefore, women using oral hormonal contraceptives should additionally use a barrier method of contraception.

Pregnancy

NINLARO is not recommended during pregnancy as it can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Therefore, women should avoid becoming pregnant while being treated with NINLARO.

There are no data for the use of NINLARO in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

NINLARO is given in combination with lenalidomide, Lenalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects. If lenalidomide is taken during pregnancy, a teratogenic effect in humans is expected. The conditions of the Pregnancy Prevention Programme for lenalidomide must be fulfilled for all patients unless there is reliable evidence that the patient does not have childbearing potential. Please refer to the current lenalidomide SmPC.

Breast-feeding

It is unknown whether NINLARO or its metabolites are excreted in human milk. No animal data are available. A risk to newborns/infants cannot be excluded and therefore breast-feeding should be discontinued.

NINLARO will be given in combination with lenalidomide and breast-feeding should be stopped because of the use of lenalidomide.

Fertility

Fertility studies have not been conducted with NINLARO (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

NINLARO has minor influence on the ability to drive or use machines. Fatigue and dizziness have been observed in clinical trials. Patients should be advised not to drive or operate machines if they experience any of these symptoms.

4.8 Undesirable effects

As NINLARO is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone, refer to the SmPC for these medicinal products for additional undesirable effects.

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions (≥ 20%) across 360 patients treated each within the NINLARO and placebo regimens in the pivotal clinical trial were diarrhoea (42% vs. 36%), constipation (34% vs. 25%), thrombocytopenia (28% vs. 14%), peripheral neuropathy (28% vs. 21%), nausea (26% vs. 21%), peripheral oedema (25% vs. 18%), vomiting (22% vs. 11%), and back pain (21% vs. 16%). Serious adverse reactions reported in ≥ 2% of patients included thrombocytopenia (2%) and diarrhoea (2%).

Tabulated list of adverse reactions

The following convention is used for the classification of the frequency of an adverse drug reaction (ADR): very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse reactions in patients treated with NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone (all grades, grade 3 and grade 4) in the pivotal clinical trial

System organ class / Adverse reaction	Adverse reactions (all grades)	Grade 3 adverse reactions	Grade 4 adverse reactions
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	Very common	Uncommon	
Herpes zoster	Common	Uncommon	
Blood and lymphatic system disorders			
Thrombocytopenia*	Very common	Very common	Common
Neutropenia	Very common	Very common	Common
Nervous system disorders			
Peripheral neuropathies*	Very common	Common	
Gastrointestinal disorders			
Diarrhoea	Very common	Common	
Nausea	Very common	Common	
Vomiting	Very common	Common	
Constipation	Very common	Uncommon	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	Common	
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Back pain	Very common	Uncommon	
General disorders and administration site conditions			
Oedema peripheral	Very common	Common	

Note: Adverse drug reactions included as preferred terms are based on MedDRA version 16.0.
*Represents a pooling of preferred terms

Description of selected adverse reactions

Discontinuations

For each adverse reaction, one or more of the three medicinal products was discontinued in ≤ 1% of patients in the NINLARO regimen.

Thrombocytopenia

Three percent of patients in the NINLARO regimen and 1% of patients in the placebo regimen had a platelet count ≤ 10,000/mm^3 during treatment. Less than 1% of patients in both regimens had a platelet count ≤ 5,000/mm^3 during treatment. Thrombocytopenia resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in < 1% of patients in the NINLARO regimen and 2% of patients in the placebo regimen. Thrombocytopenia did not result in an increase in haemorrhagic events or platelet transfusions.

Gastrointestinal toxicities

Diarrhoea resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in 1% of patients in the NINLARO regimen and < 1% of patients in the placebo regimen.

Rash

Rash occurred in 19% of patients in the NINLARO regimen compared to 11% of patients in the placebo regimen. The most common type of rash reported in both regimens was macula-papular and macular rash. Grade 3 rash was reported in 3% of patients in the NINLARO regimen compared to 1% of patients in the placebo regimen. Rash resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in < 1% of patients in both regimens.

Peripheral neuropathy

Peripheral neuropathy occurred in 28% of patients in the NINLARO regimen compared to 21% of patients in the placebo regimen. Grade 3 adverse reactions of peripheral neuropathy were reported at 2% in both regimens. The most commonly reported reaction was peripheral sensory neuropathy (19% and 14% in the NINLARO and placebo regimen, respectively). Peripheral motor neuropathy was not commonly reported in either regimen (< 1%). Peripheral neuropathy resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in 1% of patients in both regimens.

Eye Disorders

Eye disorders were reported with many different preferred terms but in aggregate, the frequency was 26% in patients in the NINLARO regimen and 16% of patients in the placebo regimen. The most common adverse reactions were blurred vision (6% in the NINLARO regimen and 3% in the placebo regimen), dry eye (5% in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen), and conjunctivitis (6% in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen). Grade 3 adverse reactions were reported in 2% of patients in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen.

Other adverse reactions

Outside of the Phase 3 study, the following serious adverse reactions were rarely reported: acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome), Stevens-Johnson syndrome, transverse myelitis, posterior reversible encephalopathy syndrome, tumour lysis syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura.

In the pivotal Phase 3 trial, the following adverse reactions occurred with a similar rate between the NINLARO and placebo regimens: fatigue (28% vs. 26%), neutropenia (30% vs. 27%), decreased appetite (13% vs. 9%), hypotension (5% vs. 4%), heart failure (4% vs. 3%), arrhythmia (13% each), and liver impairment including enzyme changes (6% vs. 5%).

The frequency of severe (Grade 3-4) events of hypokalaemia was higher in the NINLARO regimen (4%) than the placebo regimen (1%).

Fungal and viral pneumonia resulting in fatal outcome were rarely reported in patients given the NINLARO, lenalidomide and dexamethasone combination.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no known specific antidote for NINLARO overdose. Clinical data is limited but doses up to 12 mg have been reported in the randomized controlled trial. In the event of an overdose, monitor the patient for adverse reactions (section 4.8) and provide appropriate supportive care.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX50

Mechanism of action

Ixazomib citrate, a prodrug, is a substance that rapidly hydrolyses under physiological conditions to its biologically active form, ixazomib.

Ixazomib is an oral, highly selective and reversible proteasome inhibitor. Ixazomib preferentially binds and inhibits the chymotrypsin-like activity of the beta 5 subunit of the 20S proteasome.

Ixazomib induced apoptosis of several tumour cell types *in vitro*. Ixazomib demonstrated *in vitro* cytotoxicity against myeloma cells from patients who had relapsed after multiple prior therapies, including bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. The combination of ixazomib and lenalidomide demonstrated synergistic cytotoxic effects in multiple myeloma cell lines. *In vivo*, ixazomib demonstrated antitumour activity in various tumour xenograft models, including models of multiple myeloma. *In vitro*, ixazomib affected cell types found in the bone marrow microenvironment including vascular endothelial cells, osteoclasts and osteoblasts.

Cardiac electrophysiology

Ixazomib did not prolong the QTc interval at clinically relevant exposures based on the results of a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of data from 245 patients. At the 4 mg dose, mean change from baseline in QTcF was estimated to be 0.07 msec (90% CI; -0.22, 0.36) from the model based analysis. There was no discernible relationship between ixazomib concentration and the RR interval suggesting no clinically meaningful effect of ixazomib on heart rate.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone was evaluated in an international randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase 3 superiority study (C16010) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who had received at least one prior therapy. A total of 722 patients (intent-to-treat [ITT] population) were randomized in a 1:1 ratio to receive either the combination of NINLARO, lenalidomide, and dexamethasone (N=360; NINLARO regimen) or placebo, lenalidomide and dexamethasone (N=362; placebo regimen) until disease progression or unacceptable toxicity. Patients enrolled in the trial had multiple myeloma that was refractory, including primary refractory, had relapsed after prior therapy, or had relapsed and was refractory to any prior therapy. Patients that changed therapies prior to disease progression were eligible for enrolment, as well as those with controlled cardiovascular conditions. The Phase 3 study excluded patients who were refractory to lenalidomide or proteasome inhibitors and patients who received more than three prior therapies. For the purposes of this study, refractory disease was defined as disease progression on treatment or progression within 60 days after the last dose of lenalidomide or a proteasome inhibitor. As data are limited in these patients, a careful risk-benefit assessment is recommended before initiating the NINLARO regimen.

Thromboprophylaxis was recommended for all patients in both treatment groups according to the lenalidomide SmPC. Concomitant medications, such as antiemetic, antiviral, and antihistamine medications were given to patients at the physician's discretion as prophylaxis and/or management of symptoms.

Patients received NINLARO 4 mg or placebo on Days 1, 8, and 15 plus lenalidomide (25 mg) on Days 1 through 21 and dexamethasone (40 mg) on Days 1, 8, 15, and 22 of a 28-day cycle. Patients

with renal impairment received a starting dose of lenalidomide according to its SmPC. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicities.

The baseline demographics and disease characteristics were balanced and comparable between the study regimens. The median age was 66 years, range 38-91 years; 58% of patients were older than 65 years. Fifty seven percent of patients were male. Eighty five percent of the population was White, 9% Asian and 2% Black. Ninety three percent of patients had an ECOG performance status of 0-1 and 12% had baseline ISS stage III disease (N=90). Twenty five percent of patients had a creatinine clearance of < 60 mL/min. Twenty three percent of patients had light chain disease and 12% of patients had measurable disease by free light chain assay only. Nineteen percent had high-risk cytogenetic abnormalities (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N=137), 10% had del(17) (N=69) and 34% had 1q amplification (1q21) (N=247). Patients received one to three prior therapies (median of 1) including prior treatment with bortezomib (69%), carfilzomib (<1%), thalidomide (45%), lenalidomide (12%), melphalan (81%). Fifty seven percent of patients had undergone prior stem cell transplantation. Seventy seven percent of patients relapsed after prior therapies and 11% were refractory to prior therapies. Primary refractory, defined as best response of stable disease or disease progression on all prior therapies, was documented in 6% of patients.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS) according to the 2011 International Myeloma Working Group (IMWG) Consensus Uniform Response Criteria as assessed by a blinded independent review committee (IRC) based on central laboratory results. Response was assessed every 4 weeks until disease progression. At the primary analysis (median follow up of 14.7 months and a median of 13 cycles), PFS was statistically significantly different between the treatment arms. PFS results are summarized in Table 4 and Figure 1. The improvement in PFS in the NINLARO regimen was supported by improvements in overall response rate.

Table 4: Progression Free Survival and Response Results in Multiple Myeloma Patients Treated with NINLARO or Placebo in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (Intent-to-Treat Population)

	NINLARO + Lenalidomide and Dexamethasone (N = 360)	Placebo + Lenalidomide and Dexamethasone (N = 362)
Progression-Free Survival		
Events, n (%)	129 (36)	157 (43)
Median (months)	20.6	14.7
p-value*	0.012	
Hazard Ratio† (95% CI)	0.74 (0.59, 0.94)	
Overall Response Rate‡, n (%)	282 (78.3)	259 (71.5)
Response Category, n (%)		
Complete Response	42 (11.7)	24 (6.6)
Very Good Partial Response	131 (36.4)	117 (32.3)
Partial Response	109 (30.3)	118 (32.6)
Time to Response, months		
Median	1.1	1.9
Duration of Response§, months		
Median	20.5	15.0

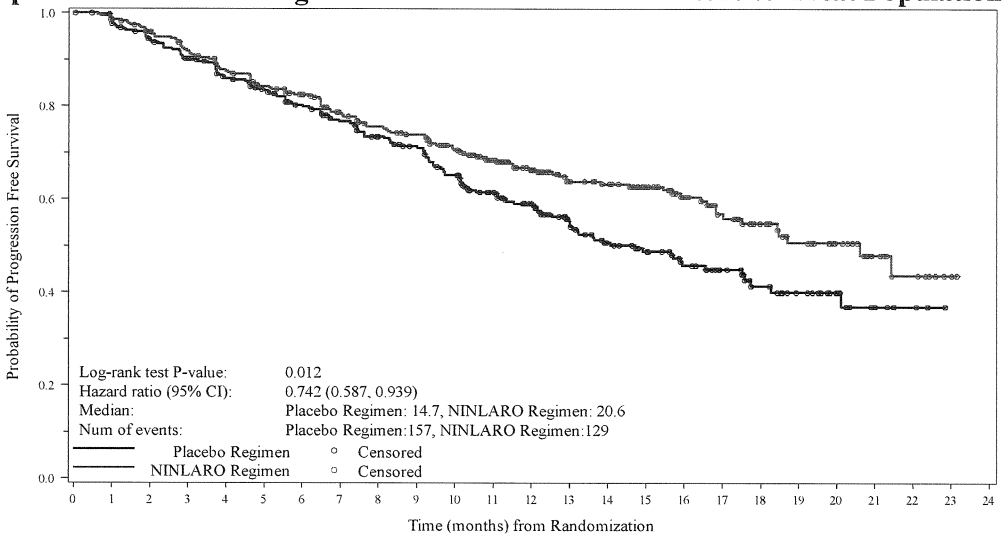
*P-value is based on the stratified log-rank test.

†Hazard ratio is based on a stratified Cox's proportional hazard regression model. A hazard ratio less than 1 indicates an advantage for the NINLARO regimen.

‡ORR = CR+VGPR+PR

§Based on responders in the response-evaluable population

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival in the Intent-to-Treat Population



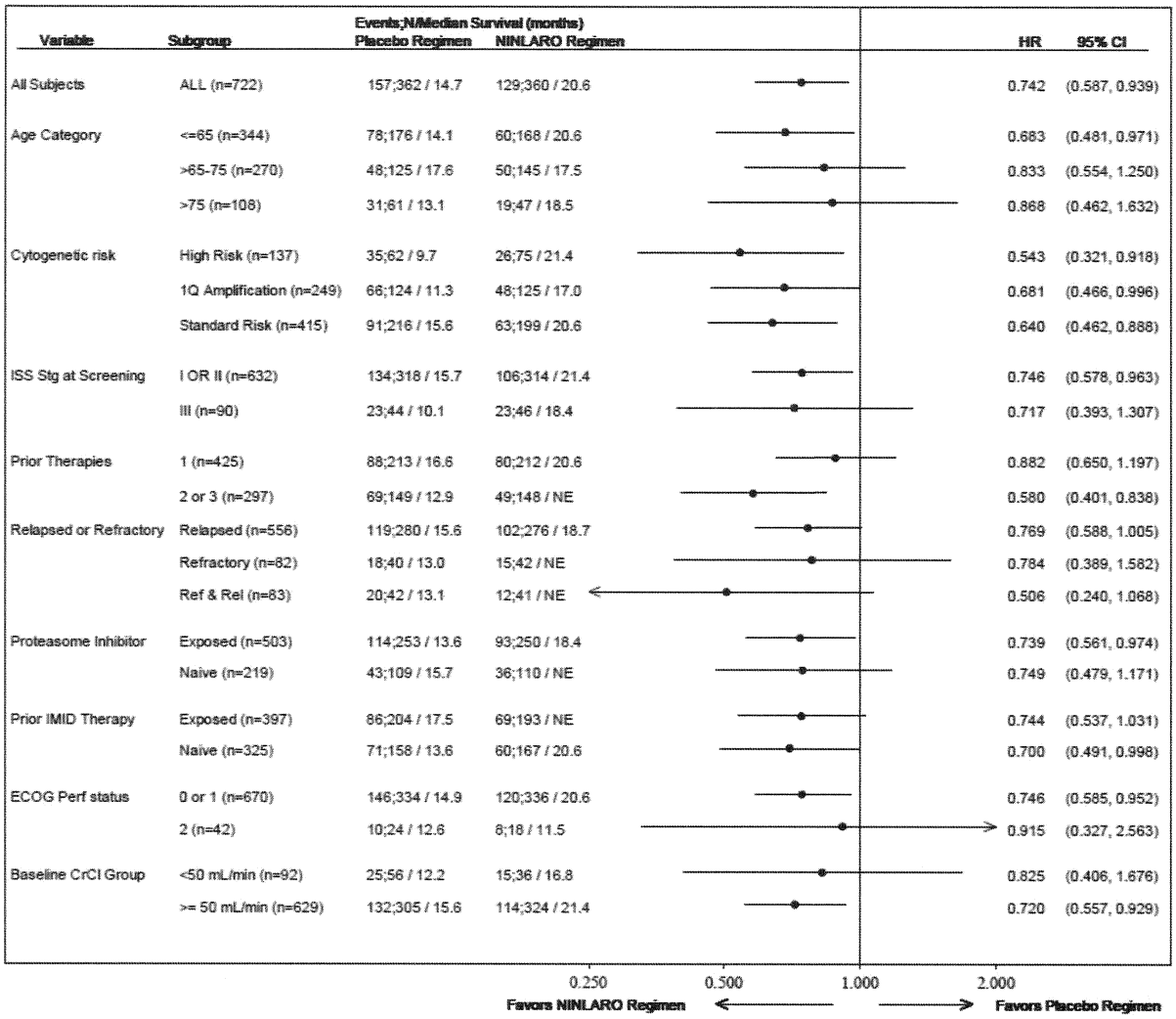
Number of Patients at Risk

Placebo Regimen	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
NINLARO Regimen	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

A planned interim analysis for overall survival (OS) at a median follow up of 23 months was conducted with 35% of the required number of deaths for final OS analysis in the ITT population; there were 81 deaths in the NINLARO regimen and 90 deaths in the placebo regimen. Median overall survival was not reached in either regimen. At this analysis, estimated median PFS was 20 months in the NINLARO regimen and 15.9 months in the placebo regimen (HR=0.82 [95% CI (0.67, 1.0)]) in the ITT population.

As multiple myeloma is a heterogeneous disease, benefit may vary across subgroups in the Phase 3 study (C16010) (see Figure 2).

Figure 2: Forest plot of progression-free survival in subgroups



In the Phase 3 study (C16010), 10 patients (5 in each treatment regimen) had severe renal impairment at baseline. Of the 5 patients in the NINLARO regimen, one patient had a confirmed partial response and 3 confirmed stable disease (however 2 were unconfirmed partial response and 1 was an unconfirmed very good partial response). Of the 5 patients in the placebo regimen, 2 had a confirmed very good partial response.

Quality of life as assessed by global health scores (EORTC QLQ-C30 and MY-20) was maintained during treatment and was similar in both treatment regimens in the Phase 3 study (C16010).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with NINLARO in all subsets of the paediatric population in multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral administration, peak plasma concentrations of ixazomib were achieved at approximately one hour after dosing. The mean absolute oral bioavailability is 58%. Ixazomib AUC increases in a dose proportional manner over a dose range of 0.2-10.6 mg.

Administration with a high-fat meal decreased ixazomib AUC by 28% compared with administration after an overnight fast (see section 4.2).

Distribution

Ixazomib is 99% bound to plasma proteins and distributes into red blood cells with a blood-to-plasma AUC ratio of 10. The steady-state volume of distribution is 543 L.

Biotransformation

After oral administration of a radiolabeled dose, 70% of total drug-related material in plasma was accounted for by ixazomib. Metabolism by multiple CYP enzymes and non-CYP proteins is expected to be the major clearance mechanism for ixazomib. At clinically relevant ixazomib concentrations, *in vitro* studies using human cDNA-expressed cytochrome P450 isozymes indicate that no specific CYP isozyme predominantly contributes to ixazomib metabolism and non-CYP proteins contribute to overall metabolism. At concentrations exceeding those observed clinically, ixazomib was metabolized by multiple CYP isoforms with estimated relative contributions of 3A4 (42.3%), 1A2 (26.1%), 2B6 (16.0%), 2C8 (6.0%), 2D6 (4.8%), 2C19 (4.8%) and 2C9 (< 1%).

Elimination

Ixazomib exhibits a multi-exponential disposition profile. Based on a population PK analysis, systemic clearance (CL) was approximately 1.86 L/hr with inter-individual variability of 44%. The terminal half-life ($t_{1/2}$) of ixazomib was 9.5 days. Approximately 2-fold accumulation in AUC was observed with weekly oral dosing on Day 15.

Excretion

After administration of a single oral dose of ^{14}C-ixazomib to 5 patients with advanced cancer, 62% of the administered radioactivity was excreted in urine and 22% in the faeces. Unchanged ixazomib accounted for < 3.5% of the administered dose recovered in urine.

Special populations

Hepatic impairment

The PK of ixazomib is similar in patients with normal hepatic function and in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1-1.5 x ULN and any AST) based on the results of a population PK analysis.

The PK of ixazomib was characterized in patients with normal hepatic function at 4 mg (N=12), moderate hepatic impairment at 2.3 mg (total bilirubin > 1.5-3 x ULN, N=13) or severe hepatic impairment at 1.5 mg (total bilirubin > 3 x ULN, N=18). Unbound dose-normalized AUC was 27% higher in patients with moderate or severe hepatic impairment as compared to patients with normal hepatic function (see section 4.2).

Renal impairment

The PK of ixazomib is similar in patients with normal renal function and in patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 mL/min) based on the results of a population PK analysis.

The PK of ixazomib was characterized at a dose of 3 mg in patients with normal renal function (creatinine clearance ≥ 90 mL/min, N=18), severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min, N=14), or ESRD requiring dialysis (N=6). Unbound AUC was 38% higher in patients with severe renal impairment or ESRD requiring dialysis as compared to patients with normal renal

function. Pre- and post-dialyzer concentrations of ixazomib measured during the haemodialysis session were similar, suggesting that ixazomib is not dialyzable (see section 4.2).

Age, gender, race

There was no clinically meaningful effect of age (23-91 years), sex, body surface area (1.2-2.7 m^2), or race on the clearance of ixazomib based on the results of a population PK analysis. The mean AUC was 35% higher in Asian patients; however, there was overlap in the AUC of ixazomib across White and Asian patients.

5.3 Preclinical safety data

Mutagenicity

Ixazomib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation assay (Ames assay) or clastogenic in a bone marrow micronucleus assay in mice. Ixazomib was positive in an *in vitro* clastogenicity test in human peripheral blood lymphocytes. However, ixazomib was negative in an *in vivo* comet assay in mice, in which percent tail DNA was assessed in the stomach and liver. Therefore, the weight of evidence indicates that NINLARO is not considered to present a genotoxic risk.

Reproductive and embryo-foetal development

Ixazomib caused embryo-foetal toxicity in pregnant rats and rabbits only at maternally toxic doses and at exposures that were slightly higher than those observed in patients receiving the recommended dose. Studies of fertility and early embryonic development and pre- and post-natal toxicology were not conducted with ixazomib, but evaluation of reproductive tissues was conducted in the general toxicity studies. There were no effects due to ixazomib treatment on male or female reproductive organs in studies up to 6-months duration in rats and up to 9-months duration in dogs.

Animal toxicology and/or pharmacology

In multi-cycle repeated-dose toxicity studies conducted in rats and dogs, the principal target organs included the gastrointestinal tract, lymphoid tissues, and the nervous system. In the 9-month study (10 cycles) in dogs orally administered with a dosing schedule mimicking the clinical regimen (28-day cycle), microscopic neuronal effects were generally minimal in nature and only observed at 0.2 mg/kg (4 mg/m^2). The majority of target organ findings demonstrated partial to full recovery following discontinuation of treatment, with the exception of neuronal findings in the lumbar dorsal root ganglion and dorsal column.

Following oral administration, a tissue distribution study in rats revealed that the brain and spinal cord were amongst the tissues with the lowest levels, suggesting that the penetration of ixazomib through the blood-brain barrier appears to be limited. However, the relevance to humans is unknown.

Non-clinical safety pharmacology studies both *in vitro* (on hERG channels) and *in vivo* (in telemetered dogs following single oral administration) demonstrated no effects of ixazomib on cardiovascular or respiratory functions at AUC more than 8-fold higher than the clinical value.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

NINLARO 2.3 mg hard capsules

Capsule contents
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Talc

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Printing ink
Shellac
Propylene glycol
Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

NINLARO 3 mg hard capsules

Capsule contents
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Talc

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Black iron oxide (E172)

Printing ink
Shellac
Propylene glycol
Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

NINLARO 4 mg hard capsules

Capsule contents
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Talc

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

Printing ink
Shellac
Propylene glycol

Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC-Aluminium /Aluminium blister sealed inside a wallet pack containing one capsule.
Three single blister wallet packs are packaged in one carton.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

NINLARO is cytotoxic. The capsule should not be removed until just prior to dosing. The capsules should not be opened or crushed. Direct contact with the capsule contents should be avoided. In case of capsule breakage, avoid raising dust during clean-up. If contact occurs, wash thoroughly with soap and water.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1094/001
EU/1/16/1094/002
EU/1/16/1094/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.