

## 審査報告書

令和2年2月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg  
[一般名] イキサゾミブクエン酸エステル  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成31年4月25日  
[剤形・含量] 1カプセル中にイキサゾミブクエン酸エステル 3.29 mg、4.30 mg又は 5.73 mg（イキサゾミブとして 2.3 mg、3.0 mg又は 4.0 mg）を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫
- 多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法

（下線部追加）

### [用法及び用量]

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1日1回 4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉

通常、成人には1日1回、本剤を空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量は、4サ

イクルまではイキサゾミブとして3 mg、5 サイクル以降はイキサゾミブとして4 mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和元年12月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg
[一般名]	イキサゾミブクエン酸エステル
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成31年4月25日
[剤形・含量]	1カプセル中にイキサゾミブクエン酸エステル 3.29 mg、4.30 mg 又は 5.73 mg (イキサゾミブとして 2.3 mg、3.0 mg 又は 4.0 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	○再発又は難治性の多発性骨髄腫 ○ <u>多発性骨髄腫の維持療法</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<u>〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉</u> レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回4 mg を空腹時に週1回、3週間(1、8及び15日目)経口投与した後、13日間休薬(16～28日目)する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>〈多発性骨髄腫の維持療法〉</u> <u>通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回3 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、1週間休薬(22～28日目)する。この4週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、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、1週間休薬(22～28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。</u>
-------------	---

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Millennium Pharmaceuticals 社により創製されたプロテアソーム阻害剤である。本薬は、ユビキチン-プロテアソーム系の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位 ( $\beta 5$  サブユニット) に結合し、20S プロテアソーム活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2017年3月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

MMの維持療法に対する本薬の開発として、米国Millennium Pharmaceuticals社により、ASCT後の初発のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C16019試験) が2014年7月から実施された。

米国では、C16019試験を主要な試験成績として、2018年11月にASCT後の初発のMMに対する維持療法に係る承認申請が行われた。しかしながら、FDAより、申請時に提出されたC16019試験の成績では認められたOSのイベント数が限られていたこと、米国ではMMに対する維持療法として承認されている抗悪性腫瘍剤があること等から、追加のOSのデータが必要と判断され、2019年1月に当該申請は取り下げられた。

なお、2019年11月時点において、本薬がMMの維持療法に関する効能・効果にて承認を取得した国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、C16019試験の患者登録が2017年3月から開始された。

今般、C16019試験を主要な試験成績として、MMの維持療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として、C16019 試験等の成績に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬の曝露量と有効性との関連については、曝露量と PFS の延長との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬の曝露量と安全性との関連については、曝露量と血小板減少症、下痢、悪心、発疹及び嘔吐の発現率との間に関連が認められた一方で、貧血、好中球減少症、疲労及び末梢性ニューロパチーの発現率との間に明確な関連は認められなかった旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	C16019 試験	Ⅲ	ASCT 後の初発の MM 患者	656 ①395 ②261	1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に①本薬（第 1～4 サイクルは 3 mg、第 5 サイクル以降は 4 mg）又は②プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同臨床試験

##### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1：C16019 試験<2014 年 7 月 16 日～実施中 [データカットオフ日：2018 年 4 月 16 日]>）

ASCT 後の初発の MM 患者<sup>1)</sup>（目標症例数：652 例）を対象に、維持療法としての本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 30 の国又は地域、167 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に、第 1～4 サイクルは本薬 3 mg 又はプラセボ、第 5 サイクル以降は本薬 4 mg 又はプラセボ<sup>2)</sup> を QD でそれぞれ経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 24 カ月間投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 656 例（本薬群 395 例、プラセボ群 261 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 653 例（本薬群 394 例、プラ

<sup>1)</sup> 初回治療として寛解導入療法に続いて大量メルファラン療法及び ASCT が実施され、PR 以上の奏効が得られた患者が対象とされた。

<sup>2)</sup> 第 3 及び 4 サイクルにおいて、①治験薬による Grade 2 以上の非血液毒性、②治験薬の副作用による休薬若しくは 1 週間以上の投与延期、又は③治験薬の減量のうちいずれかに該当した場合には、治験薬の増量を行わないこととされた。

セボ群 259 例)<sup>3)</sup> が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73) に基づく中央判定による PFS とされ、PFS の解析は試験開始時点では約 256 件の PFS イベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、PFS イベントの発生率が試験開始時の想定よりも大きく、OS 等も含めた有効性評価の観点から十分な観察期間が確保できないことが予想されたことから、本試験内で得られたデータの一部を用いて各群における PFS の中央値の推定可能性に関するシミュレーションを実施し、当該シミュレーションの結果等に基づき、PFS の解析は約 328 件の PFS イベントが観察された時点又は最後の患者登録から 25 カ月後時点のいずれか遅い時点に実施することとされた (治験実施計画書改訂第 2 版 (2020 年 4 月 21 日付け))。

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 PFS の主要解析結果 (ITT 集団、中央判定、2018 年 4 月 16 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	395	261
死亡又は増悪数 (%)	198 (50.1)	156 (59.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	26.5 [23.7, 33.8]	21.3 [18.0, 24.7]
ハザード比 [95%CI] *1		0.72 [0.58, 0.89]
p 値 (両側) *2		0.002

\*1: 寛解導入療法 (PI 及び IMiD、IMiD のみ又は PI のみ)、ASCT 後に得られた最良総合効果 (PR 又は VGPR 以上)、寛解導入療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.05

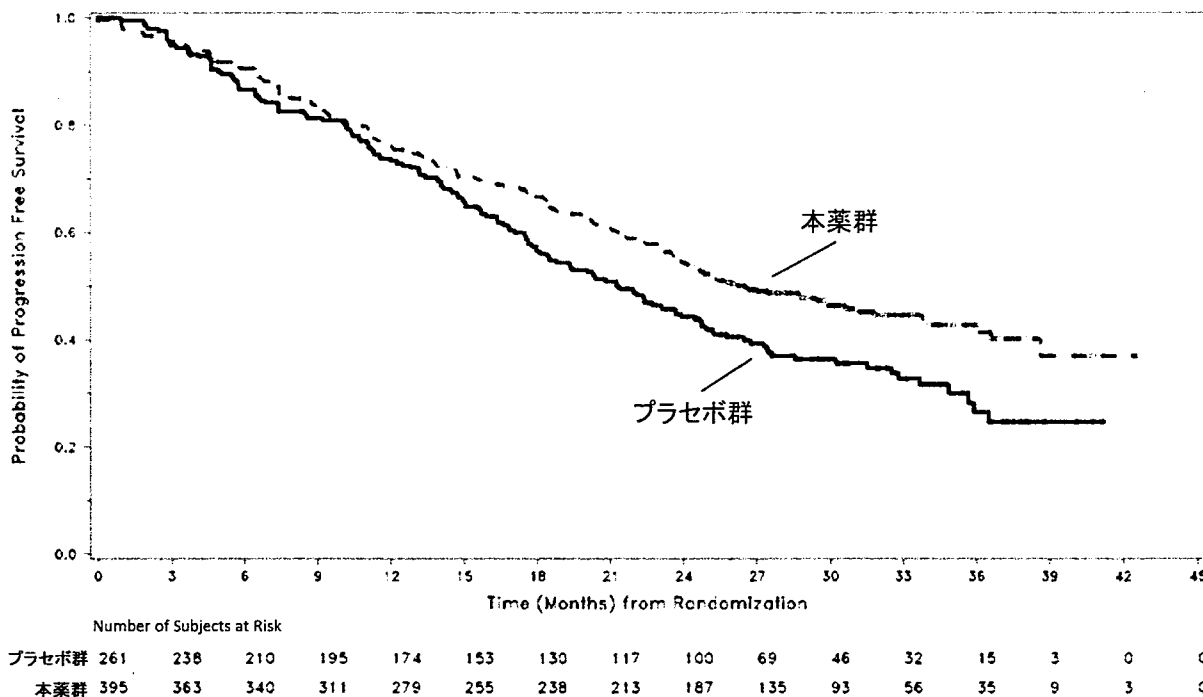


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2018 年 4 月 16 日データカットオフ)

<sup>3)</sup> プラセボ群に割り付けられた患者のうち 1 例は第 8 サイクルに本薬が投与されたことから、当該患者は安全性の解析においては本薬群として扱われた。

安全性について、治験薬の投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 1/394 例 (0.3%) に認められた (日本人患者の死亡は認められなかった)。死因は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、維持療法としての本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、ASCT 後の初発の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C16019 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について」(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)等に基づき、当該試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、MM における ASCT 後の維持療法としての本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群について

申請者は、C16019 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

C16019 試験が計画された 2019 年当時、ASCT 後の初発の MM 患者に対する標準的治療は確立されておらず、無治療経過観察又はレナリドミド、サリドマイド等を用いた維持療法が治療選択肢の一つとされていた (NCCN ガイドライン (v.2.2013)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi133-7) 等)。以上に加えて、国内外において MM の維持療法に係る効能・効果で承認されていた抗悪性腫瘍剤はなかったことも考慮し、C16019 試験の対照群としてプラセボ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、C16019 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

MM は、既存の治療法では治癒が期待できず、再発を繰り返す難治性の疾患である。ASCT により奏効が得られた初発の MM 患者において PFS が延長することは、ASCT によって得られた奏効をより長く維持することにより、症状の改善、病勢進行の遅延、再発までの期間の延長、生活の質の向上等が期待でき (Blood 2012; 119: 3003-15 等)、臨床的に意義があると考えられること等から、C16019 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、本薬による維持療法の有効性については、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。



### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

C16019 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1 参照)。

また、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 3 のとおりであった。

**表 3 PFS の解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2018 年 4 月 16 日データカットオフ)**

	本薬群	プラセボ群
例数	395	261
死亡又は増悪数 (%)	203 (51.4)	163 (62.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	28.7 [24.8, 32.4]	21.3 [18.1, 23.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.59, 0.89]	
p 値 (両側) *2	0.002	

\*1: 寛解導入療法 (PI 及び IMiD、IMiD のみ又は PI のみ)、ASCT 後に得られた最良総合効果 (PR 又は VGPR 以上)、寛解導入療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

C16019 試験では、PFS の解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた OS について第 1 回中間解析を実施する計画<sup>4)</sup> とされた。OS の第 1 回中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

**表 4 OS の第 1 回中間解析結果 (ITT 集団、2018 年 4 月 16 日データカットオフ)**

	本薬群	プラセボ群
例数	395	261
死亡数 (%)	58 (14.7)	35 (13.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	1.17 [0.76, 1.78]	
p 値 (両側) *2	0.481	

\*1: 寛解導入療法 (PI 及び IMiD、IMiD のみ又は PI のみ)、ASCT 後に得られた最良総合効果 (PR 又は VGPR 以上)、寛解導入療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.00036

<sup>4)</sup> 中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

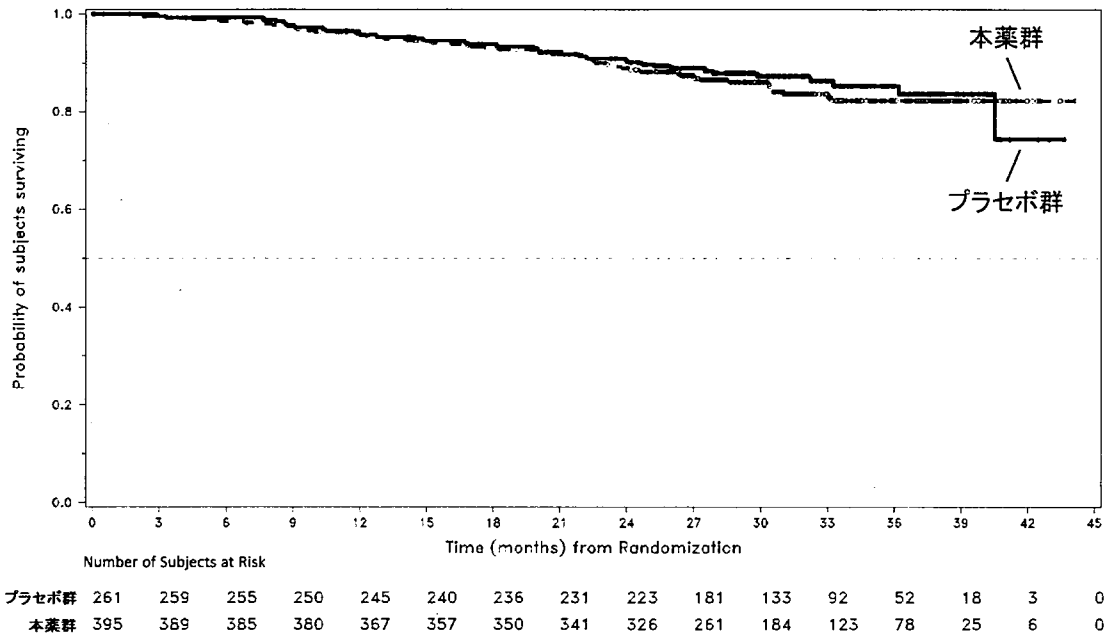


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年4月16日データカットオフ)

C16019試験の日本人集団におけるIMWG基準に基づく中央判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図3のとおりであった。

表5 日本人集団におけるPFSの解析結果 (ITT集団、中央判定、2018年4月16日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	13	9
死亡又は増悪数 (%)	8 (61.5)	6 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.4 [4.60, NE]	19.3 [3.71, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.85 [0.29, 2.47]	
p値 (両側) *2	0.766	

\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 非層別 log-rank 検定

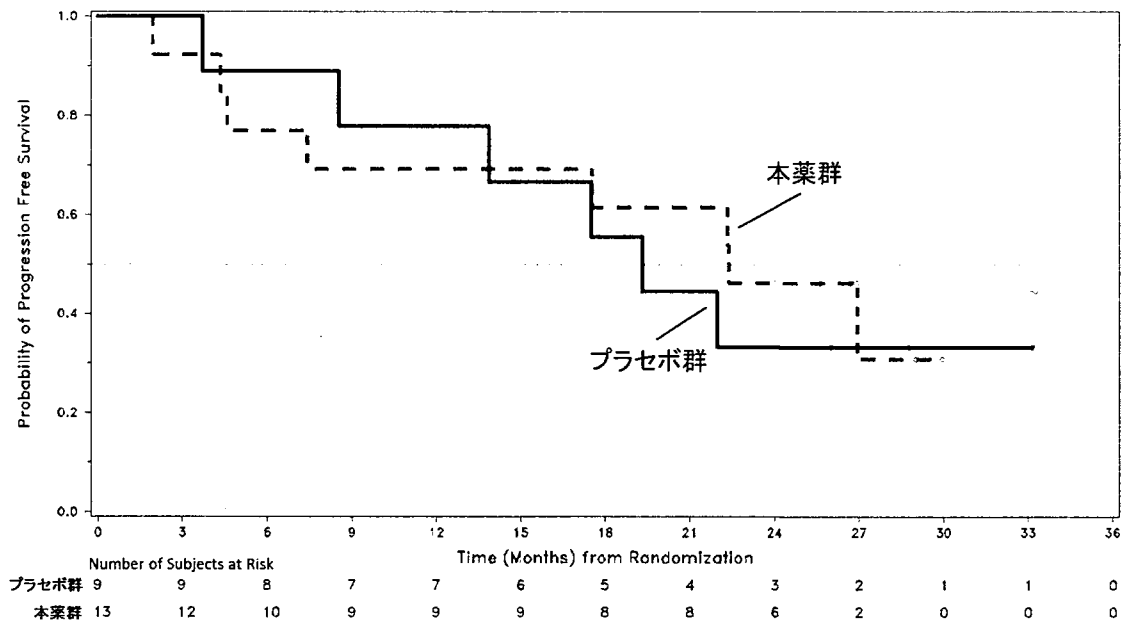


図3 日本人集団におけるPFSの解析結果のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2018年4月16日データカットオフ)

機構は、C16019試験の開始後に、当該試験内で得られたデータの一部を利用した検討結果に基づきPFSの解析に係る目標イベント数が増えられたこと（7.1.1.1参照）等から、当該変更が本薬の有効性評価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C16019 試験において、256 件の PFS イベントが観察された時点における IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の解析結果は、表 6 のとおりであり、PFS の主要解析の結果と一貫していることから、上記の PFS の解析に係る目標イベント数の変更は、PFS の主要解析の結果の解釈に影響を及ぼすものではなかったと考える。

**表 6 256 件の PFS イベントが観察された時点における PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定)**

	本薬群	プラセボ群
例数	395	261
死亡又は増悪数 (%)	143 (36.2)	113 (43.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	28.7 [23.7, NE]	22.3 [18.4, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		0.769 [0.600, 0.986]
p 値 (両側) *2		0.0375

\*1：寛解導入療法 (PI 及び IMiD、IMiD のみ又は PI のみ)、ASCT 後に得られた最良総合効果 (PR 又は VGPR 以上)、寛解導入療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16019 試験における PFS の解析に係る目標イベント数の変更にあたっては、当該試験内で得られたデータの一部を用いてシミュレーションが実施された (7.1.1.1 参照)。事前に計画されていない試験計画の変更が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることに加え、上記の変更の経緯・理由において当該シミュレーションを実施したことの意義は不明確であること等を考慮すると、試験内で得られたデータに基づく検討の必要性及び主要解析の結果解釈に及ぼす影響について、より慎重に検討した上で上記の試験計画変更の可否を判断すべきであったと考える。しかしながら、試験開始当初の PFS の目標イベント数 (256 件) が観察された時点における PFS の解析結果等を考慮すると、上記の変更は本試験の結果解釈に重大な影響を与えなかったと考える。以上に加えて、下記の点等を考慮すると、ASCT 後の初発の MM 患者に対する本薬による維持療法の有効性は示されたと判断した。

- C16019 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- C16019 試験の副次評価項目とされた OS について、第 1 回中間解析時点までに発生した死亡イベント数は限られており、当該中間解析結果に基づく評価には限界があるものの、プラセボ群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- C16019 試験における日本人患者数は限られており、評価には限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、ASCT 後の初発の MM 患者に対する維持療法としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象 (血小板減少症、胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害、感染症及び可逆性後白質脳症症候群) (「平成 29 年 2 月

21 日付け審査報告書 ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg] 参照) であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血管悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、C16019 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

C16019 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (C16019 試験)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬群 394 例	プラセボ群 259 例	本薬群 13 例	プラセボ群 9 例	本薬群 381 例	プラセボ群 250 例
全有害事象	382 (97.0)	241 (93.1)	13 (100)	9 (100)	369 (96.9)	232 (92.8)
Grade 3 以上の有害事象	166 (42.1)	67 (25.9)	7 (53.8)	3 (33.3)	159 (41.7)	64 (25.6)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
重篤な有害事象	108 (27.4)	51 (19.7)	2 (15.4)	1 (11.1)	106 (27.8)	50 (20.0)
投与中止に至った有害事象	28 (7.1)	12 (4.6)	0	0	28 (7.3)	12 (4.8)
休薬に至った有害事象	100 (25.4)	25 (9.7)	5 (38.5)	3 (33.3)	95 (24.9)	22 (8.8)
減量に至った有害事象	73 (18.5)	13 (5.0)	5 (38.5)	1 (11.1)	68 (17.8)	12 (4.8)

C16019 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で 10%以上高かった有害事象は、悪心（本薬群：154 例 (39.1%)、プラセボ群：40 例 (15.4%)、以下、同順）、嘔吐（106 例 (26.9%)、28 例 (10.8%)）、下痢（137 例 (34.8%)、61 例 (23.6%)）及び関節痛（86 例 (21.8%)、30 例 (11.6%)）であった。プラセボ群と比較して本薬群で 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（16 例 (4.1%)、2 例 (0.8%)）であった。プラセボ群と比較して本薬群で 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（24 例 (6.1%)、10 例 (3.9%)）であった。プラセボ群と比較して本薬群で 1%以上高かった死亡に至った有害事象並びに 3%以上高かった投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

C16019 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、ウイルス性上気道感染（日本人患者 7 例 (53.8%)、外国人患者 87 例 (22.8%)、以下、同順）、好中球数減少（3 例 (23.1%)、8 例 (2.1%)）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（2 例 (15.4%)、3 例 (0.8%)）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった減量に至った有害事象は、血小板数減少（2 例 (15.4%)、2 例 (0.5%)）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、ASCT 後の初発の MM 患者と、既承認の再発又は難治性の MM 患者との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

ASCT後の初発のMM患者を対象としたC16019試験の本薬群と、再発又は難治性のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C16010試験）の本薬/Ld群<sup>5)</sup>における有害事象の発現状況を比較した。C16019試験の本薬群とC16010試験の本薬/Ld群における安全性の概要は、表8のとおりであった。

表8 安全性の概要（C16019試験の本薬群及びC16010試験の本薬/Ld群）

	例数 (%)	
	C16019試験 本薬群 394例	C16010試験 本薬/Ld群 361例
全有害事象	382 (97.0)	358 (99.2)
Grade 3以上の有害事象	166 (42.1)	287 (79.5)
死亡に至った有害事象	1 (0.3)	17 (4.7)
重篤な有害事象	108 (27.4)	196 (54.3)
投与中止*に至った有害事象	28 (7.1)	119 (33.0)
休薬*に至った有害事象	100 (25.4)	211 (58.4)
減量*に至った有害事象	73 (18.5)	213 (59.0)

\*：C16010試験では、本薬、レナリドミド又はDEXのいずれか1剤以上

C16010試験の本薬/Ld群と比較してC16019試験の本薬群で発現率が5%以上高かった有害事象は、悪心（C16019試験の本薬群：154例（39.1%）、C16010試験の本薬/Ld：111例（30.7%）、以下、同順）、関節痛（86例（21.8%）、57例（15.8%））であった。C16010試験の本薬/Ld群と比較してC16019試験の本薬群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象、2%以上高かった死亡に至った有害事象、2%以上高かった重篤な有害事象並びに5%以上高かった投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16019試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、維持療法としての本薬投与時に注意が必要である。また、検討された日本人患者数は限られていることから、C16019試験の結果を基に、維持療法としての本薬投与時の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応が行われるのであれば、ASCT後の初発のMM患者に対する維持療法としての本薬投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、C16019試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった重篤な有害事象として肺炎が認められていること、及びC16019試験開始後に治験実施計画書が改訂<sup>6)</sup>され、医学的に禁忌ではない限り、治験薬投与期間中の帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の予防的投与が必須とされたことを踏まえ、感染症に着目して検討を行った。

<sup>5)</sup> 2019年10月25日データカットオフ。

<sup>6)</sup> 帯状疱疹の発現率に投与群間で偏りが認められたことから、独立データモニタリング委員会による勧告に基づき、2020年4月5日付けで治験実施計画書が改訂された。

### 7.R.3.2 感染症

申請者は、C16019 試験の結果に基づき、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

C16019 試験における感染症の発現状況は、表 9 のとおりであった。

**表 9 いずれかの群で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (C16019 試験)**

MedDRA PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 394 例		プラセボ群 259 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	292 (74.1)	59 (15.0)	166 (64.1)	21 (8.1)
上気道感染	101 (25.6)	2 (0.5)	54 (20.8)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	94 (23.9)	0	69 (26.6)	0
インフルエンザ	42 (10.7)	3 (0.8)	30 (11.6)	1 (0.4)
気管支炎	41 (10.4)	2 (0.5)	19 (7.3)	0
肺炎	40 (10.2)	25 (6.3)	21 (8.1)	11 (4.2)
带状疱疹	39 (9.9)	3 (0.8)	14 (5.4)	3 (1.2)
結膜炎	28 (7.1)	1 (0.3)	10 (3.9)	0
副鼻腔炎	23 (5.8)	2 (0.5)	7 (2.7)	1 (0.4)
咽頭炎	21 (5.3)	1 (0.3)	10 (3.9)	0

C16019 試験において、死亡に至った感染症は、本薬群 1 例 (0.3% : 肺炎 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬群 56 例 (14.2% : 肺炎 24 例、带状疱疹及びインフルエンザ各 4 例、下気道感染、副鼻腔炎及び気管支炎各 3 例、胃腸炎、蜂巣炎、メタニューモウイルス感染及び上気道感染各 2 例、異型肺炎、咽頭炎、虫垂炎、細菌感染、憩室炎、大腸菌性敗血症、播種性带状疱疹、肺感染、パラインフルエンザウイルス感染、ピコルナウイルス感染、肺炎球菌性敗血症、パラインフルエンザウイルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、ウイルス性肺炎、敗血症及び扁桃炎各 1 例 (重複あり))、プラセボ群 20 例 (7.7% : 肺炎 10 例、带状疱疹 2 例、インフルエンザ、下気道感染、副鼻腔炎、胃腸炎、異型肺炎、咽頭炎、デング熱、RS ウイルス感染、気道感染、水痘及びウイルス性上気道感染各 1 例 (重複あり)) に認められた。このうち、本薬群の肺炎 5 例、带状疱疹 4 例、下気道感染、副鼻腔炎、上気道感染、胃腸炎、播種性带状疱疹、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎球菌性敗血症各 1 例、プラセボ群の肺炎 2 例、带状疱疹、咽頭炎及び水痘各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、本薬群 2 例 (0.5%)、プラセボ群 0 例、治験薬の休薬に至った感染症は、本薬群 34 例 (8.6%)、プラセボ群 13 例 (5.0%)、治験薬の減量に至った感染症は、本薬群 3 例 (0.8%)、プラセボ群 4 例 (1.5%) に認められた。

また、申請者は、本薬投与による带状疱疹の発現状況、並びに C16019 試験における带状疱疹に対する予防的投与の実施状況について、以下のように説明している。

C16019 試験において、全 Grade の帯状疱疹<sup>7)</sup>は本薬群 41/394 例(10.4%)、プラセボ群 14/259 例(5.4%)、Grade 3 以上の帯状疱疹は本薬群 5/394 例 (1.3%)、プラセボ群 3/259 例 (1.2%) に認められた。C16019 試験の本薬群における抗ウイルス薬の一次予防的投与の有無別の帯状疱疹の発現状況は、表 10 のとおりであった。

**表 10 抗ウイルス薬の一次予防的投与の有無別の帯状疱疹の発現状況 (C16019 試験の本薬群)**

MedDRA PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)	
	予防的投与なし 48 例	予防的投与あり 346 例
帯状疱疹	22 (45.8)	19 (5.5)
帯状疱疹	22 (45.8)	17 (4.9)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.3)
眼帯状疱疹	0	1 (0.3)

C16019 試験の本薬群において、重篤な帯状疱疹は、抗ウイルス薬の一次予防的投与が実施されなかった患者 2/48 例 (4.2%：帯状疱疹 2 例)、実施された患者 3/346 例 (0.9%：帯状疱疹 2 例、播種性帯状疱疹 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った帯状疱疹は、抗ウイルス薬の一次予防的投与が実施されなかった患者 1 例(2.1%)、実施された患者 1 例(0.3%) に認められた。治験薬の減量に至った帯状疱疹は、抗ウイルス薬の一次予防的投与が実施されなかった患者 1 例 (2.1%) に認められた。死亡又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16019 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で重篤な感染症の発現率が高い傾向が認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に引き続き注意が必要である。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、臨床試験において実施された帯状疱疹に対する安全対策の内容を、資材等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「多発性骨髄腫の維持療法」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

<sup>7)</sup> 帯状疱疹に関連する有害事象として、MedDRA PT の「帯状疱疹」、「帯状疱疹性咽頭炎」、「帯状疱疹性壊死性網膜症」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「帯状疱疹性髄膜神経根炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「播種性帯状疱疹」、「播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染」、「水痘帯状疱疹ウイルス感染」、「水痘帯状疱疹性肺炎」、「水痘帯状疱疹性胃炎」、「水痘帯状疱疹性食道炎」、「皮膚播種性帯状疱疹」、「眼帯状疱疹」、「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」、「耳帯状疱疹」及び「陰部帯状疱疹」が集計された。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン並びに臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における、MM に対する維持療法としての本薬の記載はなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

海外の診療ガイドラインでは、ASCT 後の初発の MM 患者に対して、レナリドミド等による維持療法が治療選択肢の一つとして記載されている（NCCN ガイドライン（v3.2019））ものの、本邦では、当該患者に対する維持療法に係る効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤は承認されていない。以上のような状況において、ASCT 後の初発の MM 患者を対象とした C16019 試験の結果、維持療法としての本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬による維持療法は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で、本邦では MM に対する維持療法に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤はないこと等を考慮すると、C16019 試験の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）には臨床的意義があると考えことから、本薬による維持療法は、ASCT 後の初発の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

#### 7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬による維持療法の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

C16019 試験の対象患者は、初回治療としての寛解導入療法により奏効が得られ、大量メルファラン療法及び ASCT が実施された初発の MM 患者とされた。C16019 試験において本薬による維持療法の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の対象である ASCT 後の初発の MM 患者に対して、本薬による維持療法は推奨されると考える。一方、寛解導入療法により奏効が得られたものの、大量メルファラン療法及び ASCT が実施されなかった MM 患者を対象に、維持療法としての本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないこと等から、当該患者に対する本薬による維持療法は推奨されないと考える。ただし、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、C16019 試験の対象が ASCT 後の初発の MM 患者である旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の内容と同様に下記の旨を注意喚起することにより本薬の投与対象が適切に選択されるものと考え、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫の維持療法」と設定した。

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①寛解導入療法により奏効が得られた初発の MM の治療体系は ASCT の適応の有無で異なっていること（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 版（日本血液学会編））、②ASCT 後の初発の MM 患者を対象とした C16019 試験において、本薬による維持療法の臨床的有用性が示された一方で、寛解導入療法後に奏効が得られたものの、大量メルファラン療法及び ASCT が実施されなかった MM 患者に対する本薬による維持療法の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、効能・



効果において、本薬による維持療法の投与対象は ASCT 後の患者である旨を明確に注意喚起することが適切である。以上より、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

なお、効能・効果に関連する注意の項に設定されていた、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨の注意喚起については、本薬による維持療法の投与対象を効能・効果で明記していること等を考慮すると、設定不要であると判断した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本申請後に、申請者により既承認の用法・用量の記載を踏まえ休薬期間が記載整備され、本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回3mg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、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、イキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項は、既承認時に設定された内容に加え、以下の旨が設定された。なお、申請時に用法・用量に関連する注意の項で設定されていた重度の腎機能障害のある患者及び中等度以上の肝機能障害のある患者における本薬の用量に関する記載は、申請後に削除された。

- サイクル5以降に開始用量から増量するに際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、MMにおけるASCT後の維持療法に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項<sup>8)</sup>をそれぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

##### <用法・用量>

通常、成人には1日1回、本薬を空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本薬の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

##### <用法・用量に関連する注意>

- 食後に本薬を投与した場合、本薬の  $C_{max}$  及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

<sup>8)</sup> 既承認の効能・効果に係る用法・用量に関連する注意と共通の内容を含む。

**サイクル開始基準**

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

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を 24 カ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

**本薬の減量ステップ**

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

**休薬・減量・中止基準**

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数 50,000 /mm <sup>3</sup> 未満	75,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
好中球減少症	好中球数 750 /mm <sup>3</sup> 未満	1,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1 段階減量して投与する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1 又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4 の非血液毒性	投与を中止する。又は治療上の有益性を考慮し、1 段階減量して投与を再開できる。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

**7.R.5.1 本薬の用法・用量について**

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (C16004 試験) において、本薬 0.48~3.95 mg/m<sup>2</sup> (約 0.8~8.9 mg に相当) を投与<sup>9)</sup> した際の有効性及び安全性の結果に基づき、予備的な曝露-反応解析を実施した。その結果、本薬 3 又は 4 mg 投与時がベネフィットとリスクのバランスが良好であったこと、及び本薬の曝露量の増加により有効性が高くなることが示唆された (Invest New Drugs 2016; 34:338-46)。以上より、C16019 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に、第 1~4 サイクルは本薬 3 mg、第 5 サイクル以降は本薬 4 mg を QD

<sup>9)</sup> C16004 試験では、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に本薬を QD で経口投与することとされた。

で経口投与すると設定した。

上記の設定に基づき C16019 試験が実施された結果、ASCT 後の初発の MM 患者に対する維持療法としての本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該試験の用法・用量の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、C16019 試験では、第 4 サイクル完了時に忍容性が認められた場合には、第 5 サイクル以降は本薬 4 mg に増量することとされていたことから、添付文書の臨床成績の項に、C16019 試験では、最初の 4 サイクルで忍容性が認められた場合に 4 mg に増量していた旨を記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することとした。

- サイクル 5 以降に開始用量から増量するに際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用法・用量の記載については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。また、サイクル 5 以降の増量に係る注意喚起については、投与量を増量する上での一般的な検討内容であることに加え、①本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること、②用法・用量において、患者の状態により適宜減量する旨を注意喚起すること等を考慮すると、用法・用量に関連する注意の項でサイクル 5 以降の増量について注意喚起する必要性は低いと判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人には 1 日 1 回、本薬を空腹時に週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）経口投与した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本薬の投与量は、4 サイクルまではイキサゾミブとして 3 mg、5 サイクル以降はイキサゾミブとして 4 mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 7.R.5.2 本薬の投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、以下のように説明している。

ASCT 後の初発の MM 患者を対象に、ボルテゾミブを用いた維持療法の有効性及び安全性が検討された海外第Ⅲ相試験（HOVON-65/GMMG-HD4 試験）の結果、2 年間の維持療法により PFS 及び OS の延長が認められたこと（J Clin Oncol 2012; 30: 2946-55）等を参考に、C16019 試験では治験薬の投与期間を最大 24 カ月間と設定した。

ASCT 後の初発の MM 患者に対する維持療法として、24 カ月間を超えて本薬が投与された投与経験はないものの、下記の点等を考慮すると、本薬の用法・用量において、本薬の投与期間を限定する必要はないと考える。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象に、本薬/Ld 投与の有効性及び安全性を検討した C16010 試験<sup>10)</sup>における奏効期間の中央値 [95% CI]（カ月）は 26.0 [22.51, NE]<sup>11)</sup>であったこと等から、維持療法として 24 カ月を超えて本薬を投与した場合においても、奏効の維持が期待できると考えること。

<sup>10)</sup> C16010 試験では、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。

<sup>11)</sup> 2019 年 10 月 25 日データカットオフ。

- 上記の C16010 試験の本薬/Ld 群において、本薬投与開始 24 カ月以内と比較して 24 カ月超で発現率が高い重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかったこと等から、維持療法として 24 カ月を超えて本薬を投与した場合の明らかな安全性上の懸念はないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①MM は既存治療では治癒が期待できず再発を繰り返す難治性の疾患であり、本薬の投与継続の可否は患者の状態に応じて判断すべきであること、②C16019 試験において、ボルテゾミブの臨床試験成績に基づき本薬の投与期間の上限を 24 カ月間と設定したことは根拠に乏しいこと等を考慮すると、本薬の用法・用量に本薬の投与期間の上限を設定する必要性は低いと考える。しかしながら、ASCT 後の初発の MM 患者を対象に、維持療法として 24 カ月を超えて本薬が投与された臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、本薬を 24 カ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

### 7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

C16019 試験において、有害事象発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、C16019 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。ただし、C16019 試験で認められた皮膚障害及び末梢神経障害を除く Grade 2 の非血液毒性の多くは、本薬を休薬、減量することなく対症療法により対処可能であったことから、当該事象に対する用量調節基準を設定する必要はないと考えている。

また、申請者は、本薬の減量ステップについて、以下のように説明している。

C16019 試験では、本薬 3 mg 投与時に有害事象が発現した場合には、2.3 mg、1.5 mg<sup>12)</sup> の順に本薬を減量<sup>13)</sup> することとされていたことから、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、C16019 試験の設定に準じた減量ステップを設定すべきである。しかしながら、現時点で製造販売承認されている本薬の製剤の含量規格は 4、3 及び 2.3 mg であり、本薬 1.5 mg を投与可能な製剤はないこと等から、本薬 2.3 mg 投与の次の減量ステップは、1.5 mg ではなく投与中止と設定した。

なお、本一変申請の承認後に、本薬 1.5 mg を投与可能となる製剤を開発する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

副作用発現時の本薬の用量調節について、申請者の説明を了承した。また、本薬の減量ステップについて、C16019 試験で設定された減量ステップに従うことにより、本薬の維持療法としての臨床的有用性が示されていることを考慮すると、本来であれば、本一変申請までに本薬 1.5 mg を投与可能となる製剤の開発を行った上で、C16019 試験と同様の本薬の減量ステップを設定すべきであったと考える。しかしながら、現時点で、本邦において MM に対する維持療法に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤はないこと（7.R.4.1 参照）、MM 患者の予後は不良であること等を考慮すると、本一変申請において本薬の減量ステップを申請どおり設定することは致し方ないと判断した。ただし、本一変申請の承認後

<sup>12)</sup> C16019 試験では、臨床試験用製剤である本薬 0.5 mg カプセルを 3 カプセル投与することとされた。

<sup>13)</sup> C16019 試験では、8 例に本薬 1.5 mg が投与され、1.5 mg の投与期間の中央値（範囲）は 312.5（41～652）日であった。

には、可能な限り速やかに、本薬 1.5 mg を投与可能となる製剤の開発を行い、C16019 試験で設定された減量ステップへの切替えについて検討することが適切であると考え。

#### 7.R.5.4 本薬と抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、ASCT 後の初発の MM 患者に対する維持療法として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ASCT 後の初発の MM 患者に対する維持療法として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ASCT 後の初発の MM 患者に対する維持療法として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないことから、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、下記を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、ASCT 後の初発の MM 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- C16019 試験の本薬投与群と既承認の効能・効果との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず（7.R.3.1 参照）、ASCT 後の初発の MM 患者に対する本薬投与時に懸念される新たな安全性の検討事項は特定されなかったこと。
- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした使用成績調査（目標症例数：480 例）は実施中であるものの、日本人患者における本薬の投与経験は一定程度得られており<sup>14)</sup>、また、当該調査の中間解析結果（安全性解析対象症例数：138 例）<sup>15)</sup> 等からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与時の安全性に関する新たな懸念は認められないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

<sup>14)</sup> 2019 年 11 月 8 日までに 2,735 例が登録され、調査票の回収対象となる症例数は 774 例であった。このうち、調査票が回収された症例数は 743 例であった。

<sup>15)</sup> 2018 年 5 月 19 日データカットオフ。

## 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (C16019 試験)

有害事象は、本薬群で 382/394 例 (97.0%)、プラセボ群で 241/259 例 (93.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 307/394 例 (77.9%)、プラセボ群で 149/259 例 (57.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 394 例		プラセボ群 259 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	382 (97.0)	166 (42.1)	241 (93.1)	67 (25.9)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	101 (25.6)	2 (0.5)	54 (20.8)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	94 (23.9)	0	69 (26.6)	0
インフルエンザ	42 (10.7)	3 (0.8)	30 (11.6)	1 (0.4)
気管支炎	41 (10.4)	2 (0.5)	19 (7.3)	0
肺炎	40 (10.2)	25 (6.3)	21 (8.1)	11 (4.2)
胃腸障害				
悪心	154 (39.1)	1 (0.3)	40 (15.4)	0
下痢	137 (34.8)	10 (2.5)	61 (23.6)	2 (0.8)
嘔吐	106 (26.9)	6 (1.5)	28 (10.8)	0
便秘	41 (10.4)	1 (0.3)	21 (8.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	86 (21.8)	3 (0.8)	30 (11.6)	1 (0.4)
背部痛	77 (19.5)	5 (1.3)	49 (18.9)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	84 (21.3)	1 (0.3)	38 (14.7)	0
疲労	79 (20.1)	5 (1.3)	43 (16.6)	1 (0.4)
神経系障害				
頭痛	43 (10.9)	0	23 (8.9)	0
末梢性ニューロパチー	41 (10.4)	0	20 (7.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	87 (22.1)	0	55 (21.2)	1 (0.4)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	41 (10.4)	16 (4.1)	7 (2.7)	2 (0.8)

重篤な有害事象は、本薬群で 108/394 例 (27.4%)、プラセボ群で 51/259 例 (19.7%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 24 例 (6.1%)、発熱 5 例 (1.3%)、带状疱疹、下痢、インフルエンザ及び病的骨折各 4 例 (1.0%)、下気道感染、副鼻腔炎、気管支炎、背部痛及び顎骨壊死各 3 例 (0.8%)、プラセボ群で肺炎 10 例 (3.9%) であった。このうち、本薬群の肺炎 5 例、带状疱疹 4 例、下痢 2 例、発熱、下気道感染及び副鼻腔炎各 1 例、プラセボ群の肺炎 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 28/394 例 (7.1%)、プラセボ群で 12/259 例 (4.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で形質細胞性骨髄腫、血小板減少症、疲労、腎機能障害及び肺炎各 2 例 (0.5%) であった (プラセボ群は該当なし)。このうち、血小板減少症、疲労及び肺炎各 2 例、腎機能障害 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MM における ASCT 後の維持療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は MM における ASCT 後の維持療法に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和2年2月4日

### 申請品目

[販売名] ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg  
[一般名] イキサゾミブクエン酸エステル  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成31年4月25日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ASCT後の初発のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験)において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づく中央判定によるPFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬による維持療法の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、ASCT後の初発のMM患者に対する維持療法としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(血小板減少症、胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害、感染症及び可逆性後白質脳症症候群)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。



### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 本薬の臨床位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」と設定することが適切であり、効能・効果に関連する注意の項については、設定不要と判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- ASCT後の初発のMM患者を対象としたC16019試験では、プラセボ群と比較して本薬群でPFSの延長は示されたものの、OSの延長は示されていないことに加えて、検討された日本人患者数は限定的であること等を考慮すると、現時点で本薬による維持療法を強く推奨できるような臨床試験成績は得られていないことから、当該維持療法はASCT後の初発のMM患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるとする機構の判断は妥当である。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、MMにおけるASCT後の維持療法としての本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、成人には1日1回、本薬を空腹時に週1回、3週間(1、8及び15日目)経口投与した後、13日間休薬(16~28日目)する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本薬の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 食後に本薬を投与した場合、本薬のC<sub>max</sub>及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

サイクル開始基準

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

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を24カ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用が発現した場合の本薬の休薬、減量又は中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、ASCT後の初発の MM 患者における本薬の維持療法に係る安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論及び審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板減少症</li> <li>重度の胃腸障害</li> <li>皮膚障害</li> <li>末梢神経障害</li> <li>感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>←感染症</li> <li>可逆性後白質脳症症候群</li> <li>腎機能障害患者における使用</li> <li>肝機能障害患者における使用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬、レナリドミド及び DEX 併用療法に関する有効性</li> </ul>		

下線及び取消線部：今回の効能・効果及び用法・用量の追加に伴う変更箇所

**表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の MM 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）</li> <li>製造販売後臨床試験（C16010 試験、C16028 試験及び C16019 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後臨床試験（C16010 試験及び C16028 試験の継続試験）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 9 年 3 月 29 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫
- 多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法

[用法・用量]（下線部追加）

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1 日 1 回 4 mg を空腹時に週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）経口投与した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉

通常、成人には 1 日 1 回、本剤を空腹時に週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）経口投与した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量は、4 サイクルまではイキサゾミブとして 3 mg、5 サイクル以降はイキサゾミブとして 4 mg とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈効能共通〉

1. 食後に本剤を投与した場合、本剤の  $C_{max}$  及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
2. 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

サイクル開始基準

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

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

3. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
4. レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
5. レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
6. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

本剤の減量ステップ

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

**休薬・減量・中止基準**

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数 30,000 /mm <sup>3</sup> 未満	30,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。再び 30,000 /mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合は、30,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
好中球減少症	好中球数 500 /mm <sup>3</sup> 未満	500 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。再び 500 /mm <sup>3</sup> 未満に減少した場合は、500 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1 又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4 の非血液毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉

7. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
8. 本剤を 24 カ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
9. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

**本剤の減量ステップ**

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

**休薬・減量・中止基準**

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数 50,000 /mm <sup>3</sup> 未満	75,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
好中球減少症	好中球数 750 /mm <sup>3</sup> 未満	1,000 /mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1 又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4 の非血液毒性	投与を中止する。又は治療上の有益性を考慮し、1段階減量して投与を再開できる。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
CI	confidential interval	信頼区間
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
IMiD	immunomodulatory drug	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
ISS	International Staging System	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	
Ld		レナリドミドと DEX との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NE	not estimable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
SOC	system organ class	器官別大分類
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		イキサゾミブクエン酸エステル
本薬/Ld		本薬と Ld との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物