

審査報告書

令和3年3月30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] 令和2年5月29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
[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

(取消線部削除)

[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。

(取消線部削除)

[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3年2月18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]	令和2年5月29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 ○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 (取消線部削除)
[申請時の用法・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。 (取消線部削除)

[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	3
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	16

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 16

[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」、2020年3月に「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

MM における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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C16021 試験) が 2015 年 3 月から実施された。

なお、2021 年 1 月時点において、本薬が MM における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、上記の C16021 試験の患者登録が 2020 年 12 月から開始された。

今般、C16021 試験を主要な試験成績として、MM における維持療法に係る効能・効果を変更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。

本一変申請において新たな「臨床薬理試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時に評価済みの内容と概ね相違ないと判断した。

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	C16021試験	Ⅲ	ASCTの適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発のMM患者	706 ①425 ②281	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3mg、第5サイクル以降は4mg）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：C16021試験<2015年3月27日～実施中〔データカットオフ日：2019年8月12日〕>）

ASCTの適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発のMM患者¹⁾（目標症例数：700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34の国又は地域、187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3mg又はプラセボ、第5サイクル以降は本薬4mg又はプラセボ²⁾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706例³⁾（本薬群425例、プラセボ群281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702例（本薬群426例、プラセボ群276例）⁴⁾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の解析は約392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10カ月後の時点のいずれか遅い時点に実施することとされた⁵⁾。

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。

¹⁾ 初回治療として6～12カ月間の化学療法が実施され、PR以上の奏効が得られた患者が対象とされた。

²⁾ 第3及び4サイクルにおいて、①治験薬によるGrade2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。

³⁾ 当初試験計画では、目標症例数が761例とされていたが、症例登録が予測より遅くなり登録完了前に1回目の中間解析に必要なイベント数に到達することが予測されたため、治験実施計画書の改訂により目標症例数が700例に変更された（治験実施計画書改訂第5版（2019年11月14日付け））。

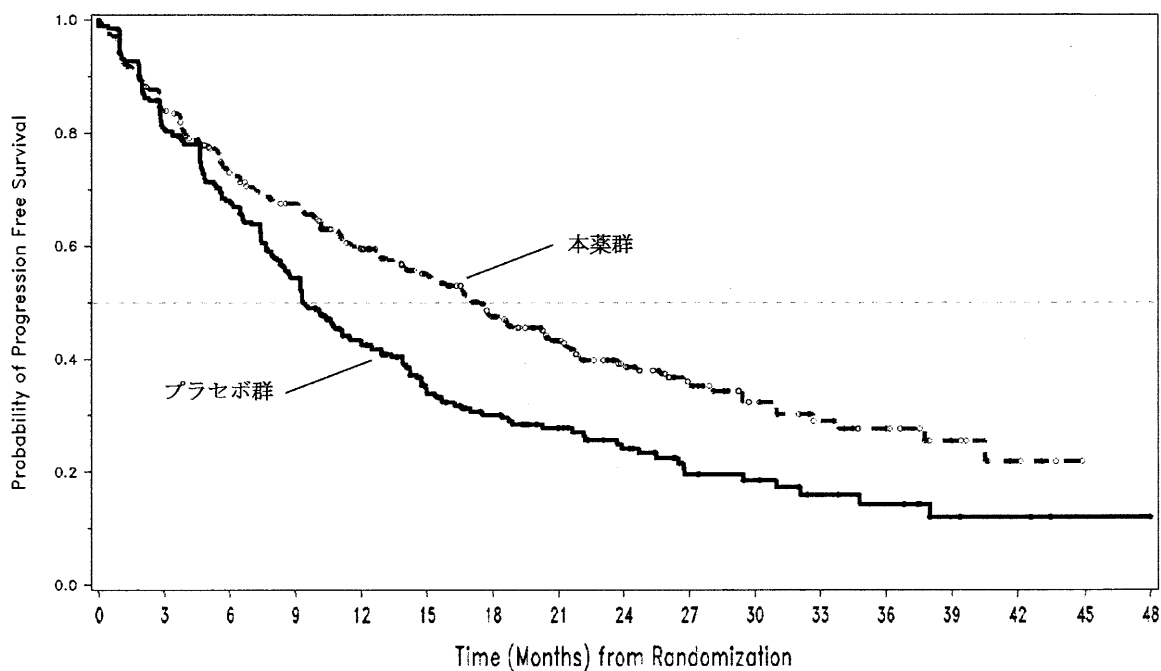
⁴⁾ プラセボ群に割り付けられた患者のうち3例に本薬が投与されたことから、当該患者は安全性の解析では本薬群として取り扱われた。

⁵⁾ PFSについて、全体集団に対する解析と並行して事前に規定した3つの部分集団（①ISS stage 3の患者、②75歳以上の患者及び③初回治療に対してCR又はVGPRであった患者）に対する解析が計画された。試験全体の第一種の過誤確率を制御するため、全体集団及び3つの部分集団全体に対する両側有意水準をそれぞれ0.04及び0.01と設定した上で、各部分集団についてはHochberg法を用いて多重性の調整が行われた。

表2 PFSの主要解析結果 (ITT 集団、中央判定、2019年8月12日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	425	281
死亡又は増悪数 (%)	228 (53.6)	198 (70.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.4 [14.78, 20.30]	9.4 [8.51, 11.47]
ハザード比 [95%CI] *1	0.659 [0.542, 0.801]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 初回化学療法 (PI による治療の有無)、初回化学療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3)、年齢 (75 歳未満、75 歳以上)、初回化学療法で得られた最良総合効果 (PR、VGPR 以上) 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 0.04



Number of Subjects at Risk

プラセボ群	281	218	183	142	102	67	54	42	32	20	16	11	9	4	3	1	0
本薬群	425	342	283	255	201	166	123	90	69	46	31	23	17	9	4	0	0

図1 PFSのKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2019年8月12日データカットオフ)

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 11/426 例 (2.6%)、プラセボ群 6/276 例 (2.2%) に認められた。形質細胞性骨髄腫又は疾患進行 (本薬群 1 例、プラセボ群 2 例) 以外の死因は、本薬群で敗血症性ショック 4 例、敗血症 2 例、ウイルス性肺炎、急性肺水腫、心停止及び急性腎障害各 1 例、プラセボ群で呼吸不全、敗血症性ショック、突然死及び心筋梗塞各 1 例であった。このうち、本薬群の敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡は認められなかった)。

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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C16021 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、日本人患者における有効性については、「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)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、C16021試験等に基づき体系的に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、ASCTの適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発のMM患者における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、C16021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。

C16021試験が計画された2019年当時、ASCTの適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の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.2.2014)、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における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、C16021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、C16021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の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発のMM患者においてPFSが延長することは、初回治療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、C16021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

C16021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(7.1.1.1参照)。

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、2019年8月12日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	425	281
死亡又は増悪数 (%)	248 (58.4)	202 (71.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.6 [14.39, 19.55]	10.6 [9.23, 12.91]
ハザード比 [95%CI] *1	0.694 [0.573, 0.841]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1: 初回化学療法 (PI による治療の有無)、初回化学療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3)、年齢 (75 歳未満、75 歳以上)、初回化学療法で得られた最良総合効果 (PR、VGPR 以上) 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)

なお、C16021 試験では、3つの部分集団 (①ISS stage 3 の患者、②75 歳以上の患者及び③初回治療に対して CR 又は VGPR であった患者) における PFS について、それぞれ仮説検定⁵⁾を実施することが計画されていた。上記③ではプラセボ群に対する本薬群の統計学的な有意差が認められたものの、上記①及び②は統計学的な有意差は認められなかった。

また、C16021 試験では、全体集団に対する 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 の解析を実施する計画とされた⁶⁾。

OS の第 1 回中間解析は PFS の主要解析と同時点で実施されたが、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。また、OS の第 2 回中間解析は約 206 件の OS イベントが発生した時点で実施することとされた。

第 2 回中間解析における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

申請者は、上記の OS の結果が得られた原因について、以下の点を考慮すると、後治療の影響が一因と考える旨を説明している。

- 治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 11 例 (2.6%) 及びプラセボ群 6 例 (2.2%) であり、死亡例の多くは治験薬投与終了後に認められたこと。
- 後治療として PI を含む治療が選択された患者での部分集団解析の結果、プラセボ群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 2.037 [1.116, 3.717]⁷⁾であったこと。

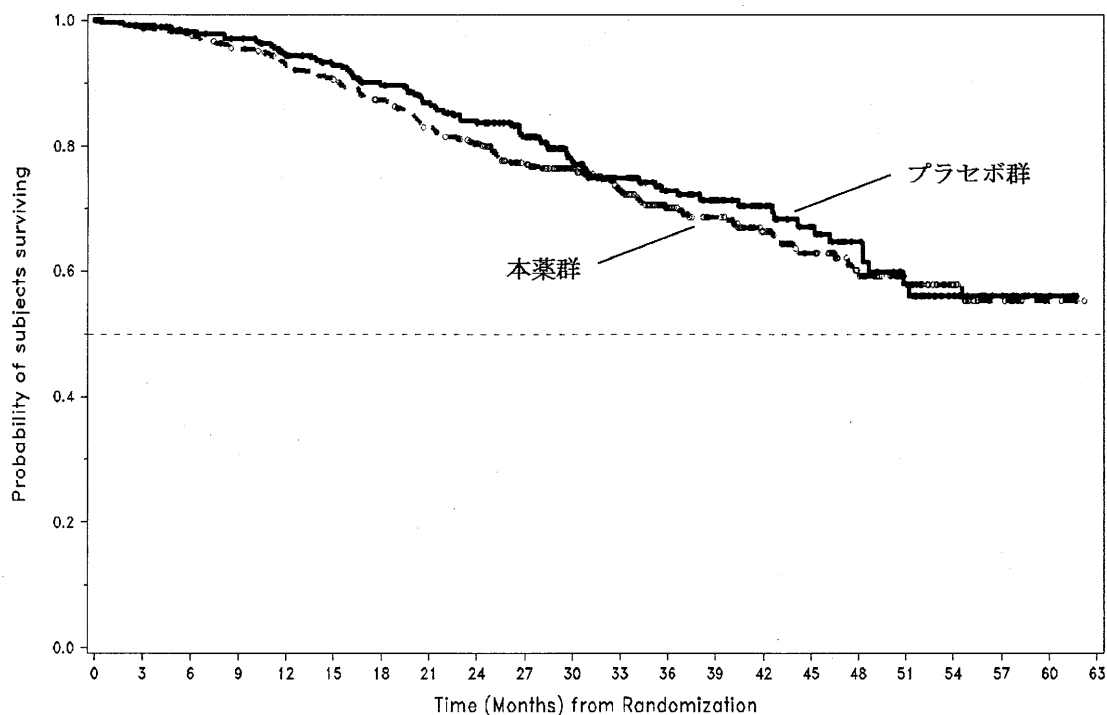
表4 OSの第2回中間解析結果 (ITT 集団、2020年10月15日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	425	281
死亡数 (%)	127 (29.9)	76 (27.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [54.57, NE]	NE [50.86, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	1.136 [0.853, 1.514]	
p 値 (両側) *2	0.382	

*1: 初回化学療法 (PI による治療の有無)、初回化学療法開始前の ISS stage 分類 (1 又は 2、3)、年齢 (75 歳未満、75 歳以上)、初回化学療法で得られた最良総合効果 (PR、VGPR 以上) 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)

⁶⁾ OS の両側有意水準は、①事前に規定された 3 つの部分集団すべてにおいて統計学的な有意差が認められた場合には 0.05、②3 つの部分集団のうち、少なくとも 1 つの部分集団で統計学的な有意差が認められなかった場合には 0.04 とすることとされた。また、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 α 消費関数を用いることとされた。

⁷⁾ 後治療として PI を含まない治療が選択された患者での部分集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI] は 0.891 [0.600, 1.323] であった。



Number of Subjects at Risk

プラセボ群	281	275	265	260	248	239	228	216	207	185	150	126	101	85	69	56	41	31	17	9	3	0
本薬群	425	413	401	388	373	363	344	323	305	268	234	191	149	129	105	82	61	44	27	12	3	0

図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2020年10月15日データカットオフ)

C16021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、2019年8月12日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	17	15
死亡又は増悪数 (%)	8 (47.1)	11 (73.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.3 [0.99, NE]	9.5 [2.79, 34.79]
ハザード比 [95%CI] *1		0.666 [0.265, 1.675]
p値 (両側) *2		0.383

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

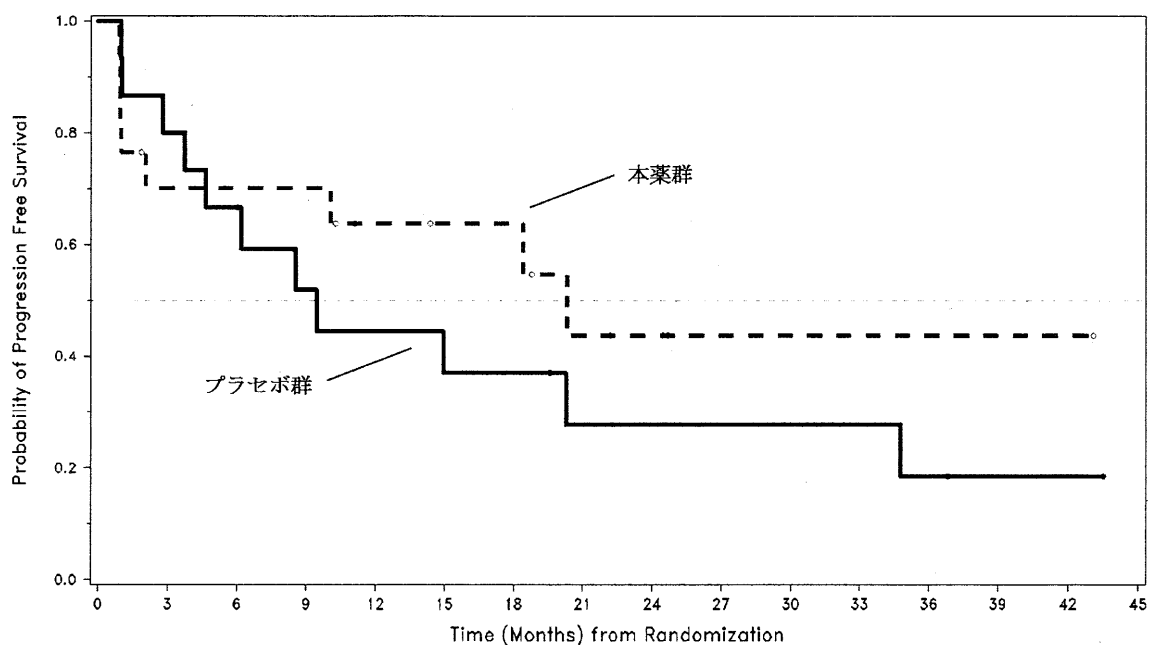


図3 日本人集団における PFS の解析結果の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、中央判定、2019 年 8 月 12 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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。

- C16021 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ること。
- C16021 試験の副次評価項目とされた OS について、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。
- C16021 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。

なお、C16021 試験における、OS に対する後治療の影響に関する検討結果については、OS の全体集団の結果とともに、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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」及び「令和 2 年 2 月 4 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、造血器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、C16021 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。

C16021 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (C16021 試験)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬群 426 例	プラセボ群 276 例	本薬群 17 例	プラセボ群 15 例	本薬群 409 例	プラセボ群 261 例
全有害事象	389 (91.3)	226 (81.9)	15 (88.2)	12 (80.0)	374 (91.4)	214 (82.0)
Grade 3 以上の有害事象	156 (36.6)	64 (23.2)	8 (47.1)	3 (20.0)	148 (36.2)	61 (23.4)
死亡に至った有害事象	11 (2.6)	6 (2.2)	0	0	11 (2.7)	6 (2.3)
重篤な有害事象	94 (22.1)	46 (16.7)	4 (23.5)	3 (20.0)	90 (22.0)	43 (16.5)
投与中止に至った有害事象	55 (12.9)	22 (8.0)	2 (11.8)	0	53 (13.0)	22 (8.4)
休薬に至った有害事象	79 (18.5)	14 (5.1)	7 (41.2)	0	72 (17.6)	14 (5.4)
減量に至った有害事象	131 (30.8)	14 (5.1)	8 (47.1)	1 (6.7)	123 (30.1)	13 (5.0)

C16021 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：114 例 (26.8%)、プラセボ群：22 例 (8.0%)、以下、同順）、嘔吐（103 例 (24.2%)、12 例 (4.3%)）及び下痢（99 例 (23.2%)、34 例 (12.3%)）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（16 例 (3.8%)、0 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で 3%以上高かった減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（23 例 (5.4%)、5 例 (1.8%)）、下痢（21 例 (4.9%)、2 例 (0.7%)）、悪心（17 例 (4.0%)、1 例 (0.4%)）、嘔吐（14 例 (3.3%)、0 例）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 Grade 3 以上の有害事象、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。

C16021 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 15%以上高かった有害事象は、上咽頭炎（日本人患者 4 例 (23.5%)、外国人患者 31 例 (7.6%)、以下、同順）、倦怠感（4 例 (23.5%)、3 例 (0.7%)）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、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者と、既承認の ASCT 後の初発の MM 患者及び再発又は難治性の MM 患者との間における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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者を対象とした C16021 試験の本薬群、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) の本薬群⁸⁾

⁸⁾ 2018 年 4 月 16 日データカットオフ。

及び再発又は難治性の 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⁹⁾における有害事象の発現状況を比較した。

C16021 試験の本薬群、C16019 試験の本薬群及び C16010 試験の本薬/Ld 群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（C16021 試験の本薬群、C16019 試験の本薬群及び C16010 試験の本薬/Ld 群）

	例数 (%)		
	C16021 試験 本薬群 426 例	C16019 試験 本薬群 394 例	C16010 試験 本薬/Ld 群 361 例
全有害事象	389 (91.3)	382 (97.0)	358 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	156 (36.6)	166 (42.1)	287 (79.5)
死亡に至った有害事象	11 (2.6)	1 (0.3)	17 (4.7)
重篤な有害事象	94 (22.1)	108 (27.4)	196 (54.3)
投与中止*に至った有害事象	55 (12.9)	28 (7.1)	119 (33.0)
休薬*に至った有害事象	79 (18.5)	100 (25.4)	211 (58.4)
減量*に至った有害事象	131 (30.8)	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 群及び C16019 試験の本薬群と比較して、C16021 試験の本薬群で、いずれも発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象、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なかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16021 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、C16021 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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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。

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。

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維持療法」と整備した上で設定することが適切であると判断した。

⁹⁾ 20 年 月 日データカットオフ。

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、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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（v.2.2021））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¹⁰⁾。上記の患者では、初回治療による副作用、患者の健康状態悪化等の理由から、二次治療が実施可能な患者の割合は 6 割程度と報告されていること（Br J Haematol 2016; 175: 252-64 等）等を考慮すると、二次治療までの期間を可能な限り長期間維持することには臨床的意義があると考えられる。以上のような状況において、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者を対象とした C16021 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 ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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、C16021 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られる。以上より、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。

初回化学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（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 版（日本血液学会編））が、下記の点より、ASCT の適応の有無に関わらず、本薬の投与は推奨されることが考えられることから、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫の維持療法」と設定した。

- C16021 試験の対象患者は、ASCT の適応とならず、かつ初回治療としての化学療法により奏効が認められた初発の MM 患者とされ、当該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）。
- 初回化学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 患者における本薬の維持療法が既に承認されていること（「令和 2 年 2 月 4 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）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁰⁾ 国内診療ガイドライン（多発性骨髄腫の診療指針 第 5 版、日本骨髄腫学会）においては、再発まで無治療経過観察又は初回治療を継続することが推奨されている。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果については、「多発性骨髄腫における維持療法」と整備した上で設定することが適切であると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、既承認のMMにおけるASCT後の維持療法に関する用法・用量と同じ「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、患者の状況により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項についても、既承認時と同様の内容が設定されていた。

<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。

サイクル開始基準

好中球数	1,000 /mm ³ 以上
血小板数	75,000 /mm ³ 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 ³ 未満	75,000 /mm ³ 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 ³ 未満	1,000 /mm ³ 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

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」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、本薬の用法・用量及び用量調節について、以下のように説明している。

C16021 試験における本薬の用法・用量は、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) における検討の結果等 (「令和 2 年 2 月 4 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) に基づき、ASCT 後の初発の MM 患者を対象とした C16019 試験と同様に、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 で経口投与すると設定した。

上記の設定に基づき C16021 試験が実施された結果、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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。

また、副作用発現時における本薬の用量調節について、C16021 試験では C16019 試験と同様の設定であったことから、既承認の ASCT 後の維持療法時の設定から変更は行っていない。なお、C16019 試験時と同様に、C16021 試験においても本薬 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 の順に減量¹¹⁾ することとされていたが、現時点で本薬 1.5 mg を投与可能な製剤はないこと等から、本薬の用量調節基準において、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。ASCT 後の初発の MM 患者 (C16019 試験) において本薬 1.5 mg が投与可能となる製剤が必要と判断し、当該製剤の開発に着手しているが、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の MM 患者 (C16021 試験) に対しても同様に 1.5 mg への減量を可能とすることが適切と考えることから、引き続き当該製剤の開発を継続する。

¹¹⁾ 13 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 196 (1~605) 日であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、ASCT の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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。

- C16021 試験の本薬群と既承認の効能・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 の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の 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¹²⁾、20●●年●月●日時点で集計された情報に基づく解析結果（安全性解析対象症例数：742 例¹³⁾）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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（C16021 試験）

有害事象は、本薬群で 389/426 例（91.3%）、プラセボ群で 226/276 例（81.9%）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 284/426 例（66.7%）、プラセボ群で 111/276 例（40.2%）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 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 426 例		プラセボ群 276 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	389 (91.3)	156 (36.6)	226 (81.9)	64 (23.2)
胃腸障害				
悪心	114 (26.8)	2 (0.5)	22 (8.0)	0
嘔吐	103 (24.2)	7 (1.6)	12 (4.3)	2 (0.7)
下痢	99 (23.2)	8 (1.9)	34 (12.3)	2 (0.7)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	67 (15.7)	2 (0.5)	30 (10.9)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	61 (14.3)	1 (0.2)	31 (11.2)	1 (0.4)

¹²⁾ 20●●年●月●日までに 2,935 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。

¹³⁾ 調査票が回収された 743 例のうち、重複症例 1 例を除く 742 例が安全性解析対象症例とされた。

SOC PT (MedDRA/J ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 426 例		プラセボ群 276 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
関節痛	49 (11.5)	2 (0.5)	20 (7.2)	2 (0.7)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	64 (15.0)	6 (1.4)	24 (8.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	46 (10.8)	6 (1.4)	28 (10.1)	1 (0.4)
発熱	48 (11.3)	1 (0.2)	14 (5.1)	1 (0.4)

重篤な有害事象は、本薬群で 94/426 例 (22.1%)、プラセボ群で 46/276 例 (16.7%) に認められた。各群で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 16 例 (3.8%)、下気道感染、尿路感染及び急性腎障害各 5 例 (1.2%)、プラセボ群で基底細胞癌 4 例 (1.4%) 及び貧血 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の肺炎 4 例、下気道感染及び急性腎障害各 1 例、プラセボ群の貧血 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 55/426 例 (12.9%)、プラセボ群で 22/276 例 (8.0%) に認められた。各群で発現率が 1%以上であった投与中止に至った有害事象は、本薬群で末梢性感覚ニューロパチー 7 例 (1.6%)、プラセボ群で貧血 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の末梢性感覚ニューロパチー 7 例、プラセボ群の貧血 2 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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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 (CTD 5.3.5.1-1) 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。

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3年3月30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] 令和2年5月29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の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(C16021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の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の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維持療法」と設定することが適切であると判断した。

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。

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、既承認のASCT後の維持療法に係る用法・用量と同様に本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ申請どおり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。

サイクル開始基準

好中球数	1,000 /mm ³ 以上
血小板数	75,000 /mm ³ 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。

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の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の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9に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表10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9 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"> 血小板減少症 重度の胃腸障害 皮膚障害 末梢神経障害 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 可逆性後白質脳症症候群 腎機能障害患者における使用 肝機能障害患者における使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 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 		

今般の一変申請において変更なし

表10 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"> 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） 製造販売後臨床試験（C16010試験、C16028試験、C16019試験及びC16021試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後臨床試験（C16010試験及びC16028試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 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]（取消線部削除）

- 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]（取消線部削除）

〈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。

[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]（取消線部削除）

〈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 ³ 以上
血小板数	75,000 /mm ³ 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 ³ 未満	30,000/mm ³ 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 ³ 未満に減少した場合は、30,000/mm ³ 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 ³ 未満	500/mm ³ 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 ³ 未満に減少した場合は、500 /mm ³ 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 ³ 未満	75,000 /mm ³ 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 ³ 未満	1,000 /mm ³ 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
CR	complete response	完全奏効
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
ESMO ガイドライン	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines	
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	National Comprehensive Cancer Network	
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