

**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
に係る
医薬品リスク管理計画書**

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

ニンラーロカプセル 2.3mg 他に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ニンラーロカプセル 2.3mg ニンラーロカプセル 3mg ニンラーロカプセル 4mg	有効成分	イキサゾミブクエン酸エステル
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		2018年2月	

1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
血小板減少症	3	感染症	5	なし	8
重度の胃腸障害	3	可逆性後白質脳症症候群	6		
皮膚障害	4	腎機能障害患者における使用	7		
末梢神経障害	5	肝機能障害患者における使用	7		

1.2 有効性に関する検討事項

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法に関する有効性	8頁
---	----

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（全例調査）	9
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした経口 MLN9708 とレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第3相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010 試験）	10
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028 試験）	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした経口 MLN9708 とレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第3相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010 試験）	11
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028 試験）	11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	12
患者向け資材（ニンラーロを服用される患者さんへ）の作成及び提供	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

2018年2月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町四丁目1番1号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年3月30日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	① 22900AMX00533000 ② 22900AMX00534000 ③ 22900AMX00535000
国際誕生日	2015年11月20日		
販売名	① ニンラーロカプセル 2.3 mg ② ニンラーロカプセル 3 mg ③ ニンラーロカプセル 4 mg		
有効成分	イキサゾミブクエン酸エステル		
含量及び剤型	① イキサゾミブクエン酸エステルとして 3.29 mg (イキサゾミブとして 2.3 mg) を含有する硬カプセル剤 ② イキサゾミブクエン酸エステルとして 4.30 mg (イキサゾミブとして 3.0 mg) を含有する硬カプセル剤 ③ イキサゾミブクエン酸エステルとして 5.73 mg (イキサゾミブとして 4.0 mg) を含有する硬カプセル剤		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2017年10月30日

変更内容の概要：

1. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の市販直後調査を削除。
2. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の市販直後調査の実施状況を「終了」、報告書の作成予定日を「作成済（2018年1月提出）」に、5.3 リスク最小化計画の一覧の市販直後調査による情報提供の実施状況を「終了」に変更。
3. 製造販売後臨床試験の節目となる予定の時期及びその根拠について、特定使用成績調査（全例調査）の記載にあわせて追記。
4. 製造販売後臨床試験の試験実施計画書別紙に合わせて、試験実施期間を修正。
5. 記載整備。

変更理由：

- 1、2. 市販直後調査が終了したため。
- 3、4. 実績及び最新の試験実施計画に従い、情報を更新したため。
5. 記載整備したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血小板減少症	
重要な特定されたリスクとした理由： 再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、RRMM）患者を対象とした国際共同第3相臨床試験（以下、C16010試験）において、血小板減少症に関連する有害事象（血小板減少症及び血小板数減少）は、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法群（以下、本剤群）で31%（112/361例）〔Grade 3以上：19%（69/361例）〕、プラセボ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法群（以下、プラセボ群）で16%（57/359例）〔Grade 3以上：9%（32/359例）〕認められた（2015年7月12日時点）。 臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて血小板減少症に関連する事象の発現頻度が高かったこと、また、本剤のプロテアソーム阻害作用の結果として血小板産生が阻害される可能性があることから、血小板減少症を本剤の重要な特定されたリスクとした。	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、 <u>使用成績調査（全例調査）</u> を実施する。 【選択理由】 本剤で高頻度に発現する事象であることから、全例調査において使用実態下での日本人患者における本事象のプロファイル（発現頻度、重症度、対処法等）を確認するため。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。定期的な血液学的検査の実施について「重要な基本的注意」に記載し、血小板減少症に関する休薬・減量・中止基準を「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、 <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u> を作成し、提供する。 【選択理由】 医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、特に休薬・減量等の対処に関して理解を促す必要があると考えるため。	
重度の胃腸障害	
重要な特定されたリスクとした理由： C16010試験において、MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」に該当する有害事象は、本剤群で74%（268/361例）、プラセボ群で68%（245/359例）に認められ、そのうちGrade 3以上の有害事象は、本剤群で11%（39/361例）、プラセボ群で4%（16/359例）に認められた（2015年7月12日時点）。 本剤群で認められたGrade 3以上の胃腸障害は、下痢6%（23/361例）、悪心2%（6/361例）、嘔吐1%（4/361例）、便秘、腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、口腔内潰瘍形成、歯痛、齲歯、嚥下障害、鼠径ヘルニア、直腸出血、大腸炎、麻痺性イレウス、過敏性腸症候群、虚血性大腸炎、閉塞性大腿ヘルニア、胃腸出血、イレウス、腸閉塞、食道アカラシア、痔炎及び小腸閉塞各1%未満（1/361例）であった。 臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて胃腸障害の発現頻度が高く、特に重度の胃腸障害が本剤群で多く認められたことから、重度の胃腸障害を本剤の重要な特定されたリスクとした。	

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤で高頻度に発現する事象であることから、全例調査において使用実態下での日本人患者における本事象のプロファイル（発現頻度、重症度、対処法等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「重度の下痢」を記載し、「その他の副作用」の項に臨床試験で認められた胃腸障害に関する副作用を記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、重度の下痢について主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>皮膚障害</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C16010 試験において、MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象は、本剤群で 51%（185/361 例）〔Grade 3 以上：6%（22/361 例）〕、プラセボ群で 39%（140/359 例）〔Grade 3 以上：2%（7/359 例）〕に認められた（2015 年 7 月 12 日時点）。</p> <p>本剤群で 1%以上に認められた事象は、そう痒症 11%（38/361 例）、斑状丘疹状皮疹 9%（32/361 例）、斑状皮疹 7%（24/361 例）、紅斑 5%（18/361 例）、発疹 4%（16/361 例）、丘疹性皮疹 3%（12/361 例）、皮膚乾燥及び多汗症 各 3%（11/361 例）、紅斑性皮疹及び皮膚潰瘍 各 3%（10/361 例）、斑状出血 2%（7/361 例）、蕁麻疹及び寝汗 各 2%（6/361 例）、日光性角化症、全身性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚病変及び皮膚腫瘤 各 1%（5/361 例）、ざ瘡、脱毛症、剥脱性皮膚炎、湿疹、丘疹及び全身性そう痒症 各 1%（4/361 例）であった。</p> <p>本剤群で認められた Grade 3 以上の事象は、斑状丘疹状皮疹 2%（7/361 例）、皮膚潰瘍、蕁麻疹及び急性熱性好中球性皮膚症 各 1%未満（2/361 例）、そう痒症、斑状皮疹、発疹、丘疹性皮疹、紅斑性皮疹、皮膚炎、皮膚血管炎、褥瘡性潰瘍、過角化、血管浮腫及び乾癬 各 1%未満（1/361 例）であった。</p> <p>また、その他の海外臨床試験において Stevens-Johnson 症候群 2 例が報告されている（2014 年 10 月 2 日時点）。</p> <p>臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて皮膚障害の発現頻度が高く、重度の皮膚障害も本剤群で多く認められたこと、本剤との関連性が否定されていない Stevens-Johnson 症候群等の重症皮膚障害も報告されていることから、皮膚障害を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤で高頻度に発現する事象であることから、全例調査において使用実態下での日本人患者における本事象のプロファイル（発現頻度、重症度、対処法等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」を記載し、「その他の副作用」の項に臨床試験で認められた皮膚障害に関する副作用を記載し、注意喚起する。また、皮膚障害に関する休薬・減量・中止基準を「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）について、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
--

末梢神経障害

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>C16010 試験において、末梢神経障害に関連する有害事象〔MedDRA 高位語：末梢性ニューロパチー NEC に含まれる基本語（PT）（神経炎を除く）〕は、本剤群で 27%（97/361 例）〔Grade 3 以上：2%（9/361 例）〕、プラセボ群で 22%（78/359 例）〔Grade 3 以上：2%（6/359 例）〕認められた（2015 年 7 月 12 日時点）。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は、本剤群で 2%（9/361 例）、プラセボ群で 1%未満（2/359 例）、減量に至った事象は、本剤群で 6%（21/361 例）、プラセボ群で 4%（14/359 例）、休薬に至った事象は、本剤群で 5%（18/361 例）、プラセボ群で 1%（5/359 例）であった。</p> <p>臨床試験において、本剤群でプラセボ群と比べて発現頻度が高く、治験薬の休薬、減量、中止に至った頻度も高かったことから、末梢神経障害を本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>全例調査において使用実態下での日本人患者における本事象のプロファイル（発現頻度、重症度等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、末梢神経障害に関する休薬・減量・中止基準を「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>

重要な潜在的リスク

感染症

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>C16010 試験において、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、本剤群で 76%（276/361 例）〔Grade 3 以上：23%（83/361 例）〕、プラセボ群で 74%（266/359 例）〔Grade 3 以上：25%（90/359 例）〕に認められ、このうち死亡に至った事象</p>

<p>が、本剤群で1%未満（2/361例）、プラセボ群で1%（4/359例）に認められた（2015年7月12日時点）。</p> <p>また、C16010試験において、ヘルペスウイルス感染（MedDRA高位語：ヘルペスウイルス感染に含まれるPT）は有害事象として本剤群で10%（36/361例）〔Grade 3以上：1%未満（2/361例）〕、プラセボ群で6%（20/359例）〔Grade 3以上：1%未満（2/359例）〕認められ、そのうち帯状疱疹は本剤群で5%（18/361例）〔Grade 3以上：1%未満（2/361例）〕、プラセボ群で2%（7/359例）〔Grade 3以上：1%未満（2/359例）〕認められた（2015年7月12日時点）。</p> <p>臨床試験において、本剤群とプラセボ群で発現頻度に差は認められなかったものの、感染症は高頻度に認められていること、ヘルペスウイルス感染については本剤群でプラセボ群と比べて発現頻度が高かったことから、感染症を本剤の重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>全例調査において使用実態下での日本人患者における本事象の発現状況、予防投薬の状況等を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に臨床試験で認められた感染症に関連する副作用を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>可逆性後白質脳症症候群</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>C16010試験では、可逆性後白質脳症症候群は認められなかったが、本剤の薬物相互作用を検討した海外第1相試験（C16009試験）で可逆性後白質脳症症候群が1例認められ、本剤との関連性が否定できないと判断された。当該症例では、サイクル2でGrade 3の可逆性後白質脳症症候群が認められ、転帰は回復と報告された。なお、国内第1相試験（TB-MC010034試験）では可逆性後白質脳症症候群は認められなかった（2015年3月27日時点）。</p> <p>本剤との関連性が否定できない重篤症例が報告されていることから、可逆性後白質脳症症候群を本剤の重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>全例調査において使用実態下での日本人患者における本事象の発現状況を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、主な自覚症状を記載し、注意喚起する。

	<p>・追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、本事象の管理に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>腎機能障害患者における使用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第1相試験（C16015試験）において、重度の腎機能障害を有する患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満、血液透析を要する末期腎不全を有する患者を含む）では、腎機能正常患者（クレアチニンクリアランスが90 mL/min以上）と比較して、本剤の非結合型のAUCが38%高かった。</p> <p>C16010試験では、本剤の曝露量と主な有害事象（Grade 3以上の貧血及び血小板減少症、並びにGrade 2以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められた。</p> <p><u>以上のことから、重度の腎機能障害患者においては、本剤の血中濃度が増加することにより、有害事象の発現頻度及び重症度が増加する可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>全例調査において腎機能障害患者への投与が認められた場合は、有害事象の発現状況等について検討を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、重度の腎機能障害患者に対して減量の考慮及び慎重な観察を促す。また、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にも記載し、注意喚起する。患者向医薬品ガイドにおいても、減量の可能性及び慎重に使用する旨を記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、腎機能障害患者への投与に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>肝機能障害患者における使用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第1相試験（C16018試験）において、中等度（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下）及び重度（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）の肝機能障害を有する患者では、肝機能正常患者と比較して、本剤の用量補正した非結合型のAUCがそれぞれ32%及び23%高かった。</p> <p>C16010試験では、本剤の曝露量と主な有害事象（Grade 3以上の貧血及び血小板減少症、並びにGrade 2以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められた。</p> <p><u>以上のことから、中等度以上の肝機能障害患者においては、本剤の血中濃度が増加することにより、有害事象の発現頻度及び重症度が増加する可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、<u>使用成績調査（全例調査）</u>を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>全例調査において肝機能障害患者への投与が認められた場合は、有害事象の発現状況等について検討を行うため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し、中等度以上の肝機能障害患者に対して減量の考慮及び慎重な観察を促す。また、「使用上の注意」の「慎重投与」の項にも記載し、注意喚起する。患者向医薬品ガイドにおいても、減量の可能性及び慎重に使用する旨を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）</u>を作成し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、適正使用に関する情報を提供し、肝機能障害患者への投与に関して理解を促す必要があると考えるため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

<p>日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法に関する有効性</p>	
<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>C16010 試験では、全集団における有効性の主要解析で、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある無増悪生存期間（以下、PFS）の延長が認められたが、日本人 RRMM 患者における本剤の有効性に関して、更なる検討が必要であると考えられたため。</p>	
<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第 2 相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028 試験）</p>	
<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>C16028 試験を実施しており、製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。詳細は「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項参照。</p>	

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】 血小板減少症、重度の胃腸障害、皮膚障害、末梢神経障害、感染症、可逆性後白質脳症候群、腎機能障害患者における使用、肝機能障害患者における使用</p> <p>【目的】 日常診療の使用実態下での <u>RRMM</u> 患者に対する本剤の安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：本剤の販売開始日～全例調査の承認条件解除時（2021年3月頃予定） 患者登録期間：本剤の販売開始日～全例調査の承認条件解除時 患者登録症例数が予定症例数である480例に到達したことから、2017年9月24日までに本剤が投与開始された症例について調査票の作成及び提出を依頼し、2017年9月25日以降に本剤が投与開始された症例は調査票の作成及び提出を必要としない患者登録とする。</p> <p>予定症例数：<u>RRMM</u> 480例 実施方法：中央登録方式にて全例調査を実施する。 観察期間は本剤の投与開始から6サイクル〔4週間／1サイクル〕後までの期間。 重点調査項目：血小板減少症、重度の胃腸障害、皮膚障害、末梢神経障害及び感染症</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の臨床試験の結果から、Grade 3以上の皮膚障害については、日本人で発現頻度が高い可能性があり、用量変更等の臨床上的管理が重要であると考えられたことから、Grade 3以上の皮膚障害について一定の症例数を収集し、検討する必要があると判断した。 C16010試験の2回目の中間解析結果において、Grade 3以上の皮膚障害はサイクル6までに本剤群で17例（4.7%）認められたことから、全例調査において同等の検討を行うためにはGrade 3以上の皮膚障害を15例以上収集する必要があると考える。サイクル6までにGrade 3以上の皮膚障害15例以上を95%の確率で観察するためには約462例が必要となることから、予定症例数を480例と設定した。 なお、480例を収集した場合、サイクル6までにGrade 3以上の血小板減少症は48例以上、重度の胃腸障害（Grade 3以上）は21例以上、末梢神経障害は64例以上（Grade 3以上は3例以上）、Grade 3以上の感染症は44例以上を95%の確率で観察可能と推定される。 観察期間については、C16010試験の2回目の中間解析（本剤群の試験治療のサイクル数の中央値：17.0サイクル）において、12サイクル以上の治療を継続した本剤群の被験者の94%には6サイクルまでに有害事象が認められていた。このことから、多くの被験者において本剤投与開始後6サイクルまでに何らかの有害事象の発現がみられると考えられること、また、重点調査項目に設定した事象に関しても概ね6サイクルまでに初回発現が認められ、6サイクルを超える長期投与において有害事象発現の増加傾向は認められていないことから、本剤の安全性プロファイルについては、6サイクルまでに概ね確認できると考え、本剤の投与開始から6サイクル後までを観察期間として設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 中間集計実施3ヵ月後（中間報告書作成時）：調査開始後1年までに収集した調査票のうち、安全性評価が可能な症例について中間集計を実施し、<u>中間報告書を作成し、提出す</u></p>	

	<p>る。</p> <p>調査終了後の最終集計時：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、<u>最終報告書を作成し、提出する。</u></p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を<u>含めた</u>医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項に記載した事象の発現頻度及び重篤性等が明確になった場合には、添付文書の改訂要否及び新たな資材の作成要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした経口 MLN9708 とレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010 試験）</p>	
	<p>製造販売承認日以降は、国際共同第 3 相試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤をレナリドミド及びデキサメタゾン（以下、Rd）に併用した場合、Rd 療法と比較して全生存期間（以下、OS）が延長するか検討する。 ・本剤を Rd に併用した場合の安全性を検討する。 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2012 年 8 月～2019 年 5 月（予定）</p> <p>計画被験者数：約 703 例</p> <p>登録症例数：722 例（日本人 41 例を含む）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本試験は、本剤を Rd に併用した場合に RRMM 患者の臨床転帰が改善されるかどうかを検討するために実施している。</p> <p>OS が延長するか検討するため独立データモニタリング委員会の推奨に従い盲検下で試験を継続中であり、日本においても試験継続例があることから、本試験を製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</u> ・3 回目の中間解析は約 322 例の死亡が認められた時点で実施する。 ・最終解析は 486 例の死亡が認められた時点で実施する。 <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を踏まえて、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな有効性又は安全性の懸念が認められた場合には、添付文書の改訂要否及び新たな安全対策の要否を検討する。 ・中間解析結果及び最終解析結果が得られ次第、遅滞なく医療従事者に情報提供する等の必要な措置を講じる。
<p>再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイクサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第 2 相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028 試験）</p>	
	<p>「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項参照。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした経口 MLN9708 とレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010 試験）</p>
<p>「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。</p>
<p>再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第 2 相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028 試験）</p>
<p>製造販売承認日以降は、国内第 2 相試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。</p> <p>【有効性に関する検討事項】</p> <p>RRMM 患者における有効性</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 奏効評価可能集団*における最良部分奏効（VGPR）以上〔完全奏効（CR）+VGPR〕の奏効率を評価する（*少なくとも 1 回以上の本剤の投与を受け、ベースライン時に測定可能病変を有し、本剤投与開始後少なくとも 1 回以上の奏効評価が行われた被験者）。 ・ PFS、全奏効率〔部分奏効（PR）以上〕、奏効期間、無増悪期間、安全性及び OS を評価する。 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2016 年 9 月～2019 年 2 月（予定）</p> <p>計画被験者数：約 30 例</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>C16010 試験では、全集団における有効性の主要解析で、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある PFS の延長が認められたが、日本人 RRMM 患者における本剤の有効性に関して、更なる検討が必要であると考えられたことから、日本人 RRMM 患者において本剤を Rd に併用する本試験を計画した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</u> ・ <u>主要解析は最後の被験者の登録後約 12 ヶ月後まで、最終解析は最後の被験者の登録後約 24 ヶ月後までのデータ固定後に実施する。</u> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を踏まえて、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな有効性又は安全性の懸念が認められた場合には、添付文書の改訂可否及び新たな安全対策の可否を検討する。 ・ 主要解析結果及び最終解析結果が得られ次第、遅滞なく医療従事者に情報提供する等の必要な措置を講じる。

4. リスク最小化計画の概要

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

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済(2018年1月提出)
使用成績調査(全例調査)	480例／480例	安全性定期報告時	実施中	
		中間集計実施3ヵ月後(中間報告書作成時)		中間集計実施3ヵ月後(中間報告書作成時、2018年12月予定)
		調査終了9ヵ月後(最終報告書作成時)		調査終了9ヵ月後(最終報告書作成時、2020年3月予定)
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした経口MLN9708とレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第3相比較試験より継続する製造販売後臨床試験(C16010試験)	722例／約703例	安全性定期報告時	実施中	
		中間解析実施時(約322例の死亡が認められた時点)		中間解析報告書作成時
		最終解析実施時(486例の死亡が認められた時点)		最終解析報告書作成時
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第2相試験より継続する製造販売後臨床試験(C16028試験)	30例／約30例	安全性定期報告時	実施中	
		主要解析実施時(最後の被験者の登録後約12ヵ月後)		主要解析報告書作成時(2019年8月予定)
		最終解析実施時(最後の被験者の登録後約24ヵ月後)		最終解析報告書作成時(2020年6月予定)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした経口 MLN9708 とレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第3相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010 試験）	722 例／約 703 例	中間解析実施時 （約 322 例の死亡が認められた時点）	実施中	中間解析報告書作成時
		最終解析実施時 （486 例の死亡が認められた時点）		最終解析報告書作成時
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象としたイキサゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の多施設共同オープン第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（C16028 試験）	30 例／約 30 例	主要解析実施時 （最後の被験者の登録後約 12 ヶ月後）	実施中	主要解析報告書作成時（2019 年 8 月予定）
		最終解析実施時 （最後の被験者の登録後約 24 ヶ月後）		最終解析報告書作成時（2020 年 6 月予定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（ニンラーロを服用される患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中