2022年3月改訂（第9版）

| 日本標準商品分類番号 | 874291 |
|---|---|

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤　プロテアソーム阻害剤
イキサゾミブクエン酸エステルカプセル

# 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

## NINLARO® capsules 2.3mg，3mg & 4mg

| | |
|---|---|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1カプセル中イキサゾミブクエン酸エステルとして3.29mg（イキサゾミブとして2.3mg）、4.30mg（イキサゾミブとして3.0mg）又は5.73mg（イキサゾミブとして4.0mg）含有 |
| 一般名 | 和名：イキサゾミブクエン酸エステル（JAN）<br>洋名：Ixazomib Citrate（JAN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2017年3月30日<br>薬価基準収載年月日：2017年5月24日<br>販売開始年月日：2017年5月24日 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：武田薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 武田薬品工業株式会社　くすり相談室<br>フリーダイヤル　0120-566-587<br>受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ　https://www.takedamed.com/ |

本IFは2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目　次


## Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項
   (1)承認条件 …… 3
   (2)流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMPの概要 …… 4

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名
   (1)和名 …… 5
   (2)洋名 …… 5
   (3)名称の由来 …… 5
2. 一般名
   (1)和名(命名法) …… 5
   (2)洋名(命名法) …… 5
   (3)ステム(stem) …… 5
3. 構造式又は示性式 …… 5
4. 分子式及び分子量 …… 5
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 5

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
   (1)外観・性状 …… 6
   (2)溶解性 …… 6
   (3)吸湿性 …… 6
   (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 …… 6
   (5)酸塩基解離定数 …… 6
   (6)分配係数 …… 6
   (7)その他の主な示性値 …… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

## Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形
   (1)剤形の区別 …… 7
   (2)製剤の外観及び性状 …… 7
   (3)識別コード …… 7
   (4)製剤の物性 …… 7
   (5)その他 …… 7
2. 製剤の組成
   (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 …… 7
   (2)電解質等の濃度 …… 7
   (3)熱量 …… 7

3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 8
9. 溶出性 …… 8
10. 容器・包装
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 8
(2)包装 …… 8
(3)予備容量 …… 8
(4)容器の材質 …… 8
11. 別途提供される資材類 …… 8
12. その他 …… 8

**Ⅴ. 治療に関する項目**

1. 効能又は効果 …… 9
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 9
3. 用法及び用量
(1)用法及び用量の解説 …… 10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 10
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 12
5. 臨床成績
(1)臨床データパッケージ …… 17
(2)臨床薬理試験 …… 19
(3)用量反応探索試験 …… 20
(4)検証的試験 …… 20
(5)患者・病態別試験 …… 36
(6)治療的使用 …… 36
(7)その他 …… 37

**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 38
2. 薬理作用
(1)作用部位・作用機序 …… 38
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 38
(3)作用発現時間・持続時間 …… 51

**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**

1. 血中濃度の推移
(1)治療上有効な血中濃度 …… 53
(2)臨床試験で確認された血中濃度 …… 53
(3)中毒域 …… 53
(4)食事・併用薬の影響 …… 54
2. 薬物速度論的パラメータ
(1)解析方法 …… 55
(2)吸収速度定数 …… 55
(3)消失速度定数 …… 55
(4)クリアランス …… 55

(5)分布容積 …… 55
(6)その他 …… 55
3. 母集団(ポピュレーション)解析
(1)解析方法 …… 55
(2)パラメータ変動要因 …… 55
4. 吸収 …… 55
5. 分布
(1)血液－脳関門通過性 …… 56
(2)血液－胎盤関門通過性 …… 56
(3)乳汁への移行性 …… 56
(4)髄液への移行性 …… 56
(5)その他の組織への移行性 …… 56
(6)血漿蛋白結合率 …… 58
6. 代謝
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 58
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 …… 59
(3)初回通過効果の有無及びその割合 …… 59
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 …… 59
7. 排泄 …… 59
8. トランスポーターに関する情報 …… 60
9. 透析等による除去率 …… 60
10. 特定の背景を有する患者 …… 60
11. その他 …… 61

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 …… 62
2. 禁忌内容とその理由 …… 62
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 62
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 62
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 62
6. 特定の背景を有する患者に関する注意
(1)合併症・既往歴等のある患者 …… 63
(2)腎機能障害患者 …… 63
(3)肝機能障害患者 …… 63
(4)生殖能を有する者 …… 63
(5)妊婦 …… 63
(6)授乳婦 …… 64
(7)小児等 …… 64
(8)高齢者 …… 64
7. 相互作用
(1)併用禁忌とその理由 …… 64
(2)併用注意とその理由 …… 64
8. 副作用
(1)重大な副作用と初期症状 …… 65
(2)その他の副作用 …… 67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 82
10. 過量投与 …… 82
11. 適用上の注意 …… 82

12. その他の注意
(1)臨床使用に基づく情報 …… 82
(2)非臨床試験に基づく情報 …… 82

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験
(1)薬効薬理試験 …… 83
(2)安全性薬理試験 …… 83
(3)その他の薬理試験 …… 83
2. 毒性試験
(1)単回投与毒性試験 …… 84
(2)反復投与毒性試験 …… 84
(3)遺伝毒性試験 …… 85
(4)がん原性試験 …… 85
(5)生殖発生毒性試験 …… 85
(6)局所刺激性試験 …… 86
(7)その他の特殊毒性 …… 86

## Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 87
2. 有効期間 …… 87
3. 包装状態での貯法 …… 87
4. 取扱い上の注意 …… 87
5. 患者向け資材 …… 87
6. 同一成分・同効薬 …… 87
7. 国際誕生年月日 …… 87
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 87
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 88
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 88
11. 再審査期間 …… 88
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 88
13. 各種コード …… 88
14. 保険給付上の注意 …… 88

## Ⅺ. 文献
1. 引用文献 …… 89
2. その他の参考文献 …… 89

## Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 90
2. 海外における臨床支援情報 …… 91

## XIII. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 93
(1)粉砕 …… 93
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 …… 93
2. その他の関連資料 …… 93

# Ⅰ. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ニンラーロカプセル(一般名:イキサゾミブクエン酸エステル;以下、本剤)は、Millennium社(Takeda Oncology Company)により創製された経口の低分子20Sプロテアソーム阻害剤である。ユビキチン・プロテアソーム系は、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。本剤開発以前には、経口投与可能なプロテアソーム阻害剤はなかったことから、本剤は、有効性及び安全性のみならず利便性も考慮した新規の経口のプロテアソーム阻害剤として開発された。

日本人を含む再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤の主要な臨床試験である、国際共同第Ⅲ相試験(C16010試験)では、レナリドミド及びデキサメタゾンに本剤を併用することにより、プラセボを併用した場合と比較して、無増悪生存期間が有意に延長した。本剤は、米国では2015年11月に、欧州では2016年11月に、「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」の適応で承認されている。国内では「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能又は効果で、2017年3月に製造販売承認を取得した。なお、本剤は2016年2月に、希少疾病用医薬品に指定されている。

また、日本人を含む自家造血幹細胞移植施行後の初発の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤の主要な臨床試験である、国際共同第Ⅲ相試験(C16019試験)では、維持療法としての本剤の単独投与により、プラセボ投与と比較して、無増悪生存期間が有意に延長した。国内では「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」の効能又は効果が、2020年3月に追加された。

さらに、日本人を含む、自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ寛解導入療法により奏効が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤の主要な臨床試験である、国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験)では、維持療法としての本剤の単独投与により、プラセボ投与と比較して、有効性及び安全性が確認された。国内では「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」の効能又は効果が「多発性骨髄腫における維持療法」に変更され、2021 年5月に承認事項一部変更承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)ニンラーロカプセルは、経口のプロテアソーム阻害剤である。

本剤の活性本体であるイキサゾミブは、20Sプロテアソームのβ5サブユニットに選択的かつ可逆的に結合し、そのキモトリプシン様活性を阻害することで腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。

(「**Ⅵ.薬効薬理に関する項目**」の項参照)

(2)ニンラーロカプセルは、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用で、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の無増悪生存期間を有意に延長させた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者722例(日本人患者41例を含む)を対象※1とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験(C16010試験)において、レナリドミド※2及びデキサメタゾン※3の併用下で、無増悪生存期間の中央値は、本剤群20.6ヵ月、プラセボ群14.7ヵ月であった(ハザード比:0.742、p=0.012、層別ログランク検定※4)。

※1 本試験では、1～3レジメンの前治療歴を有する患者を対象とした。また、いずれかの前治療の最終投与から60日以後の病勢進行を再発とし、最終投与から60日以内の病勢進行を難治性とした。ただし、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤に難治性の患者は除外した。

※2 レナリドミドの用法及び用量は、1日1回25mgを28日間を1サイクルとして、1～21日目に連日経口投与した後、7日間(22～28日目)休薬した。

※3 デキサメタゾンの用法及び用量*は、1日1回40mgを28日間を1サイクルとして、1、8、15、22日目に経口投与した。

＊国内における多発性骨髄腫におけるデキサメタゾンの用法及び用量

「通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」

※4 ベースラインの層別因子[前治療数(1レジメン vs 2レジメン又は3レジメン)、プロテアソーム阻害剤投与歴(既投与vs未投与)、スクリーニング時のISS*病期分類(stage Ⅰ又はⅡ vs stage Ⅲ)]、疾患特性等を層別因子とした。

＊ISS:International Staging System

(「**Ⅴ.5.(4)検証的試験**」の項参照)

(3)ニンラーロカプセルは、単独投与による維持療法として、自家造血幹細胞移植施行後の初発の多発性骨髄腫患者の無増悪生存期間を有意に延長させた。

自家造血幹細胞移植施行後の初発の多発性骨髄腫患者656例(日本人患者22例を含む)を対象※1とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験(検証試験、C16019試験)において、プラセボを対照として本剤を単独投与した※2。無増悪生存期間の中央値は、本剤群26.5ヵ月、プラセボ群21.3ヵ月であった(ハザード比:0.720、p=0.002、層別ログランク検定※3)。

※1 本試験では、地域の標準治療に準じた寛解導入療法、その後の大量メルファラン療法(200mg/$m^2$)を含む前処置レジメン、及び自家造血幹細胞移植を受けた初発の患者を対象とした。ただし、多発性骨髄腫が一次療法施行後に再発した患者、又は一次療法に無反応であった患者(移植施行後に奏効が得られなかった患者を含む)は除外した。

※2 本剤の用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の4サイクルは、イキサゾミブ3mgを週1回(28日サイクルの1、8及び15日目)経口投与し、最初の4サイクル中に忍容性が認められれば、サイクル5の1日目に4mgへと増量した。なお、イキサゾミブ又はプラセボは、最長で約24ヵ月間、又は病勢進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで(いずれか早い方まで)投与した。

※3 ベースラインの層別因子〔寛解導入レジメン[プロテアソーム阻害剤のみ(免疫調節剤を含まない)vs 免疫調節剤のみ(プロテアソーム阻害剤を含まない)vs プロテアソーム阻害剤及び免疫調節剤]、寛解導入前のISS病期分類(stage Ⅰ vs stage Ⅱ又はⅢ)、自家造血幹細胞移植施行後の奏効(CR又はVGPR vs PR)*〕、疾患特性等を層別因子とした。

＊CR:完全奏効、VGPR:最良部分奏効、PR:部分奏効

(「**V.5.(4)検証的試験**」の項参照)

(4)ニンラーロカプセルは、単独投与による維持療法として、自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ寛解導入療法により奏効が認められた初発の多発性骨髄腫患者の無増悪生存期間を有意に延長させた。

自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ寛解導入療法により奏効が認められた初発の多発性骨髄腫患者706例(日本人患者32例を含む)を対象※1とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験(検証試験、C16021試験)において、プラセボを対照として本剤を単独投与した※2。無増悪生存期間の中央値は、本剤群17.4ヵ月、プラセボ群9.4ヵ月であった(ハザード比:0.659、p<0.001、層別ログランク検定※3)。

※1 本試験では、寛解導入療法に対して部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象とした。ただし、多発性骨髄腫が寛解導入療法施行後に再発した患者、又は寛解導入療法に無反応であった患者は対象から除外した。

※2 本剤の用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の4サイクルは、イキサゾミブ3mgを週1回(28日サイクルの1、8及び15日目)経口投与し、最初の4サイクル中に忍容性が認められれば、サイクル5の1日目に4mgへと増量した。なお、イキサゾミブ又はプラセボは、最長で約24ヵ月間、又は病勢進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで(いずれか早い方まで)投与した。

※3 ベースラインの層別因子[寛解導入療法(プロテアソーム阻害剤を含む vs 含まない)、ランダム化時点における年齢(75歳未満vs 75歳以上)、寛解導入療法前のISS病期分類(stage Ⅰ又はⅡ vs stage Ⅲ)、スクリーニング時に評価された寛解導入療法の奏効(CR又はVGPR vs PR)*]、疾患特性等を層別因子とした。

＊CR:完全奏効、VGPR:最良部分奏効、PR:部分奏効

(「**V.5.(4)検証的試験**」の項参照)

(5)ニンラーロカプセルは、28日間を1サイクルとして、1、8及び15日目に経口投与する。

**〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉**

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした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維持療法〉**

多発性骨髄腫を対象とした維持療法において、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。

(「**V.3.用法及び用量**」及び「**V.4.用法及び用量に関連する注意**」の項参照)

(6)重大な副作用として、血小板減少症、重度の下痢、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、末梢神経障害、可逆性後白質脳症症候群、感染症があらわれることがある。

(「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|---|---|
| RMP（「**I.6.RMPの概要**」の項参照） | 有 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材<br>・医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「**XⅢ.2.その他の関連資料**」の項参照）<br>・再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材：「ニンラーロを服用される患者さんへ」（「**XⅢ.2.その他の関連資料**」の項参照） | 有 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

（2022年3月時点）

本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」〔平成28年2月25日、指定番号：（28薬）第375号〕を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

**21. 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。（「**I.6.RMPの概要**」の項参照）

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 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】 |
| ・血小板減少症<br>・重度の胃腸障害<br>・皮膚障害<br>・末梢神経障害<br>・感染症 | ・可逆性後白質脳症症候群<br>・腎機能障害患者における使用<br>・肝機能障害患者における使用 | なし |
| **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 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 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** |
| **追加の医薬品安全性監視活動**<br>・使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」<br>・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Ⅲ相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010試験）<br>・多発性骨髄腫患者を対象とした自家幹細胞移植後の経口Ixazomib Citrate（MLN9708）維持療法の第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験より継続する製造販売後臨床試験（C16019試験）<br>・幹細胞移植歴のない初発の多発性骨髄腫患者を対象とした一次治療後の経口Ixazomib 維持療法の第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験より継続する製造販売後臨床試験（C16021試験） |

| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
|---|
| ・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Ⅲ相比較試験より継続する製造販売後臨床試験（C16010試験） |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|---|
| **通常のリスク最小化活動** |
| **追加のリスク最小化活動**<br>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供<br>・再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材（ニンラーロを服用される患者さんへ）の作成及び提供 |

注意：使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の承認条件解除に関する内容は策定中である。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

# Ⅱ．名称に関する項目

## 1. 販売名

### (1) 和名

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

### (2) 洋名

NINLARO® capsules 2.3mg
NINLARO® capsules 3mg
NINLARO® capsules 4mg

### (3) 名称の由来

経口を意味する「ORAL」と開発ナンバー MLN9708の「9」・一般名IXAZOMIBの「IX」から由来した「NINE」を組み合わせた言葉「ORALNINE」からEを外し、逆から読み、「NINLARO」となった。

## 2. 一般名

### (1) 和名（命名法）

イキサゾミブクエン酸エステル（JAN）

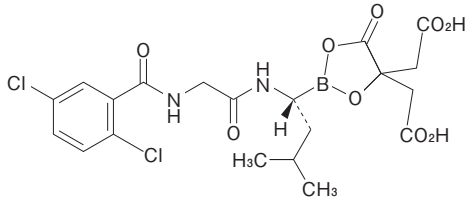
### (2) 洋名（命名法）

Ixazomib Citrate（JAN）、ixazomib（r-INN）

### (3) ステム（stem）

プロテアソーム阻害薬：-zomib

## 3. 構造式又は示性式




## 4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$
分子量：517.12

## 5. 化学名（命名法）又は本質

2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-Dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid（JAN）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：MLN9708

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

本品は白色～ほとんど白色の粉末である。

### (2) 溶解性

本品はジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル又は酢酸エチルに極めて溶けにくい。

### (3) 吸湿性

なし

### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：231°C（分解）

### (5) 酸塩基解離定数

pKa：3.5 ～ 4.0（理論値）

### (6) 分配係数

イキサゾミブクエン酸エステル：aLogP=3.50（理論値）
イキサゾミブ：LogP=2.07
イキサゾミブ：LogD（pH7.4）=2.00

### (7) その他の主な示性値

比施光度：$[\alpha]_{D}^{30}$ = −48.90°（0.5g、メタノール100mL、100mm）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 5°C | − | − | ポリエチレン瓶(密栓) | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 25℃ | 60% RH | − | | 6ヵ月 | |
| 光安定性試験 | 25°C | 60% RH | 白色蛍光ランプ | 包装なし：シャーレ | 120万lx･hr | 変化なし |
| | | | 近紫外蛍光ランプ | | 200W・hr/m² | |

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

**確認試験法**

(1)赤外吸収スペクトル測定法
(2)臭化カリウム錠剤法
(3)液体クロマトグラフィー

**定量法**

液体クロマトグラフィー

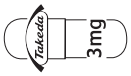
# Ⅳ．製剤に関する項目

## 1．剤形

### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

### (2) 製剤の外観及び性状

| | 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 |
|---|---|---|---|
| 色調 | 微赤色 | 明るい灰色 | 淡橙色 |
| 形状・号数 | 4号 |  4号 | 3号 |
| 長径(mm) | 約14.3 | 約14.3 | 約15.9 |
| 短径(mm) | 5.3 | 5.3 | 5.8 |
| 質量(mg) | 約108 | 約108 | 約163 |

### (3) 識別コード

ニンラーロカプセル2.3mg：Takeda 2.3mg　　表示部位：カプセル/PTP
ニンラーロカプセル3mg　：Takeda 3mg　　表示部位：カプセル/PTP
ニンラーロカプセル4mg　：Takeda 4mg　　表示部位：カプセル/PTP

### (4) 製剤の物性

### (5) その他

該当しない

## 2．製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 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 | 1カプセル中<br>イキサゾミブクエン酸エステル3.29mg（イキサゾミブとして2.3mg） | 1カプセル中<br>イキサゾミブクエン酸エステル4.30mg（イキサゾミブとして3.0mg） | 1カプセル中<br>イキサゾミブクエン酸エステル5.73mg（イキサゾミブとして4.0mg） |
| 添加剤 | 結晶セルロース、ゼラチン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム | | |
| | 三二酸化鉄 | 黒酸化鉄 | 三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄 |

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

ニンラーロカプセル2.3mg、3mg及び4mgの安定性はいずれも以下のとおりであった。

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60% RH | − | ブリスター包装 | 36ヵ月 | 変化なし |
| 光安定性試験 | 25℃ | 60% RH | 白色蛍光ランプ | 包装なし：シャーレ | 120万lx･hr | 変化なし |
| | | | 近紫外蛍光ランプ | | 200W・hr/m$^2$ | |

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

### 9. 溶出性

溶出試験法・回転バスケット法

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

患者さん用パッケージ付きPTP

1カプセル×1

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTPシート、紙箱

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

脱カプセルをしないこと。（「**Ⅷ.11.適用上の注意**」の項参照）

# Ⅴ．治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

**4. 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維持療法**

## 2. 効能又は効果に関連する注意

**5. 効能又は効果に関連する注意**
**〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉**
**5.1** 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
**5.2** 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］

＜解説＞

**5.1** 本剤の有効性及び安全性は、1～3レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者722例（日本人41例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C16010試験）で検証されたものである。未治療の多発性骨髄腫患者に投与した際の有効性及び安全性は確立されていない。

**5.2** C16010試験は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に実施された。本試験の対象患者は、1～3レジメンの前治療を有する患者で、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤を含むいずれかの前治療に難治性*の患者は除外した。

＊治療中の病勢進行又は最終投与から60日以内の病勢進行を難治性とする

（「Ⅴ.5.(4)**検証的試験**」の項参照）

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

**6. 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。

＜解説＞

食事の影響を受けるため、空腹時に経口投与する。(「**Ⅶ.1.(4)食事・併用薬の影響**」の項参照)

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

**〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉**

本剤の初期の臨床開発では、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、単独で週2回投与(C16003試験：21日サイクルの1、4、8、11日目に本剤を投与)及び週1回投与(C16004試験：28日サイクルの1、8、15日目に本剤を投与)する用法について検討した。これらの第Ⅰ相試験では、本剤の週1回投与(C16004試験)で週2回投与(C16003試験)より高い奏効率と優れた忍容性(有害事象による投与変更及び投与中止の頻度に基づく)が認められた。

開発初期に得られたこれらの知見から、本剤の投与スケジュールとして週1回投与を選択した。

また、第Ⅲ相試験で検討する本剤の用量を決定するために、初発の多発性骨髄患者を対象として、28日サイクルで本剤の週1回投与とレナリドミドとデキサメタゾンを併用する第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。本試験では、レナリドミドとデキサメタゾンの用量は一定とし、本剤の用量を1.68、2.23、2.97及び3.95mg/$m^2$（それぞれ、固定用量では3、4、5.5、及び7.2mgに相当)まで漸増した。その結果、28日サイクルで本剤の週1回投与とレナリドミドとデキサメタゾンを併用する場合の本剤のMTDは、2.97mg/$m^2$（固定用量では5.5mgに相当)と決定された。本剤2.97mg/$m^2$の用量では概ね良好な忍容性が認められたが、この用量ではレナリドミドの減量が必要となる可能性があると考えられた。これらの知見から、第Ⅱ相推奨用量として2.23mg/$m^2$を選択し、本剤のクリアランスと体表面積の間に明確な関連性がないことが認められた母集団薬物動態解析結果に基づき、固定用量として4mgを選択した。

有効性及び忍容性並びにレナリドミドとデキサメタゾンの投与を維持できる可能性に基づき、第Ⅲ相試験(C16010試験)でレナリドミドとデキサメタゾンと併用時の本剤の用量は4mg（28日サイクルで週1回投与)と決定した。

第Ⅲ相試験(C16010試験)の結果から、28日サイクルの1、8及び15日目に本剤4mgとレナリドミドとデキサメタゾンとの併用下でPFSの延長及び治療効果の改善に有効であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において長期的なベネフィットにつながることが示された。

以上のことから、本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の治療における用法及び用量を設定した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「**Ⅴ.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

**〈多発性骨髄腫における維持療法〉**

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を週1回単剤投与した第Ⅰ/Ⅱ相試験(C16004試験)で得られた安全性及び有効性データを用いた予備的な曝露－反応解析の結果を参考にして、多発性骨髄腫患者を対象とした自家幹細胞移植後の維持療法の国際共同第Ⅲ相臨床試験(C16019試験)では、サイクル1～4(1サイクル28日)の1、8及び15日目に開始用量として本剤3mg又はプラセボを投与した。最初の4サイクル実施後に忍容性が認められた場合は、サイクル5の1日目に用量を3mgから4mgに増量した。

第Ⅲ相試験(C16019試験)の成績から、本用法及び用量はプラセボと比較してPFSの延長及び治療効果の改善がみられており、自家造血幹細胞移植施行後の多発性骨髄腫患者において長期的なベネフィットにつながることが示された。本剤による維持療法は良好な忍容性を示し、有害事象は臨床的に管理可能なものであった。

本剤の推奨用法及び用量では、週1回3mgをサイクル4まで経口投与したときの安全性に問題がないと判断された場合のみ、サイクル5以降は週1回4mgに増量することができるとしており、安全性に十分に配慮した上での用量設定としている。また、有効性についても、日本人患者においてもPFS のハザード比は1未満で全体集団との一貫性が認められており、本用法及び用量によりプラセボと比べてPFSが改善することが示された。

以上のことから、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*として、週1回本剤3mgから、忍容性が確認された患者のみ4mgに増量できる用法及び用量を設定した。

＊：効能又は効果は「多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法」から「多発性骨髄腫における維持療法」に変更された(2021年5月)。

自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ寛解導入療法により奏効が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法の国際共同第Ⅲ相試験(C16021試験)では、サイクル1～4(1サイクル28日)の1、8及び15日目に開始用量として本剤3mg又はプラセボを投与した。最初の4サイクル実施後に忍容性が認められた場合は、サイクル5の1日目に用量を3mgから4mgに増量した。

本試験の安全性及び有効性の結果に基づき、多発性骨髄腫における維持療法の用法及び用量として、週1回本剤3mgから、忍容性が確認された患者のみ4mgに増量できるとした。

副作用発現時の休薬、減量及び中止の基準については「**V.4.用法及び用量に関連する注意**」の項を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

**7.1** 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。[16.2.1参照]

**7.2** 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Grade1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〉

**7.3** 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。

**7.4** レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1参照]

**7.5** 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。

**7.6** 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。[8.、11.1.1、11.1.4参照]

**本剤の減量ステップ**

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

**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 | Grade2 | 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「Grade3」参照。 |
| | Grade3 | Grade1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。 |
| | Grade4 | 投与を中止する。 |
| 末梢神経障害 | 疼痛を伴うGrade1又は疼痛を伴わないGrade2 | ベースライン又は疼痛を伴わないGrade1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Grade2又はGrade3 | ベースライン又はGrade1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。 |
| | Grade4 | 投与を中止する。 |
| 上記以外の副作用 | Grade3の非血液毒性 | ベースライン又はGrade1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。 |
| | Grade4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維持療法〉

**7.7** 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。

**7.8** 本剤を24ヵ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。

**7.9** 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。[8.、11.1.1、11.1.4参照]

**本剤の減量ステップ**

| | 1～4サイクル | 5サイクル以降 |
|---|---|---|
| 通常用量 | 3mg | 4mg |
| ステップ1（1段階減量） | 2.3mg | 3mg |
| ステップ2（2段階減量） | 投与中止 | 2.3mg |
| 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 | Grade2 | 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。 |
| | Grade3 | Grade1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。 |
| | Grade4 | 投与を中止する。 |
| 末梢神経障害 | 疼痛を伴うGrade1又は疼痛を伴わないGrade2 | ベースライン又は疼痛を伴わないGrade1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Grade2又はGrade3 | ベースライン又はGrade1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。 |
| | Grade4 | 投与を中止する。 |
| 上記以外の副作用 | Grade3の非血液毒性 | ベースライン又はGrade1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。 |
| | Grade4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

＜解説＞

7.1 海外臨床試験の結果、本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、本剤の$C_{max}$及びAUCが空腹時投与時と比較してそれぞれ69％、28％減少したので、本剤は食事の1時間以上前又は2時間以上後に服用するよう指導すること。（「**Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響**」の項参照）

7.2 国内外臨床試験の結果に基づき設定した、本剤のサイクル開始にあたって推奨される基準である。新たなサイクルの開始にあたっては、本基準を参考にして投与の可否を判断すること。

7.3 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ことから設定した。

7.4 本剤の用法及び用量は、C16010試験の結果に基づき設定しているので、併用薬剤の用法及び用量は「**V.5.(4) 検証的試験**」の項を参照すること。また、適正使用のため、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

7.5 本剤の有効性及び安全性は、本剤をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用したC16010試験で検証されたものである。本剤を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併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

7.6 国内外臨床試験の結果から推奨される本剤の休薬、減量、中止の基準である。本剤の投与により副作用が発現した場合には、本基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。なお、本剤はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で投与するため、これらの薬剤の添付文書も参照すること。

**血小板減少症**

血小板減少症はC16010試験で28％と高頻度に認められている。30,000/mm³未満の血小板減少症が認められた場合は、本基準に従い、休薬、減量、中止を行うこと。（「**Ⅷ.6. 重要な基本的注意とその理由**」及び「**Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状**」の項参照）

なお、C16010試験では、以下の基準で治験薬（本剤又はプラセボ）及びレナリドミドの用量調節を行った。

| 血小板数 | 治験薬<br>（本剤又はプラセボ） | レナリドミド | 処置 |
|---|---|---|---|
| 30,000/mm³未満の減少<br>（1回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施 |
| 同一サイクル内で<br>30,000/mm³以上に回復 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 1段階減量して<br>レナリドミドを再開 | 例：レナリドミドの用量が25mgであった場合には15mgに減量 |
| 30,000/mm³未満の減少<br>（2回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施 |
| 同一サイクル内で<br>30,000/mm³以上に回復 | 1段階減量して<br>投与を再開 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 例：治験薬の用量が4mgであった場合には3mgに減量 |
| 30,000/mm³未満の減少<br>（3回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施 |
| 同一サイクル内で<br>30,000/mm³以上に回復 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 1段階減量して<br>レナリドミドを再開 | 例：レナリドミドの用量が15mgであった場合には10mgに減量 |
| 30,000/mm³未満の減少<br>（4回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施 |
| 同一サイクル内で<br>30,000/mm³以上に回復 | 1段階減量して<br>投与を再開 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 例：治験薬の用量が3mgであった場合には2.3mgに減量。2.3mg未満に減量しない。 |
| 30,000/mm³未満の減少<br>（5回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施 |
| 同一サイクル内で<br>30,000/mm³以上に回復 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 1段階減量して<br>レナリドミドを再開 | 例：レナリドミドの用量が10mgであった場合には5mgに減量。5mg未満に減量しない。 |

**好中球減少症**

好中球減少症はC16010試験で30％と高頻度に認められている。500/mm³未満の好中球減少症が認められた場合は、本基準に従い、休薬、減量、中止を行うこと。

なお、C16010試験では、以下の基準で治験薬（本剤又はプラセボ）及びレナリドミドの用量調節を行った。

| 好中球数 | 治験薬<br>（本剤又はプラセボ） | レナリドミド | 処置 |
|---|---|---|---|
| 500/mm³未満の減少<br>（1回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施。<br>G-CSFを追加 |
| 同一サイクル内で<br>500/mm³以上に回復 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 1段階減量して<br>レナリドミドを再開 | 例：レナリドミドの用量が<br>25mgであった場合には15mgに<br>減量 |
| 500/mm³未満の減少<br>（2回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施。<br>G-CSFは使用可能。 |
| 同一サイクル内で<br>500/mm³以上に回復 | 1段階減量して<br>投与を再開 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 例：治験薬の用量が4mgで<br>あった場合には3mgに減量 |
| 500/mm³未満の減少<br>（3回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を<br>実施。G-CSFは使用可能。 |
| 同一サイクル内で<br>500/mm³以上に回復 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 1段階減量して<br>レナリドミドを再開 | 例：レナリドミドの用量が<br>15mgであった場合には10mgに<br>減量 |
| 500/mm³未満の減少<br>（4回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施。<br>G-CSFは使用可能 |
| 同一サイクル内で<br>500/mm³以上に回復 | 1段階減量して<br>投与を再開 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 例：治験薬の用量が3mgで<br>あった場合には2.3mgに減量。<br>2.3mg未満に減量しない。 |
| 500/mm³未満の減少<br>（5回目） | 投与を中断 | 投与を中断 | 週1回血液学的検査を実施。<br>G-CSFは使用可能 |
| 同一サイクル内で<br>500/mm³以上に回復 | 用量を変更せずに<br>投与を再開 | 1段階減量して<br>レナリドミドを再開 | 例：レナリドミドの用量が<br>10mgであった場合には5mgに<br>減量。5mg未満に減量しない。 |

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

**皮膚障害**

重度の皮膚障害（発疹など）があらわれることがあるので、Grade 2以上の皮膚障害が認められた場合は、本基準に従い、対症療法、休薬、減量、中止を行うこと。発疹の管理または予防的投与として、抗ヒスタミン剤やステロイド剤（経口製剤又は外用剤）などによる対症療法が推奨される。Grade 4の発疹が認められた場合は本剤の投与を中止すること。

**末梢神経障害**

末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー等があらわれることがあるので、本基準に従い、休薬、減量、中止を行うこと。Grade 4の末梢神経障害が認められた場合は本剤の投与を中止すること。（「**Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）

**上記以外の副作用**

皮膚障害及び末梢神経障害以外のGrade 3の非血液毒性が認められた場合は、ベースライン又はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開すること。Grade 4の非血液毒性が認められた場合は本剤の投与を中止すること。

7.7 多発性骨髄腫の維持療法において、本剤と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ことから設定した。

7.8 多発性骨髄腫の維持療法における本剤の有効性及び安全性は、本剤を最長24ヵ月(約26サイクル)投与されたC16019試験及びC16021試験の結果に基づき検討された。したがって、24ヵ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ことから設定した。

7.9 多発性骨髄腫の維持療法として本剤を投与する場合に、C16019試験及びC16021試験の結果から推奨される本剤の休薬、減量及び中止の基準である。本剤の投与により副作用が発現した場合には、本基準を参考に本剤を休薬、減量、中止すること。

なお、C16019試験及びC16021試験では、以下の基準で治療薬(本剤又はプラセボ)の用量調整を行った。

**■血液毒性(血小板減少症、好中球減少症)に対する治療薬の用量変更**

| 基準 | 対応 |
|---|---|
| サイクル途中での用量変更<br><br>治験薬投与日(1日目を除く)に<br>・血小板数が$50\times10^9$/L以下、又は<br>・好中球数が$0.75\times10^9$/L以下 | 治験薬を休薬する。<br>好中球数及び／又は血小板数が事前設定値（好中球数が$1.0\times10^9$/L以上、血小板数が$75\times10^9$/L以上）を上回るまで、全血球算定（分画を含む）を週1回以上の頻度で繰り返すこと。<br>回復が認められたら、治験薬の用量調整で定められた用量減量に従って1段階減量の上で治験薬投与を再開してもよい。 |
| 次サイクルでの用量変更<br><br>規定された毒性からの回復基準*を満たさないため、次サイクルの開始を2週間以上延期する：<br>・好中球数が$1.0\times10^9$/L未満<br>・血小板数が$75\times10^9$/L未満<br>(又はGrade 1を超える他の非血液毒性が認められるか、被験者のベースラインの状態に戻らない) | 基準に従って回復するまで治験薬の投与を延期する。<br>治験薬の用量調整で定められた用量減量に従って治験薬を1段階減量する。<br>次サイクル開始が4週間を超えて延期される場合は、投与を中止する（治験責任医師／治験分担医師が臨床上の利益を確認し、1段階以上の用量減量について治験依頼者の医師又は指名された医師と協議した場合を除く)。 |
| 全ての血液毒性 | 血液毒性がサイクル途中で発現したが、次サイクル開始時には回復した場合：<br>・サイクル途中で用量を減量した場合は、それと同じ用量で次サイクルを開始する。<br>・毒性の発現時期(すなわち15日目の投与以降での発現)により、サイクル途中のその時点での用量減量が必要ない場合は、次サイクルの開始時に治験薬を1段階減量する。<br>・最も重度の同一毒性に対し、サイクル途中及びサイクル開始時の両方で用量を減量しないこと。 |

*好中球数が1,000/$mm^3$以上、血小板数が75,000/$mm^3$以上であること
治験薬の減量が必要となった場合は、その後の再増量を許可しない。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

**■初回承認時（2017 年 3 月）**

| 相<br>（地域）<br>試験番号 | 対象<br>（例数） | 試験デザイン | 主目的 | 用法 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相<br>（国際共同）<br>C16010 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者<br>（全体：722、<br>日本人：41） | 無作為化、<br>二重盲検、<br>プラセボ対照 | 有効性（PFS） | 週1回投与、<br>LenDex併用 | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（国内）<br>TB-MC010034 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（14） | 非盲検 | 安全性、忍容性、<br>PK | 週1回投与、<br>単剤又は<br>LenDex併用 | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16003 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（60） | 非盲検、<br>用量漸増、<br>MTD拡大 | 安全性、忍容性、<br>MTD、RP2D | 週2回投与、単剤 | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16004 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（60） | 非盲検、<br>用量漸増、<br>MTD拡大 | 安全性、忍容性、<br>MTD | 週1回投与、単剤 | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16013 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（43） | 非盲検 | PK、RP2D／RP3D、<br>忍容性 | 週1回投与、<br>LenDex併用 | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16009 | 進行性固形がん又はリンパ腫患者（112） | 非盲検 | 安全性、ケトコナゾールとのDDI（1群）、相対的BA（2群）、食事の影響（3群）、リファンピシンとのDDI（4群）、クラリスロマイシンとのDDI（5群） | サイクル1：<br>28日サイクル<br>（1、2、3群）：<br>単回投与×2<br>21日サイクル<br>（4、5群）：単回投与<br>サイクル2以降：<br>週1回投与、単剤 | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16016 | 進行性固形がん又はリンパ腫患者（7） | 非盲検 | PK、マスバランス<br>（全放射能、代謝、排泄） | パートA：経口液剤として単回投与後、カプセル剤として14及び21日目に投与<br>パートB（継続を選択した患者）：<br>週1回投与、単剤 | ◎ |
| 第Ⅰ/Ⅰb相<br>（海外）<br>C16015 | 腎機能正常又は重度腎機能障害を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫又は進行性固形がん患者（41） | 非盲検 | 腎機能正常又は重度腎機能障害を有する患者のPK | パートA：単回投与<br>パートB（継続を選択した患者）：<br>週1回投与、デキサメタゾン併用（任意） | ◎ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16018 | 肝機能障害を有する進行性固形がん又は血液腫瘍患者（48） | 非盲検 | PK、安全性、<br>忍容性 | パートA：単回投与<br>パートB（継続を選択した患者）：<br>週1回投与、単剤 | ◎ |
| 第Ⅰ/Ⅱ相<br>（海外）<br>C16005 | 初発の多発性骨髄腫患者<br>（65） | 非盲検、導入／維持療法、<br>用量漸増（第Ⅰ相）及びRP2D投与（第Ⅱ相） | 第Ⅰ相：安全性、忍容性、MTD RP2D<br>第Ⅱ相：有効性（奏効率）、<br>忍容性、毒性 | 導入期：週1回投与、LenDex併用<br>維持期：週1回投与、単剤 | ◎ |

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

| 相<br>（地域）<br>試験番号 | 対象<br>（例数） | 試験デザイン | 主目的 | 用法 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ/Ⅱ相<br>（海外）<br>C16008 | 初発の多発性骨髄腫患者<br>（64） | 非盲検、<br>導入／<br>維持療法、<br>用量漸増（第Ⅰ相）及びRP2D投与（第Ⅱ相） | 第Ⅰ相：安全性、忍容性、MTD、RP2D<br>第Ⅱ相：有効性（奏効率）、忍容性、毒性 | 導入期：週2回投与、LenDex併用<br>維持期：週2回投与、単剤 | ○ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16001 | 固形がん患者（116） | 非盲検、<br>用量漸増、<br>MTD拡大 | 安全性、MTD、RP2D | 週2回静脈内投与、単剤 | ○ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16002 | リンパ腫患者（31） | 非盲検、<br>用量漸増 | 安全性、MTD、RP2D | 週1回静脈内投与、単剤 | ○ |
| 第Ⅰ相<br>（海外）<br>C16007 | 再発又は難治性の軽鎖アミロイドーシス患者（27） | 非盲検、<br>用量漸増、<br>MTD拡大 | 安全性、忍容性、MTD、RP2D | 週1回投与、単剤又はデキサメタゾン併用 | ○ |

◎：評価資料、○：参考資料
PFS：無増悪生存期間、LenDex：レナリドミドとデキサメタゾン、PK：薬物動態、MTD：最大耐量、RP2D：第Ⅱ相推奨用量、RP3D：第Ⅲ相推奨用量、DDI：薬物相互作用、BA：バイオアベイラビリティ

（承認時資料：2017年3月）

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

## ■効能追加承認時（2020年3月）

| 相<br>（地域）<br>試験番号 | 対象<br>（例数） | 試験デザイン | 主目的 | 用法 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相<br>（国際共同）<br>C16019 | 標準治療による導入療法に続いて大量化学療法併用自家造血幹細胞移植を受けた初発の多発性骨髄種患者<br>（全体：656、<br>日本人：22） | 無作為化、<br>二重盲検、<br>プラセボ対照 | 有効性<br>（無増悪生存期間） | イキサゾミブ3mg（忍容であれば5サイクル目で4mgに増量）（又はプラセボ）を週1回（1、8及び15日目）投与（28日サイクル） | ◎ |

◎：評価資料

（効能追加承認時資料：2020年3月）

## ■効能追加承認時（2021年5月）

| 相<br>（地域）<br>試験番号 | 対象<br>（例数） | 試験デザイン | 主目的 | 用法 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相<br>（国際共同）<br>C16021 | 自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ寛解導入療法により奏効が認められた初発の多発性骨髄種患者<br>（全体：706、<br>日本人：32） | 無作為化、<br>二重盲検、<br>プラセボ対照 | 有効性<br>（無増悪生存期間） | イキサゾミブ3mg（忍容であれば5サイクル目に4mgに増量）（又はプラセボ）を週1回（1、8及び15日目）投与（28日サイクル） | ◎ |

◎：評価資料

（効能追加承認時資料：2021年5月）

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

**国内成績（第Ⅰ相：TB-MC010034 試験）**[1)]

ボルテゾミブ、レナリドミド(又はサリドマイド)、ステロイドを全て含む2レジメン以上の前治療歴がある日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫成人患者(7例)に、本剤4mgを28日サイクルで1、8及び15日目(週1回・3週間投与)に経口投与(7例)したとき、DLTが認められたのはDLT analysis set 6例のうち1例のみ〔下痢、悪心、低カリウム血症、高血圧、低ナトリウム血症(以上、Grade 3)及び血小板減少症(Grade 4)〕であった。また、本剤4mgとレナリドミド25mgを1～21日目、デキサメタゾン40mgを1、8、15及び22日目に併用投与(7例)したとき、DLTが認められたのはDLT analysis set 6例のうち1例のみ〔血小板減少症及び好中球減少症(いずれもGrade 4)〕であった。本剤4mg投与(週1回単独投与又はレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与)は日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において忍容可能と考えられた。

DLT（Dose Limiting Toxicity）：用量制限毒性

### 2) 薬力学評価

**①外国人データ(第Ⅰ相：C16001試験)**

固形がんの成人患者(116例)に、本剤を21日サイクルで1、4、8及び11日目に(週2回・2週間)、0.125、0.25、0.5、1.0、1.33、1.76又は2.34mg/$m^2$の用量で静脈内に投与した。その結果、血液中20Sプロテアソーム活性に対する最大阻害効果($E_{max}$)は用量に依存した。MTDの1.76mg/$m^2$では、1日目(19例)及び11日目(15例)の$E_{max}$の平均値はいずれも約60%であった。すべての用量コホートで、20Sプロテアソーム活性の平均値は投与後48時間以内にベースライン値まで回復した。

(承認時資料：2017年3月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**Ⅴ.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

**②外国人データ(第Ⅰ相：C16002試験)**

リンパ腫の成人患者(31例)に、本剤を28日サイクルで1、8及び15日目(週1回・3週間)、0.125、0.25、0.5、1.0、1.4、1.76、2.34又は3.11mg/$m^2$の用量で静脈内に投与した。その結果、血液中20Sプロテアソーム活性に対する$E_{max}$は用量に依存した。MTDの2.34mg/$m^2$では、$E_{max}$の平均値(標準偏差)は1日目(5例)が82（3）%、15日目(4例)が80（5）%であった。すべての患者で$E_{max}$は30分以内に観察された。

(承認時資料：2017年3月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**Ⅴ.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

**③QT/QTc評価[外国人データ]**

海外第Ⅰ相試験4試験〔16001（固形がん患者)、C16002（リンパ腫患者)、C16003（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者)及びC16004（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者)、245例〕で得られた各3回の心電図及び心電図測定時点の血漿中濃度データを用い、濃度−作用関係の併合解析を実施した。その結果、本剤による治療時に認められる曝露量では、本剤はQTc間隔の延長を引き起こしたり、心拍数に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼしたりすることはないことが示唆された。

(承認時資料：2017年3月)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

#### ①二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相：C16010試験) [2)]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、本剤をレナリドミド及びデキサメタゾンに併用した場合、レナリドミド及びデキサメタゾンと比較して無増悪生存期間が延長するか検討する。 |
| 対象 | | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 主な選択基準 | | 1 18歳以上の男女<br>2 登録時又は初回診断時の標準的な基準に従って、多発性骨髄腫と診断された患者<br>3 以下の3つの測定値のうち1つ以上によって定義される測定可能病変を有する患者<br>・血清中M蛋白：1g/dL以上(10g/L以上)<br>・尿中M蛋白：24時間蓄尿で200mg以上<br>・FLC測定：FLC濃度比が異常な場合、10mg/dL以上(100mg/L以上)<br>4 1～3レジメンの前治療を受けたことがある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者<br>この患者集団には以下の3つのカテゴリーの患者が含まれる。<br>・いずれかの前治療後に再発したが、不応性となっていない患者<br>・全ての前治療に不応性となった患者(過去に受けたいずれの治療も奏効しなかった患者)<br>・少なくとも1レジメンの治療を受けた後に再発し、かつ少なくとも1レジメンの治療に不応性となった患者。本試験では、難治性の多発性骨髄腫の所定の治療法の投与期間中又は最終投与後60日以内の病勢の進行(PD)と定義する。<br>5 以下の臨床検査値の基準を満たす患者<br>・好中球数1,000/$mm^3$以上、血小板数75,000/$mm^3$以上。ランダム化前3日間は適格性基準を満たすことを目的とした血小板輸血を禁止する。<br>・総ビリルビン：正常値上限の1.5倍以下<br>・ALT及びAST：正常値上限の3倍以下<br>・クレアチニンクリアランス値30mL/min以上<br>6 ECOG performance statusが0、1又は2 |
| 主な除外基準 | | 1 レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤をベースとしたいずれかの治療レジメンに不応性であった患者(サリドマイドをベースとした療法に不応性であった患者は適格とする)。<br>2 授乳中又は妊娠中の女性<br>3 前治療からの十分な間隔にもかかわらず、過去に受けた化学療法の有害事象(脱毛は除く)から完全に回復(Grade 1以下の毒性)していない患者<br>4 ランダム化前14日以内に大手術を受けた患者<br>5 ランダム化前14日以内に放射線療法を受けた患者<br>6 中枢神経系浸潤が認められる患者 |
| 例数 | | 722例(日本人：41例) |
| 試験デザイン | | 国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験 |
| 投与方法 | | 28日を1サイクルとして1、8、15日目に本剤4mg又はプラセボ、1～21日目にレナリドミド25mg、1、8、15、22日目にデキサメタゾン40mgを経口投与した。PD又は忍容不能な毒性が発現するまで投与を継続することとした。 |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 無増悪生存期間：ランダム化された日から、独立評価委員会(IRC)が中央検査機関の結果に基づきIMWG基準に従って評価したPDが初めて認められた日又は死亡(死因は問わない)が確認された日のうち早い方までの期間 |
| | 重要な副次評価項目 | 全生存期間(ランダム化された日から死亡日までの期間)、17番染色体欠失[del(17)]を有する高リスク患者の全生存期間 |
| | その他の副次評価項目 | 全奏効率(CR + VGPR + PR) *、VGPR以上(CR + VGPR)の割合、奏効期間(初めて奏効が確認された日から初めてPDが確認された日までの期間)、無増悪期間(ランダム化された日から初めてPDが確認された日までの期間)、有害事象等<br>*CR：完全奏効、VGPR：最良部分奏効、PR：部分奏効 |

| | |
|---|---|
| 統計解析 | 本試験では3回の中間解析及び最終解析を計画した。主要評価項目及び重要な副次評価項目には、閉手順による逐次検定(両側有意水準0.05)を用いた。1回目又は2回目(最初に有意性を示した方)の解析でO'Brien-Fleming型のα消費関数(Lan-DeMets法)に基づき無増悪生存期間が有意となった場合にのみ、そのα消費関数による有意水準に基づいて全生存期間の検定を行うこととした。ベースラインの層別因子[前治療数(1レジメン vs 2レジメン又は3レジメン)、プロテアソーム阻害剤投与歴(既投与 vs 未投与)、スクリーニング時のISS病期分類(stage Ⅰ又はⅡ vs stage Ⅲ)]、疾患特性等を層別因子として、層別ログランク検定を用いて両群の無増悪生存期間及び全生存期間を比較した。調整しない層別Coxモデルにより、治療効果のハザード比とその95%信頼区間を算出した。 |
| 試験期間 | 2012年8月28日～2015年7月12日<br>1回目の中間解析のデータカットオフ日は2014年10月30日、2回目の中間解析のデータカットオフ日は2015年7月12日である。 |

FLC(free light chain)
PD(progressive disease)
ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)
IMWG(International Myeloma Working Group)
IRC(independent review committee)
CR(complete response)
VGPR(very good partial response)
PR(partial response)
ISS(International Staging System)
ITT(intention to treat)
PFS(progression-free survival)
OS(overall survival)

### (a) 患者背景(ITT population：スクリーニング時)

| | 本剤群(n=360) | プラセボ群(n=362) | 全体(n=722) |
|---|---|---|---|
| 年齢[中央値(範囲)] | 66.0 (38～91) | 66.0 (30～89) | 66.0 (30～91) |
| 性別：男性/女性 | 58% / 43% | 56% / 44% | 57% / 43% |
| 前治療※<br>：1レジメン/2レジメン又は3レジメン | 59% / 41% | 59% / 41% | 59% / 41% |
| プロテアソーム阻害剤投与歴<br>：既投与/未投与 | 69% / 31% | 70% / 30% | 70% / 30% |
| ISS病期分類<br>：Stage Ⅰ-Ⅱ / Stage Ⅲ | 87% / 13% | 88% / 12% | 88% / 12% |

### ※前治療の内容(詳細)

| 前治療の内容 | 本剤群(n=360) | プラセボ群(n=362) |
|---|---|---|
| ボルテゾミブを含むレジメン | 248(69) | 250(69) |
| レナリドミドを含むレジメン | 44(12) | 44(12) |
| サリドマイドを含むレジメン | 157(44) | 170(47) |
| カルフィルゾミブを含むレジメン | 1(＜1) | 4(1) |
| コルチコステロイドを含むレジメン | 356(99) | 355(98) |

例数(%)

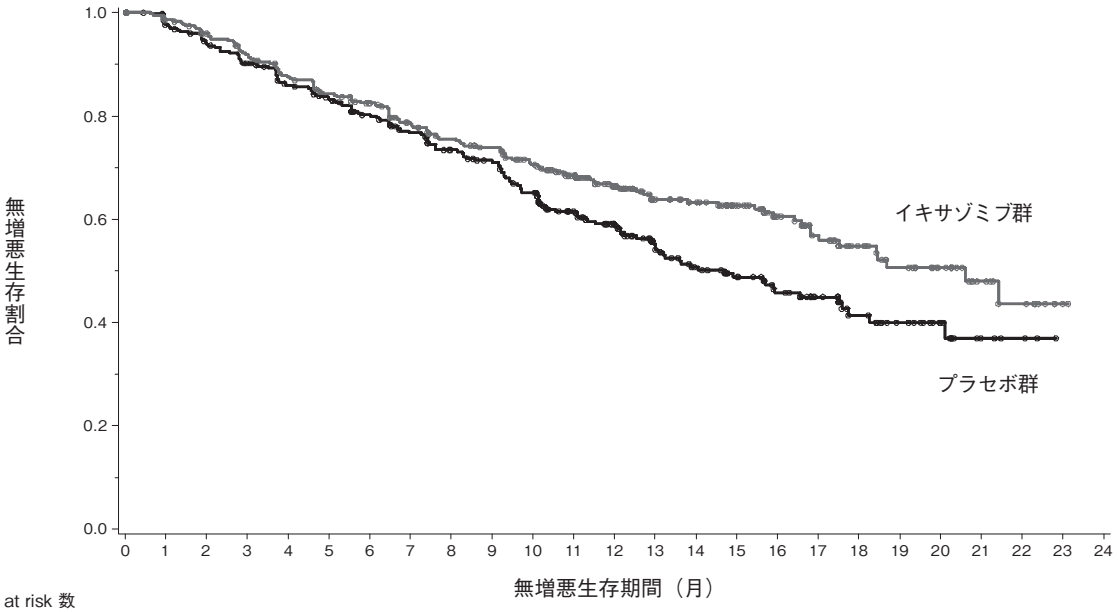
(b) 有効性

**1回目の中間解析**

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験を実施し、レナリドミド[注1)]及びデキサメタゾン[注2)]の併用下で、プラセボを対照としてイキサゾミブとして4mg[注3)]を経口投与した。なお、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤に難治性の患者は対象から除外した。

合計722例(日本人患者41例を含む)が無作為割付され、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)は盲検化された独立評価委員会(IRC)により中央検査結果に基づき評価され、イキサゾミブ投与群において有意な延長が認められた(2014年10月30日データカットオフ)。

**■IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(2014年10月30日データカットオフ)**




at risk 数

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 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 |
| イキサゾミブ群 | 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 |

**■国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性解析の要約**

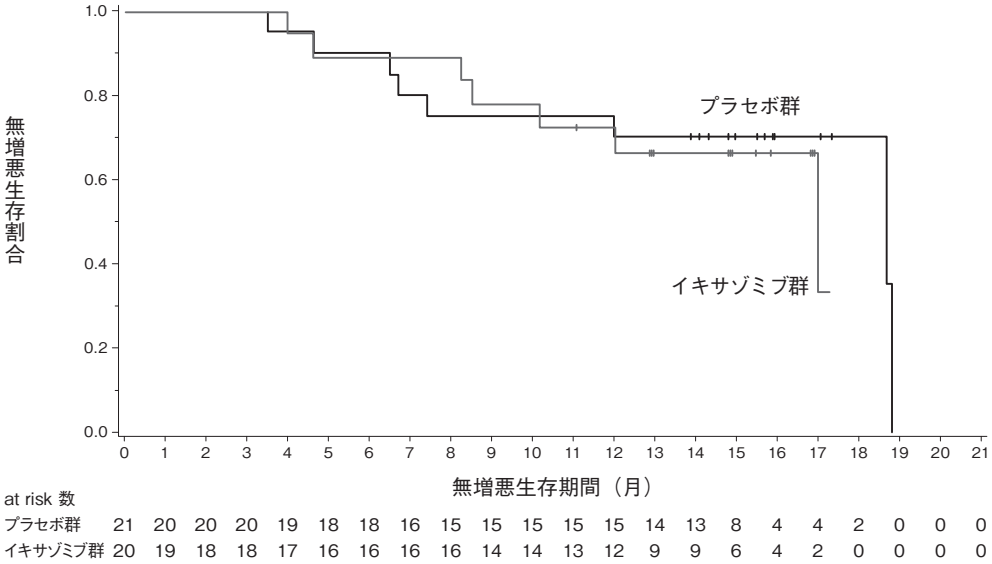
| | プラセボ群<br>(n=362) | イキサゾミブ群<br>(n=360) |
|---|---|---|
| PFSイベント数 | 157 | 129 |
| 無増悪生存期間の中央値(月)<br>(95%信頼区間) | 14.7<br>(12.91～17.58) | 20.6<br>(17.02　～NE[注6)]) |
| p値[注4)](有意水準) | 0.012(0.02268) | |
| ハザード比(95%信頼区間)[注5)] | 0.742(0.587～0.939) | |

注1) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回25mgを1～21日目に連日経口投与した後、7日間(22～28日目)休薬した。
注2) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mgを1、8、15、22日目に経口投与した。
注3) イキサゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを1、8、15日目に経口投与した。
注4) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定
注5) 無作為化の層別因子による層別Cox比例ハザードモデル
注6) NE：Not Estimable(推定不能)

**2回目の中間解析**

副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（2015年7月12日データカットオフ）の時点でOSイベント数はイキサゾミブ投与群で81件、プラセボ投与群で90件であり、OSは両群とも中央値に到達していない（ハザード比：0.868、95％信頼区間：0.642 ～ 1.175, p=0.359）（2015年7月12日データカットオフ）。日本人部分集団41例（イキサゾミブ投与群20例、プラセボ投与群21例）における2015年7月12日データカットオフ時点のPFSイベント数はイキサゾミブ投与群で7件、プラセボ投与群で8件であり、PFSの中央値（95％信頼区間）は、イキサゾミブ投与群で17.0ヵ月（10.18 ～推定不能）、プラセボ投与群で18.7ヵ月（7.43 ～ 18.83）であった（ハザード比：1.323、95％信頼区間：0.443 ～ 3.954）（2015年7月12日データカットオフ）。

**■IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（日本人部分集団）（2015年7月12日データカットオフ）**




副次評価項目である17番染色体欠失〔del(17)〕を有する高リスク患者の全生存期間では、69例（本剤群36例、プラセボ群33例）のうち本剤群9例、プラセボ群15例の死亡が確認され（追跡調査期間の中央値は本剤群21.5ヵ月、プラセボ群23.0ヵ月）、全生存期間の中央値は本剤群では推定不能、プラセボ群は30.9ヵ月であった〔ハザード比：0.487（層別Cox 比例ハザードモデル）〕。

**(c) 安全性**

本剤群361例（日本人20例を含む）中、335例（93%）に副作用※が認められた。主な副作用（いずれかの群で20％以上）は、本剤群で下痢110例（30％）、好中球減少症93例（26％）、血小板減少症77例（21％）、疲労75例（21％）及び便秘71例（20％）、プラセボ群で下痢75例（21％）、好中球減少症83例（23％）及び不眠症75例（21％）であった（2015年7月12日データカットオフ）。

なお、本剤群15例（4.2%）の死亡（最終投与後30日以内を含む）のうち因果関係が否定されなかった死因は肺塞栓症、真菌性肺炎、昏睡及び突然死（各1例）であった。

※治験責任医師により本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかとの因果関係が否定できないと判定された有害事象

### ②二重盲検比較試験（国際共同第Ⅲ相：C16019試験）[3)]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 寛解導入療法並びにその後の大量化学療法及び自家造血幹細胞移植に対して奏効（CR、VGPR又はPR）*が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象として、本剤を維持療法に用いた場合、プラセボと比較して無増悪生存期間が延長するか検討する。<br>*CR：完全奏効、VGPR：最良部分奏効、PR：部分奏効 |
| 対象 | | 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自家造血幹細胞移植が実施され、PR以上の奏効が得られた初発の多発性骨髄腫患者 |
| 主な選択基準 | | 1 18歳以上の男女<br>2 標準的な基準に従って、症候性多発性骨髄腫と診断された患者<br>3 診断から12ヵ月以内に、標準寛解導入療法*並びにその後の大量メルファラン療法（200mg/$m^2$）を含む前処置レジメン及び単回自家造血幹細胞移植を受けた患者<br>4 自家造血幹細胞移植施行後の地固め療法を受けていない患者<br>5 IMWGの基準に従い、自家造血幹細胞移植に対する奏効［厳格な完全奏効（sCR）、CR、VGPR又はPR］が確認された患者<br>6 以下の臨床検査値の基準を満たす患者<br>・好中球数1,000/$mm^3$以上、血小板数75,000/$mm^3$以上。ランダム化前3日間は適格性基準を満たすことを目的とした血小板輸血を禁止する。<br>・総ビリルビン：基準値上限の1.5倍以下<br>・ALT及びAST：基準値上限の3倍以下<br>・クレアチニンクリアランス値30mL/min以上<br>7 ECOG performance statusが0、1又は2<br>＊多発性骨髄腫に対する一次療法として、寛解導入療法にはプロテアソーム阻害剤及び／又はIMiDをベースとするレジメンが含まれていなければならない。本試験では、ビンクリスチン＋アドリアマイシン（ドキソルビシン）＋デキサメタゾンによる寛解導入療法は許容されない。 |
| 主な除外基準 | | 1 多発性骨髄腫が一次療法施行後に再発した患者又は一次療法に無反応であった患者［自家造血幹細胞移植施行後の安定（SD）は一次療法に無反応とみなす］<br>2 タンデム自家造血幹細胞移植を受けた患者<br>3 授乳中の女性又はスクリーニング期間中の血清妊娠反応検査の結果が陽性である女性患者<br>4 ランダム化前14日以内に大手術を受けた患者<br>5 治験薬の初回投与前14日以内に放射線療法を受けた患者<br>6 中枢神経系浸潤が認められる患者 |
| 例数 | | 656例（日本人：22例） |
| 試験デザイン | | 国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験） |
| 投与方法 | | 対象患者を3：2の割合で本剤群又はプラセボ群にランダムに割り付け、28日間を1サイクルとして、最初の4サイクルは1、8、15日目に本剤3mg又はプラセボを経口投与した。最初の4サイクル中に忍容性が認められれば、5サイクル目の1日目に4mgへと増量し、試験期間中は同様のスケジュールで投与した。最長24ヵ月間（約26サイクル）、病勢の進行（PD）又は忍容不能な毒性が確認されるまでのいずれか早い方まで投与を継続することとした。 |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 無増悪生存期間［ランダム化された日から、独立評価委員会（IRC）が中央検査機関の結果に基づきIMWG基準に従って評価したPDが初めて認められた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間］ |
| | 重要な副次評価項目 | 全生存期間（ランダム化された日から死亡日までの期間） |
| | その他の副次評価項目 | 登録時にCRであった患者の最良効果の維持、及び登録時にPR又はVGPRであった患者の最良効果の改善、無増悪期間（ランダム化された日から初めてPDが確認された日までの期間）、後続治療開始までの期間、無増悪生存期間2［ランダム化された日から、後続治療で客観的なPDが認められた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間］、登録時の微小残存病変ステータスが明らかな患者の無増悪生存期間、細胞遺伝学的異常［del（17）、t（4;14）又はt（14;16）］を有する高リスク患者の無増悪生存期間、有害事象等 |

| | |
|---|---|
| 統計解析 | 本試験では2回の中間解析及び1回の最終解析を計画した。<br>主要評価項目及び重要な副次評価項目には、閉手順による逐次検定を用いた。1回目の中間解析で無増悪生存期間(両側有意水準0.05で検定)が有意となった場合にのみ、中間解析及び最終解析でO'Brien-Fleming型のα消費関数(Lan-DeMets法)による有意水準に基づいて全生存期間の検定を行うこととした。<br>層別因子*による層別ログランク検定を用いて両群の無増悪生存期間及び全生存期間を比較した。層別因子による層別Coxモデルにより、治療効果のハザード比とその95%信頼区間を算出した。また、無増悪生存期間では、患者背景、ベースラインの層別因子、疾患特性及び細胞遺伝学的異常のサブグループ解析を実施した。<br>その他の副次評価項目(両側有意水準0.05で検定)のうち、奏効に関連する評価項目はIRCによる判定結果を用いて解析した。無増悪期間、後続治療開始までの期間、無増悪生存期間2は無増悪生存期間と同様の方法で解析した。無増悪期間において、解析の時点でPDが確認できなかった患者、PD判定前に後続治療を受けた患者及び投与期間中に死亡した患者は、最後にSD以上と判定された日をもって打ち切りとした。後続治療開始までの期間及び無増悪生存期間2において、後続治療を開始しなかった患者及び後続治療を完了しなかった患者は、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとした。<br>微小残存病変ステータスは8カラーフローサイトメトリー及び次世代シークエンスで評価する計画とした。<br>＊層別因子：ベースラインの層別因子〔寛解導入レジメン[プロテアソーム阻害剤のみ(IMiDを含まない) vs IMiDのみ(プロテアソーム阻害剤を含まない) vs プロテアソーム阻害剤及びIMiD]、寛解導入前のISS病期分類(stage Ⅰ vs stage Ⅱ又はⅢ)、自家造血幹細胞移植施行後の奏効(CR又はVGPR vs PR)〕、疾患特性等 |
| 試験期間 | 最初の患者の同意取得日：2014年7月16日<br>1回目の中間解析のデータカットオフ日は2018年4月16日(1例が投与継続中)であり、本試験は二重盲検下で継続中である。 |

IMWG(International Myeloma Working Group)
ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)
IMiD(immunomodulatory drug)
ISS(International Staging System)

### (a) 患者背景(ITT population)

| | 本剤群(n=395) | プラセボ群(n=261) | 全体(n=656) |
|---|---|---|---|
| 年齢[中央値(範囲)] | 58.0 (24 ～ 73) | 60.0 (37 ～ 73) | 58.0 (24 ～ 73) |
| 性別：男性／女性 | 64% ／ 36% | 62% ／ 38% | 63% ／ 37% |
| 寛解導入レジメン<br>：プロテアソーム阻害剤／ IMiD<br>／プロテアソーム阻害剤及びIMiD | 59% ／ 11% ／ 30% | 59% ／ 11% ／ 30% | 59% ／ 11% ／ 30% |
| 寛解導入前のISS 病期分類<br>：stage Ⅰ ／ stage Ⅱ又はⅢ | 37% ／ 63% | 37% ／ 63% | 37% ／ 63% |
| 自家造血幹細胞移植施行後の奏効<br>：CR又はVGPR ／ PR | 77% ／ 23% | 78% ／ 22% | 78% ／ 22% |

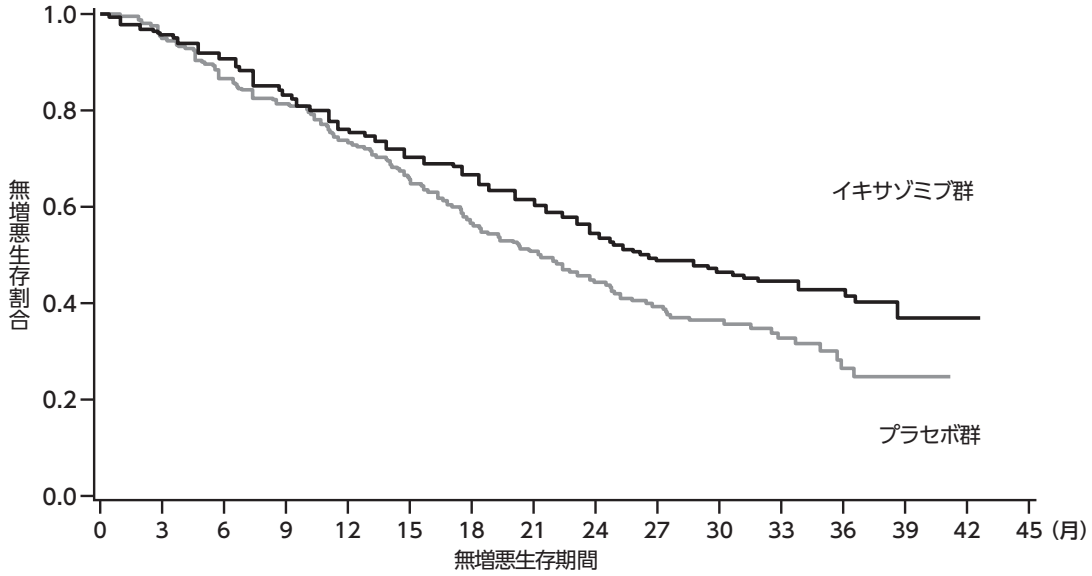
### (b) 有効性

#### ⅰ) 無増悪生存期間(ITT population) (最終解析) (主要評価項目)

本剤群の198例(50%)とプラセボ群の156例(60%)においてPD又は死亡が認められた(IRCによる判定)。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で26.5ヵ月、プラセボ群で21.3ヵ月であり、統計学的有意差が認められた[ハザード比(本剤群／プラセボ群)：0.720、95%信頼区間：0.582 ～ 0.890 (層別Cox比例ハザードモデル)、p=0.002 (有意水準0.05、層別ログランク検定)]。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

※1回目の中間解析は、統計学的検定において主要評価項目である無増悪生存期間に関する主要解析(及び唯一の解析)であった。

■IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT population）
（2018年4月16日データカットオフ）




at risk 数

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| イキサゾミブ群 | 395 | 363 | 340 | 311 | 279 | 255 | 238 | 213 | 187 | 135 | 93 | 56 | 35 | 9 | 3 | 0 |
| プラセボ群 | 261 | 238 | 210 | 195 | 174 | 153 | 130 | 117 | 100 | 69 | 46 | 32 | 15 | 3 | 0 | 0 |

■国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性解析の要約

| | プラセボ群<br>（n=261） | イキサゾミブ群<br>（n=395） |
|---|---|---|
| PFSイベント数 | 156（60%） | 198（50%） |
| 無増悪生存期間の中央値（月）<br>（95%信頼区間） | 21.3<br>（17.97～24.67） | 26.5<br>（23.69～33.81） |
| p値[注1)]（有意水準） | 0.002（0.05） | |
| ハザード比（95%信頼区間）[注2)] | 0.720（0.582～0.890） | |

注1） 無作為化の層別因子による層別ログランク検定
注2） 無作為化の層別因子による層別Cox比例ハザードモデル

ⅱ）全生存期間（ITT population）（1 回目の中間解析）（重要な副次評価項目）

1回目の中間解析時点で、全生存期間の追跡調査期間の中央値は本剤群で30.9ヵ月及びプラセボ群で31.3ヵ月であった。

死亡は被験者の93例（14%、ITT population）に報告され、本剤群、プラセボ群でそれぞれ58例（15%）、35 例（13%）であったが、全生存期間の中央値は両群とも推定不能であった。

全生存期間は本剤群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった［ハザード比：1.165、95%信頼区間：0.762 ～ 1.779（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.481（層別ログランク検定、Lan-DeMets 法による有意水準）］。

※重要な副次評価項目である全生存期間の評価のため、本試験は1回目の中間解析以降も二重盲検下で継続中である。

**ⅲ）登録時にCRであった患者の最良効果の維持、及び登録時にPR又はVGPRであった患者の最良効果の改善（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）**

登録時の奏効（IRCによる判定）がCRで、12及び24ヵ月目にCRが維持されていた患者の割合は、本剤群でそれぞれ43%（26/60例）及び30%（18/60例）、プラセボ群で両時点とも39%（21/54例）であった。

登録時の奏効（IRCによる判定）がVGPRで、最良効果がCRとなった患者の割合は、本剤群で43%（92/213例）、プラセボ群で32%（48/152例）であり、登録時の奏効（IRCによる判定）がPRで、最良効果がVGPR以上となった患者の割合は、本剤群で53%（47/89例）、プラセボ群で34%（12/35例）であった。

**ⅳ）無増悪期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）**

本剤群の196例（50%）とプラセボ群の155例（59%）においてPDが認められた。

無増悪期間の中央値は、本剤群で26.6ヵ月、プラセボ群で21.4ヵ月であり、有意差が認められた［ハザード比：0.716、95%信頼区間：0.579～0.886（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.002（層別ログランク検定）］。

**ⅴ）後続治療開始までの期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）**

後続治療を開始していた患者の割合は、本剤群で46%（182/395例）、プラセボ群で56%（146/261例）であった。

後続治療開始までの期間の中央値は、本剤群で33.1ヵ月、プラセボ群で27.6ヵ月であり、有意差が認められた［ハザード比：0.762、95%信頼区間：0.612～0.949（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.015（層別ログランク検定）］。

**ⅵ）登録時の微小残存病変ステータスが明らかな患者の無増悪生存期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）（サブグループ解析）**

登録時の微小残存病変ステータス（8カラーフローサイトメトリーによる評価）が陰性の患者192例（本剤群：117例、プラセボ群：75例）中、本剤群の42例（36%）とプラセボ群の37例（49%）においてPD又は死亡が認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で38.6ヵ月、プラセボ群で32.5ヵ月であり、有意差が認められた［ハザード比：0.612、95%信頼区間：0.386～0.969（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.034（層別ログランク検定）］。

また、陽性の患者364例（本剤群：225例、プラセボ群：139例）中、本剤群の132例（59%）とプラセボ群の96例（69%）においてPD又は死亡が認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で23.1ヵ月、プラセボ群で18.5ヵ月であり、有意差が認められた［ハザード比：0.704、95%信頼区間：0.539～0.920（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.010（層別ログランク検定）］。

**ⅶ）細胞遺伝学的異常［del(17)、t(4;14)又はt(14;16)］を有する高リスク患者の無増悪生存期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）（サブグループ解析）**

細胞遺伝学的異常［del(17)、t(4;14)又はt(14;16)］を有する高リスク患者115例（本剤群：61例、プラセボ群：54例）中、本剤群の38例（62%）とプラセボ群の38例（70%）においてPDが認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で18.5ヵ月、プラセボ群で16.8ヵ月であった［ハザード比：0.625、95%信頼区間：0.383～1.019（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.058（層別ログランク検定）］。また、細胞遺伝学的異常［del(17)、t(4;14)又はt(14;16)］を有さない患者404例（本剤群：252例、プラセボ群：152例）中、本剤群の118例（47%）とプラセボ群の90例（59%）においてPD又は死亡が認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で29.9ヵ月、プラセボ群で21.9ヵ月であった［ハザード比：0.648、95%信頼区間：0.490～0.857（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.002（層別ログランク検定）］。

### (c)安全性

本剤群394例(日本人13例を含む)中、307例(78%)に副作用(治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象)が認められた。また、プラセボ群259例(日本人9例を含む)中、149例(58%)に副作用が認められた。

主な副作用(いずれかの群で10%以上)は、本剤群で悪心124例(31%)、下痢86例(22%)、嘔吐86例(22%)及び疲労45例(11%)、プラセボ群で悪心24例(9%)、下痢23例(9%)、嘔吐5例(2%)及び疲労18例(7%)であった(2018年4月16日データカットオフ)。

いずれかの群で1%以上に認められた主な重篤な有害事象は、本剤群で肺炎(24例)、発熱(5例)、帯状疱疹、インフルエンザ、病的骨折及び下痢(各4例)であり、プラセボ群で肺炎(10例)、発熱及び帯状疱疹(各2例)であった。

いずれかの群で2例以上に認められた主な投与中止に至った有害事象は、本剤群のみに認められ、形質細胞性骨髄腫、腎機能障害、血小板減少症、疲労及び肺炎(各2例)であった。

死亡例(最終投与後30日以内を含む)は、本剤群のみに1例認められ、因果関係が否定されなかった。死因は肺炎であった。

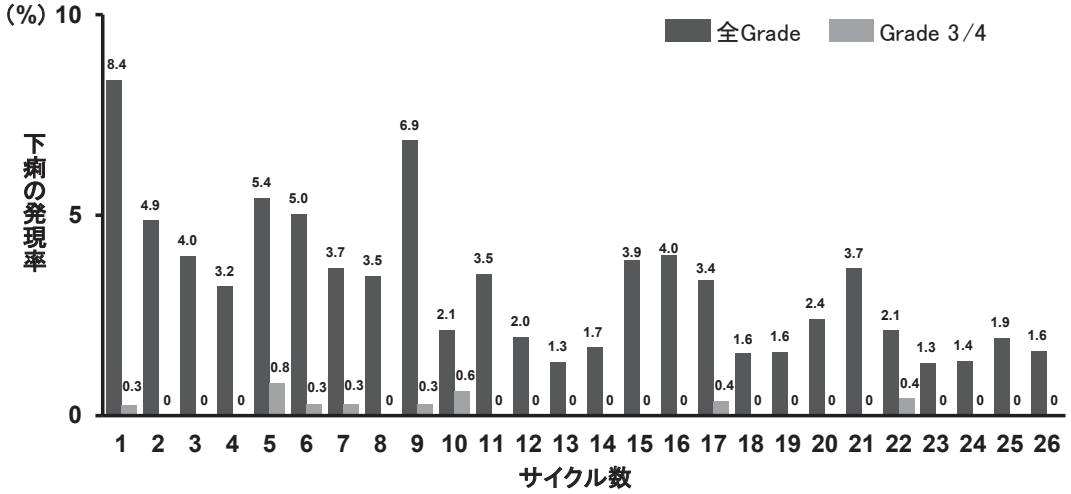
本剤群における胃腸障害(有害事象)及び皮疹(有害事象)の初回発現日中央値は、以下のとおりであった。

**■初回発現日**

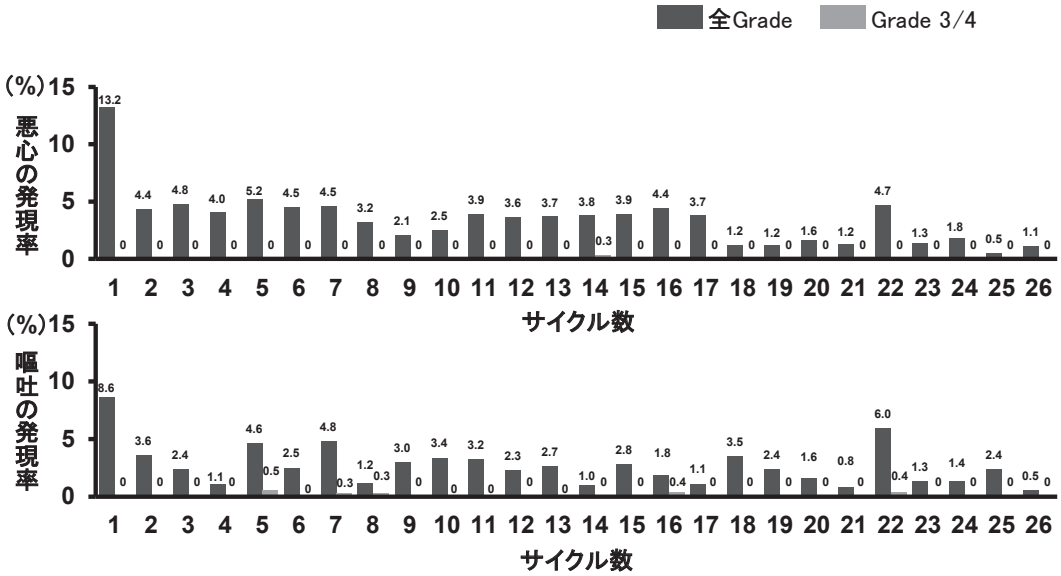
| | 本剤群 |
|---|---|
| 下痢 | 120.0 (1～753) |
| 悪心 | 113.0 (1～737) |
| 嘔吐 | 121.0 (1～679) |
| 皮疹 | 133.5 (1～697) |

中央値(範囲)
(2018年4月16日データカットオフ)

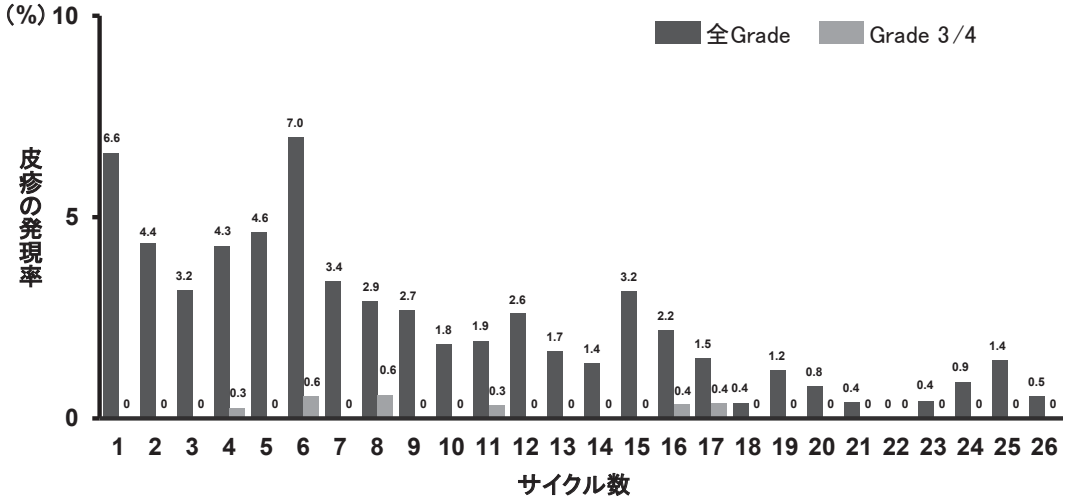
**■下痢(有害事象)の発現状況**



■悪心（有害事象）・嘔吐（有害事象）の発現状況




■皮疹（有害事象）の発現状況



### ③二重盲検比較試験（国際共同第Ⅲ相：C16021試験）[4,5]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ寛解導入療法により奏効（CR、VGPR又はPR）*が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象として、無増悪生存期間に対する本剤維持療法の効果をプラセボと比較して検討する。<br>＊CR：完全奏効、VGPR：最良部分奏効、PR：部分奏効 |
| 対象 | | 寛解導入療法に対してPR以上の奏効が得られた自家造血幹細胞移植歴のない初発の多発性骨髄腫患者 |
| 主な選択基準 | | 1 18歳以上の男女<br>2 標準的な基準に従って、症候性多発性骨髄腫と診断された患者<br>3 6～12ヵ月間（±2 週間）の寛解導入療法を完了し、最良奏効（M蛋白の最低値到達後に2サイクル持続した最良奏効と定義される）が認められた患者<br>4 IMWGの基準に従い、寛解導入療法に対する奏効（CR、VGPR、PR）が確認された患者<br>5 ECOG performance status が0、1又は2<br>6 以下の臨床検査値の基準を満たす患者<br>・絶対好中球数1,000/$mm^3$以上（増殖因子の非投与下で）、血小板数75,000/$mm^3$以上。ランダム化前3日間は適格性基準を満たすことを目的とした血小板輸血を禁止する。<br>・総ビリルビン：基準値上限の1.5倍以下<br>・ALT及びAST：基準値上限の3倍以下<br>・クレアチニンクリアランス値：30mL/min以上 |
| 主な除外基準 | | 1 多発性骨髄腫が寛解導入療法施行後に再発した患者又は寛解導入療法に奏効が認められなかった患者<br>2 造血幹細胞移植を受けた患者<br>3 ランダム化前14日以内に放射線療法を受けた患者<br>4 授乳中の女性又はスクリーニング期間中の血清妊娠反応検査の結果が陽性である女性患者<br>5 ランダム化前14日以内に大手術を受けた患者<br>6 中枢神経系浸潤が認められる患者<br>7 疼痛を有するGrade1もしくはGrade2以上の末梢性ニューロパチーを有する患者 |
| 例数 | | 706例（日本人：32例） |
| 試験デザイン | | 国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験） |
| 投与方法 | | 対象患者を3：2の割合で本剤群又はプラセボ群にランダムに割り付け、28日間を1サイクルとして、最初の4サイクルは1、8、15日目に本剤3mg又はプラセボを経口投与した。最初の4サイクル中に忍容性が認められれば、5サイクル目の1日目に4mgへと増量した。最長約24ヵ月間（26サイクル）、病勢の進行（PD）又は忍容不能な毒性が確認されるまでのいずれか早い方まで投与を継続することとした。 |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 無増悪生存期間［ランダム化された日から、独立評価委員会（IRC）によって評価されたPDが初めて認められた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間］ |
| | 重要な副次評価項目 | 全生存期間（ランダム化された日から死亡日までの期間） |
| | その他の副次評価項目 | 登録時にCRであった患者の最良効果の維持、及び登録時にPR又はVGPRであった患者の最良効果の改善、無増悪期間（ランダム化された日から初めてPDが確認された日までの期間）、後続治療開始までの期間、無増悪生存期間2［ランダム化された日から、後続治療で客観的なPDが認められた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間］、登録時の微小残存病変ステータスが明らかな患者の無増悪生存期間（サブグループ解析）、細胞遺伝学的異常［del（17）、t（4;14）又はt（14;16）］を有する高リスク患者の無増悪生存期間（サブグループ解析）、有害事象等 |

| | |
|---|---|
| 統計解析 | 本試験では2回の中間解析及び1回の最終解析を計画した。<br>主要評価項目及び重要な副次評価項目については、閉手順による逐次検定を用いた。1回目の中間解析時は、ITT populationのIRC判定による無増悪生存期間(主要解析)及び事前に規定した3つのサブグループ、a) 75歳以上の患者、b)寛解導入療法前にISS stageⅢの患者、c)寛解導入療法の最良奏効がCR又はVGPRであった患者におけるIRC判定による無増悪生存期間を解析し、主要解析での無増悪生存期間が有意となった場合にのみ、中間解析及び最終解析時の全生存期間(重要な副次評価項目)を検定するように計画した。<br>無増悪生存期間の主要解析は、IRC判定によるPDデータに基づき、層別ログランク検定を用いて、両側有意水準0.04で両群を比較した。3つのサブグループ解析は、Hochberg法を用いて両側有意水準0.01で検定した。全生存期間は、層別ログランク検定を用いて両群を比較した。中間解析及び最終解析時の検定の有意水準は、O'Brien-Fleming型のα消費関数(Lan-DeMets法)によって決定した。層別因子*、疾患特性(微小残存病変ステータス等)及び患者背景(性別、年齢、人種等)に関してサブグループ解析を実施した。<br>その他の副次評価項目(両側有意水準0.05で検定)のうち、奏効に関連する評価項目はIRC判定結果を用いて解析した。無増悪期間は無増悪生存期間と同様の方法で解析した。解析時点で、PDが確認できなかった患者は、最後に奏効が判定された日をもって打ち切りとした。無増悪生存期間2及び後続治療開始までの期間は、無増悪生存期間と同様の方法で解析した。後続治療を開始しなかった患者及び後続治療を完了しなかった患者については、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとした。<br>微小残存病変の評価用検体は登録時、サイクル13及び投与終了時(CRを達成した患者)の他、CRを達成したと考えられる場合に採取し、8カラーフローサイトメトリーで評価するとした。<br>その他の有効性解析は、調整しない層別Coxモデルにより、層別因子を用いて治療効果のハザード比とその95%信頼区間を算出した。<br>＊ 層別因子：ベースラインの層別因子[寛解導入療法(プロテアソーム阻害剤を含む vs 含まない)、ランダム化時点における年齢(75歳未満 vs 75歳以上)、寛解導入療法前のISS病期分類(stage Ⅰ又はⅡ vs stage Ⅲ)、スクリーニング時に評価された寛解導入療法の奏効(CR又はVGPR vs PR)]、疾患特性等 |
| 試験期間 | 最初の患者の同意取得日：2015年3月27日<br>1回目の中間解析のデータカットオフ日は2019年8月12日(126例が投与継続中)<br>2回目の中間解析のデータカットオフ日は2020年10月15日<br>であり、本試験は二重盲検下にて継続中である。 |

IMWG (International Myeloma Working Group)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
ISS (International Staging System)

### (a) 患者背景(ITT population)

| | 本剤群(n=425) | プラセボ群(n=281) | 全体(n=706) |
|---|---|---|---|
| 年齢[中央値(範囲)] | 72.0(42～89) | 73.0(52～90) | 73.0(42～90) |
| 年齢：75歳未満／75歳以上 | 62%／38% | 61%／39% | 62%／38% |
| 性別：男性／女性 | 52%／48% | 55%／45% | 53%／47% |
| 寛解導入療法レジメン<br>：コルチコステロイド／プロテアソーム阻害剤／アルキル化剤／IMiD | 99%超／83%<br>／76%／32% | 99%超／82%<br>／78%／33% | 99%超／82%<br>／77%／33% |
| 寛解導入療法前のISS病期分類<br>：stage Ⅰ又はⅡ／stageⅢ | 66%／34% | 65%／35% | 66%／34% |
| 寛解導入療法の最良効果<br>：CR又はVGPR／PR | 62%／38% | 62%／38% | 62%／38% |

IMiD(immunomodulatory drug)

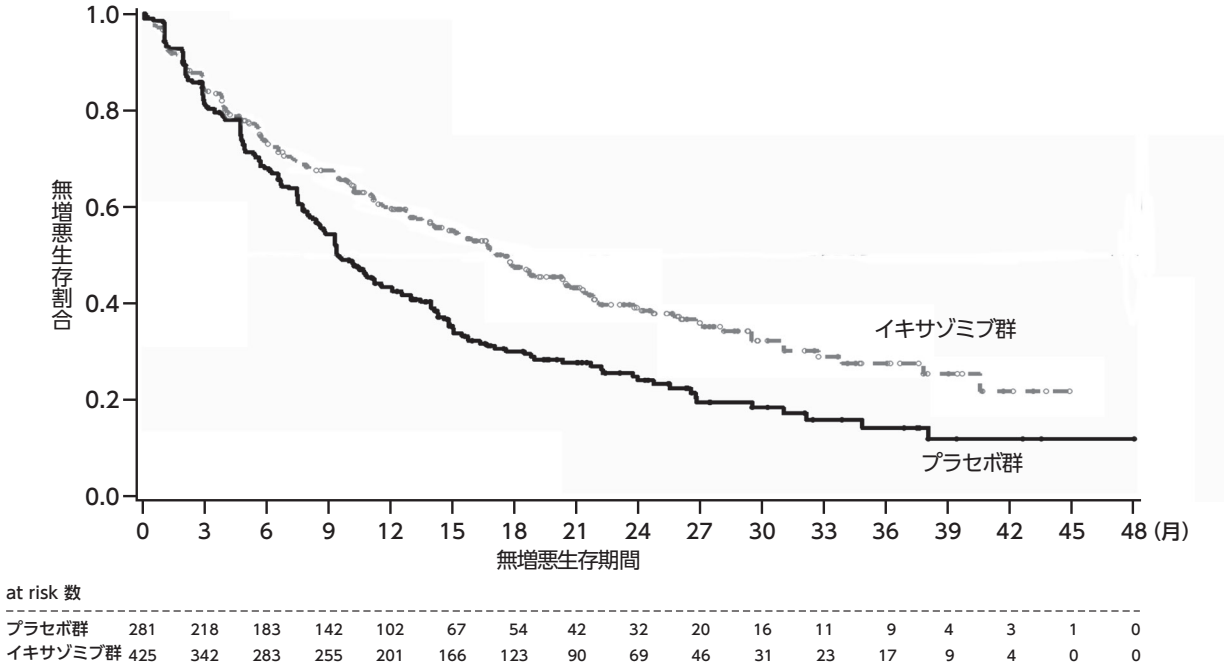
(b) 有効性

ⅰ) 無増悪生存期間（最終解析）（主要評価項目）

1) 主要解析（ITT population）

本剤群の228例（54%）とプラセボ群の198例（70%）においてPD又は死亡が認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で17.4ヵ月、プラセボ群で9.4ヵ月であり、統計学的有意差が認められた［ハザード比（本剤群／プラセボ群）：0.659、95%信頼区間：0.542 ～ 0.801（層別Cox比例ハザードモデル）、p<0.001（有意水準0.04）、層別ログランク検定］。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

■IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT population）
（2019年8月12日データカットオフ）




■国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性解析の要約

| | プラセボ群<br>（n=281） | イキサゾミブ群<br>（n=425） |
|---|---|---|
| PFSイベント数 | 198（70%） | 228（54%） |
| 無増悪生存期間の中央値（月）<br>（95%信頼区間） | 9.4<br>（8.51～11.47） | 17.4<br>（14.78～20.30） |
| p値[注1)]（有意水準） | <0.001（0.04） | |
| ハザード比（95%信頼区間）[注2)] | 0.659（0.542～0.801） | |

注1）無作為化の層別因子による層別ログランク検定
注2）無作為化の層別因子による層別Cox比例ハザードモデル

**2）事前に規定した3つの部分集団解析（サブグループ解析）**

75歳以上の患者における無増悪生存期間の中央値は、本剤群で16.7ヵ月、プラセボ群で10.6ヵ月であり、統計学的有意差は認められなかった［ハザード比：0.738、95%信頼区間：0.537～1.014（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.060（有意水準0.01、Hochberg法、層別ログランク検定）］。

寛解導入療法前にISS stageⅢの患者における無増悪生存期間の中央値は、本剤群で16.6ヵ月、プラセボ群で7.8ヵ月であり、統計学的有意差は認められなかった［ハザード比：0.695、95%信頼区間：0.499～0.967（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.030（有意水準0.01、Hochberg法、層別ログランク検定）］。

寛解導入療法の最良奏効がCR又はVGPRであった患者における無増悪生存期間の中央値は、本剤群で25.6ヵ月、プラセボ群で12.9ヵ月であり、統計学的有意差が認められた［ハザード比：0.586、95%信頼区間：0.449～0.765、層別Cox比例ハザードモデル）、p<0.001（有意水準0.01、Hochberg法、層別ログランク検定）］。

※1回目の中間解析は、統計学的検定において無増悪生存期間に関する最終解析（及び唯一の解析）であった。

**ii）全生存期間（重要な副次評価項目）**

**1）1回目の中間解析（ITT population）**

1回目の中間解析時点で、全生存期間の追跡調査期間の中央値は本剤群で24.5ヵ月及びプラセボ群で24.3ヵ月であった。

本剤群の86例（20%）とプラセボ群の49例（17%）において死亡が認められた。死亡例数が限られているものの［135例（19%、ITT population）］、全生存期間の中央値は本剤群で46.5ヵ月、プラセボ群で推定不能であった。

全生存期間は本剤群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった［ハザード比：1.131、95%信頼区間：0.794～1.612（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.495｛O' Brien-Fleming型のα消費関数（Lan-DeMets法）による有意水準、層別ログランク検定｝］。

**2）2回目の中間解析（ITT population）**

2回目の中間解析時点で、203例（29%、ITT population）において死亡が認められ、全生存期間の中央値は、本剤群及びプラセボ群で推定不能であった〔ハザード比：1.136、95%信頼区間：0.853～1.514（層別Cox比例ハザードモデル）〕。治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に認められた死亡は本剤群で11例（2.6%）、プラセボ群で6例（2.2%）であり、死亡例の多くは治験薬投与終了後に認められた。また全生存期間に対する後治療の影響に関して検討した結果、後治療としてプロテアソーム阻害剤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全生存期間の中央値は、本剤群で推定不能、プラセボ群で50.9ヵ月であった〔ハザード比：0.891、95%信頼区間：0.600～1.323〕。一方で後治療としてプロテアソーム阻害剤を含む治療が選択された患者での部分集団における全生存期間の中央値は、本剤群で51.1ヵ月、プラセボ群で推定不能であった〔ハザード比：2.037、95%信頼区間：1.116～3.717〕。

※重要な副次評価項目である全生存期間の評価のため、本試験は中間解析以降も二重盲検下で継続中である。

**iii）登録時にCRであった患者の最良効果の維持、及び登録時にPR又はVGPRであった患者の最良効果の改善（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）**

登録時の奏効（IRCによる判定）がCRであった患者のうち、12及び24ヵ月目にCRが維持されていた患者の割合は、本剤群でそれぞれ40%（39/98例）及び9%（9/98例）、プラセボ群でそれぞれ25%（16/65例）及び5%（3/65例）であった。本剤群425例及びプラセボ群281例のうち、登録時の奏効（IRCによる判定）がVGPRで、最良効果がCRとなった患者の割合は、本剤群で10%（41/425例）、プラセボ群で6%（16/281例）であり、登録時の奏効（IRCによる判定）がPRで、最良効果がVGPR以上となった患者の割合は、本剤群で5%（21/425例）、プラセボ群で2%（7/281例）であった。

**ⅳ）無増悪期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）**

本剤群の221例(52%)とプラセボ群の192例(68%)においてPDが認められた(IRCによる判定)。無増悪期間の中央値は、本剤群で17.8ヵ月、プラセボ群で9.6ヵ月であり、有意差が認められた[ハザード比:0.655、95%信頼区間：0.537～0.799（層別Cox比例ハザードモデル）、p<0.001（層別ログランク検定）]。

**ⅴ）後続治療開始までの期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）**

後続治療を開始していた患者の割合は、本剤群で51%（215/425例）、プラセボ群で58%（164/281例）であった。後続治療開始までの期間の中央値は、本剤群で22.1ヵ月、プラセボ群で16.1ヵ月であり、有意差が認められた[ハザード比：0.777、95%信頼区間：0.631～0.957（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.018（層別ログランク検定）]。

**ⅵ）登録時の微小残存病変ステータスが明らかな患者の無増悪生存期間（ITT population）（1回目の中間解析）（その他の副次評価項目）（サブグループ解析）**

登録時の微小残存病変ステータスが陽性の患者294例（本剤群：169例、プラセボ群：125例）中、本剤群の90例（53%）とプラセボ群の92例（74%）においてPD又は死亡が認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で16.9ヵ月、プラセボ群で9.3ヵ月であり、有意差が認められた[ハザード比:0.582、95%信頼区間:0.425～0.796（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.001（層別ログランク検定）]。

また、陰性の患者70例（本剤群：44例、プラセボ群：26例）中、本剤群の13例（30%）とプラセボ群の8例（31%）においてPD又は死亡が認められた（IRCによる判定）。無増悪生存期間の中央値は、本剤群で40.5ヵ月、プラセボ群で推定不能であった[ハザード比:1.537、95%信頼区間:0.563～4.194（層別Cox比例ハザードモデル）、p=0.398（層別ログランク検定）]。

**(c) 安全性**

本剤群426例（日本人17例を含む）中、284例（67%）に副作用（治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象）が認められた。また、プラセボ群276例（日本人15例を含む）中、111例（40%）に副作用が認められた。

主な副作用（いずれかの群で10%以上）は、本剤群で悪心92例（22%）、嘔吐82例（19%）、下痢76例（18%）及び末梢性感覚ニューロパチー50例（12%）、プラセボ群で悪心12例（4%）、嘔吐4例（1%）、下痢13例（5%）及び末梢性感覚ニューロパチー17例（6%）であった（2019年8月12日データカットオフ）。

いずれかの群で1%以上に認められた主な重篤な有害事象は、本剤群で肺炎（16例）、下気道感染、尿路感染及び急性腎障害（各5例）であり、プラセボ群で基底細胞癌（4例）、貧血（3例）であった。

いずれかの群で1%以上に認められた主な投与中止に至った有害事象は、本剤群で末梢性感覚ニューロパチー（7例）、プラセボ群で貧血（3例）であった。

死亡例（最終投与後30日以内を含む）は、本剤群で3%（11例）、プラセボ群で2%（6例）に認められ、このうち因果関係が否定されなかった死因は、本剤群のみに認められ、敗血症（1例）であった。

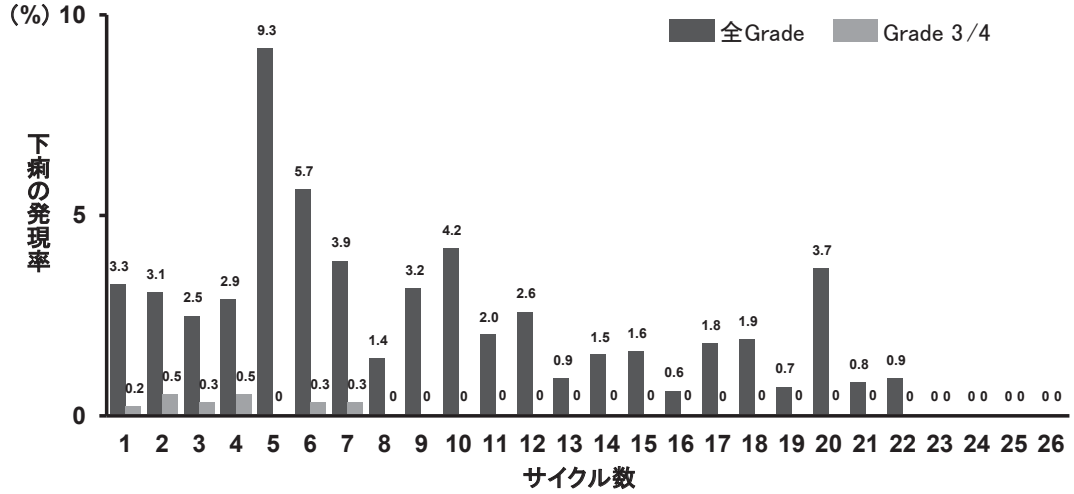
本剤群における胃腸障害（有害事象）及び皮疹（有害事象）の初回発現日中央値は、以下のとおりであった。

**■初回発現日**

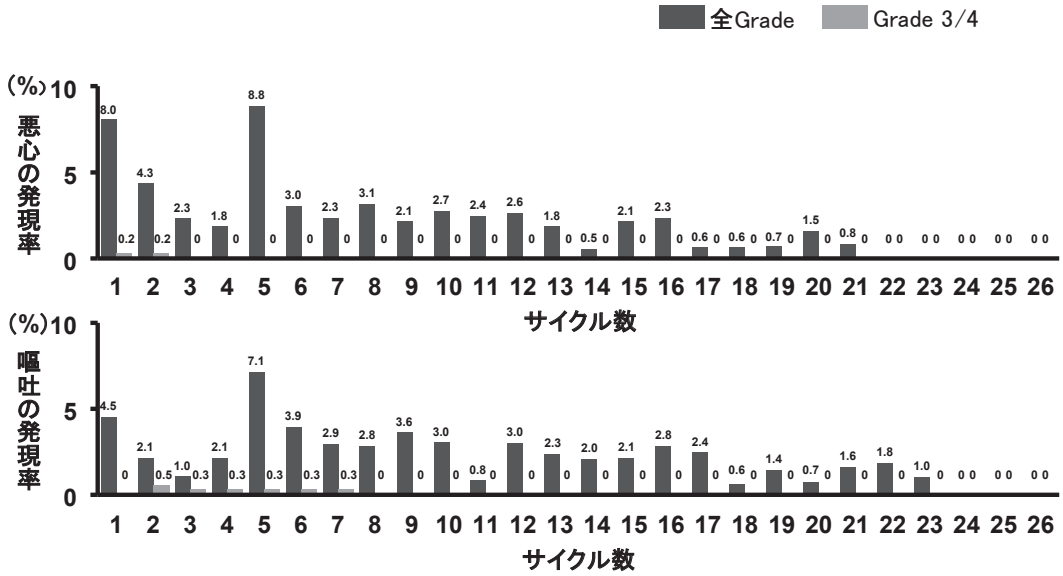
| | 本剤群 |
|---|---|
| 下痢 | 113（1～644） |
| 悪心 | 101（1～701） |
| 嘔吐 | 123（1～636） |
| 皮疹 | 85.0（1～665） |

中央値（範囲）
（2019年8月12日データカットオフ）

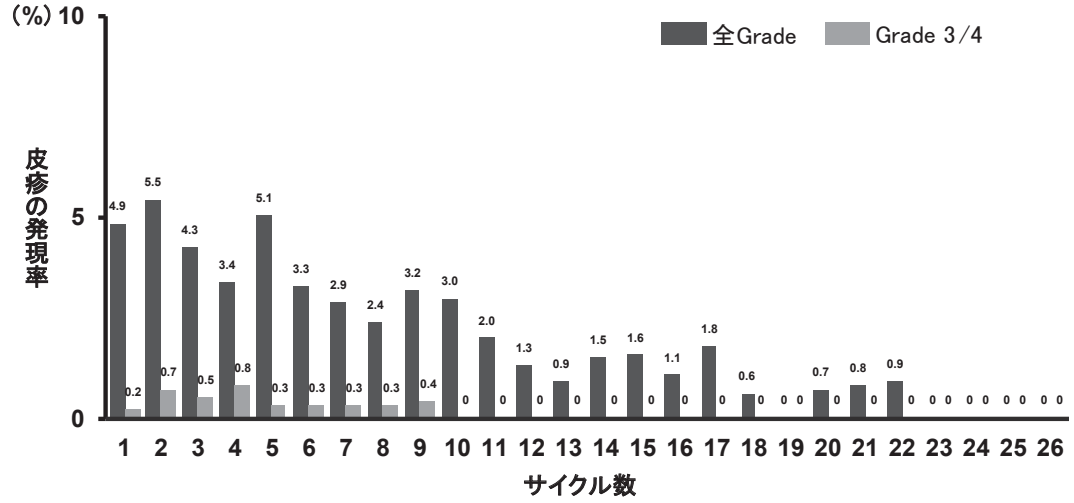
■下痢（有害事象）の発現状況




■悪心（有害事象）・嘔吐（有害事象）の発現状況




■皮疹（有害事象）の発現状況



2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間中である。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞

使用成績調査（全例調査）「再発又は難治性の多発性骨髄腫」[6)]

| | |
|---|---|
| 目的 | 日常診療の使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するニンラーロカプセル（以下、本剤）の安全性を検討した。 |
| 対象患者 | 本剤が投与された全症例 |
| 調査方式 | 中央登録方式 |
| 症例数 | 【計画時】<br>再発又は難治性の多発性骨髄腫480例<br>【解析時】<br>患者登録症例数：774例<br>調査票収集症例数：743例<br>安全性評価対象症例数：742例 |
| 調査期間等 | 本剤の販売開始日（2017年5月24日）～全例調査の承認条件解除時<br>患者登録症例数が予定症例数である480例に到達したことから、2017年9月24日までに本剤が投与開始された症例について調査票の作成及び提出を依頼した。 |
| 主な調査項目 | 重点調査項目<br>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<br>（医薬品リスク管理計画書に記載した重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスク並びにその関連事象のうちの5事象）<br>発現時には詳細情報を可能な限り収集した。<br>その他の調査項目<br>・患者背景、治療内容（本剤・レナリドミド及びデキサメタゾンの投与状況、本剤の投与継続・中止の確認等）<br>・有害事象 |
| 本剤の投与状況 | 本剤の初回投与量の平均値±標準偏差は3.57±0.598mg（中央値4.0mg、範囲2.3～4.0mg）、平均1回投与量の平均値±標準偏差は3.03±0.811mg（中央値3.0mg、範囲0.8～4.0mg）、相対用量強度（RDI）の平均値±標準偏差は71.65±20.626%（中央値72.8%、範囲16.5～100.9%）で、本剤の投与期間の中央値は4サイクル（四分位範囲2～6サイクル）であった。 |

注意：本剤の承認された用法及び用量は「**Ⅴ.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

医薬品リスク管理計画書に基づき実施した使用成績調査において収集された本剤の安全性に関するデータが規制当局により評価され、全例調査の承認条件が解除された。当該調査では本剤の国内承認外の用法及び用量にて使用された一部の症例データを含むが、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

| | |
|---|---|
| 安全性の結果 | (1)副作用・感染症の発現頻度<br>副作用･感染症(以下､副作用等)の発現頻度及び件数は77.22%(573/742例) 2001件であった。発現頻度が2%以上の副作用等は､血小板減少症50.00%(371/742例)､下痢29.11%(216/742例)､悪心12.40%(92/742例)､嘔吐9.16%(68/742例)､発疹7.41%(55/742例)､末梢性ニューロパチー7.01%(52/742例)､好中球数減少6.33%(47/742例)､白血球数減少5.93%(44/742例)､肺炎及び貧血が各3.91%(29/742例)､倦怠感3.37%(25/742例)､食欲減退3.10%(23/742例)並びに帯状疱疹2.96%(22/742例)であった。<br>重篤な副作用等の発現頻度及び件数は26.01%(193/742例) 407件で、発現頻度が1%以上の重篤な副作用等は血小板減少症9.84%(73/742例) 96件、下痢5.93%(44/742例) 48件、肺炎2.96%(22/742例) 24件、嘔吐2.29%(17/742例) 19件、好中球数減少1.89%(14/742例) 16件、悪心1.48%(11/742例) 13件及び白血球数減少1.21%(9/742例) 12件であった。<br>CTCAE Grade別の副作用等の発現頻度及び件数は、Grade 1では38.81%(288/742例) 609件、Grade 2では43.13%(320/742例) 600件、Grade 3では38.54%(286/742例) 579件､Grade 4では15.36%(114/742例) 182件､Grade 5では1.48%(11/742例) 16件であった。Grade 5(死亡)が認められた16件の内訳は、肺炎及び敗血症性ショックが各2件、大腸菌性敗血症、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、形質細胞性骨髄腫、細気管支肺胞上皮癌、汎血球減少症、肺水腫、消化管壊死、吐血、腎機能障害、死亡及びC－反応性蛋白増加が各1件であり、細気管支肺胞上皮癌以外の15件は中止例で発現した。<br>(2)本調査の安全性検討事項<br>本調査の安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに該当する副作用等の発現頻度は、血小板減少症の重篤が9.97%(74/742例)、非重篤が42.18%(313/742例)、重度の胃腸障害の重篤が5.53%(41/742例)､非重篤が4.45%(33/742例)､皮膚障害の重篤が1.21%(9/742例)、非重篤が14.15%(105/742例)、末梢神経障害の重篤が0.94%(7/742例)、非重篤が6.47%(48/742例)であった。本剤の重要な潜在的リスクに該当する副作用等の発現頻度は、感染症の重篤が7.41%(55/742例)、非重篤が7.01%(52/742例)、腎機能障害患者における使用(患者背景として腎機能障害グレードが重度及び末期腎不全を有する症例の有害事象)の重篤が36.07%(44/122例)､非重篤が68.85%(84/122例)であった。なお､感染症は、本調査中に重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更となった。<br>(3)重点調査項目<br>血小板減少症の副作用等の発現頻度及び件数は、全体で50.13%(372/742例) 712件、Grade 3以上では28.44%(211/742例) 318件であった。血小板減少症の初回発現時期の平均値±標準偏差は25.7±29.02日(中央値15日、範囲1～203日)であった。血小板減少症発現による本剤の用法･用量の変更は､Grade 1で10.23%(22/215件)､Grade 2で20.81%(36/173件)であったが、Grade 3では56.06%(111/198件)、Grade 4では68.33%(82/120件)であった。変更の内訳はGrade 3、Grade 4のそれぞれで「休薬のみ」が最も多く、次いで「減量かつ休薬」、「中止のみ」であった。<br>重度の胃腸障害の副作用等の発現頻度及び件数は、9.43%(70/742例) 117件であった。重度の胃腸障害の初回発現時期の平均値±標準偏差は26.2±35.23日(中央値11日、範囲1～154日)であった。重度の胃腸障害発現による本剤の用法・用量の変更は、Grade 3では74.04%(77/104件)、Grade 4では100%(11/11件)、Grade 5では50.00%(1/2件)であった。変更の内訳はすべてのGradeで「中止のみ」が最も多く、次いで「減量かつ休薬」が多かった。<br>皮膚障害の副作用等の発現頻度及び件数は、全体で15.36%(114/742例) 140件、Grade 3以上では2.16%(16/742例) 16件であった。皮膚障害の初回発現時期の平均値±標準偏差は31.6±37.72日(中央値15日、範囲1～228日)であった。皮膚障害発現による本剤の用法・用量の変更は、Grade 1で26.03%(19/73件)、Grade 2で36.00%(18/50件)であったが、Grade 3では93.33%(14/15件)、Grade 4では100%(1/1件)であった。変更の内訳はGrade 3では「中止のみ」及び「休薬のみ」が多く、Grade 4の1件は「中止のみ」であった。<br>末梢神経障害の副作用等の発現頻度及び件数は、全体で7.41%(55/742例) 58件、Grade 3以上では1.35%(10/742例) 10件であった。末梢神経障害の初回発現時期の平均値±標準偏差は55.3±49.86日(中央値33日、範囲1～192日)であった。末梢神経障害発現による本剤の用法･用量の変更は、Grade 1で20.83%(5/24件)、Grade 2で50.00%(12/24例)であったが、Grade 3では80.00%(8/10件)であった。変更の内訳はGrade 3で「減量かつ休薬」及び「(減量又は／かつ休薬)かつ中止」が最も多く、次いで「中止のみ」であった。<br>感染症の副作用等の発現頻度及び件数は、全体で13.75%(102/742例) 133件、Grade 3以上では7.41%(55/742例) 71件であった。感染症の初回発現時期の平均値±標準偏差は73.2±56.11日(中央値54日、範囲1～234日)であった。感染症発現による本剤の用法・用量の変更は、Grade 1で47.06%(8/17件)、Grade 2で68.89%(31/45件)であったが、Grade 3では83.93%(47/56件)、Grade 4では87.50%(7/8件)、Grade 5では85.71%(6/7件)であった。変更の内訳はGrade 3以下では「休薬のみ」が、Grade 4以上では「中止のみ」が最も多かった。 |

## (7) その他

該当資料なし

# Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロテアソーム阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序[7, 8)]

本剤の活性本体であるイキサゾミブは、20Sプロテアソームのβ5サブユニットに可逆的かつ選択的に結合して、そのキモトリプシン様活性を阻害することで腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 20Sプロテアソームのβサブユニットに対する阻害活性及び選択性（*in vitro*）[8)]

β5サブユニットに対するイキサゾミブの50%阻害濃度（$IC_{50}$）は3.4nmol/Lであった。一方、β1及びβ2サブユニットに対する$IC_{50}$は、それぞれβ5サブユニットに対する$IC_{50}$の約10倍及び1,000倍低かった。

**■20Sプロテアソームの蛋白分解サブユニットに対する阻害活性**

| サブユニット | $IC_{50}$（nmol/L） | |
|---|---|---|
| | イキサゾミブ | ボルテゾミブ |
| β1 | 31［－］ | 24［14.5～40、n=12］ |
| β2 | 3500［－］ | 1200［－］ |
| β5 | 3.4［2.8～4.1、n=3］ | 2.4［2.0～2.9、n=45］ |

$IC_{50}$：50%阻害濃度、幾何平均値［95%信頼区間、実験数］、［－］はn＝1

**［試験方法］**

精製20Sプロテアソームのβ1（カスパーゼ様）、β2（トリプシン様）及びβ5（キモトリプシン様）蛋白質分解サブユニットに対する阻害活性を、マイクロタイタープレートを用いた生化学アッセイで、特異的な蛍光基質を用いて測定した。

### 2）培養ヒト癌細胞におけるプロテアソーム阻害作用（*in vitro*）[8)]

Calu-6細胞株、MDA-MB-231細胞株及びHEK-293細胞株を用い、それぞれ20Sプロテアソームβ5サブユニット活性の阻害と回復、ポリユビキチン化ルシフェラーゼの分解に対する影響及びNF-κB経路活性化の阻害について検討した結果、以下のとおりであった。

**■培養細胞でのプロテアソーム阻害**

| 細胞及び指標 | イキサゾミブ | ボルテゾミブ |
|---|---|---|
| Calu-6細胞〔β5サブユニット活性〕<br>$IC_{50}$（nmol/L）<br>%活性、薬剤除去前<br>%活性、薬剤除去4時間後 | <br>9.7<br>7.1［3.6 ～ 10.6、n=5］<br>69［66 ～ 71、n=5］ | <br>3.0<br>3.5［2.0 ～ 4.9、n=5］<br>20［18 ～ 23、n=5］ |
| 4 × Ub-Luc導入MDA-MB-231細胞<br>$EC_{50}$（nmol/L）<br>$E_{max}$（刺激比） | <br>525［330 ～ 840、n=4］*<br>265［160 ～ 370、n=4］ | <br>310［230 ～ 400、n=29］*<br>370［330 ～ 410、n=29］ |
| NF-κB–Luc導入HEK-293細胞<br>$IC_{50}$（nmol/L）<br>最大阻害率(%) | <br>55［33 ～ 91、n=7］*<br>99.3［99.0 ～ 99.6、n=7］ | <br>33［27 ～ 40、n=23］*<br>99.6［99.3 ～ 100、n=23］ |

平均値［95%信頼区間］、*幾何平均値［95%信頼区間］
$IC_{50}$：50%阻害濃度、$EC_{50}$：最大反応の50%を示す濃度、$E_{max}$：刺激の最大効果

**［試験方法］**

Calu-6細胞株を用いた試験は、規定のアッセイにより実施した。$IC_{50}$は、化合物を添加してから1時間後に測定した。%活性は、濃度1μmol/Lの化合物の存在下でCalu-6細胞を30分培養した後、薬剤を含まない新鮮培地に置き換える前(薬剤除去前)と置き換え(薬剤除去）4時間後に、薬剤未添加細胞の活性を対照として求めた。また、MDA-MB-231細胞を用いた4 × Ub-Lucレポーターアッセイを実施し、プロテアソームによるポリユビキチン化ルシフェラーゼの分解を直接モニタリングした。さらに、HEK-293細胞を用い、NF-κB活性依存的にルシフェラーゼを発現させるレポーターシステムを利用し、TNFαによるNF-κB経路の活性化の阻害を検討した。

### 3）20Sプロテアソームβ5サブユニット結合の反応速度（*in vitro*）[8)]

イキサゾミブの結合速度定数($k_{on}$)と解離速度定数($k_{off}$)は、それぞれ700,000$sec^{-1}M^{-1}$及び0.00066$sec^{-1}$であった。またβ5サブユニットからの解離半減期($t_{1/2}$)は18分であった。

**■β5サブユニット結合の反応速度**

| パラメータ | イキサゾミブ | ボルテゾミブ |
|---|---|---|
| $k_{on}$（$sec^{-1}M^{-1}$） | 700,000［450,000 ～ 940,000, n=3］ | 195,000［140,000 ～ 250,000, n=3］ |
| $k_{off}$（$sec^{-1}$） | 0.00066［0.00019 ～ 0.0011, n=3］ | 0.00011［0.000067 ～ 0.00015, n=3］ |
| β5$t_{1/2}$（分） | 18［6.8 ～ 30, n=3］ | 110［71 ～ 150, n=3］ |

平均値［95%信頼区間、実験数］
$k_{on}$：結合速度定数、$k_{off}$：解離速度定数、$t_{1/2}$：解離半減期

### 4）ヒト多発性骨髄腫の細胞株及び初代培養細胞の生存率又は増殖に及ぼす影響（*in vitro*）[8)]

#### ①ヒト多発性骨髄腫（MM）細胞株の生存率を低下させる作用（72時間培養）

イキサゾミブはMM.1S、ANBL-6、RPMI-8226及びNCI-H929細胞株の生存率を低下させた。

**■ヒトMM細胞株に対するLD$_{50}$（72時間培養）**

| 細胞株 | 疾患 | n | LD$_{50}$（nmol/L） | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 幾何平均値 | 標準誤差 |
| ANBL-6 | 多発性骨髄腫 | 3 | 24.3 | 7.2 |
| MM.1S | 多発性骨髄腫 | 5 | 25.8 | 36.0 |
| RPMI-8226 | 形質細胞腫；骨髄腫 | 11 | 5.9 | 1.7 |
| NCI-H929 | 形質細胞腫；骨髄腫 | 5 | 14.9 | 0.7 |

LD$_{50}$：細胞の50%が死に至る濃度

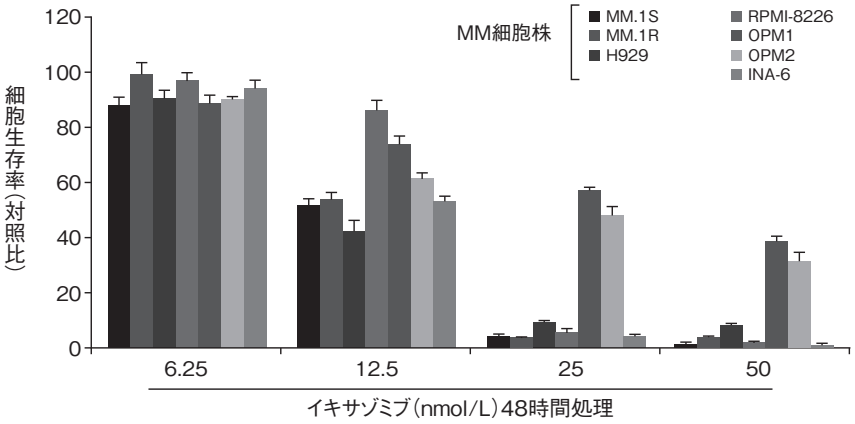
**［試験方法］**

各細胞株を様々な濃度のイキサゾミブとともに72時間培養した後、規定のアッセイで細胞内のアデノシン5′-三リン酸（ATP）の濃度を測定することによって生存率を評価した。

#### ②ヒトMM細胞株の生存率を低下させる作用（48時間培養）

イキサゾミブはMM.1S、MM.1R、RPMI-8226、OPM1、OPM2、NCI-H929及びINA-6細胞株の生存率を低下させた〔$p < 0.05$（一元配置分散分析）〕。

**■ヒトMM細胞株の生存率（48時間培養）**




平均値（標準偏差）（n=3）

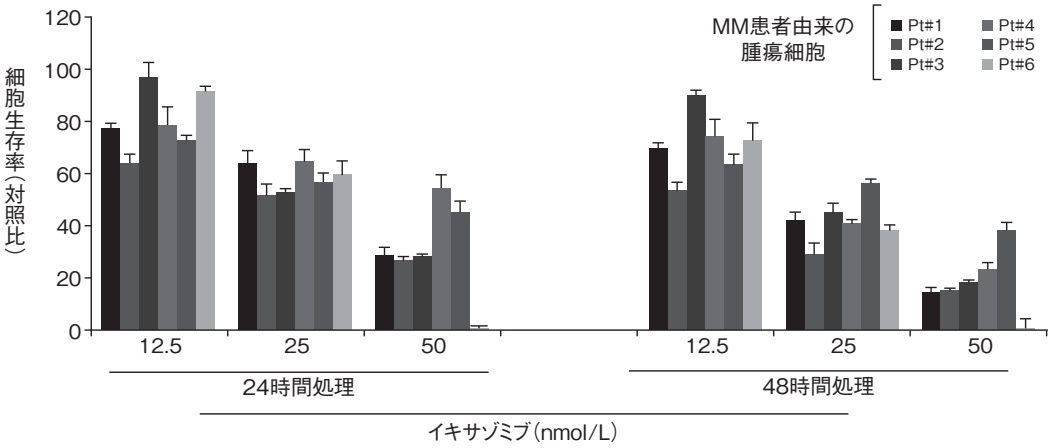
**［試験方法］**

各細胞株をイキサゾミブとともに48時間培養した後、MTTアッセイで細胞生存率を評価した。

### ③ヒトMM初代培養細胞の生存率を低下させる作用

イキサゾミブは複数の前治療後に再発したMM患者の検体から調製したMM初代培養細胞（$CD138^+$）を用いた試験で細胞生存率を低下させた〔$p < 0.001$（一元配置分散分析）〕。

**■ヒトMM初代培養細胞の生存率**




平均値（標準偏差）（n=3）

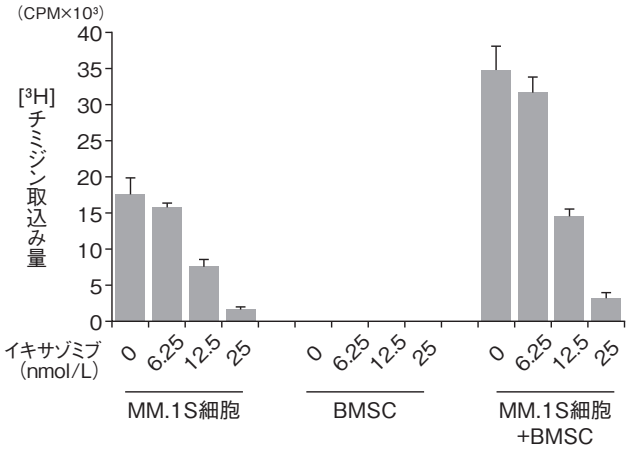
**［試験方法］**

ボルテゾミブ、レナリドミド及び／又はデキサメタゾン等の複数の前治療後に再発した患者を含む6名のMM患者の検体から調製した精製初代MM細胞（$CD138^+$）をイキサゾミブとともに24時間及び48時間培養した後、規定のアッセイで細胞生存率を評価した。

### ④骨髄間質細胞と共培養したヒトMM細胞株に対する増殖阻害作用

MM細胞の増殖は、増殖を支持するサイトカインを供給する骨髄間質細胞（BMSC）との共培養によって刺激されることから、MM患者由来BMSC存在下でMM.1S細胞の増殖に対する影響を試験した。その結果、イキサゾミブは、MMの骨髄微小環境のようなBMSC存在下でも、MM細胞株の増殖を阻害した。

**■BMSCと共培養したヒトMM細胞株の増殖性**




平均値（標準偏差）（n=3）

**［試験方法］**

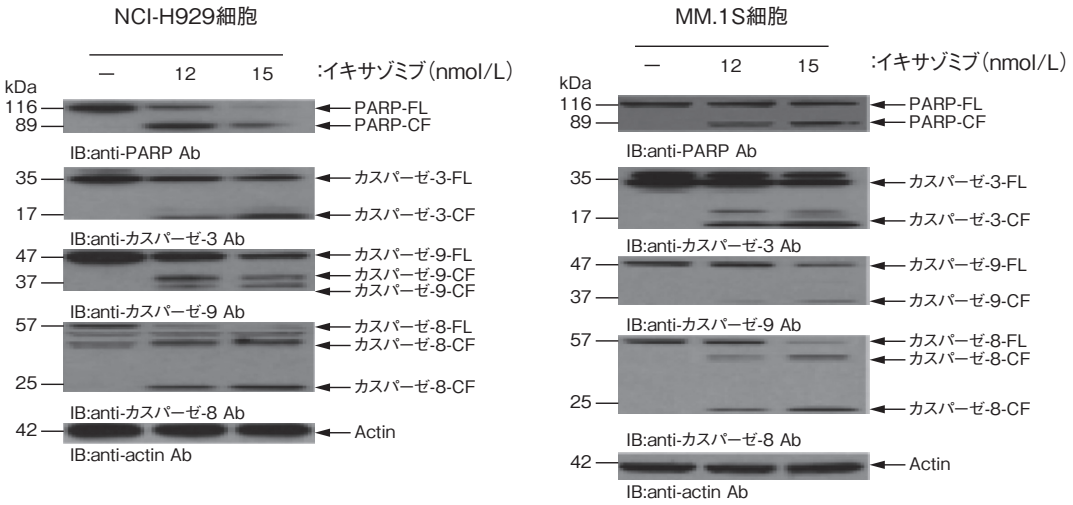
MM患者の骨髄から精製した$CD138^-$細胞由来のBMSCの存在下又は非存在下で、MM.1S細胞をイキサゾミブとともに48時間培養し、細胞増殖量を[³H]チミジン取込みアッセイで測定した。

### 5）多発性骨髄腫細胞のシグナル伝達経路に対する作用メカニズム（*in vitro*）[8)]

イキサゾミブのアポトーシスシグナル伝達経路に対する作用メカニズムについて、ヒトMM細胞株を用いて検討した。

①イキサゾミブで処理したNCI-H929及びMM.1S細胞では、カスパーゼ-3、8及び9、並びにPARPの蛋白質分解的切断の増加が認められ、イキサゾミブは、ミトコンドリア依存的な内因性シグナル伝達経路（カスパーゼ-9）及びミトコンドリア非依存的な外因性シグナル伝達経路（カスパーゼ-8）の両方を活性化することが示された。

**■カスパーゼ-3、8及び9、並びにPARPの切断状態**



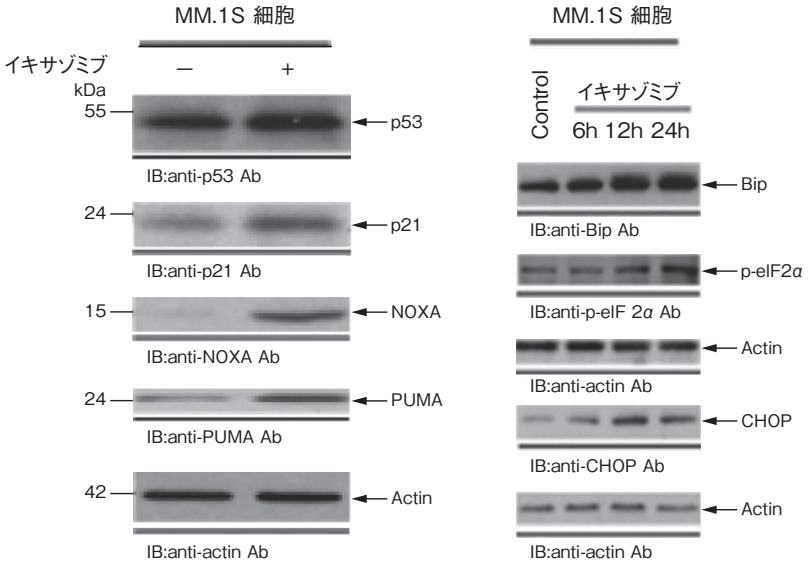

IB：イムノブロットに用いた抗体、FL：完全長、CF：切断（活性化）フラグメント

**［試験方法］**

イキサゾミブで24時間処理したNCI-H929及びMM.1S細胞を回収し、全細胞溶解液を用いたイムノブロット分析を実施した。

②イキサゾミブで処理したMM.1S細胞では、p53の蛋白質レベル及びp53調節遺伝子群の細胞周期停止に関与するp21、並びにアポトーシス促進性BH3-only蛋白質であるNOXA及びPUMAの蛋白質発現レベルが上昇した。また、シャペロン蛋白質BiPのレベル上昇、eIF2αリン酸化の亢進、及び転写因子CHOPのレベル上昇が引き起こされた。これらはいずれも、小胞体ストレス反応(UPR)活性化を意味する。

**■UPR関連蛋白質の発現レベル**




IB：イムノブロットに用いた抗体

**［試験方法］**

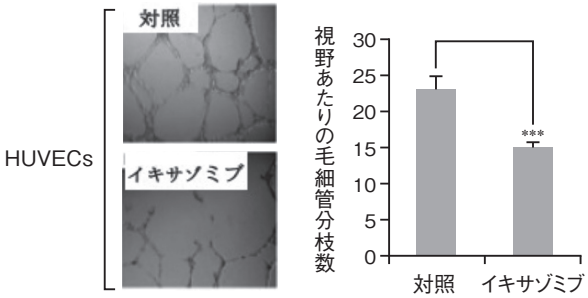
イキサゾミブ(12nmol/L)で24時間(+)若しくは6～12時間(h)処理したMM.1S細胞を回収し、全細胞溶解液を用いたイムノブロット分析を実施した。

### 6）骨髄微小環境に存在する各種細胞に及ぼす影響（*in vitro*）[8)]

**①血管内皮細胞による毛細血管様構造の形成の阻害**

血管新生の*in vitro*モデルであるヒト臍帯血管内皮細胞(HUVEC)による毛細管様構造の形成に及ぼす影響の試験で、イキサゾミブは管形成を有意に阻害し、顕微鏡観察一視野あたりの毛細管分枝数は、イキサゾミブ存在下で約35%減少した。

**■HUVECによる毛細管形成**




グラフは平均値(標準偏差)、(n＝3)、***p＜0.001(一元配置分散分析)
HUVECs：ヒト臍帯血管内皮細胞

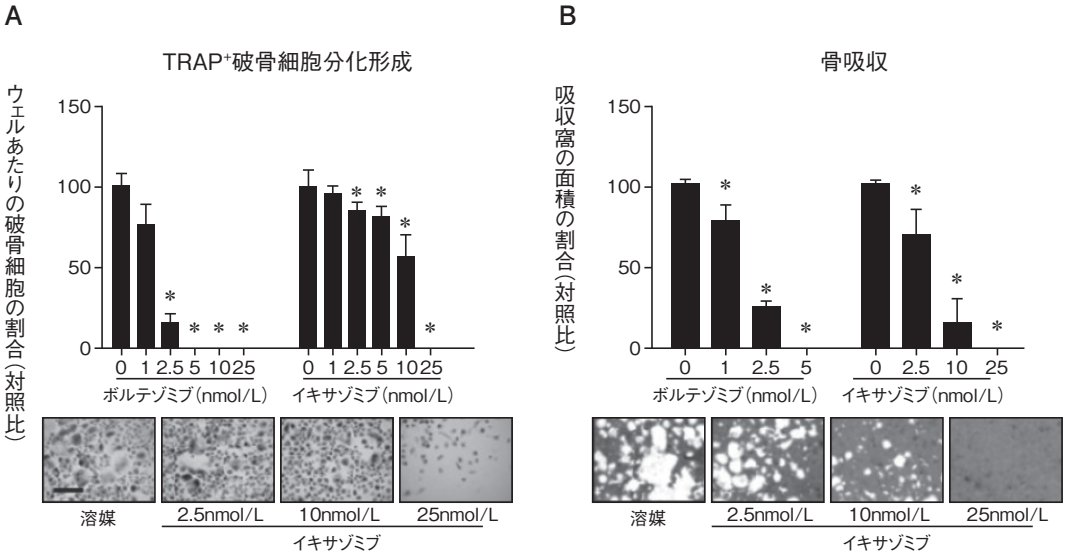
**［試験方法］**

HUVECを10nmol/Lのイキサゾミブ存在下又は非存在下で培養した後、薬物を含まない培地で洗浄し、規定のコーティングをした96ウェルプレートに播種し、培養して管形成させ、倒立顕微鏡で撮影した。*In vitro*での血管新生として、毛細管の分枝形成を評価した。

### ②骨吸収に関与する破骨細胞の形成及び機能の阻害

イキサゾミブ(2.5nmol/L以上)は、末梢血単核球(PBMC)から破骨細胞への分化形成を有意に阻害した(ただし、25nmol/Lでは総細胞数も減少)。また、破骨細胞によるカルシウムの再吸収を有意に低下させた。

**■破骨細胞の分化形成及び機能(骨吸収)**




グラフは平均値(標準偏差)、(A:n=3)、*p<0.05(Mann-Whitney U test)
TRAP+:酒石酸耐性酸性ホスファターゼ陽性

**[試験方法]**

採取:健康成人ドナー (n=5)

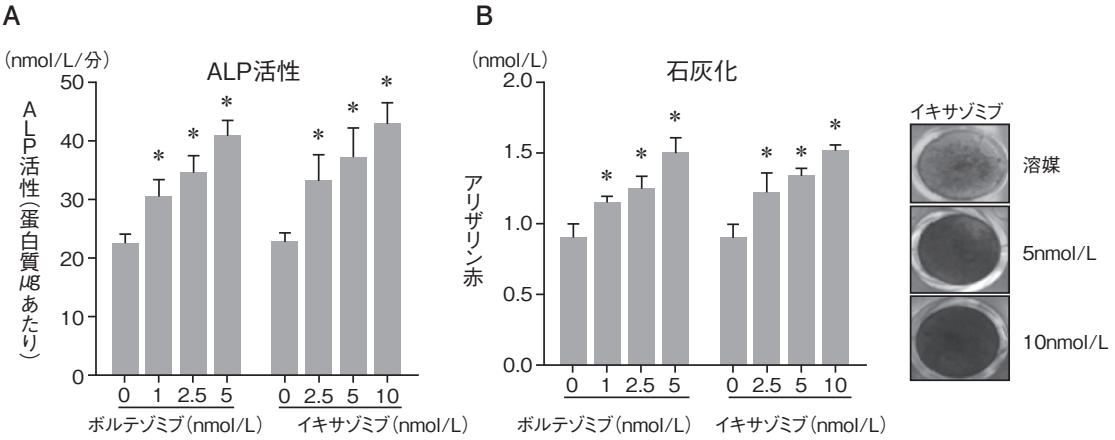
A:健康成人ドナーから採取したPBMCを薬剤存在下又は非存在下において、マクロファージ・コロニー刺激因子(M-CSF) 25ng/mL及びNF-κB活性化受容体リガンド(RANKL) 50ng/mL含有の破骨細胞分化形成培地で21日間培養し、形成された破骨細胞(多核[核数>3]のTRAP+細胞と定義)の割合を求めた。

B:PBMCを薬剤存在下又は非存在下において、破骨細胞分化形成培地を用いカルシウム被塗スライド上で17日間培養し、破骨細胞除去後、カルシウムの再吸収領域(吸収窩)の面積を分析した。

### ③骨形成に関与する骨芽細胞の形成及び機能の亢進

間葉幹細胞（MSC）を骨形成培地で培養したとき、早期骨芽細胞のサロゲートマーカーであるアルカリホスファターゼ（ALP）活性が、イキサゾミブ（2.5nmol/L以上）の濃度依存的に有意に上昇した。また、カルシウム沈着の増加が同様に認められた。

**■骨芽細胞の分化（ALP活性）及び機能（石灰化）**




Aは平均値（標準誤差）、Bは平均値（標準偏差）、*p＜0.05（Mann-Whitney U test）
ALP：アルカリホスファターゼ

**［試験方法］**

採取：MM患者（n=5）

A：初代MSCを薬剤存在下又は非存在下において、β-グリセロリン酸5mM、アスコルビン酸50μg/mL、デキサメタゾン80nmol/L含有の骨形成培地で11日間培養し、ALP活性をp-ニトロフェニルリン酸のp-ニトロフェノールへの加水分解によって測定した。

B：初代MSCを薬剤存在下又は非存在下において、骨形成培地で21日間培養し、マトリックスの石灰化をアリザリン赤の染色及び色素量測定で評価した。

### 7）イキサゾミブとレナリドミドの併用が多発性骨髄腫細胞株の生存率に及ぼす影響（*in vitro*）[8)]

イキサゾミブとレナリドミドの併用は、生存率を指標とした試験に用いた4種類のMM細胞株のうち、ANBL-6及びNCI-H929細胞では相乗作用、MM.1S及びRPMI-8226細胞では相加作用を示した。

**■MM細胞株の生存率に対するイキサゾミブ及びレナリドミド併用時の作用**

| 細胞株 | 薬剤 | 所見 | 解釈 |
|---|---|---|---|
| MM.1S | イキサゾミブ | $EC_{50}$：23.9nmol/L | 相加作用 |
| | レナリドミド | $EC_{50}$：＞24900nmol/L | |
| | 上記2剤併用 | CI：N/A<br>NLB推定値：0 | |
| ANBL-6 | イキサゾミブ | $EC_{50}$：17.7nmol/L | 相乗作用 |
| | レナリドミド | $EC_{50}$：578nmol/L | |
| | 上記2剤併用 | CI：0.45, p＜0.001<br>NLB推定値：21.3, p＜0.001 | |
| NCI-H929 | イキサゾミブ | $EC_{50}$：18.3nmol/L | 相乗作用 |
| | レナリドミド | $EC_{50}$：776nmol/L | |
| | 上記2剤併用 | CI：0.48, p＜0.001<br>NLB推定値：23.6, p＜0.001 | |
| RPMI-8226 | イキサゾミブ | $EC_{50}$：7.85nmol/L | 相加作用 |
| | レナリドミド | $EC_{50}$：447nmol/L | |
| | 上記2剤併用 | CI：N/A<br>NLB推定値：18.9, p＜0.001 | |

$EC_{50}$：最大反応の50%を示す濃度、CI：併用指数、N/A：該当せず、NLB：非線形混合効果モデル

**［試験方法］**

各細胞株を様々な濃度のイキサゾミブとレナリドミドの単独又はその併用で培養した後、規定のアッセイで細胞生存率を評価した。

CIの解釈：p値が＜0.05の場合で、CIが0～0.7のとき「相乗作用」、CIが0.7～1.3のとき「相加作用」、CIが1.3～2のとき「準相加作用」、CI＞2のとき「拮抗作用」があると解釈した。

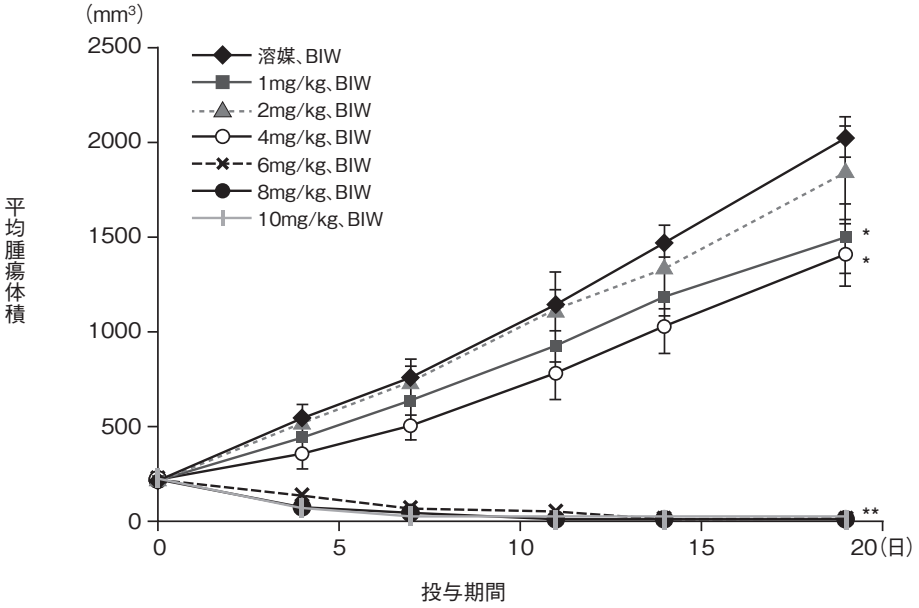
NLB推定値の解釈［CIで判定を下せない場合］：p値が＜0.05で、NLB＞20のとき「相乗作用」、NLBが-20～20の間のとき「相加作用」、NLB＜-20のとき「拮抗作用」があると解釈した。

### 8）多発性骨髄腫マウスモデルにおける抗腫瘍作用

#### ①経口投与後の抗腫瘍活性（マウス）[7)]

MM.1S腫瘍を移植したCB-17重症複合免疫不全（SCID）マウスにイキサゾミブ6、8及び10mg/kgを週2回経口投与したとき、溶媒投与に比べて有意な抗腫瘍活性が認められた〔腫瘍増殖阻害率（TGI）：それぞれ99.3%、99.7%及び100%、腫瘍体積-時間曲線下面積の変化（ΔAUC）：いずれの用量でもp＜0.001〕。また、1mg/kg及び4mg/kg投与でも弱いながら、有意な抗腫瘍活性が観察された（TGI：それぞれ26.3%及び30.8%、ΔAUC：両用量でp＜0.005）。しかし、イキサゾミブ2mg/kg投与群では統計的に有意な抗腫瘍活性を示さなかった。

**■ヒトMM細胞株MM.1S移植SCIDマウスにおける腫瘍体積の変化（経口投与後）**




平均値±標準誤差（n＝5～8）；*p＜0.005、**p＜0.001（vs 溶媒群、線形混合効果回帰モデル及び対応のない両側t検定）
SCID：重症複合免疫不全、BIW：週2回

**［試験方法］**

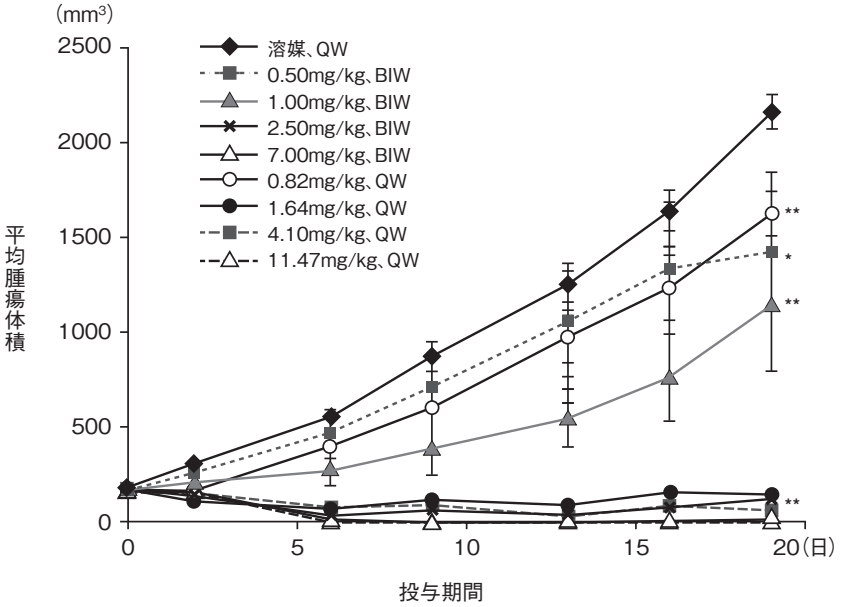
MM.1S腫瘍移植雌CB-17 SCIDマウスに、溶媒（HP-β-CD 5%）、又はイキサゾミブ1、2、4、6、8若しくは10mg/kgを週2回18日間、合計5回経口投与した（イキサゾミブ投与群n＝5及び溶媒群n＝8）。試験開始初日に投与を開始し〔平均腫瘍体積（MTV）は約100～350mm³〕、19日目にTGI〔（溶媒群MTV－投与群MTV）×100／（溶媒群MTV）〕を算出した。

**静脈内投与後の抗腫瘍活性（マウス）** [7)]

MM.1S腫瘍を移植したCB-17 SCIDマウスにイキサゾミブ0.5、1.0、2.5及び7.0mg/kgを週2回静脈内投与したとき、溶媒投与に比べて有意な抗腫瘍活性が認められた（TGI：それぞれ34.2%、46.8%、94.2%及び99.3%、ΔAUC：0.5mg/kgでp＜0.05、その他の用量ではp＜0.001）。

イキサゾミブ0.82、1.64、4.1及び11.47mg/kgを週1回静脈内投与したときも、溶媒投与に比べて有意な抗腫瘍活性が認められた（TGI：それぞれ24.7%、93.2%、97.1%及び99.5%、ΔAUC：いずれの用量でもp＜0.001）。

**■ヒトMM細胞株MM.1S移植SCIDマウスにおける腫瘍体積の変化（静脈内投与後）**




平均値±標準誤差（n＝5～8）；*p＜0.05、**p＜0.001（vs 溶媒群、線形混合効果回帰モデル及び対応のない両側t検定）
SCID：重症複合免疫不全、BIW：週2回、QW：週1回

**［試験方法］**

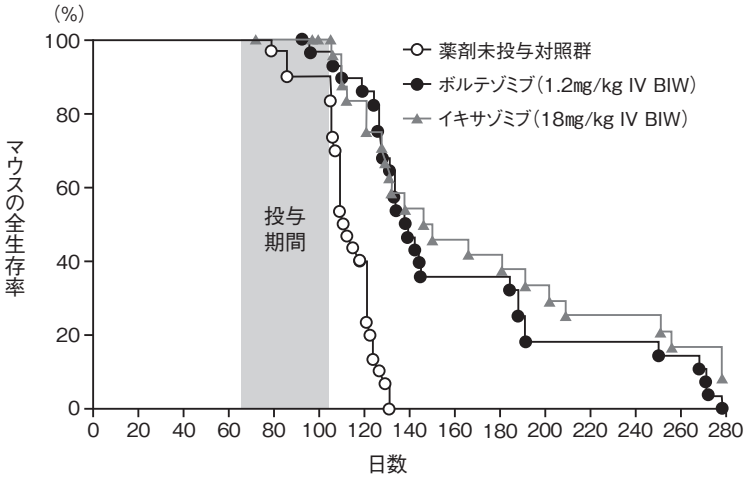
MM.1S腫瘍移植雌CB-17 SCIDマウスに、18日間にわたって溶媒（HP-β-CD 5%）を週1回静脈内投与（合計3回）、イキサゾミブ0.5、1.0、2.5若しくは7.0mg/kgを週2回静脈内投与（合計6回）、又はイキサゾミブ0.82、1.64、4.1若しくは11.47mg/kgを週1回静脈内投与（合計3回）した（イキサゾミブ投与群n＝5及び溶媒群n＝8）。試験開始初日に投与を開始し〔平均腫瘍体積（MTV）は約100～350mm³〕、19日目にTGI〔（溶媒群MTV－投与群MTV）×100／（溶媒群MTV）〕を算出した。

### ②形質細胞腫瘍の遺伝子改変マウスモデル及びその腫瘍に由来する細胞株を用いた検討[8)]

#### (a) デノボ形質細胞腫瘍（PCM）マウスモデルの生存期間等に及ぼす影響

iMyc$^{C\alpha}$/Bcl-XLマウス※にイキサゾミブ18mg/kgを週2回静脈内投与したとき、生存期間が未投与群（全生存期間の中央値：112日）と比較して有意に延長した〔全生存期間の中央値：148日、ハザード比：0.116［95%信頼区間：0.057 ～ 0.236］、p＜0.0001（Cox比例ハザードモデル）〕。また、脾腫及び血漿IgG2a濃度上昇の有意な抑制が観察された。

■デノボPCMモデル・iMyc$^{C\alpha}$/Bcl-XLマウスの全生存期間




各群n＝30
IV：静脈内投与、BIW：週2回

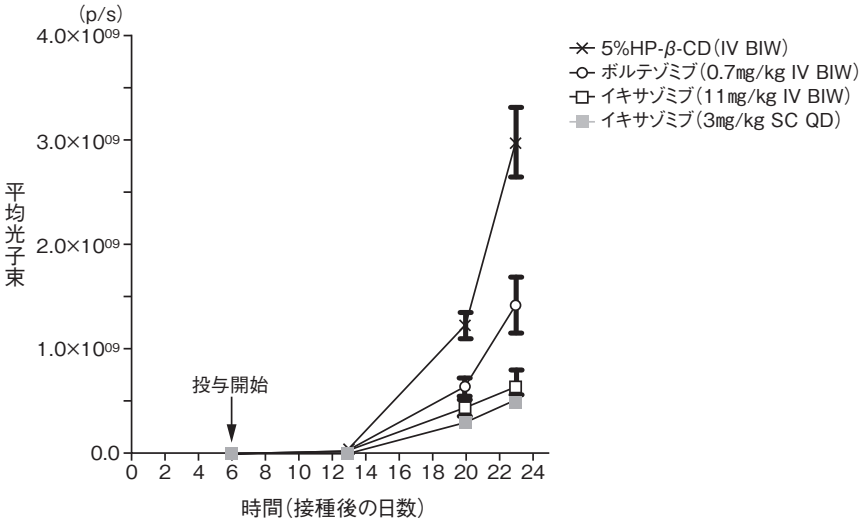
［試験方法］
雌雄iMyc$^{C\alpha}$/Bcl-XLマウスに薬剤を投与しないか、又は連続6週間（投与期間）にわたりイキサゾミブ18mg/kg若しくはボルテゾミブ1.2mg/kgを週2回静脈内投与した〔各群n＝30；投与量は、非トランスジェニック（B6×FVB/N）一代雑種マウスにおける各薬剤の最大耐量〕。投与期間終了後もさらに25週間、マウスを継続して観察した。全生存曲線は、Kaplan-Meier法を用いて作成した。

※iMyc$^{C\alpha}$/Bcl-XLダブルトランスジェニックマウス
iMyc$^{C\alpha}$に対してホモ接合性C57BL/6J[B6]マウスをBcl-XLに対してヘテロ接合性のFVB/Nマウスと交雑させて作製され、ヒトMMの重要な特徴を示すと考えられる。骨髄等を含む複数の組織において、デノボPCMが遺伝的に発現しやすく、28週齢に達する以前にPCMを急激に発症して死亡した報告がある。

#### (b) PCM播種マウスモデルにおける腫瘍量及び溶骨病変に対する作用

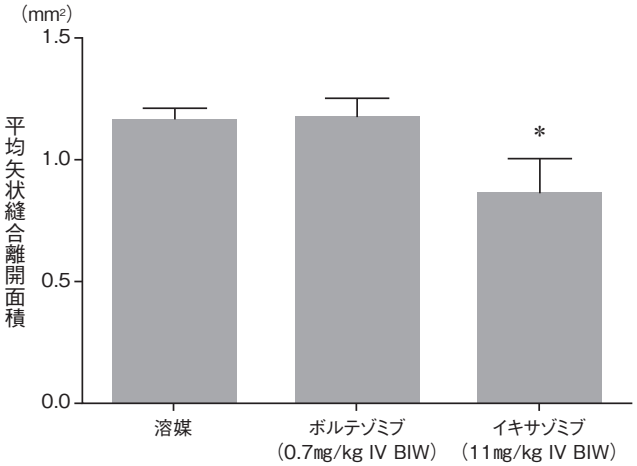
PCM細胞株DP54-Lucを播種した非肥満糖尿病（NOD）-SCIDマウスにイキサゾミブ11mg/kgを週2回静脈内投与、3mg/kgを1日1回皮下投与したとき、腫瘍量の投与群／溶媒対照群比（T/C値）はそれぞれ0.36、0.24〔いずれもp＜0.05（対応のない両側t検定）〕であり、有意な抗腫瘍活性が認められた。
また、イキサゾミブ11mg/kgの週2回静脈内投与では頭蓋縫合の離開が有意に縮小し、溶骨病変の改善がみられた。

■PCM細胞株DP54-Lucを播種したNOD-SCIDマウスにおける腫瘍量の変化




平均値(標準誤差)、(n=5 ～ 10)
HP-β-CD:ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(溶媒)、IV:静脈内投与、BIW:週2回、
SC:皮下投与、QD:1日1回

■PCM細胞株DP54-Lucを播種したNOD-SCIDマウスにおける頭蓋縫合離開面積




平均値(標準偏差)、(n=7)、*p<0.05(vs溶媒対照、一元配置分散分析)
IV:静脈内投与、BIW:週2回

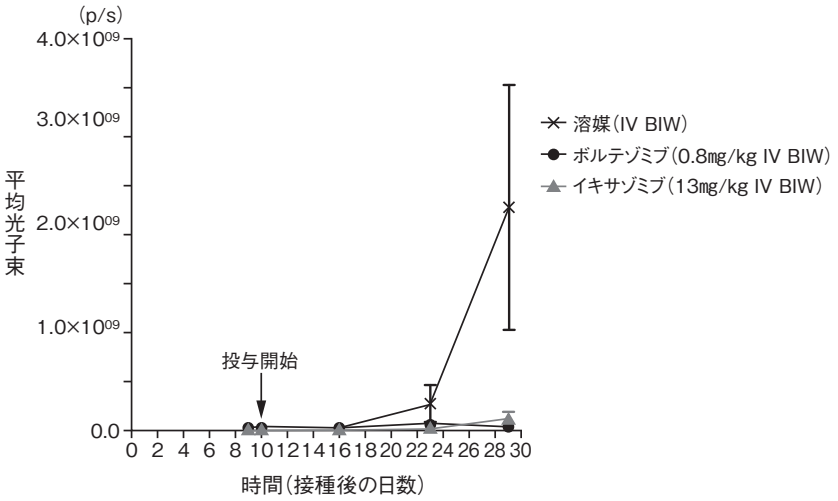
**[試験方法]**

iMyc$^{C\alpha}$/Bcl-XL腫瘍を以前接種された同系の一代雑種(B6×FVB/N)マウスの骨髄由来のPCM細胞株DP54に、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を安定的に導入し、DP54-Luc細胞株とした。この細胞を雌のNOD-SCIDマウスの尾静脈内に接種し、PCM播種マウスモデルを作製した。腫瘍量は、定量解析が可能な生物発光イメージングで週1回、全光量子束密度を測定してモニタリングした。6日目に全光量子束密度がベースライン値に達した時点で、マウスを各投与群にランダムに割り付け、溶媒(HP-β-CD 5%)の週2回静脈内投与、イキサゾミブ11mg/kgの週2回静脈内投与、イキサゾミブ3mg/kgの1日1回皮下投与又はボルテゾミブ0.7mg/kgの週2回静脈内投与を開始した。腫瘍量は6、13、20及び23日目に測定した。20日目に測定した平均光量子束密度値(腫瘍量)のT/C値を算出し、抗腫瘍活性を評価した。さらに、23日目にマウスを安楽死処置した後、コンピュータ断層撮影画像を用いて矢状縫合離開面積を測定し、溶骨性病変について評価した。

③ **PCM細胞株の脛骨内移植マウスモデルにおける抗腫瘍作用**[8)]

DP54-Luc細胞を脛骨内移植したヌードマウスにイキサゾミブ13mg/kg又はボルテゾミブ0.8mg/kgを週2回静脈内投与したとき、いずれの場合も有意な抗腫瘍活性が認められた〔T/C：それぞれ0.05及び0.02、ともにp＜0.05（対応のない両側t検定）〕。

**■PCM細胞株DP54-Lucを脛骨内移植したヌードマウスにおける腫瘍量の変化**




平均値（標準誤差）、（n＝8）
IV：静脈内投与、BIW：週2回

**［試験方法］**

DP54-Luc細胞を雌ヌードマウスの脛骨の骨髄腔に接種した。腫瘍量は、定量解析が可能な生物発光イメージングで週1回、全光量子束密度を測定してモニタリングした。10日目に全光量子束密度がベースライン値に達した時点で、マウスを各投与群にランダムに割り付け、3週間にわたる溶媒（HP-β-CD 5%）、イキサゾミブ13mg/kg又はボルテゾミブ0.8mg/kgの週2回静脈内投与を開始した。29日目に測定した平均光量子束密度値（腫瘍量）のT/C値を算出し、抗腫瘍活性を評価した。

## (3) 作用発現時間・持続時間

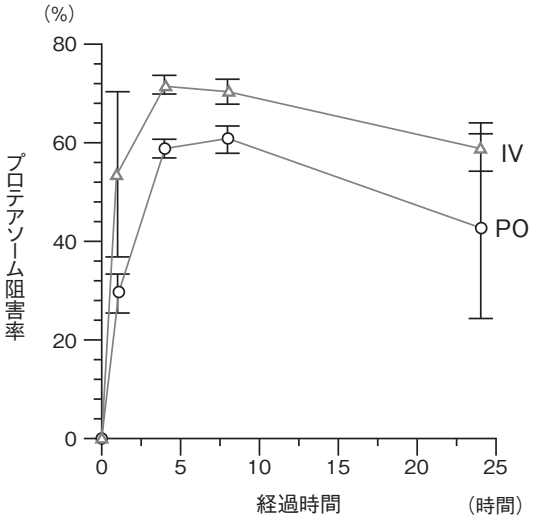
「**V.5.(2) 臨床薬理試験** 2)薬力学評価」の項参照

**（参考）［マウス］**

MM.1S腫瘍移植雌CB-17 SCIDマウスにイキサゾミブ2mg/kgを静脈内投与又は6mg/kgを経口投与したとき、20Sプロテアソームのβ5サブユニットの阻害が投与後1時間から24時間後まで観察された。

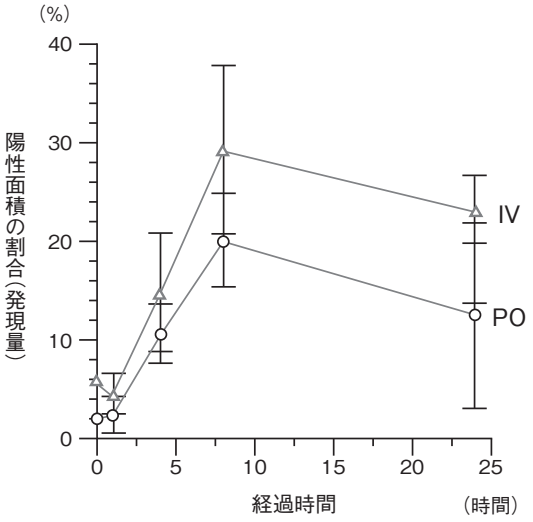
プロテアソーム阻害後に発現する小胞体ストレス応答（UPR）マーカーのATF-3及びGADD34は、投与後4時間までに上昇し、24時間にわたりベースライン（又は溶媒投与時）を上回った。また、アポトーシスマーカーである活性化カスパーゼ-3のレベルが投与後8時間までに上昇し、24時間後でも観察された。[7)]

■MM.1S腫瘍組織における20Sプロテアソーム
β5サブユニット活性の阻害率



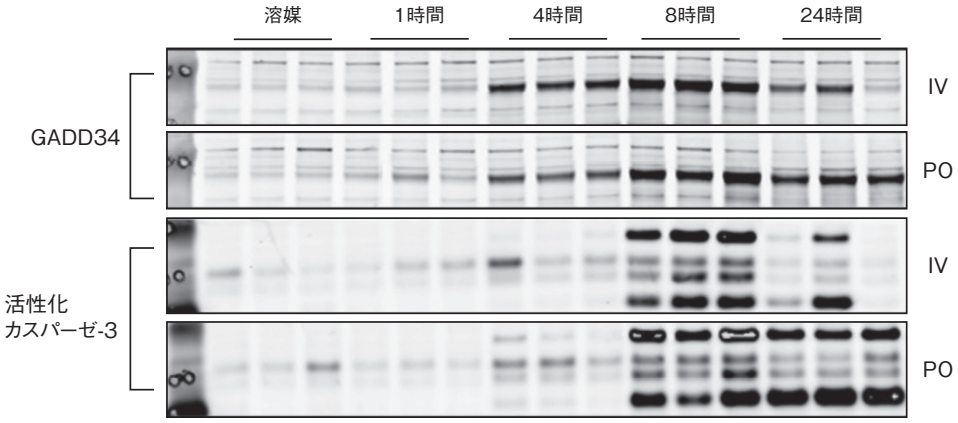

平均値(標準偏差)、(n=3)
IV:静脈内投与、PO:経口投与

■MM.1S腫瘍組織におけるATF-3の発現量
(免疫組織化学染色法)




平均値(標準偏差)、(n=3)
IV:静脈内投与、PO:経口投与

■MM.1S腫瘍組織におけるGADD34及び活性化カスパーゼ-3の発現レベル




IV:静脈内投与、PO:経口投与

**[試験方法]**

MM.1S腫瘍移植雌CB-17 SCIDマウスに、溶媒(5% HP-β-CD)を単回経口若しくは静脈内投与、イキサゾミブ2.0mg/kgを単回静脈内投与、又はイキサゾミブ6.0mg/kgを単回経口投与した。各群3匹のマウスを、溶媒投与群は4時間後に、イキサゾミブ投与群は0.25、0.5、1、4、8又は24時間後に安楽死させ腫瘍組織を採取し、20Sプロテアソームのβ5サブユニット活性アッセイ、並びにウェスタンブロット法又は免疫組織化学染色法による各種蛋白質発現解析に供した。

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

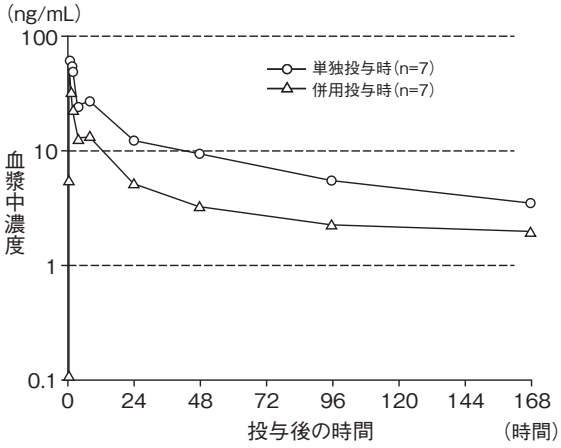
**多発性骨髄腫患者における血漿中濃度**[1)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤4mgを3週間にわたり週1回(1、8及び15日目)、空腹時(食事の1時間以上前又は2時間以上後)に単独で経口投与(7例)したとき、またはレナリドミド25mg(1～21日目)及びデキサメタゾン40mg(1、8、15及び22日目)との併用で経口投与(7例)したときの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

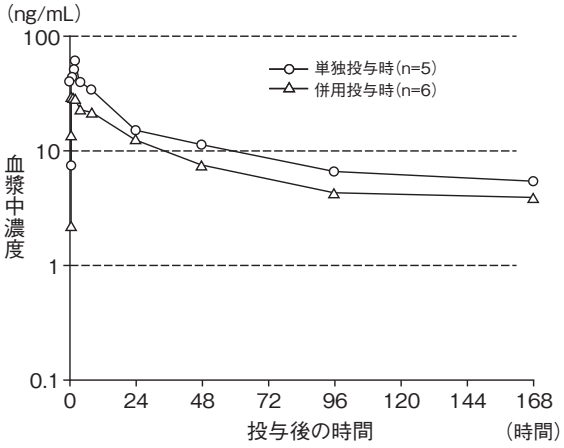
また、本剤単独投与時、レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与時の蓄積率は、それぞれ2.09及び1.78であった。

**①イキサゾミブの血漿中濃度推移(反復投与時)**

**■1日目投与後**




**■15日目投与後**




**②イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 1日目投与後 | | 15日目投与後 | |
|---|---|---|---|---|
| | 単独投与時 | 併用投与時 | 単独投与時 | 併用投与時 |
| n | 7 | 7 | 5 | 6 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.08 (0.48,7.17) | 1.45 (1.00,7.17) | 1.83 (0.25,3.25) | 1.38 (0.47,7.08) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 65.3 (61) | 32.9 (52) | 68.8 (68) | 34.5 (95) |
| $AUC_{0\text{-}168}$ (ng・hr/mL) | 1071 (79) | 564 (41) | 1588 (60) | 1086 (54) |
| $t_{1/2}$ (hr) | - | - | 137 (27) | 125 (3) |
| 蓄積率 | - | - | 2.09 (38) | 1.78 (23) |

幾何平均(変動係数 %)、$T_{max}$は中央値(最小値、最大値)、蓄積率は上記それぞれの各投与後の$AUC_{0\text{-}168}$より算出

### (3) 中毒域

該当資料なし

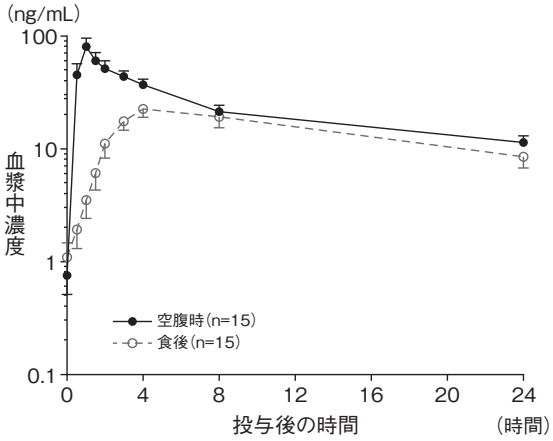
### (4) 食事・併用薬の影響[9)]

#### 1) 食事の影響［外国人データ］

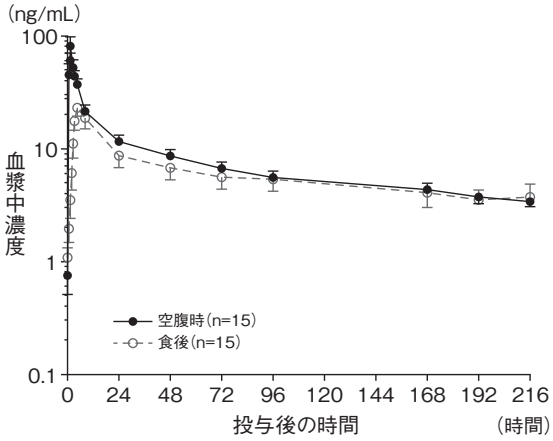
進行性固形がん又はリンパ腫の患者を対象として、1日目、15日目に本剤4mgを食後(高脂肪食摂取後1時間以内)又は空腹時に単回経口投与したとき(2期クロスオーバー法)、以下のとおりであった。食後投与では、空腹時投与時に比べて$T_{max}$は延長し、$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}216}$はそれぞれ69%、28%減少した。

**■空腹時、食後投与時のイキサゾミブの血漿中濃度推移**

(投与後24時間までの経過)




(投与後216時間までの経過)




**■空腹時、食後投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 空腹時投与 | 食後投与 |
|---|---|---|
| n | 15 | 15 |
| $T_{max}$ (hr) | 1.02 (0.48,4.0) | 4.0 (1.93,8.03) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 77.0 (57) | 22.8 (54) |
| $AUC_{0\text{-}216}$ (ng・hr/mL) | 1470 (50) | 999 (79) |

幾何平均(変動係数 (%))、Tmaxは中央値(最小値, 最大値)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。

#### 2) 併用薬の影響

**①CYP3A阻害剤との薬物間相互作用［外国人データ］**

クラリスロマイシン500mgを進行がん患者(15例)に1日2回反復投与時に、本剤2.5mgを併用投与したとき、本剤の$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}264}$に対する明確な影響は認められなかった。(本剤の$C_{max}$が4%減少、AUCが11%増加した。)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

**②CYP3A誘導剤との薬物間相互作用［外国人データ］**

リファンピシン600mgを進行がん患者(16例)に1日1回反復投与時に、本剤4mgを併用投与したとき、本剤の$C_{max}$が54%、$AUC_{0\text{-}last}$が74%減少した。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法[10)]

薬物動態解析モデルによる

### (2) 吸収速度定数[10)]

0.34/hr

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス[10)]

全身クリアランス(個体間変動%CV):1.86L/hr(44)

### (5) 分布容積[10)]

母集団PKモデルに基づく本剤定常状態での分布容積(推定値):543L

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル法を用いた。

解析には第Ⅰ相試験7試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験2試験及び第Ⅲ相試験1試験で得られたデータを用いた。

### (2) パラメータ変動要因[10)]

共変量モデル解析の結果、末梢コンパートメントの分布容積に対して体表面積が統計学的に有意な共変量であった。

注意:本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 4. 吸収

### 吸収率[外国人データ][11)]

進行性固形がん又はリンパ腫の患者(5例)に[$^{14}$C]イキサゾミブ4.1mgを液剤として単回経口投与したとき、投与された放射能の62%が尿中及び22%が糞中で回収された。尿中回収率から、経口投与された本剤は少なくとも62%が吸収されたと考えられる。

### バイオアベイラビリティ[10)]

絶対的経口バイオアベイラビリティ(個体間変動%CV):58%(73)

注意:本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5.(5) その他の組織への移行性」の項参照

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

**(外国人データ)**

再発又は難治性の軽鎖アミロイドーシス患者(14例)に、本剤4mgを週1回(1、8及び15日目)経口投与したとき、15日目投与後の$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}168}$に基づく血液－血漿分配比は2.89及び9.86であった。[10)]

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

**(参考)［ラット］**

有色ラットに[$^{14}$C]イキサゾミブクエン酸エステル(0.6mg/kg)を単回経口投与したとき、放射能は全身に広く分布し、多くの組織において組織内の放射能濃度は投与後0.5から4時間で最大値を示した。血液及び血漿中の総放射能濃度はいずれも投与後0.5時間で最大値を示した。組織内放射能濃度の最大値が血漿中放射能濃度の最大値よりも高かった組織は、膀胱、小腸、肝臓、盲腸、副腎、腎皮質、大腸、腎髄質、脾臓、胃粘膜、唾液腺、甲状腺、下垂体、骨髄、膵臓、心臓、リンパ節、食道、褐色脂肪、血液、肺、ハーダー腺、胸腺及び口腔粘膜であった。

## ■有色ラットに[$^{14}$C]イキサゾミブクエン酸エステルを単回経口投与したときの放射能の組織内濃度

| 組織 | 放射能濃度(μg/g、イキサゾミブクエン酸エステル換算値) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30分 | 1時間 | 4時間 | 12時間 | 24時間 | 72時間 | 168時間 | 336時間 | 672時間 |
| 血漿 | 0.250 | 0.182 | 0.104 | 0.037 | 0.027 | 0.008 | 0.004 | 0.002 | ＜LLOQ |
| 血液 | 0.439 | 0.387 | 0.315 | 0.123 | 0.126 | 0.086 | 0.060 | 0.013 | 0.009 |
| 大脳 | 0.013 | 0.011 | 0.010 | 0.004 | 0.004 | 0.003 | 0.007 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 小脳 | 0.019 | 0.016 | 0.010 | 0.004 | 0.005 | ＜LLOQ | 0.007 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 延髄 | 0.013 | 0.011 | 0.010 | 0.004 | 0.003 | ＜LLOQ | 0.007 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 脊髄 | 0.015 | 0.014 | 0.011 | 0.006 | 0.004 | ＜LLOQ | 0.006 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 下垂体 | 0.478 | 0.606 | 0.757 | 0.411 | 0.372 | 0.265 | 0.221 | 0.107 | 0.048 |
| 眼球(レンズ) | 0.003 | 0.003 | 0.005 | 0.003 | ＜LLOQ | 0.003 | 0.003 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 眼球(ブドウ膜) | 0.152 | 0.187 | 0.180 | 0.088 | 0.077 | 0.037 | 0.025 | 0.008 | 0.010 |
| ハーダー腺 | 0.267 | 0.299 | 0.354 | 0.211 | 0.227 | 0.156 | 0.055 | 0.019 | 0.009 |
| 唾液腺 | 0.930 | 0.761 | 0.650 | 0.374 | 0.286 | 0.163 | 0.121 | 0.040 | 0.024 |
| 甲状腺 | 0.902 | 0.681 | 0.728 | 0.342 | 0.321 | 0.168 | 0.148 | 0.041 | 0.017 |
| 胸腺 | 0.206 | 0.234 | 0.280 | 0.224 | 0.217 | 0.253 | 0.290 | 0.109 | 0.069 |
| 心臓 | 0.602 | 0.504 | 0.407 | 0.178 | 0.125 | 0.068 | 0.052 | 0.027 | 0.007 |
| 肺 | 0.433 | 0.430 | 0.381 | 0.367 | 0.192 | 0.153 | 0.073 | 0.060 | 0.022 |
| 肝臓 | 3.115 | 2.084 | 1.630 | 0.720 | 0.542 | 0.305 | 0.197 | 0.109 | 0.036 |
| 胆汁 | 11.968 | 3.541 | 1.405 | 0.349 | 0.301 | 0.074 | 0.056 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 脾臓 | 1.185 | 1.157 | 1.182 | 0.851 | 0.855 | 0.631 | 0.350 | 0.285 | 0.157 |
| 膵臓 | 0.689 | 0.678 | 0.599 | 0.306 | 0.221 | 0.099 | 0.031 | 0.016 | 0.006 |
| 副腎 | 2.019 | 2.043 | 2.678 | 1.659 | 0.738 | 0.559 | 0.262 | 0.154 | 0.083 |
| 腎皮質 | 2.397 | 1.307 | 1.164 | 0.480 | 0.442 | 0.247 | 0.072 | 0.034 | 0.017 |
| 腎髄質 | 1.577 | 1.237 | 0.961 | 0.429 | 0.406 | 0.247 | 0.089 | 0.034 | 0.019 |
| 精巣上体 | 0.097 | 0.131 | 0.148 | 0.095 | 0.089 | 0.087 | 0.075 | 0.047 | 0.055 |
| 精巣 | 0.036 | 0.045 | 0.059 | 0.040 | 0.041 | 0.049 | 0.032 | 0.028 | 0.025 |
| 精嚢 | 0.098 | 0.091 | 0.109 | 0.087 | 0.038 | 0.012 | 0.015 | 0.006 | 0.004 |
| 前立腺 | 0.151 | 0.164 | 0.113 | 0.135 | 0.118 | 0.074 | 0.062 | 0.023 | 0.013 |
| 骨格筋 | 0.155 | 0.200 | 0.187 | 0.113 | 0.080 | 0.044 | 0.013 | 0.007 | 0.003 |
| 皮膚(白色) | 0.142 | 0.147 | 0.144 | 0.077 | 0.070 | 0.070 | 0.024 | 0.014 | 0.004 |
| 皮膚(有色) | 0.152 | 0.169 | 0.156 | 0.101 | 0.078 | 0.078 | 0.030 | 0.019 | 0.008 |
| 白色脂肪 | 0.094 | 0.078 | 0.072 | 0.026 | 0.025 | 0.015 | ＜LLOQ | 0.004 | ＜LLOQ |
| 褐色脂肪 | 0.359 | 0.450 | 0.369 | 0.157 | 0.114 | 0.071 | 0.035 | 0.011 | 0.006 |
| 乳腺領域 | 0.106 | 0.115 | 0.110 | 0.088 | 0.042 | 0.055 | 0.027 | 0.021 | 0.009 |
| 骨 | 0.030 | 0.025 | 0.024 | 0.017 | 0.010 | 0.006 | ＜LLOQ | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 骨髄 | 0.470 | 0.742 | 0.703 | 0.423 | 0.364 | 0.224 | 0.081 | 0.036 | 0.016 |
| リンパ節 | 0.217 | 0.374 | 0.516 | 0.417 | 0.529 | 0.526 | 0.530 | 0.218 | 0.144 |
| 背根神経節 | 0.126 | 0.113 | 0.124 | 0.071 | 0.068 | 0.039 | 0.028 | 0.005 | ＜LLOQ |
| 坐骨神経 | 0.146 | 0.025 | − | 0.021 | 0.010 | 0.009 | 0.006 | 0.006 | 0.005 |
| 膀胱 | 0.241 | 0.359 | 4.412 | 0.292 | 0.601 | 0.031 | 0.029 | ＜LLOQ | 0.020 |
| 膀胱内容物 | 0.906 | 3.740 | 12.121 | 0.966 | 0.374 | 0.059 | 0.017 | 0.003 | ＜LLOQ |
| 口腔粘膜 | 0.172 | 0.264 | 0.220 | 0.148 | 0.099 | 0.069 | 0.039 | 0.021 | 0.007 |
| 食道 | 0.486 | 0.269 | 0.220 | 0.107 | 0.082 | 0.046 | 0.035 | 0.006 | ＜LLOQ |
| 胃粘膜 | 1.162 | 1.049 | 0.930 | 0.351 | 0.297 | 0.123 | 0.068 | 0.019 | 0.010 |
| 胃内容物 | 53.311[a)] | 29.035 | 8.431 | 2.928 | 1.536 | ＜LLOQ | 0.003 | ＜LLOQ | ＜LLOQ |
| 小腸 | 4.384 | 3.351 | 1.573 | 1.059 | 1.180 | 0.335 | 0.169 | 0.043 | 0.037 |
| 小腸内容物 | 31.608 | 57.895[a)] | 7.383 | 1.609 | 1.375 | 0.072 | 0.017 | 0.005 | ＜LLOQ |
| 盲腸 | 0.778 | 0.994 | 2.804 | 1.084 | 0.982 | 0.239 | 0.087 | 0.052 | 0.013 |
| 盲腸内容物 | 0.043 | 0.386 | 31.471 | 9.366 | 2.638 | 0.069 | 0.018 | 0.004 | ＜LLOQ |
| 大腸 | 0.493 | 0.557 | 0.541 | 1.778 | 0.506 | 0.078 | 0.123 | 0.024 | 0.009 |
| 大腸内容物 | 0.025 | 0.013 | − | 11.521 | 5.532 | 0.233 | 0.064 | 0.008 | 0.003 |

a) 定量上限値超過
＜LLOQ：定量下限値未満、−：検出せず

（承認時資料：2017年3月）

### (6) 血漿蛋白結合率[10)]

**(参考)［*in vitro*］**

外国人の進行性固形がん、リンパ腫又は多発性骨髄腫の患者75例の投与前血漿検体を用い、*in vitro*で本剤の蛋白結合率を評価した。その結果(イキサゾミブ濃度：70及び280ng/mL)、本剤の血漿蛋白結合率は約99%であった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

**［外国人データ］**[11)]

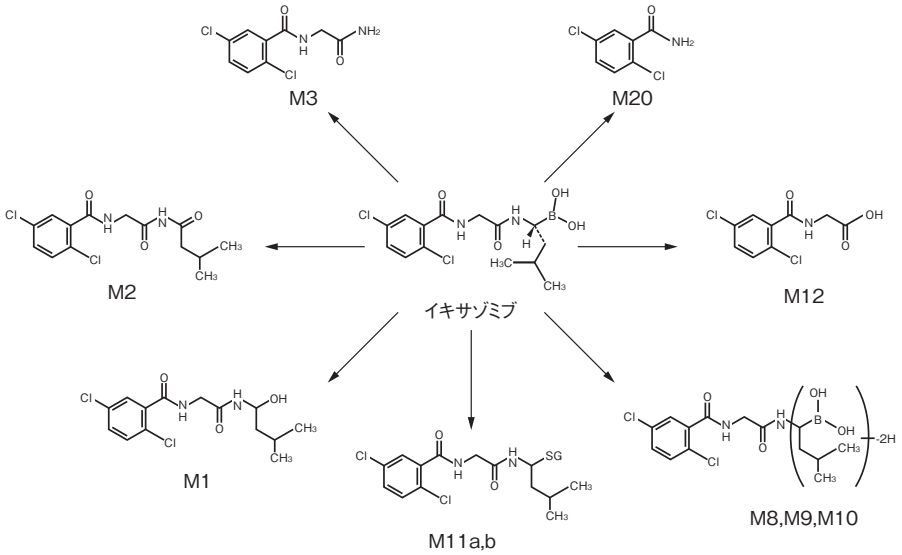
進行性固形がん又はリンパ腫の患者(5例)に[$^{14}$C]イキサゾミブ4.1mgを液剤として単回経口投与したとき、血漿中に認められた放射能の約70%を未変化体が占めていた。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

**(参考)［ラット、イヌ、*in vitro*］**

イキサゾミブクエン酸エステルを経口投与したラット及びイヌ血漿中の主成分はイキサゾミブであった。イキサゾミブの主な代謝経路は、脱ホウ素化、酸化、*N*-脱アルキル化及び脱水素反応であった。

**■イキサゾミブの推定代謝物**




M (x)=代謝物 (番号)

(承認時資料：2017年3月)

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

#### 1) 代謝酵素（*in vitro*）[12)]

臨床用量における血漿中濃度付近（0.1 ～ 0.5 μmol/L）のイキサゾミブの代謝には主にCYP以外の蛋白が関与し、特定のCYP分子種は関与しないことが示唆された。一方、ヒトCYP発現ミクロソームを用いた試験で、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（10 μmol/L）では、各CYP分子種の代謝への寄与率はCYP3A4が42.3%、1A2が26.1%、2B6が16.0%、2C8が6.0%、2D6が4.8%、2C19が4.8%、2C9が1%未満であった。

#### 2) 代謝酵素阻害（*in vitro*）

ヒト肝ミクロソームを用いた試験でイキサゾミブは、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4/5活性を時間依存的及び可逆的に阻害しなかった。

（承認時資料：2017年3月）

#### 3) 代謝酵素誘導（*in vitro*）

ヒト肝細胞を用いた試験でイキサゾミブクエン酸エステル（最大9.67 μmol/L）は、活性評価又はウェスタンブロット法による蛋白量評価においてCYP1A2、2B6及び3A4/5誘導作用を示さなかった。

（承認時資料：2017年3月）

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

**排泄部位及び経路**

**［外国人データ］**[11)]

進行性固形がん又はリンパ腫の患者（5例）に[$^{14}$C]イキサゾミブ4.1mgを液剤として単回経口投与したとき、放射能は主に尿中及び糞中に排泄された。

**排泄率**

**［外国人データ］**[11)]

進行性固形がん又はリンパ腫の患者（5例）に[$^{14}$C]イキサゾミブ4.1mgを液剤として単回経口投与したとき、投与後34日までに投与した放射能の62%が尿中に、22%が糞中に排泄された。また、投与後7日までに尿中に回収された未変化体は投与量の3.2%であった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 8. トランスポーターに関する情報

**（参考）［*in vitro*］**

ヒト肝細胞を用いた検討から、イキサゾミブはorganic anion transporting polypeptide（OATP）1B1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breast cancer resistance protein（BCRP）の輸送活性を、10 μmol/LまでOATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter（OCT）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1及びMATE2-Kの輸送活性をほとんど阻害しなかった。

（承認時資料：2017年3月）

## 9. 透析等による除去率

**［外国人データ］**[13)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫あるいは進行性固形がんを有する末期腎不全（血液透析を要する腎不全）の患者（6例）に本剤3mgを単回経口投与し、その後24～28時間の時期に血液透析を行ったところ、透析器導入前後の検体中の本剤濃度は同程度であった。したがって、本剤は血液透析によりほとんど除去されないと考えられた。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1）肝機能障害の影響［外国人データ］[14)]

進行性固形がん又は血液腫瘍の患者を対象として、本剤を肝機能正常患者（12例）に4mg、中等度肝機能障害患者（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超、3倍以下；13例）に2.3mg、及び重度肝機能障害患者（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超；18例）に1.5mgの用量で単回経口投与したとき、以下のとおりであった。

中等度及び重度の肝機能障害を有する患者において、用量補正した非結合型の$AUC_{0\text{-last}}$は肝機能正常患者と比較してそれぞれ32%及び23%高かった。

**■イキサゾミブ（非結合型）の血漿中薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 肝機能正常 | 中等度肝機能障害 | 重度肝機能障害 |
|---|---|---|---|
| n | 12 | 13 | 18 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.509（47） | 0.372（80） | 0.232（84） |
| $AUC_{0\text{-last}}$（ng・hr/mL） | 9.65（50） | 7.33（61）[a)] | 4.44（63）[b)] |

幾何平均（変動係数（%））
a）n = 10、b）n = 11
$AUC_{0\text{-last}}$：本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度−時間曲線下面積

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

### 2）腎機能障害の影響［外国人データ］[13)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び進行性固形がんの患者を対象として、腎機能正常患者（CrCLが90mL/min以上；18例）、重度腎機能障害患者〔CrCLが30mL/min未満；20例（血液透析を要する末期腎不全患者の6例を含む）〕に本剤3mgを単回経口投与したとき、以下のとおりであった。

重度腎機能障害患者（末期腎不全患者を含む）において、非結合型の$AUC_{0\text{-last}}$は腎機能正常患者と比較して38%高かった。

CrCL：クレアチニンクリアランス

**■イキサゾミブ（非結合型）の血漿中薬物動態パラメータ**

| パラメータ | 腎機能正常 | 重度腎機能障害 | 末期腎不全 |
|---|---|---|---|
| n | 18 | 14 | 6 |
| $C_{max}$（ng/mL） | 0.30（66） | 0.478（86） | 0.213（57） |
| $AUC_{0\text{-last}}$（ng・hr/mL） | 6.64（61）[a)] | 9.25（55）[b)] | 8.93（55） |

幾何平均（変動係数（%））
a）n = 15、b）n = 10

注意：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3.用法及び用量**」の項を参照すること。

## 11. その他

該当資料なし

# Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

**1. 警告**

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

＜解説＞

他の抗悪性腫瘍剤と同様に、本剤についても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、本療法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、治療開始前には、患者又はその家族に対して、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に対して本剤を投与すること。

## 2. 禁忌内容とその理由

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

＜解説＞

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤なアレルギー反応が発現する可能性があることから、禁忌とした。

投与前には十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。(「**Ⅳ.2.製剤の組成**」の項参照)

2.2 妊婦に対する本剤の使用経験はないが、非臨床試験において催奇形性が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。(「**Ⅷ.6.(4) 生殖能を有する者**」及び「**Ⅷ.6.(5) 妊婦**」の項参照)

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意**」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

**8. 重要な基本的注意**

血小板減少症があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.6、7.9、11.1.1参照]

＜解説＞

国内外の臨床試験で、血小板減少症が高頻度で認められている。定期的に血液学的検査を行うとともに、必要に応じて本剤の減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」の項参照)

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30mL/min未満)**

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

＜解説＞

海外臨床試験で、重度の腎機能障害患者又は血液透析を要する末期腎不全患者に本剤を投与したところ、本剤の曝露量が高くなったことから、これらの患者に本剤を投与する際は、慎重に観察を行うこと。(「**Ⅶ.10.特定の背景を有する患者**」の項参照)

### (3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者(総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超)**

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

＜解説＞

海外臨床試験で、中等度以上の肝機能障害患者に本剤を投与したところ、本剤の曝露量が高くなったことから、これらの患者に本剤を投与する際は、慎重に観察を行うこと。(「**Ⅶ.10.特定の背景を有する患者**」の項参照)

### (4) 生殖能を有する者

**9.4 生殖能を有する者**

**9.4.1** 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

**9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量を下回る用量で精巣毒性が認められた。

＜解説＞

動物試験(妊娠ウサギ)において、1.0mg/kgの投与量で胎児の尾椎異常及び短尾が認められた。また、動物試験(ラット)において、0.4mg/kg及び0.8mg/kgの投与量で、精巣毒性が認められた。

本剤のヒトの卵子及び精子への影響については不明であるが、影響を及ぼす可能性が否定できないことから、患者に対して適切な避妊の指導をすること。

### (5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、AUC比較で臨床曝露量の1.8倍に相当する用量で催奇形性(胎児の尾椎異常及び短尾)が認められた。[2.2、9.4.1参照]

＜解説＞

妊婦に対する本剤の使用経験はないが、非臨床試験で催奇形性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

### (6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

＜解説＞

授乳婦に対する本剤の使用経験はないが、授乳におけるリスクが考えられる。

### (7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

本剤は小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していない。

### (8) 高齢者

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

＜解説＞

臨床試験において、高齢者で本剤投与後のリスクが増加することを示唆する結果は得られていないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が認められるので、患者の状態を観察しながら投与すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| CYP3A 誘導剤<br>リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等<br>セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等<br>[16.7.1参照] | 本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 | リファンピシンの薬物代謝酵素(CYP3A 等)に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 |

＜解説＞

強力なCYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用した海外臨床試験での結果から、本剤をCYP3A 誘導剤と併用すると本剤の曝露量が大きく減少する可能性が示唆されているので、併用を避けることが推奨される。CYP3A 誘導作用を持たない薬剤への代替を考慮すること。(「**Ⅶ.1.(4) 食事・併用薬の影響**」の項参照)

## 8. 副作用

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 血小板減少症**(13.6%)

[7.6、7.9、8.参照]

**11.1.2 重度の下痢**(2.7%)

**11.1.3 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)** (頻度不明)

**11.1.4 末梢神経障害**

末梢性感覚ニューロパチー (11.1%)、末梢性ニューロパチー (5.3%)、多発ニューロパチー (2.0%)、末梢性感覚運動ニューロパチー (1%未満)等があらわれることがある。[7.6、7.9参照]

**11.1.5 可逆性後白質脳症症候群**(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等)があらわれることがある。

**11.1.6 感染症**(21.2%)

帯状疱疹(4.1%)、肺炎(3.0%)等があらわれることがある。

<解説>

**11.1.1** 血小板減少症が高頻度に認められた。C16010試験(本剤群:n=361)では、血小板減少症は101例(28%)に認められ、このうちGrade 3は39例(11%)、Grade 4は22例(6%)であった。

また、C16019試験(本剤群:n=394例)では、血小板減少症は36例(9%)に認められ、このうちGrade 3は11例(3%)であった。Grade 4は認められなかった。

C16021試験(本剤群:n=426例)では、血小板減少症は10例(2%)に認められ、このうちGrade 3は4例(1%未満)であった。Grade 4は認められなかった。

定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

**11.1.2** 重度の下痢があらわれることがある。C16010試験では、下痢110例(30%)が認められ、そのうちGrade 3以上は18例(5%)であった。

また、C16019試験(本剤群:n=394例)では、下痢は86例(22%)に認められ、このうちGrade 3は7例(2%)であった。Grade 4は認められなかった。

C16021試験(本剤群:n=426例)では、下痢は76例(18%)に認められ、このうちGrade 3は7例(2%)であった。Grade 4は認められなかった。

患者の状態を十分に観察し、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

**11.1.3** C16010試験、国内第I相試験(TB-MC010034試験)、C16019試験及びC16021試験ではStevens-Johnson症候群は認められなかったが、以下に示すとおり、本剤の海外臨床試験でStevens-Johnson症候群が2例報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

C16004試験〔本剤3.95mg/$m^2$ (固定用量では7.2mg相当)を週1回単独投与〕で、多形水疱性紅斑(Stevens-Johnson症候群)が認められた。本事象は試験治療との関連性が否定できないと判定され、短期間のステロイド全身投与及び他の支持療法の施行後に完全に回復したが、病勢が急速に進行したため、試験治療を中止した。

C16008試験(本剤3.7mgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用)の患者で、Stevens-

Johnson症候群が認められた。この患者は、1サイクルの試験治療を完了した後、Stevens-Johnson症候群のため試験治療を中止したが、その後回復した。治験担当医師により、本事象とレナリドミドとの関連性は否定できないと判断され、本事象と本剤及びデキサメタゾンとの関連性は否定できると判断された。

**11.1.4** 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー等があらわれることがある。C16010試験では、末梢性感覚ニューロパチーは56例(16%)、末梢性ニューロパチーは27例(7%)、末梢性感覚運動ニューロパチーは1例(1%未満)に認められ、そのうちGrade 3以上は各6例(2%)、1例(1%未満)、1例(1%未満)であった。

また、C16019試験(本剤群:n=394例)では、末梢性ニューロパチーは29例(7%)、末梢性感覚ニューロパチーは25例(6%)に認められ、このうちGrade 3以上は末梢性感覚ニューロパチー1例(1%未満)であった。

C16021試験(本剤群:n=426例)では、末梢性感覚ニューロパチーは50例(12%)、末梢性ニューロパチーは7例(2%)、末梢性感覚運動ニューロパチーは3例(1%未満)、末梢性運動ニューロパチーは1例(1%未満)に認められ、このうちGrade 3は末梢性感覚ニューロパチー6例(1%)及び末梢性ニューロパチー1例(1%未満)であった。Grade 4は認められなかった。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

**11.1.5** 可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等)があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

C16010試験、国内第I相試験(TB-MC010034試験)、C16019試験及びC16021試験では、可逆性後白質脳症症候群は認められなかったが、薬物相互作用を検討した海外第I相試験(C16009試験)で可逆性後白質脳症症候群が1例認められ、本剤との関連が否定できないと判断された。

**11.1.6** 感染症(帯状疱疹、肺炎等)が高頻度に認められた。C16010試験(本剤群:n=361)では、感染症は119例(33%)に認められ、このうちGrade 3以上は35例(10%)であった。

また、C16019試験(本剤群:n=394)では、感染症は86例(22%)に認められ、このうちGrade 3以上は16例(4%)であった。本剤群では、肺炎による死亡例も報告されている。

C16021試験(本剤群:n=426例)では、感染症は45例(11%)に認められ、このうちGrade 3以上は10例(2%)であった。本剤群では、敗血症による死亡例も報告されている。

定期的に血液検査を実施し、好中球数の減少が認められる場合は休薬するなど、適切な処置を行うこと。

注意:本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「多発性骨髄腫における維持療法」である。
また、本剤の承認された用法及び用量は「**V.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

### (2) その他の副作用

**11.2 その他の副作用**

| | 10%以上 | 5～10%未満 | 5%未満 |
|---|---|---|---|
| 血液／リンパ系 | 好中球減少症 | 貧血 | 白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症 |
| 神経系 | | | 浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、頭痛、振戦、感覚鈍麻、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛 |
| 眼 | | | 白内障、霧視、眼乾燥、結膜炎、眼刺激 |
| 血管 | | | 高血圧、深部静脈血栓症、潮紅、低血圧 |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、口腔咽頭痛 |
| 消化器 | 悪心(24.1%)、下痢(23.0%)、嘔吐 | 便秘 | 上腹部痛、腹痛、消化不良、口内炎、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、胃炎、腹部不快感、放屁、口腔内潰瘍形成 |
| 肝臓 | | | ALT増加、AL-P増加、γ-GTP増加 |
| 皮膚 | 発疹 | | そう痒症、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、薬疹、そう痒性皮疹、多汗症、紅斑性皮疹、剥脱性皮膚炎、全身性そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)、脱毛症 |
| その他 | 疲労 | 不眠症、無力症、末梢性浮腫、発熱 | 食欲減退、筋痙縮、関節痛、筋力低下、倦怠感、筋肉痛、体重増加、高血糖、体重減少、四肢痛、激越、気分変化、低カリウム血症、末梢腫脹、顔面浮腫、背部痛、易刺激性、インフルエンザ様疾患、挫傷、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、不安、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい、疼痛、関節腫脹 |

＜解説＞

C16010試験、C16019試験及びC16021試験の本剤群で認められた1%以上の副作用*及びCompany Core Data Sheet（CCDS)に記載されている副作用**について頻度別***に記載した。

* 本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象

** 急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)がC16010試験で0.8%(3例)報告された。

*** 発疹についてはMedDRA高位語「発疹および皮疹NEC」を集計した頻度、それ以外はMedDRA基本語での頻度に基づき記載した。

## ■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

### ■副作用の発現状況

### 国際共同第Ⅲ相臨床試験（C16010試験）＜併用投与時＞

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

* 本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群
** プラセボ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群

### ■副作用の種類別発現頻度

### 国際共同第Ⅲ相臨床試験（C16010試験）においてIRd群で1例以上認められた副作用＜併用投与時＞

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade 3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| **胃腸障害** | 207（57） | 150（42） | 25（7） | 5（1） |
| 下痢 | 110（30） | 75（21） | 18（5） | 5（1） |
| 便秘 | 71（20） | 58（16） | 1（<1） | 1（<1） |
| 悪心 | 69（19） | 32（9） | 5（1） | 0 |
| 嘔吐 | 59（16） | 15（4） | 4（1） | 1（<1） |
| 消化不良 | 18（5） | 20（6） | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 16（4） | 8（2） | 1（<1） | 0 |
| 腹痛 | 14（4） | 8（2） | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 9（2） | 10（3） | 1（<1） | 0 |
| 口内炎 | 8（2） | 3（<1） | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 8（2） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 胃炎 | 8（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 7（2） | 3（<1） | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 6（2） | 20（6） | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 4（1） | 4（1） | 1（<1） | 0 |
| 鼓腸 | 4（1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 痔核 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 2（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 嚥下障害 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 舌痛 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 肛門出血 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| おくび | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 消化管運動障害 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇乾燥 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 麻痺性イレウス | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 歯肉出血 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇潰瘍 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 胆汁酸吸収不良 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 閉塞性大腿ヘルニア | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 食道アカラシア | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 口腔知覚不全 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade 3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 舌水疱形成 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 舌苔 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **神経系障害** | 163（45） | 145（40） | 19（5） | 18（5） |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 56（16） | 45（13） | 6（2） | 3（<1） |
| 味覚異常 | 27（7） | 23（6） | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 27（7） | 22（6） | 1（<1） | 1（<1） |
| 浮動性めまい | 23（6） | 18（5） | 2（<1） | 1（<1） |
| 錯感覚 | 20（6） | 11（3） | 1（<1） | 0 |
| 多発ニューロパチー | 17（5） | 9（3） | 1（<1） | 3（<1） |
| 頭痛 | 12（3） | 9（3） | 1（<1） | 1（<1） |
| 振戦 | 11（3） | 24（7） | 0 | 2（<1） |
| 傾眠 | 8（2） | 4（1） | 1（<1） | 0 |
| 注意力障害 | 6（2） | 6（2） | 1（<1） | 0 |
| 嗜眠 | 6（2） | 5（1） | 0 | 0 |
| 神経痛 | 4（1） | 3（<1） | 1（<1） | 0 |
| 味覚減退 | 4（1） | 0 | 0 | 0 |
| 失神 | 3（<1） | 4（1） | 3（<1） | 4（1） |
| 感覚鈍麻 | 3（<1） | 4（1） | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 3（<1） | 4（1） | 0 | 0 |
| 味覚消失 | 3（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 2（<1） | 3（<1） | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 2（<1） | 3（<1） | 0 | 0 |
| 健忘 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 精神運動亢進 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| ヘルペス後神経痛 | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 睡眠の質低下 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1（<1） | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） |
| 運動失調 | 1（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 反射減弱 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 感覚障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 脳梗塞 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用 | すべての副作用 例数(%) | | Grade 3以上 例数(%) | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 昏睡 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 蟻走感 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張性障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 神経炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 老年認知症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 視野欠損 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 159 (44) | 145 (40) | 21 (6) | 15 (4) |
| 疲労 | 75 (21) | 67 (19) | 9 (2) | 6 (2) |
| 末梢性浮腫 | 47 (13) | 35 (10) | 5 (1) | 4 (1) |
| 無力症 | 33 (9) | 30 (8) | 5 (1) | 2 (<1) |
| 発熱 | 15 (4) | 18 (5) | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 倦怠感 | 10 (3) | 7 (2) | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 8 (2) | 7 (2) | 0 | 1 (<1) |
| 顔面浮腫 | 6 (2) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 口渇 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 高熱 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 悪寒 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 熱感 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 薬物耐性低下 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 低体温 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位浮腫 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 乾燥症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **血液およびリンパ系障害** | 155 (43) | 131 (36) | 106 (29) | 88 (25) |
| 好中球減少症 | 93 (26) | 83 (23) | 69 (19) | 66 (18) |
| 血小板減少症 | 77 (21) | 32 (9) | 50 (14) | 17 (5) |
| 貧血 | 60 (17) | 57 (16) | 19 (5) | 21 (6) |
| 白血球減少症 | 18 (5) | 16 (4) | 11 (3) | 6 (2) |
| 汎血球減少症 | 5 (1) | 4 (1) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| リンパ球減少症 | 5 (1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (<1) | 5 (1) | 2 (<1) | 5 (1) |
| 好酸球増加症 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性疾患の貧血 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 顆粒球減少症 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| **皮膚および皮下組織障害** | 127 (35) | 93 (26) | 20 (6) | 5 (1) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 28 (8) | 13 (4) | 7 (2) | 2 (<1) |
| そう痒症 | 21 (6) | 19 (5) | 1 (<1) | 0 |
| 斑状皮疹 | 13 (4) | 15 (4) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| 発疹 | 10 (3) | 5 (1) | 1 (<1) | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 9 (2) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数(%) | | Grade 3以上 例数(%) | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 紅斑性皮疹 | 8 (2) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 紅斑 | 7 (2) | 7 (2) | 0 | 0 |
| 全身性皮疹 | 5 (1) | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 4 (1) | 10 (3) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 4 (1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 4 (1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 薬疹 | 4 (1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 剥脱性皮膚炎 | 4 (1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 (<1) | 6 (2) | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 急性熱性好中球性皮膚症 | 3 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 脱毛症 | 2 (<1) | 6 (2) | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 皮膚病変 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 皮膚萎縮 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 多形紅斑 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚血管炎 | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 寝汗 | 1 (<1) | 5 (1) | 0 | 0 |
| 紅色症 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 毛髪成長異常 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 男性型多毛症 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 日光性角化症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 水疱 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 乾癬 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 酒さ | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 皮膚疼痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪肥大症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 爪甲脱落症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 血管周囲細胞浸潤性皮膚炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 痒疹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 麻疹様発疹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性皮疹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **感染症および寄生虫症** | 119 (33) | 94 (26) | 35 (10) | 42 (12) |
| 肺炎 | 22 (6) | 26 (7) | 16 (4) | 22 (6) |
| 気管支炎 | 15 (4) | 13 (4) | 0 | 4 (1) |
| 上気道感染 | 14 (4) | 15 (4) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 12 (3) | 4 (1) | 1 (<1) | 2 (<1) |

(次頁に続く)

| 副作用 | すべての副作用 例数(%) | | Grade 3以上 例数(%) | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 気道感染 | 10 (3) | 6 (2) | 3 (<1) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 8 (2) | 8 (2) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 8 (2) | 5 (1) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 7 (2) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 6 (2) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 気管支肺炎 | 4 (1) | 7 (2) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 咽頭炎 | 4 (1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 口腔真菌感染 | 4 (1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 感染 | 4 (1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 下気道感染 | 3 (<1) | 4 (1) | 0 | 1 (<1) |
| 副鼻腔炎 | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 細菌性気管支炎 | 3 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 2 (<1) | 5 (1) | 0 | 1 (<1) |
| 蜂巣炎 | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 敗血症性ショック | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 皮膚感染 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 気管炎 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 陰部ヘルペス | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 肺感染 | 1 (<1) | 4 (1) | 0 | 1 (<1) |
| 胃腸炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| ＲＳウイルス感染 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 感染性小腸結腸炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 中耳炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| カンジダ症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 耳下腺炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 気管気管支炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 歯髄炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| カンジダ性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| ヘルペス眼感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性下気道感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| モラクセラ菌性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数(%) | | Grade 3以上 例数(%) | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 肺結核 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 鼻気管炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| レンサ球菌感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 水痘 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **精神障害** | 86 (24) | 96 (27) | 15 (4) | 16 (4) |
| 不眠症 | 54 (15) | 75 (21) | 6 (2) | 10 (3) |
| 気分変化 | 10 (3) | 15 (4) | 4 (1) | 1 (<1) |
| 激越 | 9 (2) | 8 (2) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| 錯乱状態 | 7 (2) | 6 (2) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| うつ病 | 6 (2) | 7 (2) | 0 | 2 (<1) |
| 不安 | 5 (1) | 5 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気分動揺 | 4 (1) | 4 (1) | 1 (<1) | 0 |
| 躁病 | 3 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 攻撃性 | 3 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 神経過敏 | 2 (<1) | 5 (1) | 0 | 1 (<1) |
| 抑うつ気分 | 2 (<1) | 3 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| リビドー減退 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 1 (<1) | 3 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 睡眠障害 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 多幸気分 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 感情障害 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 精神病性障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ディスフェミア | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 譫妄 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 怒り | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 79 (22) | 96 (27) | 9 (2) | 8 (2) |
| 筋痙縮 | 42 (12) | 68 (19) | 0 | 2 (<1) |
| 筋力低下 | 14 (4) | 17 (5) | 7 (2) | 3 (<1) |
| 四肢痛 | 6 (2) | 4 (1) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 6 (2) | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 背部痛 | 5 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 関節痛 | 3 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (<1) | 5 (1) | 0 | 0 |
| ミオパチー | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 筋拘縮 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 腱炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 骨壊死 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 重感 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 指炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢拘縮 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋硬化症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **臨床検査** | 79 (22) | 61 (17) | 33 (9) | 29 (8) |
| 血小板数減少 | 27 (7) | 14 (4) | 12 (3) | 6 (2) |
| 好中球数減少 | 20 (6) | 22 (6) | 11 (3) | 17 (5) |
| 白血球数減少 | 9 (2) | 10 (3) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| 体重減少 | 9 (2) | 5 (1) | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 体重増加 | 8 (2) | 5 (1) | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 6 (2) | 9 (3) | 5 (1) | 6 (2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (2) | 6 (2) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 5 (1) | 1 (<1) | 0 | 0 |

(次頁に続く)

| 副作用 | すべての副作用 例数(%) | | Grade 3以上 例数(%) | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 血中クレアチニン増加 | 4 (1) | 4 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (<1) | 4 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (<1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 心電図T波逆転 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球数減少 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 単球数減少 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 振動検査異常 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **代謝および栄養障害** | 56 (16) | 63 (18) | 16 (4) | 21 (6) |
| 食欲減退 | 23 (6) | 15 (4) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 高血糖 | 13 (4) | 17 (5) | 4 (1) | 7 (2) |
| 低カリウム血症 | 10 (3) | 11 (3) | 6 (2) | 3 (<1) |
| 低カルシウム血症 | 4 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 低リン酸血症 | 3 (<1) | 4 (1) | 0 | 0 |
| 糖尿病 | 2 (<1) | 12 (3) | 1 (<1) | 7 (2) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 低マグネシウム血症 | 1 (<1) | 4 (1) | 0 | 1 (<1) |
| 痛風 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 体液貯留 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲亢進 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **眼障害** | 50 (14) | 38 (11) | 9 (2) | 9 (3) |
| 白内障 | 17 (5) | 20 (6) | 8 (2) | 9 (3) |
| 霧視 | 13 (4) | 7 (2) | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 8 (2) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 4 (1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 視力低下 | 2 (<1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 視力障害 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 網膜静脈閉塞 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 緑内障 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 眼精疲労 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼のアレルギー | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 網膜出血 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 霰粒腫 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼部腫脹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 近視 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数(%) | | Grade 3以上 例数(%) | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| 弱視 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| グレア | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 網膜血管瘤 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 網膜静脈血栓症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 潰瘍性角膜炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | 47 (13) | 53 (15) | 14 (4) | 12 (3) |
| 呼吸困難 | 10 (3) | 10 (3) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| しゃっくり | 10 (3) | 5 (1) | 1 (<1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 6 (2) | 9 (3) | 6 (2) | 9 (3) |
| 鼻出血 | 5 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 咳嗽 | 4 (1) | 9 (3) | 0 | 0 |
| 発声障害 | 2 (<1) | 10 (3) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 2 (<1) | 4 (1) | 1 (<1) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肺高血圧症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 鼻漏 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 喀血 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 間質性肺疾患 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 器質化肺炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肺微小塞栓 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| **血管障害** | 38 (11) | 40 (11) | 10 (3) | 4 (1) |
| 深部静脈血栓症 | 11 (3) | 16 (4) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 高血圧 | 7 (2) | 6 (2) | 4 (1) | 0 |
| 潮紅 | 5 (1) | 8 (2) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 4 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 |
| 血栓性静脈炎 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 表在性静脈炎 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 静脈血栓症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 静脈炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 末梢血管障害 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 毛細血管脆弱 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 末梢冷感 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 静脈不全 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 腹腔内血腫 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈血栓症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **心臓障害** | 21 (6) | 25 (7) | 8 (2) | 10 (3) |
| 動悸 | 4 (1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 心房細動 | 3 (<1) | 9 (3) | 0 | 2 (<1) |
| 心不全 | 2 (<1) | 5 (1) | 2 (<1) | 5 (1) |
| 頻脈 | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 洞性頻脈 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 上室性頻脈 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 狭心症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 急性心不全 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 左室機能不全 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 三束ブロック | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade 3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| **腎および尿路障害** | 11（3） | 16（4） | 5（1） | 7（2） |
| 腎不全 | 4（1） | 3（<1） | 2（<1） | 1（<1） |
| 急性腎不全 | 2（<1） | 4（1） | 2（<1） | 3（<1） |
| 尿失禁 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 慢性腎不全 | 1（<1） | 4（1） | 0 | 2（<1） |
| 頻尿 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 尿閉 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **傷害、中毒および処置合併症** | 11（3） | 8（2） | 0 | 2（<1） |
| 挫傷 | 8（2） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 過量投与 | 1（<1） | 3（<1） | 0 | 0 |
| 転倒 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 裂傷 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **耳および迷路障害** | 10（3） | 9（3） | 3（<1） | 0 |
| 回転性めまい | 4（1） | 4（1） | 1（<1） | 0 |
| 耳鳴 | 4（1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 聴覚障害 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 両耳難聴 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **内分泌障害** | 9（2） | 15（4） | 0 | 0 |
| クッシング様 | 6（2） | 10（3） | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade 3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | IRd群 | Rd群 | IRd群 | Rd群 |
| **良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）** | 9（2） | 7（2） | 5（1） | 3（<1） |
| 皮膚有棘細胞癌 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 癌疼痛 | 2（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 結腸腺癌 | 2（<1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| 基底細胞癌 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 腺癌 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 皮膚良性新生物 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血管腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 第２原発性悪性疾患 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **肝胆道系障害** | 3（<1） | 2（<1） | 2（<1） | 1（<1） |
| 高ビリルビン血症 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 1（<1） |
| 薬物性肝障害 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 胆汁うっ滞 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **生殖系および乳房障害** | 2（<1） | 3（<1） | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 陰部そう痒症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.16.0）の用語（System Organ Class:器官別大分類、Preferred Term:基本語）で表示。

（承認時資料：2017年3月）

■副作用の発現状況（safety population）

国際共同第Ⅲ相臨床試験（C16019 試験）＜単独投与時＞

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

■副作用の種類別発現頻度（safety population）

国際共同第Ⅲ相試験（C16019 試験）において本剤群で1 例以上認められた副作用＜単独投与時＞

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| **胃腸障害** | 195（49） | 50（19） | 15（4） | 0 |
| 悪心 | 124（31） | 24（9） | 1（<1） | 0 |
| 下痢 | 86（22） | 23（9） | 7（2） | 0 |
| 嘔吐 | 86（22） | 5（2） | 6（2） | 0 |
| 便秘 | 20（5） | 4（2） | 0 | 0 |
| 腹痛 | 8（2） | 3（1） | 1（<1） | 0 |
| 上腹部痛 | 7（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 口内炎 | 7（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 5（1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 消化不良 | 3（<1） | 4（2） | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 3（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 虚血性大腸炎 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 腹部不快感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 舌苔 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 異常便 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 胃障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 排便回数増加 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 地図状舌 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 119（30） | 29（11） | 4（1） | 2（<1） |
| 疲労 | 45（11） | 18（7） | 3（<1） | 1（<1） |
| 発熱 | 36（9） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 無力症 | 18（5） | 6（2） | 0 | 1（<1） |
| 末梢性浮腫 | 9（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 6（2） | 3（1） | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 6（2） | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 5（1） | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 4（1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 顔面浮腫 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 不快感 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 悪寒 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 全身性浮腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 早期満腹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 酩酊感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 温度変化不耐症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **神経系障害** | 102（26） | 61（24） | 2（<1） | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 29（7） | 14（5） | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 25（6） | 16（6） | 1（<1） | 0 |
| 浮動性めまい | 14（4） | 6（2） | 0 | 0 |
| 頭痛 | 14（4） | 5（2） | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 12（3） | 5（2） | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 7（2） | 6（2） | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 6（2） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| ヘルペス後神経痛 | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 神経痛 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 味覚消失 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1（<1） | 6（2） | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 傾眠 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 感覚統合機能障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 失語症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 末梢神経麻痺 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **皮膚および皮下組織障害** | 94（24） | 49（19） | 7（2） | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 19（5） | 8（3） | 2（<1） | 0 |
| そう痒症 | 18（5） | 7（3） | 0 | 0 |
| 斑状皮疹 | 14（4） | 5（2） | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 10（3） | 3（1） | 0 | 0 |
| 紅斑 | 7（2） | 3（1） | 0 | 0 |
| 薬疹 | 7（2） | 3（1） | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 6（2） | 4（2） | 1（<1） | 0 |
| そう痒性皮疹 | 6（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 発疹 | 4（1） | 5（2） | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 4（1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 多汗症 | 4（1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 3（<1） | 2（<1） | 2（<1） | 0 |
| 全身性皮疹 | 3（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 皮膚乾燥 | 2（<1） | 5（2） | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 2（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 水疱 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 蝶形皮疹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 貨幣状湿疹 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 好中球性皮膚症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 睫毛眉毛脱落症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬様皮膚炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚血管炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **感染症および寄生虫症** | 86（22） | 36（14） | 16（4） | 5（2） |
| 帯状疱疹 | 29（7） | 8（3） | 3（<1） | 1（<1） |
| 上気道感染 | 12（3） | 7（3） | 1（<1） | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 12（3） | 6（2） | 0 | 0 |
| 肺炎 | 6（2） | 4（2） | 6（2） | 2（<1） |
| 鼻炎 | 6（2） | 3（1） | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 5（1） | 4（2） | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 5（1） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 単純ヘルペス | 5（1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 5（1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 3（<1） | 4（2） | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 3（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| ウイルス感染 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 気道感染 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 水痘 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 1（<1） |
| 麦粒腫 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| パラインフルエンザウイルス感染 | 1（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 播種性帯状疱疹 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 眼帯状疱疹 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| ウイルス性耳感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 耳管炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性性器感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎球菌性敗血症 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| **血液およびリンパ系障害** | 58（15） | 13（5） | 22（6） | 3（1） |
| 血小板減少症 | 36（9） | 2（<1） | 11（3） | 0 |
| 好中球減少症 | 19（5） | 7（3） | 13（3） | 2（<1） |
| 貧血 | 10（3） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 8（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 出血性素因 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 好中球増加症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 54（14） | 22（8） | 4（1） | 0 |
| 関節痛 | 19（5） | 1（<1） | 2（<1） | 0 |
| 筋痙縮 | 10（3） | 4（2） | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 9（2） | 7（3） | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 4（1） | 7（3） | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 4（1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 背部痛 | 4（1） | 0 | 0 | 0 |
| 骨痛 | 3（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 3（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 関節炎 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 狭窄性腱鞘炎 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 顎痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 腱炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 腱鞘炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 骨外性骨化 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **臨床検査** | 37（9） | 9（3） | 9（2） | 3（1） |
| 血小板数減少 | 11（3） | 1（<1） | 2（<1） | 0 |
| 好中球数減少 | 7（2） | 5（2） | 3（<1） | 3（1） |
| 体重増加 | 7（2） | 0 | 1（<1） | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4（1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4（1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| 体重減少 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 白血球数減少 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 体温上昇 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査値上昇 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 糸球体濾過率減少 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| C－反応性蛋白増加 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 尿量減少 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | 28（7） | 12（5） | 1（<1） | 0 |
| 咳嗽 | 12（3） | 6（2） | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 6（2） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 5（1） | 3（1） | 0 | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 湿性咳嗽 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 鼻痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| くしゃみ | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 器質化肺炎 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 胸膜炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **代謝および栄養障害** | 20（5） | 7（3） | 1（<1） | 0 |
| 食欲減退 | 15（4） | 4（2） | 1（<1） | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 過小食 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 脱水 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **精神障害** | 15（4） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 不眠症 | 9（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 激越 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 不安 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **血管障害** | 14（4） | 2（<1） | 2（<1） | 1（<1） |
| 高血圧 | 5（1） | 2（<1） | 2（<1） | 1（<1） |
| 潮紅 | 4（1） | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 循環虚脱 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血管脆弱化 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 末梢冷感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **眼障害** | 7（2） | 3（1） | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 眼刺激 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 霧視 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **耳および迷路障害** | 5（1） | 0 | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 難聴 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 前庭障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **肝胆道系障害** | 4（1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| 肝機能異常 | 2（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肝炎 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **腎および尿路障害** | 4（1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 膀胱痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 慢性腎臓病 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| **心臓障害** | 3（<1） | 3（1） | 0 | 1（<1） |
| 動悸 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 心房細動 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 1（<1） |
| **免疫系障害** | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 薬物過敏症 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **傷害、中毒および処置合併症** | 3（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| くも膜下出血 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 医原性損傷 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 輸血反応 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **生殖系および乳房障害** | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 亀頭包皮炎 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

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

（効能追加承認時資料：2020年3月）

■副作用の発現状況（safety population）

国際共同第Ⅲ相臨床試験（C16021 試験）＜単独投与時＞

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

■副作用の種類別発現頻度（safety population）

国際共同第Ⅲ相臨床試験（C16021 試験）において本剤群で1例以上認められた副作用＜単独投与時＞

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| **胃腸障害** | 171（40） | 35（13） | 13（3） | 2（<1） |
| 悪心 | 92（22） | 12（4） | 2（<1） | 0 |
| 嘔吐 | 82（19） | 4（1） | 7（2） | 0 |
| 下痢 | 76（18） | 13（5） | 7（2） | 2（<1） |
| 便秘 | 14（3） | 7（3） | 0 | 0 |
| 消化不良 | 13（3） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 腹痛 | 8（2） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 上腹部痛 | 6（1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 4（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇乾燥 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| おくび | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 消化管運動障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内過角化 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇紅斑 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 舌不快感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **神経系障害** | 98（23） | 41（15） | 9（2） | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 50（12） | 17（6） | 6（1） | 0 |
| 浮動性めまい | 10（2） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 頭痛 | 9（2） | 3（1） | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 7（2） | 5（2） | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 7（2） | 4（1） | 1（<1） | 0 |
| 感覚鈍麻 | 6（1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 5（1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 3（<1） | 4（1） | 0 | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 味覚障害 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 傾眠 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 失神 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 感覚障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 精神的機能障害 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 部分発作 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **皮膚および 皮下組織障害** | 90（21） | 11（4） | 13（3） | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 28（7） | 1（<1） | 5（1） | 0 |
| 斑状皮疹 | 17（4） | 1（<1） | 2（<1） | 0 |
| そう痒症 | 11（3） | 2（<1） | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 8（2） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 紅斑 | 8（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 4（<1） | 1（<1） | 2（<1） | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 4（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 3（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 血管浮腫 | 2（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 皮膚炎 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 全身紅斑 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 蕁麻疹 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 全身性皮疹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 斑 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹様血管炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 爪線状隆起 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 結節性紅斑 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 73（17） | 24（9） | 8（2） | 2（<1） |
| 疲労 | 28（7） | 11（4） | 6（1） | 1（<1） |
| 発熱 | 16（4） | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） |
| 無力症 | 13（3） | 7（3） | 1（<1） | 0 |
| 末梢性浮腫 | 9（2） | 5（2） | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 6（1） | 0 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 倦怠感 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 1（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 悪寒 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 異常感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 冷感 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **感染症および寄生虫症** | 45（11） | 15（5） | 10（2） | 1（<1） |
| 上気道感染 | 8（2） | 4（1） | 0 | 1（<1） |
| 帯状疱疹 | 7（2） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 肺炎 | 4（<1） | 0 | 4（<1） | 0 |
| 気管支炎 | 3（<1） | 3（1） | 1（<1） | 0 |
| 下気道感染 | 3（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 上咽頭炎 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 水痘 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 細気管支炎 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 敗血症 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 咽頭炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭扁桃炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肺感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 気管気管支炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肛門直腸感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚カンジダ | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 45（11） | 11（4） | 3（<1） | 1（<1） |
| 関節痛 | 12（3） | 3（1） | 1（<1） | 1（<1） |
| 筋肉痛 | 9（2） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 8（2） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 4（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 背部痛 | 4（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 4（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 3（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 筋力低下 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 骨痛 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 筋拘縮 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 痛風性関節炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 顎関節症候群 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 脊椎炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 腱炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| **代謝および栄養障害** | 29（7） | 5（2） | 3（<1） | 0 |
| 食欲減退 | 20（5） | 4（1） | 1（<1） | 0 |
| 脱水 | 2（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 異常体重減少 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 食欲亢進 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 悪液質 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンB1欠乏 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **血液およびリンパ系障害** | 26（6） | 10（4） | 13（3） | 5（2） |
| 血小板減少症 | 10（2） | 0 | 4（<1） | 0 |
| 好中球減少症 | 8（2） | 5（2） | 7（2） | 3（1） |
| 貧血 | 6（1） | 6（2） | 0 | 2（<1） |
| リンパ球減少症 | 4（<1） | 1（<1） | 2（<1） | 0 |
| 白血球減少症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 汎血球減少症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **臨床検査** | 13（3） | 7（3） | 8（2） | 1（<1） |
| 血小板数減少 | 4（<1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| 好中球数減少 | 1（<1） | 3（1） | 1（<1） | 1（<1） |
| 体重減少 | 1（<1） | 3（1） | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| リンパ球数減少 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| アミラーゼ増加 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 糸球体濾過率減少 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | 11（3） | 4（1） | 3（<1） | 0 |
| 咳嗽 | 4（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 肺塞栓症 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 呼吸不全 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 上気道咳症候群 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **眼障害** | 11（3） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 白内障 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 結膜出血 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 眼球乾燥症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 緑内障 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ドライアイ | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼湿疹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼出血 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 視力低下 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **精神障害** | 9（2） | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 7（2） | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 恐怖症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **血管障害** | 7（2） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 低血圧 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 2（<1） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 循環虚脱 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 血管炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | すべての副作用 例数（%） | | Grade3以上 例数（%） | |
|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| **心臓障害** | 7（2） | 1（<1） | 3（<1） | 0 |
| 心嚢液貯留 | 2（<1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| 心房細動 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 心不全 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| 結節性調律 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **腎および尿路障害** | 3（<1） | 1（<1） | 2（<1） | 0 |
| 急性腎障害 | 2（<1） | 0 | 2（<1） | 0 |
| 蛋白尿 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **耳および迷路障害** | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 感音性聴力低下 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **肝胆道系障害** | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

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

（効能又は効果の追加承認審査時評価資料：2021 年5月）

■副作用の発現状況（safety population）

使用成績調査（全例調査）において1例以上に認められた副作用＜併用投与＞[6)]

| | 例数 |
|---|---|
| ①安全性評価対象症例数 | 742 |
| ②副作用等の発現症例数 | 573 |
| ③副作用等の発現件数 | 2001 |
| ④副作用等の発現症例率（②／①× 100） | 77.22% |

| 副作用等の種類 | すべての副作用例数（%） | Grade3例数（%） | Grade4例数（%） | Grade5例数（%） |
|---|---|---|---|---|
| **感染症および寄生虫症** | 102（13.75） | 42（5.66） | 7（<1） | 6（<1） |
| 菌血症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 3（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| サイトメガロウイルス感染 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 大腸菌性敗血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 1（<1） |
| 胃腸炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 大腸菌性胃腸炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 22（2.96） | 6（<1） | 0 | 0 |
| 感染 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 3（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 29（3.91） | 19（2.56） | 0 | 2（<1） |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1（<1） | 0 | 1（<1） | 0 |
| ヘモフィルス性肺炎 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| インフルエンザ性肺炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性肺炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 1（<1） |
| 偽膜性大腸炎 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 腎盂腎炎 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 敗血症 | 5（<1） | 1（<1） | 4（<1） | 0 |
| 敗血症性ショック | 4（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 2（<1） |
| 副鼻腔炎 | 3（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 8（1.08） | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 5（<1） | 4（<1） | 0 | 0 |
| 水痘 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| レンサ球菌性菌血症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| カンジダ性敗血症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性敗血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 1（<1） |
| 感染性腸炎 | 3（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 椎間板炎 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 細菌感染 | 4（<1） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 細菌性肺炎 | 4（<1） | 2（<1） | 1（<1） | 0 |
| 肛門直腸感染 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 播種性帯状疱疹 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性膀胱炎 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |

| 副作用等の種類 | すべての副作用例数（%） | Grade3例数（%） | Grade4例数（%） | Grade5例数（%） |
|---|---|---|---|---|
| **良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）** | 2（<1） | 0 | 0 | 2（<1） |
| 形質細胞性骨髄腫 | 1（<1） | 0 | 0 | 1（<1） |
| 細気管支肺胞上皮癌 | 1（<1） | 0 | 0 | 1（<1） |
| **血液およびリンパ系障害** | 378（50.94） | 125（16.85） | 95（12.80） | 1（<1） |
| 貧血 | 29（3.91） | 20（2.70） | 0 | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 8（1.08） | 4（<1） | 2（<1） | 0 |
| 白血球減少症 | 3（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| リンパ球減少症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 7（<1） | 5（<1） | 1（<1） | 0 |
| 汎血球減少症 | 1（<1） | 0 | 0 | 1（<1） |
| 血小板減少症 | 371（50.00） | 116（15.63） | 95（12.80） | 0 |
| **代謝および栄養障害** | 45（6.06） | 20（2.70） | 3（<1） | 0 |
| 脱水 | 6（<1） | 4（<1） | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 2（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 高クロール血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 2（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 10（1.35） | 5（<1） | 1（<1） | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 4（<1） | 1（<1） | 1（<1） | 0 |
| 低リン酸血症 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 3（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 高アルカリホスファターゼ血症 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 栄養障害 | 1（<1） | 1（<1） | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 23（3.10） | 8（1.08） | 0 | 0 |
| **精神障害** | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2（<1） | 0 | 0 | 0 |
| **神経系障害** | 65（8.76） | 13（1.75） | 0 | 0 |
| 意識変容状態 | 2（<1） | 2（<1） | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 5（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1（<1） | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 52（7.01） | 10（1.35） | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 4（<1） | 0 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

| 副作用等の種類 | すべての副作用例数(%) | Grade3例数(%) | Grade4例数(%) | Grade5例数(%) |
|---|---|---|---|---|
| 視床出血 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 自律神経ニューロパチー | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 味覚障害 | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| **眼障害** | 4 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 白内障 | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 視力障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **心臓障害** | 13 (1.75) | 8 (1.08) | 2 (<1) | 0 |
| 不整脈 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 心房細動 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 完全房室ブロック | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 第二度房室ブロック | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 心不全 | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 急性心不全 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| ストレス心筋症 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| **血管障害** | 4 (<1) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 血液量減少性ショック | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | 13 (1.75) | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 咳嗽 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 発声障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 間質性肺疾患 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 肺胞出血 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肺高血圧症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肺水腫 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 上気道の炎症 | 7 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **胃腸障害** | 285 (38.41) | 60 (8.09) | 8 (1.08) | 2 (<1) |
| 腹部不快感 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 4 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 12 (1.62) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 216 (29.11) | 53 (7.14) | 5 (<1) | 0 |
| 腸炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管壊死 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 吐血 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| イレウス | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| メレナ | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 悪心 | 92 (12.40) | 12 (1.62) | 2 (<1) | 0 |
| 急性膵炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 腸の軸捻転 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |

| 副作用等の種類 | すべての副作用例数(%) | Grade3例数(%) | Grade4例数(%) | Grade5例数(%) |
|---|---|---|---|---|
| 嘔吐 | 68 (9.16) | 13 (1.75) | 1 (<1) | 0 |
| 舌出血 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 機械的イレウス | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 腸壁気腫症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **肝胆道系障害** | 15 (2.02) | 9 (1.21) | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 6 (<1) | 5 (<1) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肝障害 | 9 (1.21) | 4 (<1) | 0 | 0 |
| **皮膚および皮下組織障害** | 114 (15.36) | 15 (2.02) | 1 (<1) | 0 |
| 急性熱性好中球性皮膚症 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 6 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 11 (1.48) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 3 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 7 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 紫斑 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 55 (7.41) | 8 (1.08) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 10 (1.35) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 3 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 4 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| スティーヴンス・ジョンソン症候群 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 蕁麻疹 | 7 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 全身紅斑 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性皮疹 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 色素沈着障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 5 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 滑膜炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| **腎および尿路障害** | 20 (2.70) | 9 (1.21) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 高窒素血症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 腎障害 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 腎機能障害 | 7 (<1) | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 急性腎障害 | 6 (<1) | 4 (<1) | 0 | 0 |
| 腎前性腎不全 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | 48 (6.47) | 7 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 死亡 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 顔面浮腫 | 4 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |

(次頁に続く)

| 副作用等の種類 | すべての副作用例数(%) | Grade3例数(%) | Grade4例数(%) | Grade5例数(%) |
|---|---|---|---|---|
| 疲労 | 5 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 25 (3.37) | 3 (<1) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 4 (<1) | 2 (<1) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 4 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 9 (1.21) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| **臨床検査** | 96 (12.94) | 37 (4.99) | 22 (2.96) | 1 (<1) |
| 心電図QT延長 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 4 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 47 (6.33) | 21 (2.83) | 18 (2.43) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 赤血球数減少 | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 白血球数減少 | 44 (5.93) | 21 (2.83) | 5 (<1) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |

| 副作用等の種類 | すべての副作用例数(%) | Grade3例数(%) | Grade4例数(%) | Grade5例数(%) |
|---|---|---|---|---|
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| C－反応性蛋白増加 | 4 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| **傷害、中毒および処置合併症** | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 凍瘡 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 転倒 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 骨折 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver.22.0によりコーディング
副作用等の発現件数：同一症例に同一のPT[基本語]が複数回発現した場合には、合計件数としている。
副作用等の種類別発現症例数：同一症例に同一のSOC[器官別大分類]、PT[基本語]が複数回発現した場合には、1例として集計している。
ただし、重篤性に関して同一症例に同一のSOC[器官別大分類]、PT[基本語]が異なるカテゴリで発現した場合には、それぞれのカテゴリで1例として集計している。

注意：「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能又は効果における、本剤の承認された用法及び用量は「**Ⅴ.3. 用法及び用量**」の項を参照すること。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

**13. 過量投与**

**13.1 処置**

本剤は血液透析により除去されない。

＜解説＞

本剤の服用日及び服用量を遵守するよう患者に指導すること。

本剤の過量投与により、重篤な副作用が発現する可能性がある。

本剤は血液透析により除去されない。過量投与が起こった場合は、入院下で補液等を行いながら、注意深く経過観察することを検討すること。

患者には、過量投与した際には、ただちに医療機関に連絡するように指導すること。（「**Ⅶ.9.透析等による除去率**」の項参照）

## 11. 適用上の注意

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤調製時の注意**

調剤時に脱カプセルをしないこと。

**14.2 薬剤交付時の注意**

**14.2.1** 吸湿を防ぐためPTP包装のまま保存し、服用時にPTPシートから取り出すように指導すること。

**14.2.2** カプセルはつぶしたり、噛んだり、開けたりせず、そのまま水とともに服用するように指導すること。

＜解説＞

本剤が適切に調剤及び服用されるよう設定した。

調剤時には脱カプセルは行わないこと。また、上記の注意に従い、患者にカプセルの保管及び服用方法を指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

#### 1) 心血管系に対する作用

**①hERG アッセイ(*in vitro*)**

イキサゾミブ(0.00508～100 μmol/L)は、HEK-293細胞においてクローン化した心臓のカリウム($K^+$)hERGチャネルを阻害したが、その作用は弱く、Ki=24.9 μmol/L、$IC_{50}$=59.6 μmol/Lであった。当該Ki値(イキサゾミブ濃度)は、第Ⅲ相臨床試験(C16010試験)において本剤4mgの週1回・3週間投与を28日サイクルで行った場合の、ヒトの平均最高血漿中濃度(約0.13 μmol/L)を190倍上回った。

**②テレメトリー試験(イヌ)**

ラジオテレメトリー送信器を埋め込んだ無麻酔無拘束ビーグル犬(雄)に、溶媒〔0.5%(w/v)メチルセルロース溶液〕又はイキサゾミブクエン酸エステル(イキサゾミブとして0.021、0.14及び0.21mg/kg)を7日間隔で投与した。血圧、心拍数、心電図及び体温測定は、投与前0.5時間と投与後0.5、1、2、4、8、24時間に実施した。その結果、イキサゾミブは最高用量0.21mg/kgの投与まで心血管系に影響を及ぼさなかった。

#### 2) 呼吸系に対する作用(ラット、イヌ)

反復投与毒性試験の一環として実施した評価においてイキサゾミブは、ラット又はイヌの呼吸系に明らかな影響を及ぼさなかった。

#### 3) 神経系に対する作用(ラット、イヌ)

反復投与毒性試験の一環として実施した評価においてイキサゾミブは、ラット又はイヌの神経系に、生命を脅かす急性の影響は及ぼさなかった。神経系に対する影響として、まれに臨床徴候を伴う神経細胞損傷が、主にイヌで病理組織学的検査によって検出された。イヌを用いた9ヵ月間毒性試験で臨床レジメン(28日サイクル)を模して投与したところ、0.20mg/kgの投与量で神経細胞の病理組織学的所見が認められたが、神経行動学的な機能評価で、神経機能の変化は観察されなかった。

(承認時資料:2017年3月)

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### ■単回経口投与毒性試験

| 動物種 | 投与量[a)] | 最大耐量 |
|---|---|---|
| 雄マウス | 2、4及び8mg/kg | 4mg/kg |
| 雄ラット | 0.1、0.3及び1mg/kg | 1mg/kg |
| 雄イヌ | 0.021、0.07、0.14[b)]及び0.21mg/kg | 0.21mg/kg |

#### ■単回静脈内投与毒性試験

| 動物種 | 投与量[a)] | 最大耐量 |
|---|---|---|
| 雄ラット | 0.1、0.3、1 及び3mg/kg | 0.3mg/kg |
| 雌ラット | 0.3mg/kg | 忍容性有り |
| 雄イヌ | 0.1、0.3、0.6mg/kg | 0.1mg/kg |

a)イキサゾミブ換算値
b)0.021mg/kg投与と同じ動物に、7日間休薬後に投与

(承認時資料：2017年3月)

### (2) 反復投与毒性試験

#### ■反復経口投与毒性試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与頻度 | 投与量[a)] |
|---|---|---|---|
| ラット | 1ヵ月 | BIW、2サイクル[b)] | 0.4、0.8、1.2/1.0[d)] mg/kg |
| | 3ヵ月 | BIW、5サイクル[b)] | 0.2、0.4、0.8/0.6[e)] mg/kg |
| | 6ヵ月 | QW、7サイクル[c)] | 0.2、0.4、0.8/0.6[f)] mg/kg |
| イヌ | 2週間 | BIW、1サイクル | 0.1、0.15/0.2、0.2/0.3[g)] mg/kg |
| | 3ヵ月 | BIW、5サイクル[b)] | 0.05、0.10、0.15mg/kg |
| | 9ヵ月 | QW 、10サイクル[c)] | 0.05、0.10、0.20mg/kg |

#### ■反復静脈内投与毒性試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与頻度 | 投与量[a)] |
|---|---|---|---|
| ラット | 1ヵ月 | BIW、2サイクル[b)] | 雄：0.15、0.30、0.45/0.50[h)] mg/kg<br>雌：0.15、0.30、0.22/0.45[h)] mg/kg |
| | 3ヵ月 | BIW、5サイクル[b)] | 0.05、0.15、0.30mg/kg |
| イヌ | 1ヵ月 | BIW、2サイクル[b)] | 0.10、0.14、0.18、0.25mg/kg |
| | 3ヵ月 | BIW、5サイクル[b)] | 0.05、0.10、0.15mg/kg |

BIW：週2回、QW：週1回
a)イキサゾミブ換算値
b)各サイクル間を10日間の休薬期間で分離し、最終サイクル完了後に14日間の回復期間を設けた(回復期間を設けずに実施したラット及びイヌを用いた5サイクルの静脈内投与毒性試験を除く)。
c)各サイクル間を13日間の休薬期間で分離し、最終サイクル完了後に14日間の回復期間を設けた。
d)1.2mg/kgの単回投与で忍容性を示さなかったため、生存した雄ラットへのそれ以降の投与量は1.0mg/kgに減らした。
e)3 サイクル目から、投与量を0.8mg/kgから0.6mg/kgに減らした。
f)高用量群の雌ラットにおいて明らかな毒性及び死亡がみられたため、3サイクル目開始時(56日目)に、投与量を0.8mg/kgから0.6mg/kgに減らした。
g)他のイヌに投与する前に第4群の雄イヌに0.3mg/kgを投与した。1日目に重度の毒性が認められたため、残りの試験期間中、第4群の雄イヌにはそれ以上の投与を行わなかった。第2群及び第3群の雄イヌには、それぞれ0.1mg/kg及び0.2mg/kgを投与した。第2群、第3群及び第4群の雌イヌには、それぞれ0.1、0.15及び0.2mg/kgを投与した。
h)1サイクル目中、他のラットに投与する前に0.45mg/kg投与群のトキシコキネティクス解析用の雌ラットに最初に投与したところ、1日目に重度の毒性が認められたため、第4群の残りの雌には投与しなかった。その後、0.45mg/kg投与群の主試験用及び回復性試験用の雌ラットを第5群に再割付し、0.22mg/kgを投与した。また、トキシコキネティクス解析用の雌9匹を新たに本投与群に割り付けた。毒性が認められなかったことから、1サイクル目で0.45mg/kgを投与した第4群の雄ラットには、2サイクル目では0.50mg/kgを投与し、1サイクル目で0.22mg/kgを投与した第5群の雌ラットには、2サイクル目では0.45mg/kgを投与した。

ラットを用いた6ヵ月間(7サイクル)までの経口投与毒性試験及びイヌを用いた9ヵ月間(10サイクル)までの経口投与毒性試験を実施した結果、両動物種では類似した毒性がみられた。ラット及びイヌの両方における最高血漿中濃度($C_{max}$)及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)値は、概ね用量比依存性を示すか又は用量比を下回って増加した。また、曝露量に明らかな性差は認められず、反復投与後の蓄積はわずかであった。ラット及びイヌの用量制限毒性(DLT)は、主に、消化管及びリンパ系に対する影響に起因していた。さらに、DLTがみられる投与量未満では、炎症性反応と一致して白血球パラメータの変化がラット及びイヌの両方でみられたが、交感神経節、後根神経節及び末端器官の神経節の神経変性は経口投与後のイヌに限定されていた。単回投与後に忍容性を示した投与量と、21日間サイクル及び28日間サイクルの間欠的反復投与で忍容性を示した投与量は、概ね各動物間で類似していた。

ラット及びイヌを用いた静脈内投与毒性試験(期間は最長5サイクル)でみられた影響は、経口投与後にみられた毒性と概ね一致していたが、静脈内投与の場合には程度の悪化、頻度の増加又は追加的な標的器官毒性がみられ、これは曝露量($C_{max}$及びAUC)が経口投与と比べて高いことに起因するものと推定された。経口投与毒性試験と同様に、静脈内投与でのDLTは、主に、ラット及びイヌ共に胃腸への影響及びリンパ球減少作用によるものであった。

(承認時資料：2017年3月)

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性は認められなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験では陽性であったが、マウスを用いた*in vivo*骨髄小核試験では染色体異常を誘発せず、マウスを用いて腺胃及び肝臓でtail DNA (%)を評価した*in vivo*コメット試験でも陰性であった。

(承認時資料：2017年3月)

### (4) がん原性試験

該当しない

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当しない

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

| 動物種 | 投与期間 | 投与量[a)] |
|---|---|---|
| ラット | 妊娠6、9、12、15日目 | 0.2、0.4、0.6mg/kg経口投与 |
| ウサギ | 妊娠7、10、13、16、19日目 | 0.1、0.3、1.0mg/kg経口投与 |

a)イキサゾミブ換算値

胚・胎児発生に関する毒性を評価するため、妊娠ラット及びウサギを用いて試験を実施した。妊娠ラットの用量設定試験において、胎児体重の減少、胎児生存率の低下傾向及び着床後死亡の増加が認められた。しかし、これらの所見は最終確定試験では再現されなかった。

妊娠ウサギを用いて実施した用量設定試験において、イキサゾミブは、1mg/kgの投与量で胚・胎児死亡及び着床後死亡をもたらしたが、これらの所見は、同じ投与量で実施した最終確定試験では明確には再現されなかった。最終確定試験では、胎児骨格の変異／異常の増加(尾椎、腰椎数、完全過剰肋骨)が≧0.3mg/kgの投与量で観察された。

(承認時資料：2017年3月)

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当しない

### (6) 局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の結果から、イキサゾミブクエン酸エステル及びイキサゾミブには局所刺激性はないと予測される。なお、胃では局所刺激と思われる被験物質関連の有害作用は確認されなかった。

（承認時資料：2017年3月）

### (7) その他の特殊毒性

**光毒性試験**

マウス胎児由来のBALB/3T3 clone A31細胞を用いた試験では、イキサゾミブは光毒性反応を引き起こさなかった。

（承認時資料：2017年3月）

# X．管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製　　剤：ニンラーロカプセル2.3mg・3mg・4mg　毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：イキサゾミブクエン酸エステル　毒薬

## 2. 有効期間

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材「ニンラーロを服用される患者さんへ」（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）「**I.4.適正使用に関して周知すべき特性**」の項参照

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ

## 7. 国際誕生年月日

2015年11月20日（米国）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|
| ニンラーロカプセル2.3mg | 2017年3月30日 | 22900AMX00533 | 2017年5月24日 | 2017年5月24日 |
| ニンラーロカプセル3mg | 2017年3月30日 | 22900AMX00534 | 2017年5月24日 | 2017年5月24日 |
| ニンラーロカプセル4mg | 2017年3月30日 | 22900AMX00535 | 2017年5月24日 | 2017年5月24日 |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果及び用法及び用量の追加：2020年3月25日

追加された効能又は効果

**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**

追加された用法及び用量

**〈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1日1回4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

効能又は効果の追加：2021年5月27日

追加された効能又は効果：多発性骨髄腫における維持療法

（「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」から下線部を変更）

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞

10年：2017年3月30日～2027年3月29日（希少疾病用医薬品）

＜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＞

上記の残余期間：2020年3月25日～2027年3月29日

＜自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫における維持療法＞

上記の残余期間：2021年5月27日～2027年3月29日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJコード） | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| ニンラーロカプセル2.3mg | 4291049M1024 | 4291049M1024 | 125490701 | 622549001 |
| ニンラーロカプセル3mg | 4291049M2020 | 4291049M2020 | 125491401 | 622549101 |
| ニンラーロカプセル4mg | 4291049M3027 | 4291049M3027 | 125492101 | 622549201 |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# Ⅺ. 文献

## 1. 引用文献


1) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績①(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.1)(社内資料)
2) イキサゾミブクエン酸エステルの第Ⅲ相試験成績①(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.5)(社内資料)
3) イキサゾミブクエン酸エステルの第Ⅲ相試験成績②(社内資料)
4) イキサゾミブクエン酸エステルの第Ⅲ相試験成績③(社内資料)
5) Dimopoulos M.A. et al.：J Clin Oncol. 2020；38 (34)：4030-4041. (PMID：33021870)
6) 社内資料：使用成績調査(全例調査)総括報告書
7) イキサゾミブクエン酸エステルの非臨床薬理試験成績(2017年3月30日承認, CTD 2.6.2)(社内資料)
8) Chauhan D. et al.：Clin Cancer Res. 2011；17 (16)：5311-5321. (PMID：21724551)
9) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績②(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.7)(社内資料)
10) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績③(2017年3月30日承認, CTD 2.7.2)(社内資料)
11) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績④(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.9)(社内資料)
12) イキサゾミブクエン酸エステルの非臨床薬物動態試験成績(2017年3月30日承認, CTD 2.6.4.5)(社内資料)
13) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績⑥(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.8)(社内資料)
14) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績⑤(2017年3月30日承認, CTD 2.7.6.10)(社内資料)


## 2. その他の参考文献

該当しない

# XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、欧州等で発売されている(2022年2月現在)。

**■外国における発売状況(米国)**

| | |
|---|---|
| 販売名 | NINLARO® (ixazomib) capsules, for oral use |
| 承認年月 | 2015年11月 |
| 剤形 | カプセル剤 |
| 含量 | 4mg、3mg及び2.3mg |
| 効能又は効果 | 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。 |
| 用法及び用量 | 本剤の推奨開始用量は、4mgの週1回投与であり、28日サイクルの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、25mg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、40mg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。 |

なお、本邦における承認事項は下記のとおりであり、米国の場合と異なる。
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

**4. 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維持療法**

**6. 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。



本ページには、国内承認外の効能又は効果、用法及び用量を含む。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「**9.4 生殖能を有する者**」、「**9.5 妊婦**」、「**9.6 授乳婦**」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

**9.4 生殖能を有する者**

**9.4.1** 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

**9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量を下回る用量で精巣毒性が認められた。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギにおいて、AUC比較で臨床曝露量の1.8倍に相当する用量で催奇形性(胎児の尾椎異常及び短尾)が認められた。[2.2、9.4.1参照]

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

**■米国の添付文書**(2021年3月)

**8.1 Pregnancy**

Risk Summary

Based on its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]* and data from animal reproduction studies, NINLARO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on NINLARO use in pregnant women to evaluate drug-associated risk. 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 *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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 (≥ 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

There are no data on the presence of ixazomib 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 of the potential for serious adverse reactions from NINLARO in a breastfed infant, advise women not to breastfeed during treatment with NINLARO and for 90 days after the last dose.

**8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

NINLARO can cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating NINLARO.

Contraception
*Females*
Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with NINLARO and for 90 days after the final dose. 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 *[see Drug Interactions (7.1)]*.
*Males*
Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with NINLARO and for 90 days after the final dose.

### (2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容と異なる。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**■米国の添付文書**（2021年3月）

**8.4 Pediatric Use**
Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

# XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

### (1) 粉砕

該当資料なし

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

## 2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：適正使用ガイド
（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）「**Ⅰ.4.適正使用に関して周知すべき特性**」の項参照
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした患者向け資材：「ニンラーロを服用される患者さんへ」
（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）「**Ⅰ.4.適正使用に関して周知すべき特性**」の項参照