別添 I

欧州製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報の迅速な特定が可能になる。医療従事者には、副作用が疑われた際は必ず報告するようお願いする。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

NINLARO 2.3 mg 硬カプセル
NINLARO 3 mg 硬カプセル
NINLARO 4 mg 硬カプセル

2. 成分・含量

NINLARO 2.3 mg 硬カプセル
各カプセルは、イキサゾミブ 2.3 mg を（イキサゾミブクエン酸エステル 3.3 mg として）含有する。

NINLARO 3 mg 硬カプセル.
各カプセルは、イキサゾミブ 3 mg を（イキサゾミブクエン酸エステル 4.3 mg として）含有する。

NINLARO 4 mg 硬カプセル
各カプセルは、イキサゾミブ 4 mg を（イキサゾミブクエン酸エステル 5.7 mg として）含有する。

添加物の一覧は、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

硬カプセル剤

NINLARO 2.3 mg 硬カプセル
淡橙色の 4 号硬カプセル剤であり、キャップに「Takeda」、ボディに「2.3 mg」と黒インクで印字されている。

NINLARO 3 mg 硬カプセル
明るい灰色の 4 号硬カプセル剤であり、キャップに「Takeda」、ボディに「3.0 mg」と黒インクで印字されている。

NINLARO 4 mg 硬カプセル
微赤色の 3 号の硬カプセル剤であり、キャップに「Takeda」、ボディに「4.0 mg」と黒インクで印字されている。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

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

4.2 用法・用量

必ず多発性骨髄腫の管理に精通した医師の監督下で投与を開始し、モニタリングを行うこと。

用量

本剤の推奨開始用量は、4 mg の週 1 回投与であり、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に経口投与する。

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

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

投与スケジュール：本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用

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

✓=医薬品の服用
レナリドミド及びデキサメタゾンに関する詳細は、これらの医薬品についての欧州製品概要を参照のこと。

新たなサイクルの開始前に以下の条件を満たすことを確認すること。
- 好中球数が 1,000/mm^3 以上である
- 血小板数が 75,000/mm^3 以上である
- 非血液毒性が概ね（医師の判断に基づく）ベースラインの状態又はグレード 1 以下に回復している

投与は、病勢の進行又は忍容不能な毒性が認められるまで継続すること。24 サイクルを超える投与期間の忍容性及び毒性に関するデータが限られるため、24 サイクルを超えて本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンとを併用する場合は、個々の患者のベネフィット・リスク評価に基づき行うこと。（5.1 項参照）

服用の遅れ又は飲み忘れ

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

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

用量変更

本剤の減量ステップを表 1 に、用量変更のガイドラインを表 2 に示した。

表 1：本剤の減量ステップ

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

* 中等度又は重度肝機能障害、重度腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全の患者に対する推奨用量は 3 mg である。

本剤とレナリドミドについて、血小板減少症、好中球減少症及び発疹の毒性が重複する場合は、レナリドミド及び本剤を交互に用量変更するアプローチが推奨される。これらの毒性に対する 1 回目の投与変更ステップは、レナリドミドの休薬／減量である。これらの毒性に対する減量ステップについては、レナリドミドの欧州製品概要の 4.2 項を参照のこと。

表 2：本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンの併用時の投与変更ガイドライン

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

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

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

併用薬
本剤を投与する患者には、帯状疱疹の再燃リスクを低下させるため、ウイルス感染予防を検討すること。本剤の治験に参加した患者のうち、ウイルス感染予防を受けた者では受けていない者に比べて、帯状疱疹感染の発現率が低かった。

レナリドミド及びデキサメタゾンを併用し本剤を投与中の患者には、血栓予防薬投与が推奨される。実施に当たっては、患者のリスク及び状態を考慮し実施すること。

他の併用薬が必要となる場合がある。最新のレナリドミド及びデキサメタゾンの製品概要を参照すること。

特別な患者集団

高齢患者
65歳以上の患者に対する本剤の用量調節は不要である。
75歳以上の患者における投与中止例は、本剤投与群で13例（28%）、プラセボ投与群で10例（16%）であった。
75歳以上の患者における不整脈発現例は、本剤投与群で10例（21%）、プラセボ投与群で9例（15%）であった。

肝機能障害患者
軽度肝機能障害〔総ビリルビン値が基準値上限（ULN）以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値がULN超、又は総ビリルビン値がULNの1～1.5倍超（AST

値は問わない）〕の患者に対する本剤の用量調節は不要である。中等度（総ビリルビン値がULNの1.5～3倍超）又は重度（総ビリルビン値がULNの3倍超）肝機能障害の患者に対しては、用量を3 mgとすることが推奨される（5.2項参照）。

腎機能障害患者
軽度又は中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30 mL/min以上）の患者に対する本剤の用量調節は不要である。重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満）又は血液透析を要する末期腎不全の患者に対しては、用量を3 mgとすることが推奨される。本剤は透析されないため、透析のタイミングに関係なく投与することができる（5.2項参照）。

腎機能障害患者における推奨用量については、レナリドミドの製品概要を参照のこと。

小児患者
18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。データは一切得られていない。

用法
本剤は経口投与剤である。
本剤は、各投与サイクルの1、8及び15日目の食事の1時間以上前又は2時間以上後のほぼ同じ時刻に服用させること（5.2項参照）。カプセルをそのまま水とともに飲み込ませること。カプセルはつぶしたり、噛んだり、開けたりしてはならない（6.6項参照）。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に示した添加物のいずれかに対する過敏症

本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する。その他の禁忌についてはこれらの薬剤の製品概要を参照すること。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する。その他の特別な警告及び使用上の注意についてはこれらの薬剤の製品概要を参照すること。

血小板減少症
本剤の投与を受けた患者で血小板減少症が報告されており（4.8項参照）、血小板数の最低値は主に各28日サイクルの14～21日目に認められ、次サイクルの開始までにベースライン値に回復している（4.8項参照）。

本剤の投与中は、血小板数を月1回以上の頻度でモニタリングすること。レナリドミドの製品概要に従い、最初の3サイクルでは、より高頻度のモニタリングを検討すること。血小板減少症は、用量変更（4.2項参照）及び標準診療ガイドラインに従った血小板輸血により管理することができる。

消化管毒性
本剤の投与を受けた患者で下痢、便秘、悪心、及び嘔吐が報告されており、ときに制吐薬及び止瀉薬の使用や支持療法が必要となった（4.8項参照）。重度（グレード3～4）の症

状が認められる場合は、用量を調整すること（4.2 項参照）。重度の消化管症状が認められる場合は、血中カリウム濃度をモニタリングすること。

末梢神経障害
本剤の投与を受けた患者で、末梢神経障害が報告されている。末梢神経障害の徴候がないか患者を観察すること。末梢神経障害が発現又は悪化した場合には、用量調節が必要となる場合がある。(4.2 項参照)

末梢性浮腫
本剤の投与を受けた患者で末梢性浮腫が報告されている（4.8 項参照）。このような患者では、原因を検討し、必要に応じて支持療法を行うこと。グレード 3 又は 4 の症状に対しては、デキサメタゾン又は本剤の用量を添付文書に従い調節すること（4.2 項参照）。

皮膚反応
本剤の投与を受けた患者で発疹が報告されている（4.8 項参照）。グレード 2 以上の場合は支持療法又は用量調節を行うこと（4.2 項参照）。

肝毒性
薬物性肝障害、肝細胞損傷、脂肪肝、胆汁うっ滞性肝炎及び肝毒性の発現頻度は、本剤群でそれぞれ uncommon であった。（4.8 項参照）
定期的に肝酵素のモニタリングを行い、グレード 3 又は 4 の症状が認められる場合は、用量を調節すること。(4.2 項参照)

妊娠
本剤を服用中の女性には妊娠を避けさせること。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤を服用中に妊娠した場合、胎児に対する危険性を患者に知らせなければならない。

妊娠可能な女性患者は、治療期間中及び治療期間終了後 90 日間にわたり有効な方法による避妊法を使用しなければならない。（4.5 及び 4.6 項参照）。ホルモン系避妊薬を使用している女性は防御的避妊法も併用するよう指導すること。

可逆性後白質脳症症候群
本剤の投与を受けた患者で、可逆性後白質脳症症候群（PRES）が認められている。PRES は、まれな、可逆性の神経障害であり、発作、高血圧、頭痛、意識変容、及び視覚障害を呈する。脳の画像診断（MRI が望ましい）を用いて診断を確定する。患者が PRES を発症した場合、本剤の投与を中止する。

強力な CYP3A 誘導剤
強力な CYP3A 誘導剤は本剤の有効性を減弱させる可能性があるので、本剤と強力な CYP3A 誘導剤（例：カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ）との併用は避けること。(4.5 項及び 5.2 項参照)
本剤と強力な CYP3A 誘導剤の併用が必要な患者に使用する場合は、患者の症状をよく観察すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

薬物相互作用

CYP 阻害剤

本剤を強力な CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシンと併用したとき、イキサゾミブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。イキサゾミブの Cmax は 4%低下し、AUC は 11%増加した。本剤を強力な CYP3A 阻害剤と併用するにあたり、用量変更は不要である（5.2 項参照）。

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、本剤を強力な CYP1A2 阻害剤と併用したとき、イキサゾミブの全身曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。したがって、イキサゾミブを強力な CYP1A2 阻害剤と併用する場合、用量を変更する必要はない。

CYP 誘導剤
本剤をリファンピシンと併用したとき、イキサゾミブの Cmax が 54%、AUC が 74%減少した。
本剤と強力な CYP3A 誘導剤との併用は推奨されない。(4.4 項参照)

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

輸送体を介した相互作用
本剤は親和性の低い P-gp の基質であるが、BCRP、MRP2 及び肝臓の OATP の基質ではない。また、P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤ではない。本剤は、輸送体を介する薬物間相互作用を引き起こさないと考えられる。

経口避妊薬
本剤を、CYP3A4 やその他の酵素及び輸送体の弱い又は中程度の誘導剤であることが知られているデキサメタゾンと併用する場合、経口避妊薬の有効性が低下するリスクを考慮すること。ホルモン系避妊薬を使用している女性は防御的避妊法も併用するよう指導すること。

4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用するため、妊孕性、妊娠及び授乳に関するその他の情報については、これらの医薬品の製品概要を参照のこと。

妊娠可能な女性患者／男性及び女性における避妊

男性患者及び妊娠可能な女性患者は、治療期間中及び治療期間終了後 90 日間にわたり有効な方法による避妊法を使用しなければならない。避妊を行わない妊娠可能な女性における本剤の使用は推奨されない。

本剤を、CYP3A4 やその他の酵素及び輸送体の弱い又は中程度の誘導剤であることが知られているデキサメタゾンと併用する場合、経口避妊薬の有効性が低下するリスクを考慮す

る必要がある。したがって、経口ホルモン避妊薬を使用している女性は、それに加えて防御的避妊法も使用すること。

妊娠
本剤を服用中の女性には妊娠を避けさせること。胎児に害を及ぼす可能性があるので、妊娠中に本剤を投与しないこと。
妊娠可能な女性患者に対しては、治療期間中の妊娠を避けるよう指導すること。

妊娠中の女性における本剤の使用に関するデータはない。動物を用いた試験では、生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。

本剤はレナリドミドと併用する。レナリドミドは、サリドマイドと構造が類似している。サリドマイドは、ヒト催奇形性の活性物質として知られており、重度の、生命を脅かす先天性欠損を引き起こす。妊娠中にレナリドミドを服用する場合、ヒトへの催奇形作用が予想される。患者に妊娠の可能性がないことを示す信頼性の高いエビデンスがない限り、すべての患者はレナリドミド用の妊娠予防プログラムの条件を満たさなければならない。レナリドミドの最新の製品概要を参照すること。

授乳
本剤又はその代謝物が母乳中に移行するかどうかは不明である。動物試験のデータは得られていない。新生児／乳児に対するリスクは否定できないので、授乳を中止するよう指導すること。

本剤はレナリドミドと併用するので、授乳を中止するよう指導すること。

妊孕性
本剤に関して受胎能試験は実施していない（5.3 項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作の能力に対する本剤の影響は軽微である。臨床試験において疲労やめまいが報告されている。これらの徴候が認められた場合には、自動車の運転又は機械の操作等に従事しないこと。

4.8 副作用

本剤はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用するため、その他の望ましくない影響については、これらの医薬品の欧州製品概要を参照のこと。

安全性プロファイルの概要

ピボタル臨床試験の本剤群及びプラセボ群で投与を受けた各 360 例の患者で認められた主な副作用（20%以上）は、下痢（42% vs. 36%）、便秘（34% vs. 25%）、血小板減少症（28% vs. 14%）、末梢神経障害（28% vs. 21%）、悪心（26% vs. 21%）、末梢性浮腫（25% vs. 18%）、嘔吐（22% vs 11%）及び背部痛（21% vs. 16%）であった。2%以上の患者に認められた重篤な副作用は、血小板減少症（2%）及び下痢（2%）であった。

副作用の一覧表
副作用の発現頻度を次の慣例に従って分類した：極めて多い（1/10 以上）、多い（1/100 以

上 1/10 未満）、多くない（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（入手データから推定不能）。各器官別大分類内で、副作用を頻度の高い順に順位付けした。頻度が同じ場合、重篤度の高い順に副作用を並べた。

表 3：ピボタル臨床試験にて本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用投与した患者における副作用（全グレード、グレード 3 及びグレード 4）

器官別大分類／副作用	副作用（全グレード）	グレード 3 の副作用	グレード 4 の副作用
感染症および寄生虫症			
上気道感染	極めて多い	多くない	
帯状疱疹	多い	多くない	
血液およびリンパ系障害			
血小板減少症*	極めて多い	極めて多い	多い
好中球減少症	極めて多い	極めて多い	多い
神経系障害			
末梢神経障害*	極めて多い	多い	
胃腸障害			
下痢	極めて多い	多い	
悪心	極めて多い	多い	
嘔吐	極めて多い	多い	
便秘	極めて多い	不明	
皮膚および皮下組織障害			
発疹*	極めて多い	多い	
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	極めて多い	多くない	
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	極めて多い	多い	

注：基本語として示した副作用は MedDRA 第 16.0 版に基づく。
* 基本語を併合した結果を示す。

特定の副作用に関する説明

中止例
各副作用につき、本剤群の 1%未満の患者で 3 剤の医薬品のうち 1 剤以上の投与が中止された。

血小板減少症
本剤群の 3%及びプラセボ群の 1%の患者で、投与期間中に血小板数が 10,000/mm^3 以下となった。両群の 1%未満の患者で、投与期間中に血小板数が 5,000/mm^3 以下となった。 血小板減少症の結果、本剤群の 1%未満及びプラセボ群の 2%の患者で 3 剤の医薬品のうち 1 剤以上の投与が中止された。血小板減少症は、出血事象や血小板輸血の増加につながらなかった。

消化管毒性
3剤中1剤以上の投与中止に至った下痢の発現頻度は、本剤群で1%、プラセボ群で1%未満であった。

発疹
発疹の発現頻度は、プラセボ群の11%に対して、本剤群では19%であった。主な発疹の種類は、両群とも斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹であった。グレード3の発疹の発現頻度は、プラセボ群の1%に対して、本剤群では3%であった。3剤の医薬品中1剤以上の投与中止に至った発疹の発現頻度は、両群とも1%未満であった。

末梢性神経障害
末梢神経障害は、本剤群で28%、プラセボ群の21%の患者に認められた。グレード3の副作用としての末梢神経障害が両群とも2%の患者に認められた。最も多く認められた末梢神経障害は、末梢感覚神経障害であった（本剤群19%、プラセボ群14%）。末梢運動神経障害の報告は両群とも多くなかった（1%未満）。3剤中1剤以上の投与中止に至った末梢神経障害の発現頻度は、両群とも1%であった。

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

その他の副作用
第3相試験以外では、重篤な副作用として急性熱性好中球性皮膚症（Sweet症候群）、スティーブンス・ジョンソン症候群、横断性脊髄炎、可逆性後白質脳症症候群、腫瘍崩壊症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病がまれに報告されている。

ピボタル第3相試験において、以下の副作用が本剤群及びプラセボ群で同程度認められた：
疲労（28% vs 26%）、好中球減少（30% vs 27%）、食欲減退（13% vs 9%）、低血圧（5% vs 4%）、心不全（4% vs 3%）、不整脈（各13%）、肝障害（肝機能酵素異常を含む）（6% vs 5%）

重度（グレード3～4）の低カリウム血症の頻度は、本剤群（4%）でプラセボ群（1%）よりも高かった。

本剤、レナリドミド、及びデキサメタゾンを併用した患者において、致死的な転帰となる真菌性及びウイルス性肺炎がまれに報告されている。

<u>副作用と疑われる有害事象の報告</u>
本医薬品の承認後も、副作用と疑われる有害事象を報告することが重要である。これにより、本医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、副作用が疑われた際はAppendix Vに示した各国の報告制度を通じて必ず報告するようお願いする。

4.9 過量投与

本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤は知られていない。データは限られるが、ランダム化した試験において、12mg まで投与した例が報告されている。過量投与が発生した場合は、患者の副作用をモニタリングし適切な支持療法を行うこと。（4.8 項参照）

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：抗悪性腫瘍薬、その他の抗悪性腫瘍薬、ATC コード：L01XX50

作用機序

原薬はプロドラッグであるイキサゾミブクエン酸エステルであり、生理的条件下では速やかに加水分解され、生物学的活性体であるイキサゾミブとなる。

イキサゾミブは、高い選択性をもって可逆的に作用する経口用のプロテアソーム阻害剤である。20S プロテアソームの β5 サブユニットに選択的に結合して、そのキモトリプシン様活性を阻害する。

イキサゾミブは、数種類の腫瘍細胞を用いた in vitro 試験においてアポトーシスを誘導した。また、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンなどの複数の前治療後に再発した骨髄腫患者由来の骨髄腫細胞に対して in vitro で細胞傷害性を示した。イキサゾミブとレナリドミドの併用により多発性骨髄腫細胞での相乗的な細胞傷害効果を示した。In vivo では、イキサゾミブは多発性骨髄腫モデルを含む様々な腫瘍移植モデルにおいて抗腫瘍作用を示した。イキサゾミブは、*in vitro* で血管内皮細胞、破骨細胞、及び骨芽細胞を含む骨髄微小環境中の細胞に影響を及ぼした。

心臓電気生理

患者 245 例から得られたデータの薬物動態／薬力学解析結果に基づくと、イキサゾミブは臨床的に重要な曝露量で QTc 間隔延長を引き起こさなかった。モデルに基づく本解析では、4 mg 投与時の QTcF のベースラインからの平均変化量は 0.07 msec（90%信頼区間：−0.22 ～0.36）と推定された。イキサゾミブ濃度と RR 間隔との間に明確な関連性は認められなかったため、本剤は心拍数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

臨床的有効性及び安全性

レナリドミド及びデキサメタゾンと併用したときの本剤の有効性及び安全性は、少なくとも 1 ラインの前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 3 相国際的ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同優越性試験（C16010）で評価した。計 722 例（intent-to-treat［ITT］集団）を本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用レジメン（360 例、本剤群）又はプラセボ ＋ レナリドミド ＋ デキサメタゾン併用レジメン（362 例、プラセボ群）に 1：1 の割合でランダムに割り付け、病勢の進行又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続した。本試験に登録した患者は、多発性骨髄腫病変を有しており、primary refractory を含む難治性の患者で、前治療後に再発したか、あるいは再発して全ての前治療で難治となっていた。病勢の進行前に治療法を変更した患者や、心血管疾患がコントロールされた患者も登録可能であった。本第 3 相試験では、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤で難治性の患者、及び 4 つ以上の前治療を受けた患者を除外した。本治験

の目的上、難治性疾患を「投与期間中の病勢進行、もしくはレナリドミド又はプロテアソーム阻害剤の最終投与から60日以内の病勢進行」と定義した。これらの患者のデータは少ないため、本剤の投与を開始する前に慎重なリスク／ベネフィット評価を行うことが望ましい。

レナリドミドの製品概要に従い、両群の全患者に対して血栓予防を推奨した。また医師の判断により、症状の予防又は管理を目的として制吐剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン剤などの併用薬を投与した。

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

ベースライン時の患者背景及び疾患特性は、治療群間でバランスが取れており、同等であった。年齢の中央値は、66歳、範囲は38～91歳であり、患者の58%が65歳以上であった。患者の57%が男性であった。被験者集団の85%が白人で、9%がアジア人、2%が黒人であった。患者の93%でECOG PSが0～1であり、12%でベースライン時の疾患のISSステージがIIIであった（N=90）。25%の患者で、クレアチニンクリアランスが60 mL/min未満であった。23%の患者で、L鎖病が認められ、12%の患者では、遊離軽鎖アッセイのみによりL鎖病を確認することができた。19%の患者が高リスクの細胞遺伝学的異常（17番染色体欠失、t[4;14]、t[14;16]）（N=137）、10%が17番染色体欠失（N=69）、34%が1q増幅（1q21）（N=247）を有していた。患者は、1～3つの前治療（中央値：1つ）を受けており、前治療の内容は、ボルテゾミブ（69%）、カルフィルゾミブ（1%未満）、サリドマイド（45%）、レナリドミド（12%）、メルファラン（81%）などであった。57%の患者が、以前に幹細胞移植を受けていた。77%の患者が、前治療後に再発を経験し、11%が前治療に対し難治性であった。「全ての前治療の最良効果が病勢安定又は病勢進行であること」と定義されたprimary refractoryは、6%の患者で報告された。

主要評価項目は、2011年の国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）のConsensus Uniform Response Criteriaに従った無増悪生存期間（PFS）とし、中央検査施設での結果に基づき、盲検下の独立審査委員会（IRC）により評価された。効果は、4週ごとに、病勢進行が認められるまで評価された。主要解析時（追跡期間の中央値14.7ヵ月、すなわち13サイクル）、治療群間に統計学的に有意なPFSの差が認められた。PFSの結果を表4及び図1に要約する。本剤群におけるPFSの改善が、全奏効率の改善により裏付けられた。

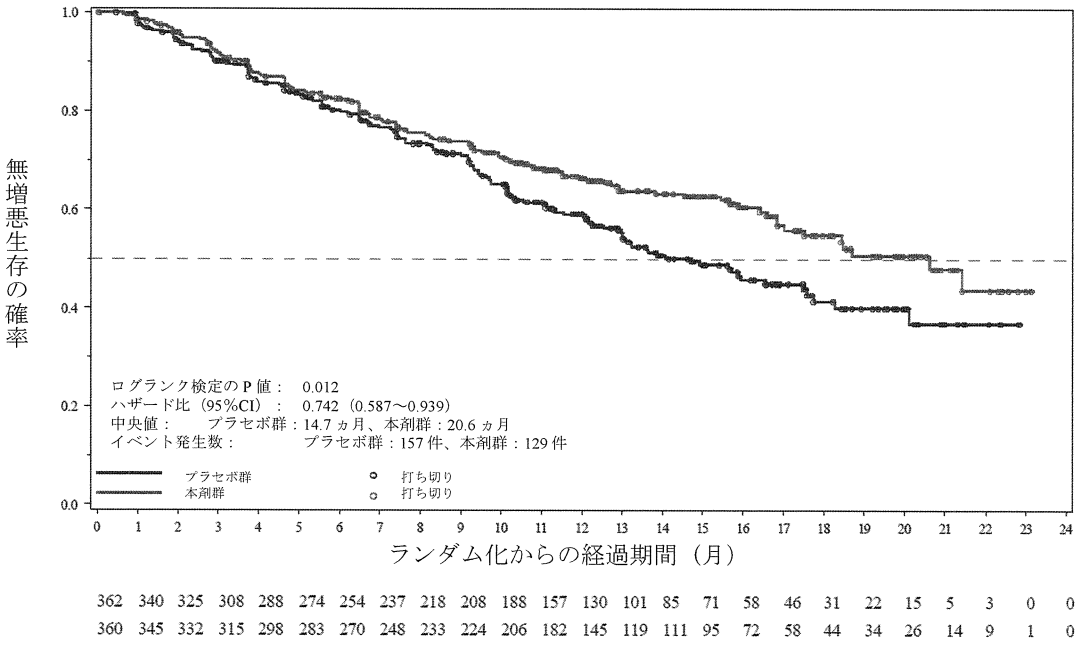
表4：レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用で、本剤又はプラセボの投与を受けた多発性骨髄腫患者における無増悪生存期間及び効果判定結果（ITT集団）

	本剤＋レナリドミド及びデキサメタゾン（N＝360）	プラセボ＋レナリドミド及びデキサメタゾン（N＝362）
無増悪生存期間		
事象、n (%)	129 (36)	157 (43)
中央値（ヵ月）	20.6	14.7
p値*	0.012	
ハザード比† (95% CI)	0.74 (0.59, 0.94)	
全奏効率‡、n (%)	282 (78.3)	259 (71.5)
効果分類、n (%)		

完全奏効	42 (11.7)	24 (6.6)
最良部分奏効	131 (36.4)	117 (32.3)
部分奏効	109 (30.3)	118 (32.6)
奏効までの時間、ヵ月		
中央値	1.1	1.9
奏効期間[§]、ヵ月		
中央値	20.5	15.0

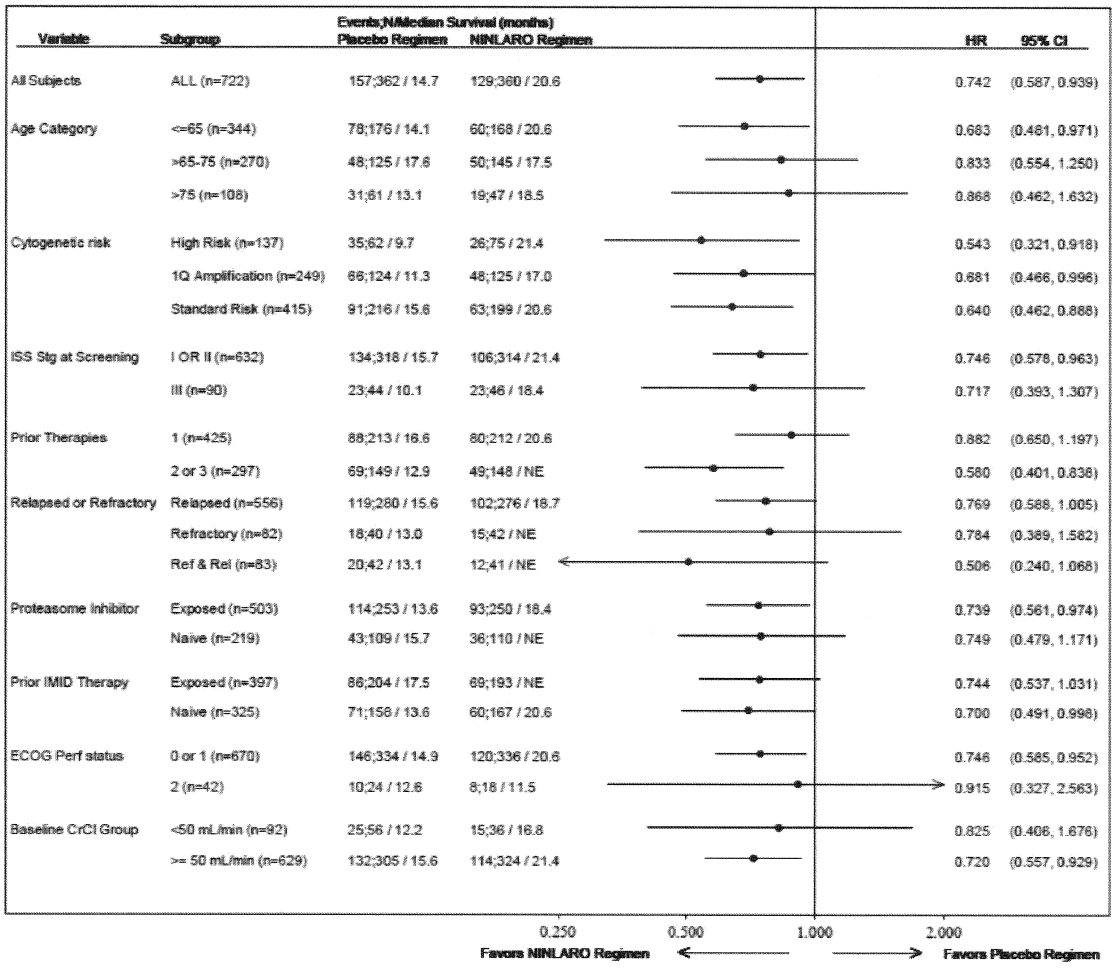
*P 値は層別ログランク検定に基づく。
[†]ハザード比は層別 Cox 比例ハザード回帰モデルに基づく。ハザード比が 1 未満であれば、本剤群が優位であることが示唆される。
[‡]ORR = CR+VGPR+PR
[§]治療効果の評価が可能な被験者集団の奏効者に基づく。

図 1：Intent-to-treat population における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



ITT 集団で、追跡調査期間の中央値が 23 ヵ月、最終的な全生存期間（OS）解析に必要とされる死亡数の 35%に達した時に、OS の予定された中間解析を実施した。本剤群での死亡数は 81 例、プラセボ群での死亡数は 90 例であった。OS の中央値は、いずれの治療群でも未達であった。本解析では、ITT 集団における PFS の推定中央値は本剤群で 20 ヵ月、プラセボ群で 15.9 ヵ月であった（HR=0.82 [95% CI (0.67, 1.0)]）。
多発性骨髄腫は、異質性の高い疾患であるため、本第 3 相試験（C16010）のサブグループ間でベネフィットは異なると考えられる（図 2 参照）。

図 2：各サブグループでの無増悪生存期間のフォレストプロット



本第 3 相試験（C16010）では、10 例（両治療群の各 5 例）でベースライン時に重度の腎機能障害が認められた。本剤群の 5 例のうち、1 例は確定した部分奏効を達成し、3 例は確定した病勢安定を達成した（しかし、うち 2 例は未確定の部分奏効、1 例は未確定の最良部分奏効であった）。プラセボ群の 5 例のうち、2 例は確定した最良部分奏効を有した。

本第 3 相試験（C16010）では、全般的健康状態の評価尺度（EORTC QLQ-C30 及び MY-20）のスコアにより評価した生活の質（QOL）は、投与期間中維持され、両群間で同程度であった。

小児集団

欧州医薬品庁（EMA）は、多発性骨髄腫の小児患者で構成される全ての部分集団を対象として本剤の臨床試験結果を提出する義務を免除した（小児への使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態特性

吸収

経口投与時のイキサゾミブの最高血漿中濃度到達時間は約 1 時間であった。絶対的経口バイオアベイラビリティの平均値は 58%である。0.2～10.6 mg の用量範囲で、イキサゾミブ

の濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加する。

高脂肪食の摂取後に本剤を投与したとき、一晩の絶食後に投与した場合と比較してイキサゾミブのAUCが28%減少した（4.2項参照）。

分布

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

代謝

放射標識したイキサゾミブを経口投与したとき、血漿中で認められた薬剤関連物質の70%をイキサゾミブが占めていた。イキサゾミブのクリアランスでは、複数のチトクロームP450（CYP）酵素及びチトクロームP450以外の蛋白による代謝が主要な機序として働くと考えられる。ヒトcDNA発現チトクロームP450分子種を用いたin vitro試験において、イキサゾミブの臨床用量に該当する濃度では、イキサゾミブのクリアランスに優位に寄与する特定のチトクロームP450分子種はなく、チトクロームP450以外の蛋白がイキサゾミブの全体的な代謝に寄与することが示された。臨床用量における血漿中濃度より高い濃度では、イキサゾミブは複数のチトクロームP450分子種によって代謝され、それぞれの相対的寄与の推定値は3A4が42.3%、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。

消失

イキサゾミブは多相性の指数関数的な体内動態プロファイルを示す。母集団薬物動態解析の結果に基づくと、全身クリアランス（CL）は約1.86 L/hrで、個体間変動は44%であった。イキサゾミブの終末相半減期（$t_{1/2}$）は9.5日であった。週1回経口投与の15日目には、AUCで約2倍の蓄積が認められた。

排泄

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

特別な患者集団

肝機能障害

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

肝機能が正常な患者（12例）では4 mg、中等度肝機能障害を有する患者（総ビリルビン値がULNの1.5～3倍、13例）では2.3 mg、重度肝機能障害を有する患者（総ビリルビン値がULNの3倍超、18例）では1.5 mgを投与し、本剤の薬物動態を検討した。中等度又は重度肝機能障害の患者における用量補正した遊離体のAUCは、肝機能が正常な患者と比較して27%高かった（4.2項参照）。

腎機能障害

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

腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上、18 例）及び重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、14 例）又は血液透析を要する末期腎不全の患者（6 例）を対象として、本剤 3 mg 投与時の薬物動態を検討した。重度腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全の患者における遊離体の AUC は、腎機能が正常な患者と比較して 38%高かった。血液透析中に透析前と透析後で測定したイキサゾミブの濃度は同程度であったことから、イキサゾミブは透析されないことが示唆された（4.2 項参照）。

年齢、性別、人種
母集団薬物動態解析の結果に基づくと、本剤のクリアランスに対して年齢（23～91 歳）、性別、体表面積（1.2～2.7 m^2）又は人種による臨床的に意味のある影響は認められなかった。アジア系の患者では、平均 AUC が 35%高かったが、白人患者とアジア系患者との間で、イキサゾミブの AUC の範囲は重なっていた。

5.3 非臨床安全性データ

変異原性
細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）では、イキサゾミブに変異原性は認められず、マウスを用いた骨髄小核試験でも、染色体異常誘発性は認められなかった。イキサゾミブは、ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro の染色体異常試験では陽性であったが、マウスを用いた in vivo コメット試験（胃及び肝臓で%tail DNA を評価）では陰性であった。したがって、科学的根拠の重要度（weight of evidence）から、本剤は遺伝毒性のリスクを示さないと考えられる。

生殖及び胚・胎児発生
イキサゾミブは、母体毒性を示す投与量、及び推奨用量の投与を受けた患者で認められる曝露量をわずかに上回る曝露量でのみ、妊娠したラット及びウサギで胚・胎児毒性を引き起こした。イキサゾミブに関して受胎能、初期胚発生、出生前及び出生後の毒性に関する試験は実施していないが、一般毒性試験で生殖組織の評価を行った。ラットを用いた最長 6 ヵ月の試験とイヌを用いた最長 9 ヵ月の試験では、イキサゾミブの投与による雄性又は雌性生殖器への影響は認められなかった。

動物における毒性及び薬理
ラット及びイヌを用いた複数サイクルの反復投与毒性試験では、主要な標的器官は消化管、リンパ系組織及び神経系であった。臨床での用法・用量（28 日サイクル）と同様の投与スケジュールで経口投与を行った、イヌを用いた 9 ヵ月試験（10 サイクル）では、神経に対する病理組織学的影響の性質は概ね軽微であり、0.2 mg/kg 群（4 mg/m^2）でのみ認められた。標的器官で見られた所見の大半は、投与中止後に部分的又は完全に回復したが、腰部後根神経節と後索の神経所見のみ例外であった。

ラットを用いた組織分布試験により、経口投与後、最も低濃度となる組織に脳及び脊髄が含まれることが明らかになり、脳血液関門を通過するイキサゾミブがわずかであることが示唆された。しかし、ヒトでも同様であるかどうかは不明である。

In vitro（hERG チャネルの試験）及び *in vivo*（単回経口投与後のイヌでのテレメトリー試験）両方での非臨床安全性薬理試験では、イキサゾミブが臨床 AUC の 8 倍の曝露量で循

環器系及び呼吸器系の機能に影響を及ぼさないことが示された。

6. 製剤学的特徴

6.1 添加物一覧

NINLARO 2.3 mg 硬カプセル
カプセル内容物
微結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム
タルク

カプセル基剤
ゼラチン
二酸化チタン（E171）
三二酸化鉄（E172）

印字用インク
セラック
プロピレングリコール
水酸化カリウム
黒酸化鉄（E172）

NINLARO 3 mg 硬カプセル
カプセル内容物
微結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム
タルク

カプセル基剤
ゼラチン
二酸化チタン（E171）
黒酸化鉄（E172）

印字用インク
セラック
プロピレングリコール
水酸化カリウム
黒酸化鉄（E172）

NINLARO 4 mg 硬カプセル
カプセル内容物
微結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム
タルク

カプセル基剤

ゼラチン
二酸化チタン（E171）
黄色三二酸化鉄（E172）
三二酸化鉄（E172）

印字用インク
セラック
プロピレングリコール
水酸化カリウム
黒酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管に関する特別な注意

30℃を超える温度で保存してはならない。凍結してはならない。

吸湿を防ぐため、当初の包装のまま保存すること。

6.5 容器の種類及び内容

パック内に密封された PVC-アルミニウム／アルミニウムブリスター内に 1 カプセルが包装されている。1 箱に 3 つの単一ブリスターパックが包装されている。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

本剤は細胞毒性を有する。投与直前までカプセルを取り出さないこと。カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内容物に直接触れないようにすること。カプセルが破損した場合は、清掃中に粉末を巻き上げないようにすること。触れた場合は、石けんと水で十分に洗浄すること。

未使用の薬剤及び廃棄物は、各国の規制要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denmark

8. 製造販売承認番号

EU/1/16/1094/001

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

9. 初回承認取得日／承認更新日

10. 本文書の改訂日

本医薬品の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手可能である。

Company Core Data Sheet

Ixazomib

[redacted]

[redacted]

CCDS：次頁以降、非開示

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ） 2
表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド） 22
表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩） 37

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）

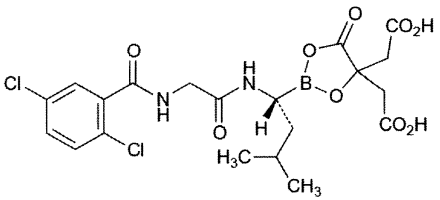
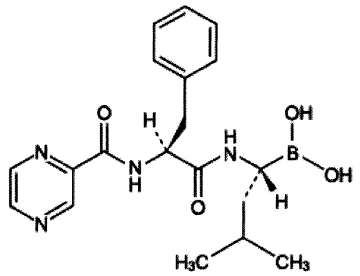
一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
販売名	ニンラーロ®カプセル 2.3 mg ニンラーロ®カプセル 3 mg ニンラーロ®カプセル 4 mg	ベルケイド®注射用 3 mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	—	2006/10/20
再評価年月 再審査年月	— —	— —
規制区分	—	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-Dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$ 517.12	 {(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid $C_{19}H_{25}BN_4O_4$ 384.24
剤型・含量	**カプセル 2.3 mg** 1 カプセル中イキサゾミブクエン酸エステルとして 3.29 mg（イキサゾミブとして 2.3 mg）を含有する微赤色の硬カプセル剤 **カプセル 3 mg** 1 カプセル中イキサゾミブクエン酸エステルとして 4.30 mg（イキサゾミブとして 3.0 mg）を含有する明るい灰色の硬カプセル剤 **カプセル 4 mg** 1 カプセル中イキサゾミブクエン酸エステルとして 5.73 mg（イキサゾミブとして 4.0 mg）を含有する淡橙色の硬カプセル剤	1 バイアル中ボルテゾミブ 3 mg を含有する凍結乾燥注射剤

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 1. 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
用法・用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1 日 1 回 4 mg を空腹時に週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）経口投与した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。	1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬（33～42 日目）する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬（30～42 日目）する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。 3. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
用法・用量（続き）	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1. 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。 2. レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 3. 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。 4. 中等度以上の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照） 5. 食後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 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。（【薬物動態】の項参照） 6. 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/mm³ 以上 血小板数：75,000/mm³ 以上 非血液毒性：ベースライン又は Grade 1 以下に回復 Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく 7. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。 本剤の減量ステップ 開始用量：4 mg ステップ 1（1 段階減量）：3 mg ステップ 2（2 段階減量）：2.3 mg ステップ 3：投与中止	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。 2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 3. 未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 4. マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。 5. 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。 1) 多発性骨髄腫における用量調節 (1) Grade 3/4*の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く） Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7 mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。 **Grade3/4 の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安** 副作用発現時の投与量：1.3 mg/m² 減量の目安：1.0 mg/m² 副作用発現時の投与量：1.0 mg/m² 減量の目安：0.7 mg/m² 副作用発現時の投与量：0.7 mg/m² 減量の目安：投与中止 *NCI-CTCAE v4.0

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
用法・用量（続き）	休薬・減量・中止基準	(2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について 本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。 **末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法･用量変更の目安** NCI-CTCAE Grade*（症状）： 疼痛又は機能消失を伴わない Grade1（症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常） 用法・用量変更の目安： なし NCI-CTCAE Grade*（症状）： 疼痛を伴う Grade1 又は Grade2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限） 用法・用量変更の目安： 1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量又は 1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量 NCI-CTCAE Grade*（症状）： 疼痛を伴う Grade2 又は Grade3（高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限） 用法・用量変更の目安： 回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m^2 に減量した上で週 1 回投与に変更 NCI-CTCAE Grade*（症状）： Grade4（生命を脅かす；緊急処置を要する） 用法・用量変更の目安： 投与中止 *NCI-CTCAE v4.0

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。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
用法・用量（続き）	<table><tr><td></td><td>疼痛を伴う Grade2 又は Grade3</td><td>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。</td></tr><tr><td></td><td>Grade4</td><td>投与を中止する。</td></tr><tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade3 の非血液毒性</td><td>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。</td></tr><tr><td></td><td>Grade4 の非血液毒性</td><td>投与を中止する。</td></tr></table> Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく	2) マントル細胞リンパ腫における用量調節 新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。 ・血小板数が 100,000/μL 以上、好中球数が 1,500/μL 以上及びヘモグロビン値が 8 g/dL 以上であること。 ・非血液毒性が Grade 1*又は投与前値に回復していること。 **副作用発現時の用法・用量変更の目安** 副作用： 発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合 用法・用量変更の目安： 好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量、1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量） 副作用： 本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合 用法・用量変更の目安： 本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。 副作用： Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く） 用法・用量変更の目安： Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量、1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
用法・用量 （続き）		副作用： 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合 用法・用量変更の目安： 「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。 *NCI-CTCAE v4.0 6. 注射液の調製法 1) 静脈内投与 1 バイアルを日局生理食塩液 3.0 mL で溶解して使用すること。 2) 皮下投与 1 バイアルを日局生理食塩液 1.2 mL で溶解して使用すること。 **注射液の調製法** 投与経路：静脈内投与 ボルテゾミブ（mg/バイアル）：3.0 mg 日局生理食塩液：3.0 mL ボルテゾミブ最終濃度：1.0 mg/mL 投与経路：皮下投与 ボルテゾミブ（mg/バイアル）：3.0 mg 日局生理食塩液：1.2 mL ボルテゾミブ最終濃度：2.5 mg/mL

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
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。	1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。 3. 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること。 1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。 2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］ 4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。
禁　忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 中等度以上の肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照） (2) 重度の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者［投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。 2) 肝障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ 3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
	2. 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。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）	**2. 重要な基本的注意** 1) 肺障害 (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており[1),2)]、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。 (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの 24 時間持続点滴（2000 mg/m^2/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。 2) 心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ 14%及び 12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ 5%及び 4%であった。［「重大な副作用」の項参照］ 3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性の患者において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルス

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）		マーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3 以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること［「重大な副作用」の項参照］。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。 5) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］ 6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が 25,000/μL 未満の場合は、本剤を休薬すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］。 本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における重症の出血（Grade 3 以上）の発現率は本剤群で 4%、デキサメタゾン群で 5%であった。 血小板数は各サイクルの 11 日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週 2 回投与の 8 サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意 （続き）		相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約 40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。［「重大な副作用」の項参照］ **再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係** 投与開始前の血小板数[注 1)]： 75,000/μL 以上 患者数（n=331）[注 2)]： 309 10,000/μL 未満の患者数（%）： 8（3%） 10,000～25,000/μL の患者数（%）： 36（12%） 投与開始前の血小板数[注 1)]： 50,000/μL 以上 75,000/μL 未満 患者数（n=331）[注 2)]： 14 10,000/μL 未満の患者数（%）： 2（14%） 10,000～25,000/μL の患者数（%）： 11（79%） 投与開始前の血小板数[注 1)]： 10,000/μL 以上 50,000/μL 未満 患者数（n=331）[注 2)]： 7 10,000/μL 未満の患者数（%）： 1（14%） 10,000～25,000/μL の患者数（%）： 5（71%）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）		注 1）投与開始前の血小板数として 50,000/μL 以上を臨床試験の選択基準とした。 注 2）投与開始前のデータが 1 例で不明 7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。 8) AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P 及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］ 9) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ 10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
	3. 相互作用 **併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等 **CYP3A 誘導剤** リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、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	**3. 相互作用** ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。 海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）	臨床症状・措置方法 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。（**【薬物動態】**の項参照） 機序・危険因子 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。	び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。 **併用注意（併用に注意すること）** 1. 薬剤名等 CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール[注)] 等） 臨床症状・措置方法 ケトコナゾール（400 mg/日を 4 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。[3)] 機序・危険因子 これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 2. 薬剤名等 CYP3A4 誘導剤（リファンピシン等） 臨床症状・措置方法 リファンピシン（600 mg/日を 7 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。[4)] 機序・危険因子 これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 注）国内では外用剤のみ発売
	4. 副作用 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 相臨床試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した 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（20%以上）は、下痢 110 例（30%）、好中球減少症 107 例（30%）、血小板減少症 101 例（28%）、末梢神経障害 81 例（22%）及び疲労 75 例（21%）であった（承認時）。	**4. 副作用** 再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［30%以上を記載］は、リンパ球減少［131 例 98.5%］、白血球減少［128 例 96.2%］、好中球減少［127 例 95.5%］、血小板減少［126 例 94.7%］、貧血［88 例 66.2%］、食欲不振［75 例 56.4%］、下痢［75 例 56.4%］、発疹［75 例 56.4%］、便秘［69 例 51.9%］、悪心［67 例 50.4%］、LDH 増加［67 例 50.4%］、CRP 増加［66 例 49.6%］、発熱［52 例 39.1%］、体重減少［52 例 39.1%］、末梢性ニューロパチー［52 例 39.1%］、低ナトリウム血症［51 例 38.3%］、Al-P 増加［51 例 38.3%］、倦怠感［50 例 37.6%］、

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）	(1) **重大な副作用**[注2)] 1) **血小板減少症**（28%）： 血小板減少症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重	嘔吐［47 例 35.3%］、肝機能異常［47 例 35.3%］、高血糖［44 例 33.1%］、高カリウム血症［41 例 30.8%］であった。（効能追加承認時） 静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例（95.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は［10%以上を記載］、血小板減少［689 例 68.2%］、白血球減少［328 例 32.5%］、発熱［287 例 28.4%］、貧血［222 例 22.0%］、感覚減退［200 例 19.8%］、下痢［180 例 17.8%］、便秘［179 例 17.7%］、好中球減少［178 例 17.6%］、末梢性ニューロパチー［175 例 17.3%］、LDH 増加［140 例 13.9%］、CRP 増加［132 例 13.1%］、帯状疱疹［129 例 12.8%］、発疹［116 例 11.5%］、悪心［113 例 11.2%］、リンパ球減少［107 例 10.6%］であった。（第 7 回安全性定期報告時） 前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第 III 相臨床試験において、147 例中 124 例 84%に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［51 例 35%］、血小板減少［44 例 30%］、好中球減少［34 例 23%］、神経痛［34 例 23%］、貧血［28 例 19%］、下痢［28 例 19%］、白血球減少［26 例 18%］、悪心［24 例 16%］、発熱［18 例 12%］であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。（用法追加承認時） 未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第 III 相試験における安全性評価対象例において、240 例（日本人 7 例を含む）中 227 例（94.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は［10%以上を記載］、好中球減少［190 例 79.2%］、血小板減少［163 例 67.9%］、白血球減少［100 例 41.7%］、貧血［86 例 35.8%］、下痢［57 例 23.8%］、末梢性感覚ニューロパチー［52 例 21.7%］、リンパ球減少［48 例 20.0%］、悪心［44 例 18.3%］、疲労［42 例 17.5%］、便秘［41 例 17.1%］、発熱性好中球減少症［36 例 15.0%］、発熱［33 例 13.8%］、食欲不振［31 例 12.9%］、無力症［29 例 12.1%］、神経痛［25 例 10.4%］であった。（効能追加承認時） 1) **重大な副作用**[注)] (1) **肺障害**：間質性肺炎（3.1%）、胸水（1.9%）、急性肺水腫（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）	要な基本的注意」の項参照） 2) **重度の下痢（5%）**： 重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 3) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**： 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、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。 4) **末梢神経障害**： 末梢性感覚ニューロパチー（16%）、末梢性ニューロパチー（7%）、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ので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 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ので、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。 注 2) 副作用の発現頻度は、国際共同第 III 相試験の結果から集計し、それ以外で報告された副作用は頻度不明とした。	応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。 (2) **心障害**：うっ血性心不全（2.5%）、心嚢液貯留（0.5%）、心肺停止、心停止、心原性ショック（いずれも頻度不明）があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。海外臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。 (3) **末梢神経障害**：末梢性ニューロパチー（19.7%）、感覚減退（18.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（3.0%）、神経障害性疼痛（1.6%）、末梢性運動ニューロパチー（1.1%）、錯感覚（0.5%）、灼熱感（0.5%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 51%で認められた。 また、海外第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 73%で認められた。 (4) **骨髄抑制**：血小板減少（71.4%）、白血球減少（39.8%）、貧血（27.3%）、好中球減少（27.1%）、リンパ球減少（21.0%）、発熱性好中球減少症（1.7%）、汎血球減少（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。 (5) **イレウス**（3.2%）：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (6) **肝機能障害**：AST（GOT）の増加（10.3%）、ALT（GPT）の増加（11.0%）、γ-GTP の増加（0.8%）、Al-P の増加（12.1%）及び血中ビリルビンの

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）		増加（1.8%）等を伴う肝機能障害（B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）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。 (7) **低血圧**：低血圧（3.7%）、起立性低血圧（2.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。 (8) **腫瘍崩壊症候群**（5.4%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (9) **皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）、**中毒性表皮壊死症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）**：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (10) **発熱**（29.5%）：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1～2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。 (11) **可逆性後白質脳症症候群**（0.1%）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (12) **進行性多巣性白質脳症（頻度不明）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）	(2) **その他の副作用**[注3)] 感染（5～10%未満）： 肺炎 感染（5%未満）： 気管支炎、上気道感染、帯状疱疹、気道感染、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、インフルエンザ、気管支肺炎、感染、口腔真菌感染、咽頭炎 血液/リンパ系障害（10%以上）： 好中球減少症、貧血 血液/リンパ系障害（5～10%未満）： 白血球減少症 血液/リンパ系障害（5%未満）： リンパ球減少症、汎血球減少症 神経系（5～10%未満）： 味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、多発ニューロパチー 神経系（5%未満）： 頭痛、振戦、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛 眼（5～10%未満）： 白内障 眼（5%未満）： 霧視、眼乾燥、眼刺激 血管（5%未満）： 深部静脈血栓症、高血圧、潮紅、低血圧 呼吸器（5%未満）： 呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、咳嗽 消化器（10%以上）： 悪心（19%）、嘔吐（16%）、便秘 消化器（5～10%未満）： 消化不良 消化器（5%未満）： 上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、口内炎、腹部不快感、口内乾燥、放屁、口腔内潰瘍形成 肝臓（5%未満）： ALT(GPT)増加、AL-P 増加	2) **その他の副作用**[注)] 感染症（10%以上）： 帯状疱疹、感染 感染症（10%未満 5%以上）： 肺炎 感染症（5%未満）： 鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎 血液（5%未満）： 出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加 免疫系障害（5%未満）： 過敏症 代謝・栄養（10%以上）： 食欲不振 代謝・栄養（10%未満 5%以上）： 高血糖、低アルブミン血症 代謝・栄養（5%未満）： 高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少 電解質（10%未満 5%以上）： 低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症 電解質（5%未満）： 高カルシウム血症、高ナトリウム血症 精神神経系（5%未満）： 不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠 精神神経系（頻度不明）： 痙攣 眼（5%未満）： 結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎 循環器（5%未満）： 期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）	皮膚（10%以上）： 発疹（15%） 皮膚（5～10%未満）： そう痒症 皮膚（5%未満）： 紅斑性皮疹、紅斑、剥脱性皮膚炎、薬疹、多汗症、全身性そう痒症、そう痒性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群） その他（10%以上）： 疲労、不眠症、末梢性浮腫、筋痙縮 その他（5～10%未満）： 無力症、食欲減退 その他（5%未満）： 発熱、筋力低下、高血糖、低カリウム血症、倦怠感、気分変化、激越、体重減少、挫傷、易刺激性、体重増加、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、顔面浮腫、筋肉痛、四肢痛、不安、背部痛、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 注 3）副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験の結果から集計した。	循環器（頻度不明）： 心房粗動 呼吸器（5%未満）： 上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸 呼吸器（頻度不明）： 肺高血圧症、喀血 消化器（10%以上）： 下痢、便秘、悪心 消化器（10%未満 5%以上）： 嘔吐、腹痛 消化器（5%未満）： 口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齲歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび 消化器（頻度不明）： 嚥下障害、舌潰瘍、レッチング 肝臓（10%未満 5%以上）： 肝機能異常 肝臓（5%未満）： 肝障害 皮膚（10%以上）： 発疹 皮膚（5%未満）： 紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血 皮膚（頻度不明）： 好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群） 筋骨格（10%未満 5%以上）： 筋骨格痛 筋骨格（5%未満）： 筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）		腎臓・泌尿器（10%以上）： 腎機能障害 腎臓・泌尿器（5%未満）： 排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、β_2ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常 全身（10%以上）： 倦怠感 全身（10%未満 5%以上）： 浮腫 全身（5%未満）： 疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇 その他（10%以上）： LDH 増加、CRP 増加 その他（10%未満 5%以上）： 血中クレアチニン増加 その他（5%未満）： 腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO_2低下、PO_2上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎 注）頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。	**5. 高齢者への投与** 海外臨床試験において、65 歳以上と 65 歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 なお、年齢別での Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験（039 試験）の本剤群においては 50 歳以下で 64%（27/42 例）、51～64 歳で 78%（128/165 例）、65 歳以上で 75%（93/124 例）であった。また、海外第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）においては 50 歳以下で 74%（29/39 例）、51～65 歳で 80%（104/130 例）、66 歳以上で 85%（74/87 例）であった。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 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。また、妊娠可能な女性及び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。［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。また、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。］ (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト乳汁中への移行は不明である。］	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05 mg/kg（0.6 mg/m^2）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。 2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［安全性が確立していない。］ 3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**7. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 本剤の過量投与により、重度の悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症等が報告されている。 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が認められた場合は、症状に応じ適切な処置を行うこと。 なお、本剤は血液透析により除去されない。	**8. 過量投与** 徴候、症状： 推奨用量の 2 倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。 処置： 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。
	9. 適用上の注意 **調剤時**： 調剤時に脱カプセルをしないこと。 **薬剤交付時**： 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。 **服用時**： 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。	**9. 適用上の注意** 1) 投与経路 静脈内又は皮下にのみ投与すること。 2) 調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。 3) 投与時 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。溶解後は 8 時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 (1) 静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して

表 1.7-1　同種同効品一覧表（イキサゾミブクエン酸エステル、ボルテゾミブ）（続き）

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)	ボルテゾミブ(Bortezomib)
使用上の注意（続き）		実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。 (2) 皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。
		10. その他の注意 1) 動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約 2～3 倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った[5),6)]。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた[7)]。イヌの試験において、致死用量では QTc 間隔の軽度な延長が認められた[5),7)]。 2) 動物実験（ラット）において、0.20 及び 0.15 mg/kg（1.20 及び 0.90 mg/m^2）群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた[8)]。 3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である 3.125 μg/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した[9)]。
添付文書作成年月	－	2015 年 6 月（第 9 版）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）

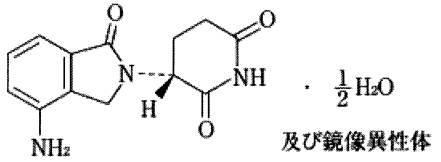
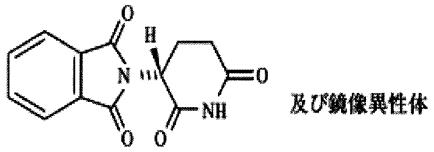
一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
販売名	レブラミド®カプセル 2.5 mg レブラミド®カプセル 5 mg	サレド®カプセル 25 サレド®カプセル 50 サレド®カプセル 100
販売会社名	セルジーン株式会社	藤本製薬株式会社
承認年月日	2015/10/28（カプセル 2.5 mg） 2010/6/25（カプセル 5 mg）	2014/2/6（カプセル 25） 2009/6/17（カプセル 50） 2008/10/16（カプセル 100）
再評価年月 再審査年月	— —	— —
規制区分	毒薬、処方箋医薬品	毒薬、処方せん医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 及び鏡像異性体 (3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ 268.27	 及び鏡像異性体 2-[(3*RS*)-2,6-Dioxopiperidin-3-yl] isoindoline-1,3-dione $C_{13}H_{10}N_2O_4$ 258.23
剤型・含量	**カプセル 2.5 mg** 1 カプセル中レナリドミド 2.5 mg（レナリドミド水和物として 2.587 mg）を含有する白色～灰黄白色（不透明）で、キャップが青緑色（不透明）の硬カプセル剤 **カプセル 5 mg** 1 カプセル中レナリドミド 5 mg（レナリドミド水和物として 5.174 mg）を含有する白色～灰黄白色（不透明）の硬カプセル剤	**カプセル 25** 1 カプセル中サリドマイド 25 mg を含有する上部緑色不透明、下部白色不透明の 4 号硬カプセル剤 **カプセル 50** 1 カプセル中サリドマイド 50 mg を含有する上部青色不透明、下部白色不透明の 4 号硬カプセル剤 **カプセル 100** 1 カプセル中サリドマイド 100 mg を含有する上部だいだい色不透明、下部白色不透明の 2 号硬カプセル剤

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
効能・効果	多発性骨髄腫 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 1.「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 2. 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS*によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 *International prognostic scoring system（国際予後判定システム）	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 2. らい性結節性紅斑 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** (1) 本剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療は少なくとも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し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 (2) 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。 (3) 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。 (4) 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。
用法・用量	**多発性骨髄腫** デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 **5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群** 通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1. 多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. 多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節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。［「薬物動態」の項参照］ 4. 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100 mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400 mgを超えないこと。 2. らい性結節性紅斑 通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100 mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400 mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** (1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の投与は1日1回100 mgより開始し、効果不十分な場合には4週間間隔で100 mgずつ漸増すること。 (2) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して本剤を16週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。 (3) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
用法・用量（続き）	［「薬物動態」の項参照］ 5. Grade3*又は4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。 6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。 *CTCAE V 3.0 **未治療の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安** 血小板減少 血小板数／好中球数： 25,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。その後 50,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。 好中球減少 血小板数／好中球数： 500/μL 未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合） 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。 本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を 5 mg ずつ増量（2.5 mg 投与の場合は 5 mg へ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。	投与量 100 mg （休薬・減量） 休薬：Grade2 の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合 （中止） 深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性または Grade3 以上の非血液毒性 投与量 200 mg 以上 （休薬・減量） 減量：Grade2 の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。 減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。 （中止） 深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性または Grade3 以上の非血液毒性 （Grade は、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。）

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
用法・用量（続き）	**再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安** 血小板減少 血小板数／好中球数： 30,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。 血小板数／好中球数： 休薬 2 回目以降、再度 30,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。 好中球減少 血小板数／好中球数： 1,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。 1）その後 1,000/μL 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25 mg を 1 日 1 回投与で再開。 2）その後 1,000/μL 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。 血小板数／好中球数： 休薬 2 回目以降、再度 1,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。 **5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安** 血小板減少 血小板数／好中球数： 25,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安：	

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
用法・用量（続き）	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 • 測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 • 7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合 好中球減少 血小板数／好中球数： 500/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 **再開時の用量レベル 開始用量 1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 用量レベル 1 1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。 用量レベル 2 2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。 用量レベル 3 1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。	
警　告	1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。［「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順[1)]（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。［「禁忌」の項参照］	1. 本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。（「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順[1)]が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
警　告（続き）	3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］	患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。（「禁忌」の項参照） 3. 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。（「重要な基本的注意（1）」の項参照） 本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 4. 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. らい性結節性紅斑では、ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで、本剤を使用すること。 7. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
禁　忌	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 適正管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 安全管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1) 腎機能障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）また、腎機能障害が悪化することがある。］ 2) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］ (2) HIV に感染している患者［本剤により HIV ウイルスが増加することがある。］

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	3) 骨髄抑制のある患者［重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ 4) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 5) サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者	
	2. 重要な基本的注意 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2) 本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、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、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照］ 4) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 5) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の 4 週間前、2 週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が 4 週間を超えないよう妊娠検査を実施する。 (2) 本剤の安全管理を確実に実施するため、1 回の最大処方量は 12 週間分を超えないものとすること。 (3) 本剤投与開始から投与終了 4 週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。 (4) 本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。 (5) 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (6) 本剤のらい性結節性紅斑に対する使用にあたっては、国内のガイドライン[27]を参照の上治療を行うこと。
	3. 相互作用 **併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等 ジギタリス製剤（ジゴキシン等） 臨床症状・措置方法 ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合	**3. 相互作用** **併用注意（併用に注意すること）** 1. 薬剤名等 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意 （続き）	には注意すること。 機序・危険因子 機序不明	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミン H_1 受容体遮断薬 バクロフェン 臨床症状・措置方法 他の薬物の鎮静作用を増強する。 機序・危険因子 相互に作用を増強するおそれがある。 2. 薬剤名等 ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン 臨床症状・措置方法 末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。 機序・危険因子 相互に作用を増強するおそれがある。 3. 薬剤名等 ドキソルビシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬 臨床症状・措置方法 血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。 機序・危険因子 相互に作用を増強するおそれがある。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）		4. 薬剤名等 デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 臨床症状・措置方法 海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある。 機序・危険因子 機序は不明である。 5. 薬剤名等 ゾレドロン酸水和物 臨床症状・措置方法 海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。 機序・危険因子 相互に作用を増強する。
	4. 副作用 **＜多発性骨髄腫＞** 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例（26 例）及び治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験の安全性評価症例（15 例）において、合計 41 例中 40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 21 例（51.2%）、発疹 20 例（48.8%）、白血球減少症 18 例（43.9%）、血小板減少症 18 例（43.9%）、貧血 12 例（29.3%）、便秘 11 例（26.8%）であった。（効能追加承認時） 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、1,072 例中 963 例（89.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 336 例（31.3%）、便秘 246 例（23.0%）、貧血 243 例（22.7%）、疲労 233 例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211 例（19.7%）、下痢 196 例（18.3%）、発疹 190 例（17.7%）、血小板減少症 162 例（15.1%）、無力症 111 例（10.4%）、筋痙縮 108 例（10.1%）であった。（効能追加承認時） 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験〔MM-009 試験（二重盲検期間 2005 年 6 月 7 日データカットオフ）及び MM-010 試験（二重盲検期間 2005 年 8 月 3 日データカットオフ）の併合〕	**4. 副作用** 国内で実施された治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、総症例 37 例中、37 例に副作用が認められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35 例（94.6%）に認められた。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353 例中 323 例（91.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 135 例（38.2%）、疲労 92 例（26.1%）、便秘 78 例（22.1%）、筋痙攣 73 例（20.7%）、不眠症 63 例（17.8%）、血小板減少症 62 例（17.6%）、無力症 61 例（17.3%）、貧血 53 例（15.0%）、下痢 50 例（14.2%）、末梢性ニューロパチー44 例（12.5%）、悪心 40 例（11.3%）、筋脱力 40 例（11.3%）、振戦 40 例（11.3%）、発疹 40 例（11.3%）、末梢性浮腫 38 例（10.8%）、浮動性めまい 36 例（10.2%）であった。 **＜5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群＞** 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第 II 相臨床試験において、安全性評価症例 11 例中 11 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症 11 例（100.0%）、好中球減少症 11 例（100.0%）、白血球減少症 10 例（90.9%）、リンパ球減少症 7 例（63.6%）、便秘 7 例（63.6%）、好酸球増加症 5 例（45.5%）、そう痒症 5 例（45.5%）、発疹 4 例（36.4%）であった。（効能追加承認時） 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第 III 相臨床試験〔MDS-004 試験（二重盲検期間 2008 年 6 月 26 日データカットオフ）〕の安全性評価症例において、10 mg 群 69 例中 66 例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 10 mg 群での主な副作用は、好中球減少症 52 例（75.4%）、血小板減少症 33 例（47.8%）、そう痒症 18 例（26.1%）、下痢 13 例（18.8%）、便秘 9 例（13.0%）、疲労 7 例（10.1%）であった。 骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。 **＜特定使用成績調査＞** 市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例（75.5%）に副作用が認められた。 主な副作用は、血小板減少症 981 例（33.7%）、好中球減少症 923 例（31.7%）、発疹 299 例（10.3%）、白血球減少症 293 例（10.1%）、便秘 250 例（8.6%）、貧血 238 例（8.2%）、末梢性ニューロパチー213 例（7.3%）、肺炎 155 例（5.3%）、倦怠感 152 例（5.2%）等であった。 （第 6 回安全性定期報告時）	

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	1) **重大な副作用**[注 1)、注 2)] (1) **深部静脈血栓症、肺塞栓症**：深部静脈血栓症（0.7%）、静脈血栓症（0.2%）、静脈塞栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.2%）が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。 (2) **脳梗塞、一過性脳虚血発作**（0.4%）：脳梗塞、一過性脳虚血発作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。 (3) **骨髄抑制**：汎血球減少症（0.2%）、好中球減少症（31.7%）、血小板減少症（33.7%）、貧血（8.2%）、発熱性好中球減少症（1.2%）等骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。 (4) **感染症**（18.5%）：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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し、適切な処置を行うこと。 (5) **皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群）、中毒性表皮壊死症**（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（0.1%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) **腫瘍崩壊症候群**（0.5%）：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (7) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（1.2%）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し、適切な処置を行うこと。 (8) **心筋梗塞、心不全、不整脈**：心筋梗塞（頻度不明）、心不全（1.2%）、心房細動（0.1%）等の不整脈が報告されているので、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** 1) **催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）（頻度不明）** 本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 2) **深部静脈血栓症、肺塞栓症（5%未満）**深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 3) **脳梗塞（5%未満）**脳梗塞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し、適切な処置を行うこと。 4) **末梢神経障害（頻度不明）**不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) **骨髄機能抑制（頻度不明）**好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) **感染症（5%未満）**肺炎等の重篤な感染症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し、適切な処置を行うこと。 7) **間質性肺炎（5%未満）**間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) **消化管穿孔（5%未満）**致死的な消化管穿孔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し、適切な処置を行うこと。 9) **虚血性心疾患（5%未満）**虚血性心疾患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し、適切な処置を行うこと。 10) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	(9) **末梢神経障害**：末梢性ニューロパチー（7.3%）、感覚鈍麻（1.9%）、筋力低下（0.2%）、錯感覚（0.1%）等末梢神経障害が報告されているので、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。 (10) **甲状腺機能低下症**：甲状腺機能低下症（0.2%）が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 (11) **消化管穿孔**（0.1%）：消化管穿孔が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。 (12) **起立性低血圧**：起立性低血圧（0.1%）が報告されているので、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。 (13) **痙攣**（0.1%）：痙攣が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。 (14) **肝機能障害、黄疸**（6.0%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (15) **重篤な腎障害**（2.9%）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) **重大な副作用（類薬）（頻度不明）** 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 3) **その他の副作用**[注1)、注2)] 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) **嗜眠状態、傾眠、鎮静（頻度不明）** 嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) **痙攣（頻度不明）**間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) **起立性低血圧（頻度不明）**起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 14) **心不全、不整脈（5%未満）**心不全（うっ血性心不全等）、不整脈、徐脈等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し、適切な処置を行うこと。 15) **甲状腺機能低下症（頻度不明）**甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 16) **腫瘍崩壊症候群（頻度不明）**腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 17) **肝機能障害（5%以上）**AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) **その他の副作用** 皮膚（5%以上）： 発疹、皮膚瘙痒感 皮膚（5%未満）： 蕁麻疹、血管浮腫

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	消化器（5%以上）： 便秘 消化器（1～5%未満）： 下痢、悪心 消化器（1%未満）： 嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎 消化器（頻度不明）： 口内乾燥 循環器（1%未満）： 高血圧、動悸、低血圧、潮紅 血管（1%未満）： 血管浮腫 呼吸器（1～5%未満）： 上気道の炎症 呼吸器（1%未満）： 嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血 筋骨格（1～5%未満）： 筋痙縮 筋骨格（1%未満）： 筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛 筋骨格（頻度不明）： ミオパシー 内分泌（頻度不明）： 甲状腺機能亢進症 代謝（1～5%未満）： 食欲不振 代謝（1%未満）： 低カリウム血症、ALP 増加、高血糖、LDH 増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加 代謝（頻度不明）： 低リン酸血症、痛風 血液（1%未満）： 好酸球増加症、フィブリン D ダイマー増加、白血球数増加 精神・神経系（1～5%未満）： 味覚異常、不眠症、浮動性めまい	筋・骨格（5%以上）： 関節痛 筋・骨格（5%未満）： 骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感 精神神経系（5%以上）： 眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛 精神神経系（5%未満）： 不眠、こむら返り、運動障害、嗄声 眼（5%以上）： 眼のかすみ 消化器（5%以上）： 便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢 消化器（5%未満）： 残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐 肝臓（5%以上）： γ-GTP 低下 肝臓（5%未満）： 総ビリルビン減少 代謝・栄養系（5%以上）： 総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK 低下、ALP 上昇、LDH 上昇、LDH 低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、α_1-グロブリン上昇、α_2-グロブリン上昇、β-グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性 代謝・栄養系（5%未満）： 総蛋白上昇、CK 上昇、ALP 低下、HDL-C 増加、クロール上昇、耐糖能異常、α_2 -グロブリン異常 循環器（5%以上）： 血圧上昇、血圧低下、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈 循環器（5%未満）： 鼻出血、動悸、心室性期外収縮 呼吸器（5%未満）： 咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰 泌尿器（5%以上）： 尿蛋白陽性・BUN 上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害、クレアチ

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	精神・神経系（1%未満）： 傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺 精神・神経系（頻度不明）： 錯乱状態、易刺激性 皮膚（5%以上）： 発疹 皮膚（1～5%未満）： そう痒症 皮膚（1%未満）： 蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥 眼（1%未満）： 霧視、白内障 その他（5%以上）： 倦怠感 その他（1～5%未満）： 発熱、CRP 増加、浮腫 その他（1%未満）： 末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛 その他（頻度不明）： クッシング症候群、多汗、頚部痛、挫傷、転倒 注 1) 第 6 回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査）結果に基づき発現頻度を記載した。 注 2) 自発又は外国で報告された副作用については頻度不明とした。	ニン低下 泌尿器（5%未満）： BUN 低下 血液（5%以上）： 好中球増多、好酸球増多、好酸球減少、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP 上昇 血液（5%未満）： 好塩基球減少、MCV 上昇、MCHC 減少 その他（5%以上）： 味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP 上昇 その他（5%未満）： 脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、発熱
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［「慎重投与」の項参照］	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。］ 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［安全性が確立していない。］	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［本剤にはヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）が認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。 なお、投与終了 4 週間後までは授乳を避けること。 ［乳汁中への移行が報告されている。］[2]
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レナリドミド水和物、サリドマイド）（続き）

一般的名称	レナリドミド水和物(Lenalidomide Hydrate)	サリドマイド(Thalidomide)
使用上の注意（続き）	**8. 過量投与** 外国において、本剤を 1 日 225 mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	**8. 過量投与** 本邦においては、400 mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400 mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。
	9. 適用上の注意 **調剤時** 調剤時には脱カプセルをしないこと。 **薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **服用時** カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。	**9. 適用上の注意** 服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。
	10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした 3 つの海外臨床試験 [2)]において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B 細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした 2 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。	**10. その他の注意** 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群（レナリドミド及びデキサメタゾン併用群）と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。
添付文書作成年月	2017 年 1 月（第 14 版）	2014 年 6 月（第 9 版）

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）

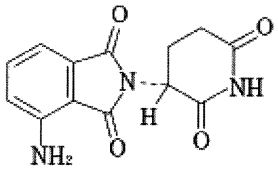
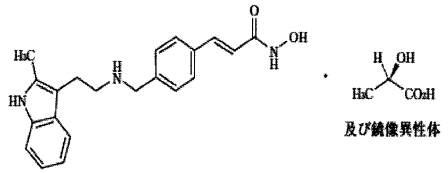
一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
販売名	ポマリスト®カプセル 1 mg ポマリスト®カプセル 2 mg ポマリスト®カプセル 3 mg ポマリスト®カプセル 4 mg	ファリーダック®カプセル 10 mg ファリーダック®カプセル 15 mg
販売会社名	セルジーン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2015/3/26	2015/7/3
再評価年月 再審査年月	— —	— —
規制区分	毒薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	 及び鏡像異性体 4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione $C_{13}H_{11}N_3O_4$ 273.24	 及び鏡像異性体 (2*E*)-*N*-Hydroxy-3-[4-({[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]prop-2-enamide mono[(2*RS*)-2-hydroxypropanoate] $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_3H_6O_3$ 439.50
剤型・含量	**カプセル 1 mg** 1 カプセル中ポマリドミド 1 mg を含有する〔ボディ：黄色（不透明）、キャップ：暗青色（不透明）〕の硬カプセル剤 **カプセル 2 mg** 1 カプセル中ポマリドミド 2 mg を含有する〔ボディ：橙色（不透明）、キャップ：暗青色（不透明）〕の硬カプセル剤 **カプセル 3 mg** 1 カプセル中ポマリドミド 3 mg を含有する〔ボディ：緑色（不透明）、キャップ：暗青色（不透明）〕の硬カプセル剤 **カプセル 4 mg** 1 カプセル中ポマリドミド 4 mg を含有する〔ボディ：青色（不透明）、キャップ：暗青色（不透明）〕の硬カプセル剤	**カプセル 10 mg** 1 カプセル中パノビノスタット乳酸塩 12.576 mg（パノビノスタットとして 10 mg）を含有するうすい緑色不透明の硬カプセル剤 **カプセル 15 mg** 1 カプセル中パノビノスタット乳酸塩 18.864 mg（パノビノスタットとして 15 mg）を含有する橙色不透明の硬カプセル剤

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** 本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。	再発又は難治性の多発性骨髄腫 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** (1) 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
用法・用量	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. Grade*3 又は 4 の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、Grade2 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 3. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 * CTCAE V 4.0 **血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安** 血小板減少 血小板数／好中球数： 25,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20 mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 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。 **〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉** (1) 本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 (2) ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (3) ボルテゾミブ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。 (4) 本剤を 16 サイクル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。 (5) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照） (6) 本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。 **投与開始基準** 血小板数：100,000/μL 以上 好中球数：1,500/μL 以上 QTc 間隔： 450 msec 未満（電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450 msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
用法・用量（続き）	好中球減少 血小板数／好中球数： 500/μL 未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000/μL 未満で、かつ 1 回でも 38.3°C を超える又は 1 時間を超えて持続する 38°C 以上の発熱） 治療中の処置及び再開時の減量の目安： 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。 G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	わないこと。） 血中電解質[注 1)]： 電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。 注 1）血中カリウム、マグネシウム及びリン (7) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード[注 2)]等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル 3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は 5 mg 単位で行い、10 mg/日未満に減量しないこと。 **副作用に対する休薬、減量及び中止基準** 血小板数 休薬・減量基準： 25,000/μL 未満又は 50,000/μL 未満で出血を伴う場合 投与量調節： 血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。 好中球数 休薬・減量基準： 500/μL 以上 1,000/μL 未満 投与量調節： 好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 好中球数 休薬・減量基準： 500/μL 未満

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
用法・用量（続き）		投与量調節： 好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 好中球数 休薬・減量基準： 発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満で 38.5°C 以上の発熱を伴う場合） 投与量調節： 発熱が消失し、好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 下痢（止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合） 休薬・減量基準： グレード 2 投与量調節： グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 下痢（止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合） 休薬・減量基準： グレード 3 投与量調節： グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
用法・用量 （続き）		下痢（止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合） 休薬・減量基準： グレード 4 投与量調節： 本剤の投与を中止すること。 悪心、嘔吐（制吐剤の使用にも関わらず持続する場合） 休薬・減量基準： グレード 3 以上 投与量調節： グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 QTc 間隔 休薬・減量基準： 480 msec 以上 500 msec 以下の延長又はベースラインから 60 msec を超える延長 投与量調節： 本剤を休薬し、7 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、7 日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7 日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 その後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 QTc 間隔 休薬・減量基準： 500 msec を超える延長 投与量調節： 本剤の投与を中止すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
用法・用量 （続き）		その他の副作用 休薬・減量基準： グレード 3 以上の副作用又は Grade2 の副作用の再発 投与量調節： グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 注 2）NCI-CTCAE v.4.0
警　告	1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。［「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。［「禁忌」の項参照］ 3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定 4 週間前から投与終了 4 週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了 4 週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）	1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
警　告（続き）	を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］	
禁　忌	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 適正管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	（記載なし）
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］ 2) 骨髄抑制のある患者［重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ 3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 4) サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 5) 腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ 6) 肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者〔出血のおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照） (2) 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照） (4) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照） (5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2) 本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、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、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照］	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤投与により、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照） (2) 本剤投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）	4) 外国臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。 5) 急性腎不全が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照） (3) 本剤投与により、重度の下痢、悪心・嘔吐及び便秘があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は、血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）をモニタリングすること。下痢や嘔吐の症状が認められた場合には、止瀉薬や制吐薬の投与等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常が認められた場合には、電解質の補正、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4. 副作用」の項参照） (4) 本剤投与により、脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（「4. 副作用」の項参照） (5) 本剤投与により、QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正するとともに QT 間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照） (6) 本剤投与により、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照） (7) 本剤投与により、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。（「4. 副作用」の項参照） (8) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤投与期間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。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「10. その他の注意」の項

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）		参照）
	3. 相互作用 本剤は主に CYP1A2 及び CYP3A4 によって代謝される。 **併用注意（併用に注意すること）** 1. 薬剤名等 CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等 臨床症状・措置方法 本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 機序・危険因子 本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 2. 薬剤名等 CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、 イトラコナゾール、 クラリスロマイシン等 臨床症状・措置方法 本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 機序・危険因子 本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	**3. 相互作用** 本剤は CYP3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2D6 を阻害することが示されている。 **併用注意（併用に注意すること）** 1. 薬剤名等 強い CYP3A 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール※等） リトナビル サキナビル クラリスロマイシン等 臨床症状・措置方法 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、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。（【薬物動態】の項参照） 機序・危険因子 これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されると考えられる。 2. 薬剤名等 強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン セイヨウオトギリソウ 〔St.John'sWort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等 臨床症状・措置方法 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照） 機序・危険因子 これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意 （続き）		考えられる。 3. 薬剤名等 CYP2D6 の基質 デキストロメトルファン タモキシフェン プロパフェノン リスペリドン等 臨床症状・措置方法 これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物動態】の項参照） 機序・危険因子 本剤による CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。 4. 薬剤名等 抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ベプリジル ピモジド等 臨床症状・措置方法 本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。 機序・危険因子 これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。 5. 薬剤名等

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）		QT 間隔を延長させることが知られている制吐剤 オンダンセトロン トロピセトロン 臨床症状・措置方法 本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。 機序・危険因子 これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。 ※経口剤は国内未発売
	4. 副作用 再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例において、36 例中 32 例（88.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 25 例（69.4%）、血小板減少症 12 例（33.3%）、発疹 8 例（22.2%）、白血球減少症 5 例（13.9%）、発熱 5 例（13.9%）、貧血 4 例（11.1%）、リンパ球減少症 4 例（11.1%）、便秘 4 例（11.1%）であった。（承認時） 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、300 例中 247 例（82.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 141 例（47.0%）、貧血 74 例（24.7%）、血小板減少症 65 例（21.7%）、疲労 63 例（21.0%）、白血球減少症 36 例（12.0%）であった。（承認時） 1) **重大な副作用** (1) **深部静脈血栓症、肺塞栓症**：深部静脈血栓症（1.3%）[注1)]、静脈血栓症（0.7%）[注1)]、静脈塞栓症（0.3%）[注1)]、肺塞栓症（1.0%）[注1)]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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) **脳梗塞**：脳梗塞（0.3%）[注1)]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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) **骨髄抑制**：汎血球減少症（頻度不明）[注2)]、好中球減少症（47.0%）[注1)]、貧血（24.7%）[注1)]、血小板減少症（21.7%）[注1)]、発熱性好中球減少症（7.0%）[注1)]等の骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場	**4. 副作用** 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 相臨床試験において、本剤投与 381 例（日本人 18 例含む）中、副作用は 345 例（90.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症 213 例（55.9%）、下痢 194 例（50.9%）、疲労 118 例（31.0%）、貧血 101 例（26.5%）、好中球減少症 90 例（23.6%）等であった。（承認時までの集計） 副作用の頻度については、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 相臨床試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。 (1) **重大な副作用** 1) **重度の下痢**（18.9%）：重度の下痢があらわれることがあるので、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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) **脱水症状**（2.6%）：脱水症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 3) **骨髄抑制**：血小板減少症（55.9%）、貧血（26.5%）、好中球減少症（23.6%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）	合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) **感染症**：肺炎（9.0%）[注1)]、敗血症（3.0%）[注1)]等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）[注2)]があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (6) **心不全、不整脈**：心不全（0.7%）[注1)]、心房細動（0.3%）[注1)]、頻脈性不整脈（0.3%）[注1)]等があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (7) **急性腎不全**：急性腎不全（1.3%）[注1)]等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (8) **過敏症**：血管浮腫（頻度不明）[注2)]、発疹（5.3%）[注1)]、蕁麻疹（頻度不明）[注2)]等の過敏症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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (9) **末梢神経障害**：末梢性ニューロパチー（7.3%）[注1)]等の末梢神経障害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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (10) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（頻度不明）[注2)]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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (11) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）[注2)]があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 4) **出血**：胃腸出血（1.0%）、肺出血（0.3%）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5) **感染症**：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（肺炎（8.4%）、敗血症（0.8%）等）があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 6) QT **間隔延長**（1.3%）：QT間隔延長があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照） 7) **心障害**：頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等）（5.5%）、心筋梗塞（0.3%）、心不全（0.3%）、狭心症（頻度不明）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 8) **肝機能障害**（9.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 9) **腎不全**：腎不全（1.0%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 10) **静脈血栓塞栓症**：肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.5%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）	注 1）外国臨床試験 注 2）外国での報告 **2）重大な副作用（類薬）（頻度不明）** 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 **3）その他の副作用** 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 消化器（5～10%未満）： 便秘、下痢 消化器（5%未満）： 悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血 循環器（5%未満）： 低血圧 呼吸器（5～10%未満）： 呼吸困難 呼吸器（5%未満）： 咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛 泌尿器（5%未満）： 尿閉 筋骨格（5～10%未満）： 筋痙縮 筋骨格（5%未満）： 筋肉痛、四肢痛 代謝（5%未満）： 食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症[注 3)] 精神・神経系（5～10%未満）： 浮動性めまい 精神・神経系（5%未満）： 振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠	な処置を行うこと。 11）**低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失**：低血圧（6.3%）、起立性低血圧（4.7%）、失神（2.1%）、意識消失（0.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 **(2) その他の副作用** 感染症（頻度不明）： ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症 感染症（1%～5%未満）： 上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎 感染症（1%未満）： B 型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎 血液及びリンパ系障害（5%以上）： 白血球減少症、リンパ球減少症 内分泌障害（1%～5%未満）： 甲状腺機能低下症 代謝及び栄養障害（5%以上）： 食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症 代謝及び栄養障害（1%～5%未満）： 低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症 代謝及び栄養障害（1%未満）： 高尿酸血症、体液貯留 精神障害（1%～5%未満）： 不眠症 神経系障害（5%以上）： 浮動性めまい、味覚異常 神経系障害（1%～5%未満）： 頭痛、振戦 神経系障害（1%未満）： 頭蓋内出血 眼障害（1%未満）： 結膜出血 心臓障害（頻度不明）：

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）	皮膚（5～10%未満）： 発疹 皮膚（5%未満）： そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血 その他（10%以上）： 疲労 その他（5～10%未満）： 発熱、無力症 その他（5%未満）： 末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP 上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛[注3)]、骨痛[注3)] 注 3）外国での報告（頻度不明）	徐脈 心臓障害（1%～5%未満）： 動悸 血管障害（1%～5%未満）： 高血圧、血腫 血管障害（1%未満）： 出血性ショック 呼吸器系障害（頻度不明）： ラ音、喘鳴 呼吸器系障害（1%～5%未満）： 呼吸困難、咳嗽、鼻出血 呼吸器系障害（1%未満）： 呼吸不全、喀血 胃腸障害（頻度不明）： 血便排泄 胃腸障害（5%以上）： 悪心（23.4%）、嘔吐（16.3%）、腹痛、消化不良 胃腸障害（1%～5%未満）： 腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸 胃腸障害（1%未満）： 口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血 皮膚及び皮下組織障害（頻度不明）： 皮膚病変 皮膚及び皮下組織障害（1%～5%未満）： 発疹、紅斑 皮膚及び皮下組織障害（1%未満）： 点状出血 筋骨格系障害（1%未満）： 関節腫脹 腎及び尿路障害（1%未満）： 血尿、尿失禁 全身障害（5%以上）： 疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱 全身障害（1%～5%未満）： けん怠感

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）		全身障害（1%未満）： 悪寒 臨床検査（頻度不明）： 糸球体濾過率減少 臨床検査（5%以上）： 体重減少 臨床検査（1%～5%未満）： 血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP 増加
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［「慎重投与」の項参照］	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にポマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた[2)]。ポマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。］ 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ラットで乳汁中に移行することが報告されている。］	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	（記載なし）	**8. 過量投与** 徴候、症状：血小板減少症、汎血球減少症、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振等の発現が増加するおそれがある。 処置：心機能、電解質及び血小板数のモニタリングを行い、症状に応じた適切な処置を行うこと。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ポマリドミド、パノビノスタット乳酸塩）（続き）

一般的名称	ポマリドミド(Pomalidomide)	パノビノスタット乳酸塩(Panobinostat Lactate)
使用上の注意（続き）	**8. 適用上の注意** **調剤時** 調剤時には脱カプセルをしないこと。 **薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **服用時** カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	9. その他の注意 外国臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現した。	**10. その他の注意** (1) イヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められたとの報告がある。 (2) 細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性の結果が示された。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、核内倍加の出現頻度の増加が認められたとの報告がある。 (3) イヌを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量の約 5 倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたとの報告がある。
添付文書作成年月	2015 年 8 月（第 3 版）	2015 年 7 月（第 1 版）

目次

最新の添付文書を参照すること

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能・効果（案） 9
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 9
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 用法・用量（案） 10
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 10
1.8.3.2.1 第３相試験で検討した用量の設定根拠 10
1.8.3.2.2 本剤の用法・用量に関する設定根拠 11
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 12
1.8.4.1 警告 12
1.8.4.1.1 警告（案） 12
1.8.4.1.2 警告の設定根拠 12
1.8.4.2 禁忌 12
1.8.4.2.1 禁忌（案） 12
1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠 12
1.8.4.3 効能・効果に関連する使用上の注意 12
1.8.4.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 12
1.8.4.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 12
1.8.4.4 用法・用量に関連する使用上の注意 13
1.8.4.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 13
1.8.4.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.4.5 慎重投与 15
1.8.4.5.1 慎重投与（案） 15
1.8.4.5.2 慎重投与の設定根拠 15
1.8.4.6 重要な基本的注意 15
1.8.4.6.1 重要な基本的注意（案） 15
1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠 15
1.8.4.7 相互作用 15
1.8.4.7.1 相互作用（案） 15
1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠 16
1.8.4.8 副作用 16
1.8.4.8.1 副作用（案） 16
1.8.4.8.2 副作用の設定根拠 17
1.8.4.9 高齢者への投与 18
1.8.4.9.1 高齢者への投与（案） 18
1.8.4.9.2 高齢者への投与の設定根拠 18

1.8.4.10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 18
1.8.4.10.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 18
1.8.4.10.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 18
1.8.4.11 小児等への投与 18
1.8.4.11.1 小児等への投与（案） 18
1.8.4.11.2 小児等への投与の設定根拠 18
1.8.4.12 過量投与 18
1.8.4.12.1 過量投与（案） 18
1.8.4.12.2 過量投与の設定根拠 19
1.8.4.13 適用上の注意 19
1.8.4.13.1 適用上の注意（案） 19
1.8.4.13.2 適用上の注意の設定根拠 19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書（案）

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

毒薬　処方箋医薬品[注1)]

日本標準商品分類番号　874291

	承認番号	薬価収載	販売開始
2.3mg			
3mg			
4mg			

貯　　法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

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

「タケダ」

NINLARO® capsules 2.3mg., 3mg. & 4mg.

イキサゾミブクエン酸エステルカプセル

【警　告】

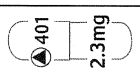
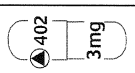
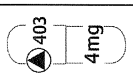
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）

(1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)　妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

	ﾆﾝﾗｰﾛｶﾌﾟｾﾙ 2.3mg	ﾆﾝﾗｰﾛｶﾌﾟｾﾙ 3mg	ﾆﾝﾗｰﾛｶﾌﾟｾﾙ 4mg
1カプセル中の有効成分	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)	イキサゾミブクエン酸エステルとして 4.30mg (イキサゾミブとして 3.0mg)	イキサゾミブクエン酸エステルとして 5.73mg (イキサゾミブとして 4.0mg)
剤　　形	硬カプセル剤		
色調	微赤色	明るい灰色	淡橙色
識別コード	△401	△402	△403
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

添加物：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（以上、全製剤に含有）、黄色三二酸化鉄（カプセル 4mg にのみ含有）、黒酸化鉄（カプセル 3mg にのみ含有）、三二酸化鉄（カプセル 2.3mg、4mg にのみ含有）

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 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。
2. レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、**【臨床成績】**の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 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。
4. 中等度以上の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、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。（「慎重投与」及び**【薬物動態】**の項参照）
5. 食後に本剤を投与した場合、本剤の Cmax 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。（**【薬物動態】**の項参照）
6. 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

サイクル開始基準

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

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

7. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

本剤の減量ステップ

開始用量	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

注1)　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

最新の添付文書を参照すること

副作用	程度	処置
		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

【使用上の注意】

1. **慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
   (1) 中等度以上の肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］(**<用法・用量に関連する使用上の注意>**、**【薬物動態】**の項参照)
   (2) 重度の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］(**<用法・用量に関連する使用上の注意>**、**【薬物動態】**の項参照)

2. **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。(**<用法・用量に関連する使用上の注意>**、「重大な副作用」の項参照)

3. **相互作用**
   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 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、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	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。(**【薬物動態】**の項参照)	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。

4. **副作用**
   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相臨床試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した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(20%以上)は、下痢110例(30%)、好中球減少症107例(30%)、血小板減少症101例(28%)、末梢神経障害81例(22%)及び疲労75例(21%)であった(承認時)。

   (1) 重大な副作用[注2)]
   1) **血小板減少症(28%)**：血小板減少症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(**<用法・用量に関連する使用上の注意>**、「重要な基本的注意」の項参照)
   2) **重度の下痢(5%)**：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(**<用法・用量に関連する使用上の注意>**の項参照)
   3) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)**：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、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。
   4) **末梢神経障害**：末梢性感覚ニューロパチー(16%)、末梢性ニューロパチー(7%)、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ので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(**<用法・用量に関連する使用上の注意>**の項参照)
   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ので、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。

   注2) 副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験の結果から集計し、それ以外で報告された副作用は頻度不明とした。

   (2) その他の副作用[注3)]

	10%以上	5～10%未満	5%未満
1) 感染		肺炎	気管支炎、上気道感染、帯状疱疹、気道感染、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、インフルエンザ、気管支肺炎、感染、口腔真菌感染、咽頭炎
2) 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
3) 神経系		味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、多発ニューロパチー	頭痛、振戦、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛
4) 眼		白内障	霧視、眼乾燥、眼刺激
5) 血管			深部静脈血栓症、高血圧、潮紅、低血圧
6) 呼吸器			呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、咳嗽
7) 消化器	悪心(19%)、嘔吐(16%)、便秘	消化不良	上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、口内炎、腹部不快感、口内乾燥、放屁、口腔内潰瘍形成
8) 肝臓			ALT(GPT)増加、AL-P増加
9) 皮膚	発疹(15%)	瘙痒症	紅斑性皮疹、紅斑、剥脱性皮膚炎、薬疹、多汗症、全

			身性瘙痒症、瘙痒性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）
10) その他	疲労、不眠症、末梢性浮腫、筋痙縮	無力症、食欲減退	発熱、筋力低下、高血糖、低カリウム血症、倦怠感、気分変化、激越、体重減少、挫傷、易刺激性、体重増加、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、顔面浮腫、筋肉痛、四肢痛、不安、背部痛、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

注 3）副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験の結果から集計した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。また、妊娠可能な女性及び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。［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。また、ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量を下まわる用量で精巣毒性が認められた。］

(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト乳汁中への移行は不明である。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、重度の悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症等が報告されている。

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が認められた場合は、症状に応じ適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。

9. 適用上の注意

調　剤　時：調剤時に脱カプセルをしないこと。

薬剤交付時：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。

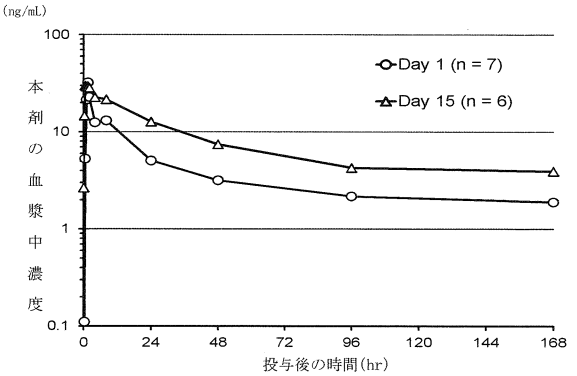
服　用　時：カプセルはつぶしたり、噛んだり、開けたりせず、そのまま水とともに服用するように指導すること。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 血中動態[1]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にレナリドミド及びデキサメタゾン併用下、イキサゾミブとして 1 日 1 回 4mg を週 1 回、3 週間経口投与時の本剤の血漿中濃度を測定した。1 日目及び 15 日目共に、本剤の血漿中濃度は投与後約 2 時間までに最高値に達し、その後多相性の指数関数的な消失プロファイルを示した。投与 15 日目における本剤の終末相半減期は 5.2 日であり、また、平均蓄積比は 1.78 であった。



本剤の血漿中濃度推移（平均値）

本剤の薬物動態パラメータ

パラメータ	1 日目	15 日目
N	7	6
Tmax (hr)[a]	1.45 (1.00-7.17)	1.38 (0.47-7.08)
Cmax（ng/mL）	32.9 (52)	34.5 (95)
$AUC_{(0\text{-}168)}$（ng•hr/mL）	564 (41)	1086 (54)

幾何平均（%変動係数）、[a] 中央値（最小値，最大値）、$AUC_{(0\text{-}168)}$：投与後 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax 到達時間

(2) 食事の影響（外国人データ）[2]

本剤 4 mg を進行がん患者 15 例に高脂肪食摂取後に投与した時の Cmax 及び AUC は、空腹時投与時と比較してそれぞれ 69%、28%減少した。

2. 分布（外国人データ）[3] 注 4)

本剤は高い血漿蛋白結合率（99%）を示した。また、本剤は赤血球に多く分布し、AUC に基づく血液－血漿分配比は約 10 であった。

3. 代謝

(1) 本剤の放射性標識体を経口投与した時、血漿中に認められた放射能の 70%を未変化体が占めていた（外国人データ）。[4] 注 4)

(2) 臨床用量における血漿中濃度付近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 分子種が関与しないことが示唆された。臨床用量における血漿中濃度より高いイキサゾミブ濃度（10 μmol/L ）では、各 CYP 分子種の寄与率は 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（*in vitro*）。[5]

4. 排泄（外国人データ）[4] 注 4)

本剤の放射性標識体を進行がん患者 5 例に単回経口投与した時、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。

5. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[6] 注 4)

本剤 2.3 mg を中等度肝機能障害（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下）を有する患者 13 例及び本剤 1.5 mg を重度肝機能障害（総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超）を有する患者 18 例に投与時の用量補正した非結合型の AUC は、本剤 4 mg を肝機能正常患者 12 例に投与した時と比較してそれぞれ 32%及び 23%高かった。

6. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[7] 注 4)

本剤 3 mg を重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）を有する患者 14 例又は血液透析を要する末期腎不全を有する患者 6 例に投与時の非結合

型の AUC は、本剤 3 mg を腎機能正常患者（クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 以上）18 例に投与した時と比較して 38%高かった。また、本剤は血液透析により除去されないことが示唆された。

7. 薬物相互作用

(1) CYP3A 阻害剤（外国人データ）[2] 注 4)

クラリスロマイシン 500 mg を進行がん患者 15 例に 1 日 2 回反復投与時に、本剤 2.5 mg を併用投与した時、本剤の Cmax 及び AUC に対する明確な影響は認められなかった。（本剤の Cmax が 4%減少、AUC が 11%増加した。）

(2) CYP3A 誘導剤（外国人データ）[2]

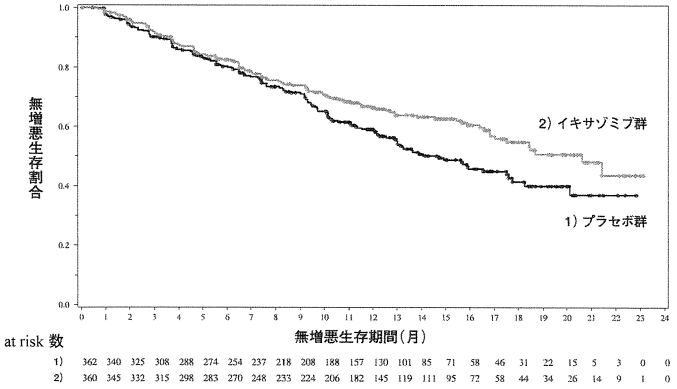
リファンピシン 600 mg を進行がん患者 16 例に 1 日 1 回反復投与時に、本剤 4 mg を併用投与した時、本剤の Cmax が 54%、AUC が 74%減少した。

注 4）本剤の承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された試験。本剤の承認用法・用量は【用法・用量】の項を参照のこと。

【臨床成績】

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 5)] 及びデキサメタゾン[注 6)] 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 7)] 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）。[8)]



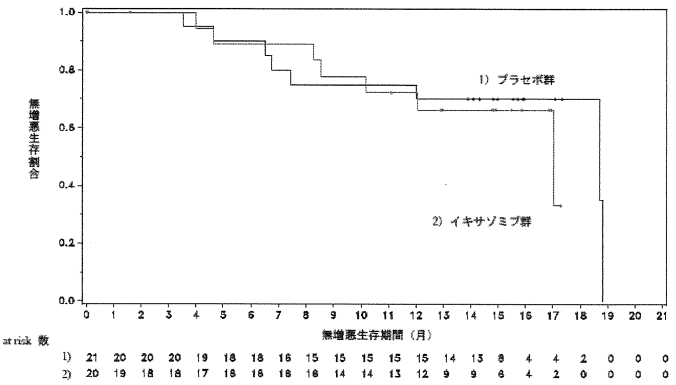
IRC の判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT）（2014 年 10 月 30 日データカットオフ）

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 (n=362)	イキサゾミブ群 (n=360)
PFS イベント数	157	129
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	14.7 (12.91～17.58)	20.6 (17.02～NE 注 10))
p 値 注 8)	0.012	
ハザード比（95%信頼区間） 注 9)	0.742（0.587～0.939）	

また、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）。[8)]

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）。[8)]



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）

注 5）レナリドミドの用法・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 6）デキサメタゾンの用法・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 7）イキサゾミブの用法・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 8）無作為化の層別因子による層別ログランク検定

注 9）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 10）NE：Not Estimable（推定不能）

【薬効薬理】

1. 作用機序 [9), 10)]

イキサゾミブは 20S プロテアソームの β5 サブユニットに結合し、キモトリプシン様活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

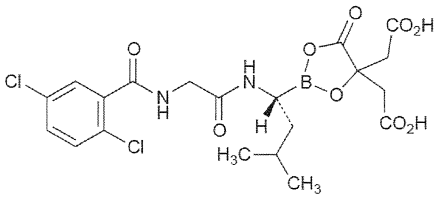
2. 抗腫瘍効果

(1) ヒト多発性骨髄腫（MM）由来細胞株（MM.1S、NCI-H929 、RPMI-8226 等）及び MM 患者由来の MM 細胞に対して、増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。[9), 10)]

(2) MM.1S 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）。[9)]

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：イキサゾミブクエン酸エステル(Ixazomib Citrate)〔JAN〕

化学名：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

分子式：$C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$

分子量：517.12

融　点：231℃(分解)

性　状：イキサゾミブクエン酸エステルは白色～ほとんど白色の粉末である。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。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包 装】

患者さん用パッケージ付き PTP 1 カプセル× 1

【主要文献】

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（社内資料）
2) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績②（社内資料）
3) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績③（社内資料）
4) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績④（社内資料）
5) 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（社内資料）
6) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績⑤（社内資料）
7) イキサゾミブクエン酸エステルの薬物動態試験成績⑥（社内資料）
8) イキサゾミブクエン酸エステルの第Ⅲ相試験成績（社内資料）
9) イキサゾミブクエン酸エステルの非臨床薬理試験成績（社内資料）
10) Chauhan D. et al. : Clin. Cancer Res., 17(16):5311, 2011.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋二丁目 12 番 10 号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号