1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

MLN9708（一般名：イキサゾミブクエン酸エステル、以下、本剤）は、経口投与可能な新規の低分子20Sプロテアソーム阻害剤である。ユビキチン・プロテアソーム系は、蛋白質の恒常性を保つ主要な調節系であり、細胞が蛋白質（増殖制御、細胞周期調節及びアポトーシスに関与する蛋白質など）を分解する重要な機構である。20Sプロテアソーム系の阻害は、多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫の治療に有用であることが明らかになっている。

本剤の主要な臨床試験である国際共同第3相試験（C16010試験）（日本人41例を含む再発又は難治性の多発性骨髄腫患者722例を対象）では、レナリドミド＋デキサメタゾン（LenDex）に本剤を併用することにより、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値を14.7ヵ月から20.6ヵ月に約6ヵ月延長した（p＝0.012、ハザード比：0.742）。PFSの部分集団解析では、高リスクの細胞遺伝学的異常の有無、様々なクラスの抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、及び患者背景の相違に関係なく、PFSのベネフィットは一貫して認められた。LenDexに本剤を追加することで認められたPFSの有意な改善は、患者集団全体で一貫して得られた本剤の有効性によるものであり、一部の患者のみで得られた極端に大きな治療効果によるものではないと考えられた。

本剤とLenDexの併用は忍容性が良好であり、LenDexに本剤を追加しても新たな臨床的に重大な毒性は認められなかった。LenDexに本剤を追加した結果、悪心、嘔吐、下痢、発疹、末梢性ニューロパチー、及び血小板減少症の発現率の上昇が認められた。血小板減少症を除き、これらの有害事象は主に低Gradeであり、支持療法（制吐薬、止瀉薬など）や投与変更により臨床的に管理可能であり、関連する合併症は少なかった。

C16010試験の日本人部分集団では、PFSのハザード比が1.0を上回っていたが、日本人部分集団の本剤群のPFSの中央値は、全集団のプラセボ群のPFSの中央値より長かった。また、日本人部分集団におけるPFSのハザード比の95%信頼区間は全集団のPFSのハザード比の95%信頼区間と重なっていることから、全集団と日本人部分集団の一貫性を否定するものではないと考えられた。

臨床的に重要な有害事象のうち、全Gradeの発疹、悪心及び嘔吐、Grade 3以上の下痢は全集団より日本人部分集団で高頻度に認められたが、いずれも管理可能であった。日本人部分集団においても本剤の忍容性が良好で、LenDexへの本剤の追加による臨床的に重大な毒性の追加は認められないことが示唆された。

以上のことから、本剤は再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して有用であると考え、本剤の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。また、効能・効果に関連する使用上の注意を設定し、注意喚起することとした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 第3相試験で検討した用量の設定根拠

本剤の経口製剤に関する初期の臨床開発では、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、単独で週2回投与（C16003試験：21日サイクルの1、4、8、11日目に本剤を投与）及び週1回投与（C16004試験：28日サイクルの1、8、15日目に本剤を投与）する用法について検討した。C16003試験（週2回投与）の最大耐量（MTD）は2 mg/m^2（固定用量では3.7 mgに相当）であり、C16004試験（週1回投与）のMTDは2.97 mg/m^2（固定用量では5.5 mgに相当）であった。これらの第1相試験では、本剤の週1回投与（C16004試験）で週2回投与（C16003試験）より高い奏効率と優れた忍容性（有害事象による投与変更及び投与中止の頻度に基づく）が認められた。開発初期に得られたこれらの知見から、本剤の投与スケジュールとして週2回投与でなく週1回投与を選択した。また、28日サイクルの週1回投与は、LenDexの28日間の投与サイクルと途切れなく組み合わせることが可能であり、LenDexの用法・用量と用量強度を損なうことなく、患者及び介護者にとって本剤を服用するうえでの利便性を高めることができると考えられた。

本剤＋LenDexレジメンの安全性及び有効性プロファイルを予備的に確認して、第3相試験で検討する本剤の用量を決定するため、初発の多発性骨髄腫患者を対象として、28日サイクルで本剤の週1回投与とLenDexを併用する第1/2相試験（C16005試験）を実施した。本試験では、LenDexの用量は一定とし、本剤の用量を1.68、2.23、2.97及び3.95 mg/m^2（それぞれ固定用量では3、4、5.5及び7.2 mgに相当）まで漸増した。その結果、28日サイクルのLenDexと併用して週1回投与する場合の本剤のMTDは、2.97 mg/m^2（固定用量では5.5 mgに相当）と決定された。本剤2.97 mg/m^{2}の用量では概ね良好な忍容性が認められたが、この用量はレナリドミドの減量が必要となる可能性があると考えられた。抗腫瘍効果については、2.23 mg/m^2（固定用量では4 mgに相当）を投与された3例では、完全奏効〔CR、いずれも厳格な完全奏効（sCR）〕が2例、最良部分奏効（VGPR）が1例であった。2.97 mg/m^{2}を投与された6例では、CRが1例、部分奏効（PR）が5例（VGPR 1例を含む）であった。

以上の知見について検討した結果、最終的に第2相推奨用量として2.23 mg/m^{2}を選択し、本剤のクリアランスと体表面積の間に明確な関連性がないことが認められた母集団薬物動態解析結果に基づき、固定用量として4 mgを選択した。標準用量のLenDexと併用下での本剤4 mg（MTDである5.5 mgを下回る）の週1回投与は、C16005試験の第2相パートにおいて長期投与で良好な忍容性を示し、90%の全奏効率を達成した。

また、国内で実施した第1相試験（TB-MC010034試験）では、再発又は難治性の多発性骨髄腫の日本人患者へ28日サイクルでLenDexと併用して本剤4 mgの週1回投与時の忍容性

が確認された。また、腫瘍縮小効果の評価可能な6例中1例でPRが、3例で安定（SD）が認められた。

このように、有効性及び忍容性並びにLenDexの投与を維持できる可能性に基づき、第3相のC16010試験でLenDexと併用時の本剤の用量は4 mg（28日サイクルで週1回投与）と決定した。

1.8.3.2.2 本剤の用法・用量に関する設定根拠

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の治療で推奨される本剤の用法・用量として、「標準」のLenDex療法（28日サイクルの1、8、15及び22日目にデキサメタゾン40 mgを投与し、1～21日目の各日にレナリドミド25 mgを投与する）との併用下で本剤4 mgを週1回（28日サイクルの1、8及び15日目）投与することとした。

第3相試験であるC16010試験のデータから、28日サイクルの1、8及び15日目に本剤4 mgを投与することはPFSの延長及び治療効果の改善に有効であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において長期的なベネフィットにつながることが示された。本剤4 mgとLenDexの併用時において、LenDexによる有害事象の著しい増加は認められなかった。この併用レジメンは良好な忍容性を示し、有害事象は臨床的に管理可能であった。

母集団薬物動態解析では、本剤4 mg投与時の日本人での平均血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は欧米人より若干高い（36%）が、AUCの分布は日本人と欧米人で重複していることが示された。臨床試験より得られた安全性データも考慮すると、日本人患者に対する本剤の開始用量を調整する必要はないと考えられた。

第3相試験（C16010試験）のデータを用いた曝露量－反応解析では、本剤の曝露量は臨床効果（CR、VGPR以上及びPR以上）の有意な予測因子ではなく、PFSの有意な予測因子でもないことが認められた。これらのことより、LenDexとの併用で本剤4 mgを週1回投与時の曝露量範囲の全体にわたって、有効性のベネフィットが一貫していたことが示唆された。本剤をLenDexと併用した患者において、本剤の曝露量に関連した有害事象発現率の上昇が認められたが、本剤の減量を要した患者は少数（全患者の20%）で、本剤の全身曝露量と減量の間には明確な関係が認められなかったことから、LenDexとの併用で長期投与した場合の忍容性が示唆された。曝露量－有効性解析及び曝露量－安全性解析の結果に加えて、本解析対象集団における全身曝露量の四分位点で分けた4つの層の間で本剤4 mgの週1回投与時に認められたPFSが同等であったことから、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者では、本剤の申請投与レジメンのベネフィット／リスクプロファイルが良好であることが裏付けられた。

LenDexと本剤4 mgとの併用により認められた良好なベネフィット／リスクプロファイルは、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の治療における承認申請時の用量を4 mgと選択したことの妥当性を裏付けている。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

【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。

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

本剤は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

【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）

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

(1) 安全確保の観点から、本剤の成分に対し過敏症がある患者には投与すべきでないと考え設定した。
(2) 非臨床試験で催奇形性が認められていることから設定した。

1.8.4.3 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

＜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。

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

(1) 本剤の効能・効果（案）は、国際共同第3相臨床試験（以下、C16010試験）の結果に基づき設定しており、当該試験の対象患者から、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本剤投与の対象とすべきと考えた。
(2) 本剤のベネフィット・リスクを理解したうえで適切な患者を選択することが必要であることから、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。

1.8.4.4 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

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

- **休薬・減量・中止基準**

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数 30,000/mm^3 未満	30,000/mm^3 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 30,000/mm^3 未満に減少した場合は、30,000/mm^3 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
好中球減少症	好中球数 500/mm^3 未満	500/mm^3 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 500/mm^3 未満に減少した場合は、500/mm^3 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1 又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4 の非血液毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

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

(1) 本剤の単独投与についての有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から記載した。

(2) 本剤の用法・用量（案）は、C16010 試験の結果に基づき設定していることから、併用薬剤の用法・用量は【臨床成績】の項を参照することとした。また、適正使用のため、併用薬剤の添付文書を熟読することと記載した。

(3) 本剤の有効性及び安全性はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用した C16010 試験で検証されたものであり、本剤をレナリドミド及びデキサメタゾン以外の薬剤と併用投与した際の有効性及び安全性は確立されていないため、適正使用の観点から記載した。

(4) 海外臨床試験で、中等度以上の肝機能障害のある患者、重度の腎機能障害のある患者（血液透析を要する末期腎不全患者を含む）に本剤を投与したところ、本剤の曝露量が高くなったことから、これらの患者に対する投与では減量及び慎重な観察を推奨すべきと考え設定した。

(5) 海外臨床試験の結果、本剤を高脂肪食摂取後に投与したとき、本剤の Cmax 及び AUC が低下したことから、C16010 試験での服用方法に基づき設定した。

(6) 国内外臨床試験の結果から本剤のサイクル開始にあたって推奨される基準を提供するため設定した。

(7) 国内外臨床試験の結果から推奨される本剤の休薬、減量、中止の基準を提供するため設定した。

1.8.4.5 慎重投与

1.8.4.5.1 慎重投与（案）

(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）

1.8.4.5.2 慎重投与の設定根拠

(1) 海外臨床試験で、中等度以上の肝機能障害患者に本剤を投与したところ、本剤の曝露量が高くなったことから、これらの患者に対しては慎重に投与を行う必要があると考え設定した。
(2) 海外臨床試験で、重度の腎機能障害患者（血液透析を要する末期腎不全患者を含む）に本剤を投与したところ、本剤の曝露量が高くなったことから、これらの患者に対しては慎重に投与を行う必要があると考え設定した。

1.8.4.6 重要な基本的注意

1.8.4.6.1 重要な基本的注意（案）

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）

1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠

国内外の臨床試験で、血小板減少症が高頻度で認められていることから、注意喚起及び血液検査の実施を促すために設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

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。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

海外臨床試験でのリファンピシン併用投与時の結果から、本剤をCYP3A誘導剤と併用すると本剤の曝露量が大きく減少する可能性が示唆されたため設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

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%）	そう痒症	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）
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。

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

国内外臨床試験の報告に基づき設定した。

発現頻度は、C16010 試験において本剤を投与された患者（361 例）で発現した副作用（治験責任医師により本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかとの因果関係が否定できないと判定された有害事象）の頻度を示した。

(1) 重大な副作用

1）C16010 試験の結果及び Company Core Data Sheet（以下、CCDS）を参考に設定した。

2）C16010 試験の結果及び CCDS を参考に設定した。

3）海外臨床試験の結果及び CCDS を参考に設定した。

4）C16010 試験の結果及び CCDS を参考に設定した。

5）海外臨床試験の結果及び CCDS を参考に設定した。

(2) その他の副作用

C16010 試験で認められた 1%以上の副作用及び CCDS に記載されている副作用に基づき設定した。発疹については MedDRA 高位語「発疹および皮疹 NEC」を集計した頻度、それ以外は MedDRA 基本語での頻度に基づき記載した。

1.8.4.9 高齢者への投与

1.8.4.9.1 高齢者への投与（案）

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。

1.8.4.9.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者で本剤投与後のリスクが増加することを示唆する結果は得られていないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が認められることから設定した。

1.8.4.10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.10.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

(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。］

1.8.4.10.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

(1) 非臨床試験で催奇形性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌と設定した。ヒトの卵子及び精子に対する本剤の影響については不明であるが、影響が完全には否定できないことから、避妊の必要があると考え設定した。

(2) 授乳婦に対する本剤の使用経験はないが、授乳におけるリスクを考慮し設定した。

1.8.4.11 小児等への投与

1.8.4.11.1 小児等への投与（案）

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）。

1.8.4.11.2 小児等への投与の設定根拠

小児等における使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

1.8.4.12 過量投与

1.8.4.12.1 過量投与（案）

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。

1.8.4.12.2 過量投与の設定根拠

本剤の臨床試験で、高用量を服用した症例で認められた主な有害事象及び過量投与時の対処法について情報提供するため設定した。

1.8.4.13 適用上の注意

1.8.4.13.1 適用上の注意（案）

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。

1.8.4.13.2 適用上の注意の設定根拠

本剤が適切に調剤され服用されるよう、調剤時の注意及びカプセルの服用方法を明記した。

目次

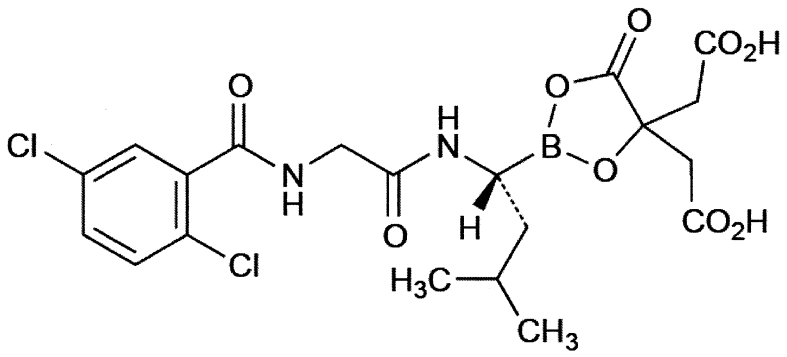
1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号により以下のとおり通知された。

（日本名）イキサゾミブクエン酸エステル
（英　名）Ixazomib Citrate
（化学名）
［日本名］
2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸
［英名］
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
（構造式）



（2）INN

（r-INN）ixazomib　［List 66, page 317, WHO Drug Information, Vol.25, No.3, 2011］

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

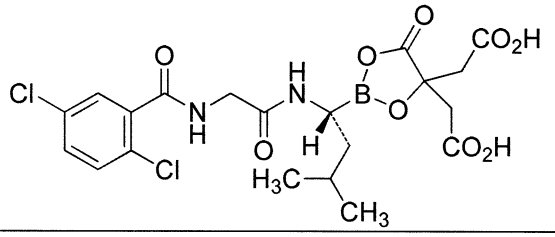
<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸（別名：イキサゾミブクエン酸エステル）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の多発性骨髄腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：イキサゾミブクエン酸エステル
製剤：
ニンラーロカプセル 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）含有）
ニンラーロカプセル 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）含有）
ニンラーロカプセル 4 mg（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）含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><td colspan="3">急性毒性（単回投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td colspan="2">概略の致死量(mg/kg)</td><td>経口</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td colspan="2">マウス</td><td>8 mg/kg</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">ラット</td><td>>1 mg/kg</td><td>1 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">イヌ</td><td>>0.21 mg/kg</td><td>0.3 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="4">亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>試験名</td><td>投与量,（mg/kg）</td><td colspan="2">主要所見</td></tr>
<tr><td>1. ラット経口 1 ヵ月（2 サイクル[a]）</td><td>0.4, 0.8, 1.2/1.0（1.2 mg/kg：雄ラットへの単回投与で忍容性を示さず生存した個体へのそれ以降の投与は、1.0 mg/kg に減量）</td><td colspan="2">無毒性量：<0.4 mg/kg
1.0 mg/kg：雌ラットへの単回投与で忍容性なし
≥ 0.4 mg/kg：白血球及び好中球の増加、血小板の減少、ALT、ALP 及び BUN の低下、肝重量増加、胃膨張、腸粘膜肥厚及び／又は消化管急性炎症、副腎皮質細胞空胞化
≥ 0.8 mg/kg：体重の減少、好塩基球、大型非染色細胞、単球及びフィブリノーゲンの増加、網状赤血球の減少、AST 及びコレステロールの低下、胸腺重量減少、副腎相対重量の増加、胸腺の縮小、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、脾臓及びパイエル板のリンパ球減少、胸腺皮質細胞減少、総骨髄細胞数の増加、骨髄の骨髄球系／赤芽球系比上昇、骨髄中リンパ球減少
1.2/1.0 mg/kg：軟便、円背位、ポルフィリン及び尿による汚染、被毛状態の悪化、体温低下、努力呼吸、嗜眠状態、摂餌量の減少、好酸球の減少、胸腺皮質の壊死、副腎皮質の束状帯細胞壊死、骨髄細胞減少
供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量（STD10）：1.0 mg/kg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性（続き）	2. ラット経口 3 ヵ月（5 サイクル[a)]）	0.2, 0.4, 0.8/0.6（3 サイクル目より 0.6 に減量）	無毒性量：0.2 mg/kg 0.8 mg/kg（雌雄各 1 例、2 サイクル投与後安楽死処分例）：運動量低下、皮膚弛緩、削痩、四肢の蒼白化、触診による四肢及び／又は体の冷感、努力性呼吸、糞量減少、小さい糞、消化管上皮変性、腸上皮単細胞壊死、腸の急性炎症、骨髄の細胞密度の低下／単細胞壊死及び／又はリンパ球減少 0.8/0.6 mg/kg（95 日目の採血によると思われる死亡雌 1 例）：小腸の上皮過形成、小腸のリンパ球減少、腸間膜リンパ節及び／又は膝窩リンパ節における単細胞壊死 ≥ 0.2 mg/kg：尿検査で総カルシウム濃度の低下、血中の白血球、好中球、リンパ球、単球及び／又は好塩基球の増加、BUN 及び ALP の低下、血糖値の上昇、副腎及び肝臓の重量増加（雌）、小腸の上皮過形成、急性炎症及び粘膜の単細胞壊死、下顎・腸間膜リンパ節及び／又はパイエル板におけるリンパ球減少、リンパ節における単細胞壊死 ≥ 0.4 mg/kg：摂餌量の減少、尿検査で塩素濃度の低下、血中の好酸球及び血小板数の減少 0.8/0.6 mg/kg：尿蛋白質の高値（雌）、体重増加量の減少（雄）、直腸の上皮過形成及び急性炎症、慢性進行性腎症（雄） いずれの所見も回復期間に回復又は回復傾向あり 最大耐量（MTD）：0.6 mg/kg
	3. ラット経口 6 ヵ月（7 サイクル[b)]）	0.2、0.4 又は 0.8/0.6（3 サイクル目開始時に、雌ラットの投与量を 0.8 mg/kg から 0.6 mg/kg に減量）	無毒性量：0.2 mg/kg 0.8 mg/kg（雌死亡 7 例）：腸の粘膜固有層における好中球浸潤、上皮過形成及び壊死、絨毛萎縮、肝臓における肝細胞変性／壊死、汎発性肝細胞空胞化、類洞における好中球浸潤、リンパ組織のリンパ球減少及び／又は壊死、骨髄における細胞密度の低下及び／又は単細胞壊死、副腎束状帯の出血、変性／壊死、副腎髄質細胞の分泌顆粒の減少、単細胞壊死、舌における潰瘍及び変性／壊死 ≥ 0.2 mg/kg：大腸及び小腸における上皮過形成、好中球浸潤、粘膜固有層の単細胞壊死、腸間膜リンパ節のリンパ球壊死、副腎皮質束状帯細胞空胞形成の減少（雄） ≥ 0.4 mg/kg：白血球、好中球、リンパ球及び/又は単球の増加、好塩基球の増加（雄のみ）、顎下腺（腺房細胞）の粘液産生亢進、腺胃及び前胃の亜急性炎症、赤脾髄の好中球浸潤、骨髄の細胞密度低下 ≥ 0.8/0.6 mg/kg：体重増加量の減少、下痢、小さめの便、軟便、糞量の減少、活動低下、削痩、泌尿生殖器、肛門性器部周囲及び前肢の黄色付着物、透明な眼漏、鼻及び口周囲の赤色付着物、腺胃のびらん、前胃の潰瘍、乳腺における小葉-腺房過形成及び分泌の亢進（雌）、精子細胞の遊離遅延、脳及び脊髄の髄膜の単核細胞性血管周囲炎（雄）、腸粘膜下組織の単核細胞性血管炎（雄） いずれも回復期間に回復又は回復傾向あり

	4. イヌ経口2週（週2回投与）	0、0.1、0.15/0.2又は0.2/0.3（雄に0.3 mg/kgを投与したが、1日目以降に消化管障害、脱水、摂餌量及び体重減少等の重度の毒性がみられたため、それ以降は被験物質	無毒性量：<0.1 mg/kg 0.3 mg/kg（安楽死雄2例、5日目）：用量制限毒性としてリンパ系組織の障害（リンパ球減少及び壊死）、消化管障害（消化管炎症、潰瘍及び腸疾患）、また末梢自律神経節の神経変性（細胞腫大、好酸性物の蓄積を伴うクロマトライシス及び／又は壊死）は消化管機能に影響の可能性あり 0.2 mg/kg（安楽死雄1例、2回投与後9日目）：0.3 mg/kg（安楽死雄2例、5日目）の変化に加えて、多器官における動脈の類線維素性壊死、脳の三叉神経路、脊髄後索及び／又は脊髄神経後根における軸索変性、消化管障害（嘔吐、下痢、軟便、粘血便／粘性便及び／又は黄色便若しくは緑色便）、脱水、運動失調、反射低下、並びに循環障害（点状出血、斑状出血、紅斑及び／又は頻脈）、摂餌量及び体重減少 0.3 mg/kg（雄生存例）：削痩、嗜眠、脱水、粘性粘膜、耳介丘疹、心不整脈、下痢、運動失調、後肢の開脚歩行、逃避反射及び手根伸筋反射の低下、血小板数増加 0.1 mg/kg：跛行（雌）、胸腺重量減少（雄）、頸部後根神経節及び腰部後根神経節の神経変性（雄） 0.15 mg/kg：跛行（雌）、脊髄後索の軸索変性（雌1例）

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>毒性（続き）</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>を投与せず、他の雄群には 0.1 及び 0.2 mg/kg を投与した。雌群には 0.1、0.15 及び 0.2 mg/kg を投与した。）</td><td>≥ 0.15 mg/kg：唾液腺、胃、回腸、盲腸、結腸及び／又は直腸の神経節変性
0.2 mg/kg：軟便及び嘔吐（雄）、フィブリノゲン、白血球、好中球及び単球の増加、BUN（雄）及びリンの低下、胸腺重量減少、回腸、盲腸、結腸及び／又は直腸粘膜の赤変（雄）、腸の急性若しくは亜急性炎症及び鬱血/出血（雄）、胃幽門腺部の慢性炎症（雄 1 例）、パイエル板におけるリンパ球減少（雌 1 例）、脾臓における好中球浸潤（雄）、胸腺皮質における細胞減少、交感神経節（胸部及び腹部）の神経変性
≥ 0.2 mg/kg：運動失調及び手根伸筋反射低下
2 週間回復期間後：
≤ 0.15 mg/kg では神経に対する影響は 2 週間の回復期間終了までに回復又は回復傾向
0.2 mg/kg では腸及び胸腺に対する影響は明らかに回復したとはいえず。
≥ 0.2 mg/kg では回復期間後にも運動失調、開脚姿勢及び手根伸筋反射低下等の神経学的所見、頸部及び／又は腰部後根神経節（神経線維の軽微から軽度の変性を伴う）並びに交感神経節の神経細胞変性、坐骨神経及び／又は腓腹神経、脊髄後索並びに脳の三叉神経路における軸索変性
重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）：0.15 mg/kg</td></tr>
<tr><td>5. イヌ経口 3 ヵ月（5 サイクル[a]）</td><td>0.05、0.10 又は 0.15</td><td>無毒性量：0.05 mg/kg
死亡例なし
≥ 0.10 mg/kg：交感神経、後根、末梢自律神経（唾液腺）及び末端器官の神経節の神経変性、末梢神経及び脊髄の後索・軸索における上行路の二次的な軸索／神経線維変性
2 週間回復期間後：
後根神経節の神経変性、末梢神経及び脊髄の二次的な影響は回復もしくは回復傾向</td></tr>
<tr><td>6. イヌ経口 9 ヵ月（10 サイクル[b]）</td><td>0.05、0.10 又は 0.20</td><td>無毒性量：0.10 mg/kg
死亡例なし
≥ 0.10 mg/kg：胃（主に幽門）及び腸における好中球浸潤、
0.20 mg/kg：白血球、好中球及び単球の増加、リンパ球の減少（雌）、AST の上昇（雄）、血清リン値の低下、パイエル板の好中球浸潤（雌）、腸間膜リンパ節の好中球浸潤、胃びらん（雄）、交感神経節（腹腔神経節、星状神経節）、後根神経節及び末端器官（唾液腺）神経節の神経変性、末梢神経（迷走神経、坐骨神経、後根、混合脊髄神経）、脊髄後索の上行路及び脳延髄の白質路における二次的軸索／神経線維変性（雌 1 例）、二次的な脊髄後索のグリオーシス（雌雄各 1 例）、二次的な脳白質路のグリオーシス（雌 1 例）
2 週間の回復期間後：
腰部後根神経節の神経線維変性を除き、回復又は回復傾向</td></tr>
</table>
a　各サイクルを最初の 2 週間における週 2 回（BIW）の投与期間とそれに続く 10 日間の休薬期間で構成した。最終サイクルに 14 日間の回復期間を設けた（回復期間を設けずに実施したラット及びイヌを用いた 5 サイクルの静脈内投与毒性試験を除く）。
b　各サイクルを最初の 3 週間における週 1 回（QW）の投与期間とそれに続く 13 日間の休薬期間で構成した。最終サイクルは 14 日間の回復期間を設けた。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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 3 相臨床試験において、本剤が投与された 361 例（日本人 20 例含む）中、副作用（本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかとの因果関係が否定されない副作用）は 335 例（93%）に認められた。
副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：
全体 335 / 361 = 93%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>110</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>93</td></tr>
<tr><td>血小板減少症</td><td>77</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>75</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>71</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2-1	Structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3-1	General Properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3-1	Control of Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2-1	Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1-1	Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure for Appearance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure Identification by FTIR	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure for Identification and Ixazomib Content by HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure for Ixazomib Citrate - Elemental Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure for Assay and Impurities by HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure for Residual Solvents	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-8	Analytical Procedure for Enantiomeric Impurity by Chiral HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-9	Analytical Procedures for Moisture Content	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-10	Analytical Procedure for Ixazomib Citrate - Particle Size Distribution	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2-11	Analytical Procedure for Ixazomib Citrate - Polymorphic Form	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-2	Method Validation Protocol for TM1130 IR Identification of FP0056	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-3	Method Validation Summary Report for MLN9708 Identification by FTIR	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-4	Method Validation Protocol for MLN9708 Method TMI-186 "MLN2238 Determination in MLN9708 Drug Substance by NP-HPLC"	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-5	Analytical Method Validation Summary Report for MLN2238 Content in MLN9708 Drug Substance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-6	Method Validation for the Trace Metals Analysis of MLN9708 Drug Substance by Inductively Coupled Plasma - Mass Spectroscopy	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-7	Final Report for the Method Validation for the Determination of Elemental Impurities in MLN-9708 by Inductively Coupled Plasma – Mass Spectroscopy	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-8	Analytical Method Validation Summary Report for the Trace Metals (Elemental Impurities) Analysis of MLN9708 Drug Substance by Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry as per USP ＜233＞	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-9	Method Validation Protocol for TMI-170: MLN9708 Drug Substance Identity, Assay, and Impurity Determination by RP-HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-10	Analytical Method Validation Summary Report for MLN9708 - Identification, Assay and Related Substances by HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-11	Validation of Millennium Pharmaceuticals, Inc Test Method TMI-244: MLN9708 Residual Solvent Determination by Headspace Gas Chromatography	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-12	Analytical Method Validation Summary Report for MLN9708 - Residual Solvents	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-13	Method Validation Protocol for Test Method TMI-175: "MLN9708 Drug Substance Chiral Determination by High Performance Liquid Chromatography"	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-14	Method Validation Summary Report for MLN9708 Method TMI-175 "MLN9708 Drug Substance Chiral Determination by High Performance Liquid Chromatography"	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-15	Analytical Method Verification Summary Report for MLN9708 - Moisture Content ([redacted] Method TM0690)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-16	Analytical Method Validation Summary Report for MLN9708 - Particle Size	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-17	Validation of [redacted] Test Method ([redacted] Document Reference 1-P-QM-WI-9025040) Qualitative ID by XRD by [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.S.4.3-18	Method Validation Summary Report for [redacted] Test Method - Qualitative ID by XRD [redacted] Document Reference 1-P-QM-WI-9025040)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	3.2.S.6-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2-1	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3-1	Stability Data	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-2	Stability Data for PPQ batches	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-3	Stability Data for Registration batches	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-4	Stability Data for Clinical batches	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-5	Stability Data for Stress Stability Studies batches	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product - 2.3 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.1-2	Description and Composition of the Drug Product - 3.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.1-3	Description and Composition of the Drug Product - 4.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2-1	Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	Specifications - Compendial	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures - Appearance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures - Identification by UV	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures - Identification, Assay, and Related Substances by HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures - Water Content	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures - Content Uniformity by HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures - Dissolution with HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	Validation of MLN9708: Method Validation Protocol for TMI-248: MLN9708 Drug Product Identification Method by UV Absorption	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	Method Validation Summary Report for TMI-248 "MLN9708 Capsule Drug Product Identification by UV"	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	Method Validation Protocol for MLN9708 Method TMI-310 "MLN9708 Capsule Drug Product Identity, Assay and Impurity Determination by RP-HPLC"	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	Analytical Method Validation Summary Report for MLN9708 Capsule Drug Product - Identification, Assay and Related Substances by HPLC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.P.5.3-6	Method Verification Protocol for LL-1074: "MLN9708 Moisture Determination in MLN9708 Capsules by Coulometric Karl Fischer Titration" by [redacted] on behalf of Millennium Pharmaceuticals, Inc. (MPI)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-7	Amendment for Method Validation Summary Report for MLN9708 Capsules Water Content Method	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-8	Method Validation Protocol for MLN9708 Method TMI-213 "MLN9708 Drug Product, Content Uniformity Method for Formulation A and B Capsules"	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-9	Method Validation Summary Report for MLN9708 Capsules Content Uniformity Method	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-10	ICH Method Validation Protocol of TMI-324: "MLN9708 Drug Product Capsule Dissolution in [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-11	Method Validation Summary Report for TMI-313: "MLN9708 Drug Product Capsule Dissolution in [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses - Pre-pivotal Dose Strengths	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-2	Batch Analyses - 2.3 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-3	Batch Analyses - 3.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-4	Batch Analyses - 4.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.4-5	Batch Analyses - Methods Evolution	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7.1	3.2.P.7.1-1	Primary Packaging Components	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7.2	3.2.P.7.2-1	Bulk Packaging Components	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusions - 2.3 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.1-3	Stability Summary and Conclusions - 3.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.1-4	Stability Summary and Conclusions - 4.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	Stability Data - 2.3 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	Stability Data - 3.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	Stability Data - 4.0 mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-4	Stability Data for Registration batches - 2.3mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-5	Stability Data for Clinical batches - 2.3mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-6	Stability Data for Bulk batches - 2.3mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-7	Stability Data for Stress Stability Studies - 2.3mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-8	Stability Data for Registration batches - 3.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-9	Stability Data for Clinical batches - 3.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-10	Stability Data for Bulk batches - 3.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-11	Stability Data for Stress Stability Studies - 3.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-12	Stability Data for Registration batches - 4.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-13	Stability Data for Clinical batches - 4.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-14	Stability Data for Bulk batches - 4.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-15	Stability Data for Stress Stability Studies - 4.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-16	Stability Data for Process Performance Qualification batches - 2.3mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-17	Stability Data for Process Performance Qualification batches - 3.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-18	Stability Data for Process Performance Qualification batches - 4.0mg	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-19	Dissolution stability data for 2.3-mg lots	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-20	Dissolution stability data for 3.0-mg lots	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-21	Dissolution stability data for 4.0-mg lots	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A.1	3.2.A.1-1	Facilities and Equipment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	3.2.A.3-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料								
		該当なし						
3.3 参考文献								
		該当なし						

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1	4.2.1.1-1	Enzymology and cell biology of MLN2238	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-2	Proteasome β5- and β2-site inhibition by ixazomib and bortezomib in HCT116 cells measured by [redacted]assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	4.2.1.1-3	Customized profile screening program prepared for Millennium Pharmaceuticals, Inc.	[redacted]	20[redacted]年	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-4	In vitro inhibition of proteasome activity by ML00701207, an MLN9708 enantiomer	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-5	In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells	Dharminder Chauhan, Ze Tian, Bin Zhou, Deborah Kuhn, Robert Orlowski, Noopur Raje, Paul Richardson, and Kenneth C. Anderson	-	-	-	Clin Cancer Res. 2011;17(16):5311-21.	参考
	4.2.1.1-6	In vitro viability effects of ixazomib on human myeloma cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-7	Preclinical activity of the oral proteasome inhibitor MLN9708 in myeloma bone disease	Antonio Garcia-Gomez, Dalia Quwaider, Miriam Canavese, Enrique M. Ocio, Ze Tian, Juan F. Blanco, Allison J. Berger, Carlos Ortiz-de-Solorzano, Teresa Hernández-Iglesias, Anton C.M. Martens, Richard W.J. Groen, Joaquín Mateo-Urdiales, Susana Fraile, Miguel Galarraga, Dharminder Chauhan, Jesús F. San Miguel, Noopur Raje, and Mercedes Garayoa	-	-	-	Clin Cancer Res. 2014;20(6):1542-54.	参考
	4.2.1.1-8	In vitro assessment of the combination of ixazomib and lenalidomide in multiple myeloma cell lines	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-9	A pharmacokinetic/pharmacodynamic study of ixazomib after a single oral or intravenous administration to MM.1S multiple myeloma xenograft-bearing female CB-17 SCID mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-10	Antitumor activity of ixazomib (MLN2238) administered orally twice weekly in MM.1S multiple myeloma xenograft-bearing female CB-17 SCID mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	4.2.1.1-11	Antitumor activity of ixazomib (MLN2238) administered intravenously twice weekly and once weekly in MM.1S multiple myeloma xenograft-bearing female CB-17 SCID mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	4.2.1.1-12	In vivo antitumor activity of MLN2238 in a genetically engineered mouse model of de novo plasma cell malignancy	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.1.1-13	In vivo antitumor activity of MLN2238 in a DP54-Luc disseminated mouse model of a plasma cell malignancy derived from a genetically engineered mouse model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.1-14	In vivo antitumor activity of MLN2238 in a DP54-Luc intratibial mouse model of a plasma cell malignancy derived from a genetically-engineered mouse model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2	4.2.1.2-1	該当なし						
4.2.1.3	4.2.1.3-1	In Vitro Binding Study of ML00604174 (MLN2238) to the hERG Channel in HEK-293 Cells	[redacted]	[redacted]～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.1.3-2	Safety Pharmacology Studies of MLN9708: Effects on the Cardiovascular System in Conscious Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.1.3-3	Single Dose Oral Gavage Toxicokinetic Study of MLN9708 in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	参考
4.2.1.4	4.2.1.4-1	該当なし						
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1	4.2.2.1-1	Stability of MLN9708 in Rat, Dog, and Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.2.1-2	Qualification of a Non-GLP LC/MS/MS Method for the Quantitation of MLN00604174(MLN2238) in Mouse, Rat, and Dog Plasma and Blood	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.2.1-3	Quantitative Determination of MLN2238 in Beagle Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.1-4	Quantitative Determination of MLN2238 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2	4.2.2.2-1	A pharmacokinetic/pharmacodynamic study of MLN2238 after different routes of dose administration to male Sprague-Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-2	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MLN2238 in citrate formulation after intravenous and oral administration to non-naive Beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of MLN2238 after oral administration of MLN9708 capsules to non-naive male Beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.2-4	Permeability study of [^{14}C]MLN9708 across Caco-2 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3	4.2.2.3-1	Tissue distribution via quantitative whole-body autoradiography in male Long-Evans rats following a single oral gavage administration of [^{14}C]MLN9708 and human radiation dosimetry estimation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.2.3-2	Quantitative tissue distribution of drug-related material using whole-body autoradiography following a single intravenous dose of [^{14}C]MLN2238 (0.3 mg/kg) to Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.2.3-3	Quantitative tissue distribution of drug-related material in the dorsal root ganglion and whole blood after a single intravenous dose of ^{14}C-MLN9708 at a target dose of 0.3 mg MLN2238/kg to male Sprague-Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.2.3-4	*In vitro* plasma protein binding of [^{14}C]MLN9708 in mice, rats, dogs and humans	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-5	*In vitro* distribution of [^{14}C]MLN9708 into the blood cells in mice, rats, dogs and humans	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-6	Pharmacokinetics, metabolism, mass balance, and excretion routes of [^{14}C]MLN9708 in male Sprague-Dawley rats following a single PO dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.2.3-7	Plasma and blood concentration-time profiles and urinary and fecal excretion of radioactivity after single oral administration of [^{14}C]MLN9708 to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4	4.2.2.4-1	*In vitro* metabolism of [^{14}C]MLN9708 by liver microsomes from humans and animals	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-2	In vitro hepatic metabolism of MLN2238 in multiple species and cytochrome P450 mapping	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.2.4-3	Metabolite profiling and semi-quantitative assessment of major circulating metabolites in humans administered MLN9708	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.2.4-4	Metabolite profiles in the plasma after single oral administration of [^{14}C]MLN9708 to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-5	Metabolite profiles in the urine and feces after single oral administration of [^{14}C]MLN9708 to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-6	Evaluation of MLN2238 intrinsic hepatic clearance in CD-1 mouse, Sprague-Dawley rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human liver microsomes and cytochrome P450 inhibition potential in human liver microsome	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.2.4-7	Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the in vitro metabolism of [14C]MLN9708 by CYP-expressing microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-8	In vitro determination of relative contributions of 7 major cytochrome P450 isozymes to the microsomal metabolism of MLN2238 using cytochrome P450 recombinant isozymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.2.4-9	In vitro determination of relative contributions of CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 isozymes to the microsomal metabolism of MLN2238 using CYP isozyme-selective chemical inhibitors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.2.4-10	In vitro evaluation of MLN9708 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.2.4-11	Evaluation of cytochrome P450 isozyme inhibition potential by MLN2238 in human liver microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	4.2.2.4-12	Evaluation of MLN9708 as a time-dependent inhibitor of CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and as a reversible inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8 in human liver microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.5	4.2.2.5-1	該当なし						
4.2.2.6	4.2.2.6-1	Uptake of [^{14}C]MLN9708 into human hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.6-2	Inhibitory effect of MLN9708 on the transcellular transport of [^{3}H]digoxin across Caco-2 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.6-3	Inhibition study of MLN9708 using OATP1B1/1B3, OAT1/3, OCT2, MATE1/2-K and BCRP expressing cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.6-4	In vitro evaluation of the effects of carfilzomib on red blood cell partitioning of MLN9708 in human blood	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.7	4.2.2.7-1	該当なし						
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1	4.2.3.1-1	Single Dose Oral Gavage Toxicokinetic Study of MLN9708 for Injection in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	参考
	4.2.3.1-2	An Exploratory Single-Dose Tolerability Study of ML00604174 (MLN2238) Administered via Oral Gavage to Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-3	An Exploratory Single-Dose Tolerability and Toxicokinetic Study of ML00604174 (MLN2238) Administered via Intravenous Injection to Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-4	An Exploratory Single-Dose Tolerability and Toxicokinetic Study of ML00604174 (MLN2238) Administered via Intravenous Injection to Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.1-5	An Exploratory Single-Dose Tolerability and Toxicokinetic Study of ML00604174 After Intravenous Administration to Male Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2	4.2.3.2-1	An Exploratory Repeat-Dose Range-Finding Study of MLN2238 (ML00604174) Administered via Oral Gavage to Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-2	A Repeat-Dose Oral Toxicity Study of MLN2238 with a 14-Day Recovery Period in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-3	Exploratory Pharmacodynamic Analysis for a Repeat-Dose Oral Toxicity Study of MLN2238 with a 14-Day Recovery Period in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.3.2-4	A 5-Cycle Oral (Gavage) Toxicity Study of MLN9708 in the Sprague-Dawley Rat with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-5	A 6-Month Oral Gavage Toxicity Study of MLN9708 with a 2-Week Recovery Period in Sprague Dawley Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-6	An Exploratory Repeat-Dose Range-Finding Study of ML00604174 (MLN2238) Administered via Intravenous Injection to Male Sprague-Dawley Rats, Amendment 1	[redacted]	[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-7	A Repeat-Dose Intravenous Toxicity Study of MLN2238 with a 14-Day Recovery Period in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-8	Exploratory Pharmacodynamic Analysis of a Repeat-Dose Intravenous Toxicity Study of MLN2238 With a 2-Week Recovery Period in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-9	A 5-Cycle Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of MLN9708 in the Sprague Dawley Rat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-10	An Exploratory 7-Day Repeat-Dose Range-Finding Study of ML00604174 After Oral Gavage Administration to Male Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-11	MLN2238: A Repeat Dose Toxicity Study of MLN2238 Administered via Oral Gavage in the Beagle Dog with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-12	Exploratory Pharmacodynamic Analysis for a Repeat-Dose Toxicity Study of MLN2238 Administered via Oral Gavage in the Beagle Dog With a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-13	A 5 Cycle Oral (Gavage) Toxicity Study of MLN9708 in Beagle Dogs with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-14	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis for a 5 cycle Oral (Gavage) Toxicity Study of MLN9708 in Beagle Dogs with a 14-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-15	A 9-Month Oral Gavage Toxicity Study of MLN9708 with a 2-Week Recovery Period in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-16	An Exploratory Repeat-Dose Range-Finding Study of MLN00604174 After Intravenous Administration to Male Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-17	A Repeated-Dose Intravenous Infustion Toxicity Study of MLN2238 with a 14-Day Recovery Period in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-18	Exploratory Pharmacodynamic Analysis for a Repeated-Dose Intravenous Infusion Toxicity Study of MLN2238 With a 14-Day Recovery Period in Beagle Dogs	[redacted]	[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.3.2-19	Exploratory Statistical Analysis of the Relationshiop Between Dose-Limiting Toxicity and Toxicokinetics/Pharmacodynamics for a Repeat-Intravenous Infusion Toxicity Study of MLN2238 to Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-20	Exploratory Statistical Analysis of the Relationshiop Between Dose-Limiting Toxicity and Toxicokinetics/Pharmacodynamics in Repeat-Dose Toxicology Studies After Either Intravenous or Oral Administration of MLN2238 to Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.2-21	A 5 Cycle Intravenous (5-Minute) Infusion Toxicity Study of MLN9708 in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.2-22	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis for a 5-Cycle Intravenous (5-Minute) Infusion Toxicity Study of MLN9708 in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	Salmonella-E. Coli/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-2	In Vitro Chromosome Abberation Test in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	MLN9708: A Single-Dose Oral (Gavage) Bone Marrow Micronucleus Evaluation in CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.3.2-2	Comet Assay of MLN9708 FOR INJECTION in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.1	4.2.3.4.1-1	該当なし						
4.2.3.4.2	4.2.3.4.2-1	該当なし						
4.2.3.4.3	4.2.3.4.3-1	該当なし						
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1-1	該当なし						
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2-1	Range-Finding Study for Effects of MLN9708 on Embryo-Fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-2	Effects of MLN9708 on Embryo-Fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
	4.2.3.5.2-3	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of MLN9708 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	4.2.3.5.2-4	Effects of MLN9708 on Embryo-Fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3-1	該当なし						
4.2.3.5.4	4.2.3.5.4-1	該当なし						

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.6	4.2.3.6-1	An In Vitro Hemolyis Study of ML00604174 (MLN2238) in Human Blood	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
	4.2.3.6-2	An in Vitro Hemolysis Study of MLN2238 Citrate Ester (MLN9708) in Human Blood	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.1	4.2.3.7.1-1	該当なし						
4.2.3.7.2	4.2.3.7.2-1	該当なし						
4.2.3.7.3	4.2.3.7.3-1	該当なし						
4.2.3.7.4	4.2.3.7.4-1	該当なし						
4.2.3.7.5	4.2.3.7.5-1	該当なし						
4.2.3.7.6	4.2.3.7.6-1	該当なし						
4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-1	3T3 NRU Phototoxicity Test of MLN9708	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	参考
4.3 参考文献								
4.3	4.3-1	Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer.	Erik Kupperman, Edmund C. Lee, Yueying Cao, Bret Bannerman, Michael Fitzgerald, Allison Berger, Jie Yu, Yu Yang, Frank Bruzzese, Jane Liu, Jonathan Blank, Khristofer Garcia, Christopher Tsu, Larry Dick, Paul Fleming, Li Yu, Mark Manfredi, Mark Rolfe, and Joe Bolen	-	-	-	Cancer Res. 2010 Mar 1;70(5):1970-80.	参考
	4.3-2	Enhancing activity and overcoming chemoresistance in hematologic malignancies with bortezomib: preclinical mechanistic studies.	Reddy N, Czuczman MS.	-	-	-	Ann Oncol. 2010;21(9):1756-64.	参考
	4.3-3	The proteasome.	Dalton WS.	-	-	-	Semin Oncol 2004;31(Suppl 16):3-9.	参考
	4.3-4	Novel targeted deregulation of c-Myc cooperates with Bcl-X(L) to cause plasma cell neoplasms in mice.	Wan Cheung Cheung, Joong Su Kim, Michael Linden, Liangping Peng, Brian Van Ness, Roberto D. Polakiewicz, and Siegfried Janz	-	-	-	J Clin Invest. 2004;113(12):1763-73.	参考
	4.3-5	A transgenic mouse model of plasma cell malignancy shows phenotypic, cytogenetic, and gene expression heterogeneity similar to human multiple myeloma.	Kristin L.M. Boylan, Mary A. Gosse, Sarah E. Staggs, Siegfried Janz, Suzanne Grindle, Geoffrey S. Kansas, and Brian G. Van Ness	-	-	-	Cancer Res. 2007;67(9):4069-78.	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.3-6	US Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma.	Thomas M. Herndon, Albert Deisseroth, Edvardas Kaminskas, Robert C. Kane, Kallappa M. Koti, Mark D. Rothmann, Bahru Habtemariam, Julie Bullock, Jeffrey D. Bray, Jessica Hawes, Todd R. Palmby, Josephine Jee, William Adams, Houda Mahayni, Janice Brown, Angelica Dorantes, Rajeshwari Sridhara, Ann T. Farrell, and Richard Pazdur	-	-	-	Clin Cancer Res. 2013;19(17):4559-63.	参考
	4.3-7	Inhibition of the serine proteases leukocyte elastase, pancreatic elastase, cathepsin G, and chymotrypsin by peptide boronic acids.	Charles A. Kettner and Ashok B. Shenvi	-	-	-	J Biol Chem. 1984;259(24):15106-14.	参考
	4.3-8	Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response.	Ron D, Walter P.	-	-	-	Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(7):519-29.	参考
	4.3-9	Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors.	Chou TC, Talalay P.	-	-	-	Adv Enzyme Regul. 1984;22:27-55.	参考
	4.3-10	The expected effect of a combination of agents: the general solution.	Berenbaum MC.	-	-	-	J Theor Biol. 1985;114(3):413-31.	参考
	4.3-11	Nonlinear blending: a useful general concept for the assessment of combination drug synergy.	John J. Peterson and Steven J. Novick	-	-	-	J Recept Signal Transduct 2007;27(2-3) :125-46.	参考
	4.3-12	18F-FDGPET/ CT imaging in an IL-6- and MYC-driven mouse model of human multiple myeloma affords objective evaluation of plasma cell tumor progression and therapeutic response to the proteasome inhibitor ixazomib.	K Duncan, TR Rosean, VS Tompkins, A Olivier, R Sompallae, F Zhan, G Tricot, MR Acevedo, LLB Ponto, SAWalsh, LT Tygrett, AJ Berger, T Waldschmidt, HC Morse III, JJ Sunderland and S Janz	-	-	-	Blood Cancer J. 2013;3:e165.	参考
	4.3-13	Antitumor activity of the investigational proteasome inhibitor MLN9708 in mouse models of B-cell and plasma cell malignancies.	Edmund C. Lee, Michael Fitzgerald, Bret Bannerman, Jill Donelan, Kristen Bano, Jennifer Terkelsen, Daniel P. Bradley, Ozlem Subakan, Matthew D. Silva, Ray Liu, Michael Pickard, Zhi Li, Olga Tayber, Ping Li, Paul Hales, Mary Carsillo, Vishala T. Neppalli, Allison J. Berger, Erik Kupperman, Mark Manfredi, Joseph B. Bolen, Brian Van Ness, and Siegfried Janz	-	-	-	Clin Cancer Res. 2011;17(23):7313-23.	参考

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.3-14	Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma.	Peter F. Bross, Robert Kane, Ann T. Farrell, Sophia Abraham, Kimberly Benson, Margaret E. Brower, Sean Bradley, Jogarao V. Gobburu, Anwar Goheer, Shwu-Luan Lee, John Leighton, Cheng Yi Liang, Richard T. Lostritto, William D. McGuinn, David E. Morse, Atiqur Rahman, Lilliam A. Rosario, S. Leigh Verbois, Grant Williams, Yong-Cheng Wang, and Richard Pazdur	-	-	-	Clin Cancer Res. 2004;10(12 Pt 1):3954-64.	参考
	4.3-15	Physiological parameters in laboratory animals and humans	Brian Davies and Tim Morris	-	-	-	Pharmaceutical Research. 1993;10(7):1093-1095.	参考
	4.3-16	Species differences in the pharmacokinetics and metabolism of indinavir, a potent human immunodeficiency virus protease inhibitor	Jiunn H. Lin, Masato Chiba, Suresh K. Balani, I-Wu Chen, Gloria Y-S. Kwei, Kari J. Vastag, and Joy A. Nishime	-	-	-	Drug Metabolism and Disposition. 1996;24(10):1111-1120.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2 臨床試験一覧表								
5.2	5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1	5.3.1.1-1	A Phase 1 Study of Oral MLN9708 to Assess Relative Bioavailability; Food Effect; Drug-Drug Interaction with Ketoconazole, Clarithromycin, or Rifampin; and Safety and Tolerability in Patients with Advanced Nonhematologic Malignancies or Lymphoma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2011年11月～20[redacted]年[redacted]月	United States	海外	社内資料	評価
5.3.1.2	5.3.1.2-1	該当なし						
5.3.1.3	5.3.1.3-1	該当なし						
5.3.1.4	5.3.1.4-1	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples by LC-MS/MS for Protocol C16001.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2012年4月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-2	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS, as well as Quantitative Determination of MLN2238 in Treated (with Citric Acid) Human Urine Samples by LC-MS/MS for Protocol C16002	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-3	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol C16003	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-4	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol C16004	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-5	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol C16005	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-6	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes and in Human Whole Blood (K_2EDTA) by LC-MS/MS for Protocol C16007	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-7	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol C16008	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-8	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol C16009	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-9	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol C16013	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-10	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples by LC/MS/MS for Protocol C16010	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-11	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC/MS/MS for Protocol C16015	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-12	Qualification of a Method for the Determination of MLN2238 and MLN2238 Enantiomer in Human Plasma by LC-MS/MS and Analysis of Pooled Human Plasma Samples	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.1.4-13	Analysis of Total ^{14}C in Clinical Specimens after Administration of ^{14}C-MLN-9708	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-14	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS, as well as Quantitative Determination of MLN2238 in Treated (with Citric Acid) Human Urine Samples by LC-MS/MS for Protocol C16016	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-15	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC/MS/MS for Protocol C16018	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2015年3月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-16	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-17	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Urine by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-18	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Whole Blood (K_2EDTA) by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-19	Classification of the Permeability and Solubility of MLN9708 Using the Biopharmaceutics Classification System	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-20	Quantitative Determination of MLN2238 in Human Plasma (K_2EDTA) Samples in Citric Acid Lyophilized Tubes by LC-MS/MS for Protocol TB-MC010034	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2014年1月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-21	Qualification (High Range) of a Method for the Determination of MLN2238 in Human Plasma:Phosphate Buffered Saline (PBS) (50:50 v/v) by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-22	Qualification (Low Range) of a Method for the Determination of MLN2238 in Human Plasma:Phosphate Buffered Saline (PBS) (50:50 v/v) by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
	5.3.1.4-23	Development and Validation of Custom Flow Cytometric Assay to Detect Minimal Residual Disease Bone Marrow Aspirates from Patients with Multiple Myeloma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1	5.3.2.1-1	Determination of Protein Binding of MLN2238 to Human Plasma for Clinical Study C16015 by Rapid Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	5.3.2.1-2	Determination of Protein Binding of MLN2238 to Human Plasma for Clinical Study C16018 by Rapid Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2015年3月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2	5.3.2.2-1	該当なし						
5.3.2.3	5.3.2.3-1	A Phase 1 Study of [^{14}C]-ixazomib to Assess Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2014年3月～2014年12月	United States	海外	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1	5.3.3.1-1	該当なし						
5.3.3.2	5.3.3.2-1	該当なし						

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1	5.3.3.3-1	A Phase 1 Pharmacokinetic and Tolerability Study of Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2012年12月～2014年7月	South Korea, etc.	海外	社内資料	評価
	5.3.3.3-2	Phase 1/1b Pharmacokinetics Study of Oral MLN9708 in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2013年9月～20[redacted]	United States, etc.	海外	社内資料	評価
	5.3.3.3-3	A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral MLN9708 in Patients With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies With Varying Degrees of Liver Dysfunction	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2013年8月～20[redacted]	United States	海外	社内資料	評価
	5.3.3.3-4	A Phase 1 Study of MLN9708 in Japanese Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20[redacted]～20[redacted]	Japan	国内	社内資料	評価
5.3.3.4	5.3.3.4-1	該当なし						
5.3.3.5	5.3.3.5-1	Preliminary Population PK Analysis of Ixazomib (Studies C16001, C16002, C16003 and C16004)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetic Analysis for Ixazomib in Cancer Patients	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1	5.3.4.1-1	該当なし						
5.3.4.2	5.3.4.2-1	A Pooled-Analysis of the Effect of MLN2238 Concentration on the QTc Interval in Cancer Patients Following Administration of MLN9708	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1	5.3.5.1-1	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2012年8月～2015年7月	United States, etc.	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.2	5.3.5.2-1	An Open-Label, Dose Escalation, Phase 1 Study of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients with Advanced, Nonhematologic Malignancies	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2009年3月～2012年4月	United States, etc.	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-2	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study of MLN9708, A Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients with Lymphoma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2009年8月～2014年[redacted]	United States, etc.	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-3	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study of the Oral Form of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]～20[redacted]	United States	海外	社内資料	評価
	5.3.5.2-4	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of the Oral Form of MLN9708, a Second Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2009年10月～20[redacted]	United States	海外	社内資料	評価
	5.3.5.2-5	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2010年11月～2013年3月	United States	海外	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.5.2-6	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study of the Oral Formulation of MLN9708 Administered Weekly in Adult Patients With Relapsed or Refractory Light-Chain (AL) Amyloidosis Who Require Further Treatment	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2011年5月～2013年12月	United States, etc.	海外	社内資料	参考
	5.3.5.2-7	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Formulation of MLN9708 Administered Twice-weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	2011年10月～20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考
5.3.5.3	5.3.5.3-1	Exposure-Response Relationships of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients (Study C16010)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
	5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety Report	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.5.3-3	MLN9708/NDA-016 Statistical Analysis Report for CTD in Japan	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.4	5.3.5.4-1	該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6	5.3.6-1	該当なし						
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録								
5.3.7.1	5.3.7.1-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	国内及び海外	社内資料	評価
	5.3.7.1-2	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	5.3.7.2-1	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	国内及び海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-2	有害事象が観察された症例の一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-3	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-4	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-5	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-6	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-7	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-8	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.7.2-9	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.2-10	有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.3	5.3.7.3-1	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	国内及び海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-2	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.7.3-3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-4	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-5	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-6	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-7	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-8	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-9	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.3-10	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4	5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	国内及び海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-5	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.3.7.4-6	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-7	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-8	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-9	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.4-10	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.5	5.3.7.5-1	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	国内及び海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-2	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	国内	社内資料	評価
	5.3.7.5-3	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-4	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-5	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-6	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-7	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-8	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-9	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
	5.3.7.5-10	臨床検査値変動図	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	-	-	海外	社内資料	評価
5.4 参考文献								
5.4	5.4-1	Multiple myeloma.	Palumbo A, Anderson K.	-	-	-	N Engl J Med 2011;364(11):1046-60.	参考
	5.4-2	Cancer statistics, 2015.	Siegel RL, Miller KD, Jemal A.	-	-	-	CA Cancer J Clin 2015;65(1):5-29.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-3	Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.	Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al.	-	-	-	Eur J Cancer 2013;49(6):1374-403.	参考
	5.4-4	Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years.	Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al.	-	-	-	Cancer 2007;110(4):896-905.	参考
	5.4-5	Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China: A 18-Year Retrospective Study in a Representative Center.	Qiu L, Wang Y, Qi P, Zou D, Zhao Y, Qi J.	-	-	-	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112(11):abstr 2723.	参考
	5.4-6	Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence.	Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J.	-	-	-	Blood 2014;124(20):3043-51.	参考
	5.4-7	Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients.	Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al.	-	-	-	Leukemia 2014;28(5):1122-8.	参考
	5.4-8	Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma.	Brenner H, Gondos A, Pulte D.	-	-	-	Blood 2008;111(5):2521-6.	参考
	5.4-9	Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG).	Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al.	-	-	-	Leukemia 2009;23(6):1152-7.	参考
	5.4-10	Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies.	Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al.	-	-	-	Blood 2008;111(5):2516-20.	参考
	5.4-11	Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents.	Mey UJ, Leitner C, Driessen C, Cathomas R, Klingbiel D, Hitz F.	-	-	-	Hematol Oncol 2015;doi:10.1002/hon.2205.	参考
	5.4-12	Novel agents have a significant impact on survival of patients with multiple myeloma.	Lamm W, Eder S, Bojic M, Zielinski CC, Drach J.	-	-	-	Wien Klin Wochenschr 2015;127(3-4):92-7.	参考
	5.4-13	Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma.	Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC.	-	-	-	Nat Rev Clin Oncol 2015;12(1):42-54.	参考
	5.4-14	Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome.	Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al.	-	-	-	Blood 2007;109(8):3489-95.	参考
	5.4-15	Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma.	Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF.	-	-	-	Blood 2013;121(6):884-92.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-16	Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy.	Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al.	-	-	-	Blood 2005;106(8):2837-40.	参考
	5.4-17	Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013.	Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al.	-	-	-	Mayo Clin Proc 2013;88(4):360-76.	参考
	5.4-18	Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival.	Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2012;30(16):1949-52.	参考
	5.4-19	European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses.	Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al.	-	-	-	Oncologist 2012;17(5):592-606.	参考
	5.4-20	Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial.	Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al.	-	-	-	Lancet 2007;370(9594):1209-18.	参考
	5.4-21	Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.	San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2008;359(9):906-17.	参考
	5.4-22	Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma.	Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2014;371(10):906-17.	参考
	5.4-23	Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma.	Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2012;366(19):1759-69.	参考
	5.4-24	Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial.	Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2010;28(30):4621-9.	参考
	5.4-25	Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study.	Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al.	-	-	-	Lancet 2010;376(9758):2075-85.	参考
	5.4-26	How I treat relapsed myeloma.	Blade J, Rosinol L, Fernandez de Larrea C .	-	-	-	Blood 2015;125(10):1532-40.	参考
	5.4-27	Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma.	Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S.	-	-	-	Blood 2015;125(20):3085-99.	参考
	5.4-28	Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN).	Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al.	-	-	-	Blood 2011;118(17):4519-29.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-29	Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma.	Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2007;357(21):2123-32.	参考
	5.4-30	Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America.	Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2007;357(21):2133-42.	参考
	5.4-31	A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma.	Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al.	-	-	-	Blood 2014;123(10):1461-9.	参考
	5.4-32	Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.	Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2012;30(20):2475-82.	参考
	5.4-33	Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.	Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2015;372(2):142-52.	参考
	5.4-34	Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al.	-	-	-	N Engl J Med 2015;373(7):621-31.	参考
	5.4-35	Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial.	San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al.	-	-	-	Lancet Oncol 2014;15(11):1195-206.	参考
	5.4-36	Twenty years post-NIH Revitalization Act: enhancing minority participation in clinical trials (EMPaCT): laying the groundwork for improving minority clinical trial accrual: renewing the case for enhancing minority participation in cancer clinical trials.	Chen MS, Jr., Lara PN, Dang JH, Paterniti DA, Kelly K.	-	-	-	Cancer 2014;120 Suppl 7:1091-6.	参考
	5.4-37	Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.	Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.	-	-	-	Blood 2011;117(18):4691-5.	参考
	5.4-38	International uniform response criteria for multiple myeloma.	Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al.	-	-	-	Leukemia 2006;20(9):1467-73.	参考
	5.4-39	Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation.	Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al.	-	-	-	Br J Haematol 1998;102(5):1115-23.	参考
	5.4-40	Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data.	Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al.	-	-	-	Lancet Oncol 2014;15(3):333-42.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-41	A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide.	Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, Yu Z, Weber DM, Niesvizky R, et al.	-	-	-	Blood 2012;119(12):2764-7.	参考
	5.4-42	Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma.	San Miguel JK, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2013;31(4):448-55.	参考
	5.4-43	Lenalidomide and second malignancies in myeloma patients.	Pratt G.	-	-	-	Lancet Oncol 2014;15(3):253-4.	参考
	5.4-44	Practical approaches to the use of lenalidomide in multiple myeloma: a Canadian consensus.	Reece D, Kouroukis CT, Leblanc R, Sebag M, Song K, Ashkenos J.	-	-	-	Advances in Hematology 2012; Article ID 621958.doi:10.1155/2012/621958.	参考
	5.4-45	Clinical profile of single-agent oprozomib in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): updated results from a multicenter, open-label, dose escalation Phase 1b/2 study.	Vij R, Savona M, Siegel DS, Kaufman JL, Badros A, Ghobrial IM, et al.	-	-	-	56th ASH Annual Meeting and Exposition; 6-9 December 2014; San Francisco, CA. Abstract 34.	参考
	5.4-46	Proteasome function is required for platelet production.	Shi DS, Smith MC, Campbell RA, Zimmerman PW, Franks ZB, Kraemer BF, et al.	-	-	-	J Clin Invest 2014;124(9):3757-66.	参考
	5.4-47	Multiple myeloma: management of adverse events.	Gay F, Palumbo A.	-	-	-	Med Oncol 2010;27(3):646-53.	参考
	5.4-48	Memory loss during lenalidomide treatment: a report on two cases.	Rollin-Sillaire A, Delbeuck X, Pollet M, Mackowiak MA, Lenfant P, Noel MP, et al.	-	-	-	BMC Pharmacology & Toxicology 2013;14:41.	参考
	5.4-49	Central neurotoxicity of immunomodulatory drugs in multiple myeloma.	Patel UH, Mir MA, Sivik JK, Raheja D, Pandey MK, Talamo G.	-	-	-	Hematol Rep 2015;7(1):5704.	参考
	5.4-50	Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma.	Chen C, Reece DE, Siegel D, Niesvizky R, Boccia RV, Stadtmauer EA, et al.	-	-	-	Br J Haematol 2009;146(2):164-70.	参考
	5.4-51	Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma.	Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al.	-	-	-	Blood 2010;116(5):679-86.	参考
	5.4-52	Subclinical peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma before chemotherapy is correlated with decreased fingertip innervation density.	Kosturakis AK, He Z, Li Y, Boyette-Davis JA, Shah N, Thomas SK, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2014;32(28):3156-62.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-53	International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation.	Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2014;32(6):587-600.	参考
	5.4-54	A high-throughput method for the conversion of CO_2 obtained from biochemical samples to graphite in septa-sealed vials for quantification of ^{14}C via accelerator mass spectrometry.	Ognibene TJ, Bench G, Vogel JS, Peaslee GF, Murov S.	-	-	-	Anal Chem 2003;75(9):2192-6.	参考
	5.4-55	Carbon isotopes profiles of human whole blood, plasma, red blood cells, urine and feces for biological/biomedical ^{14}C-accelerator mass spectrometry applications.	Kim SH, Chuang JC, Kelly PB, Clifford AJ.	-	-	-	Anal Chem 2011;83(9):3312-8.	参考
	5.4-56	Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption.	Custodio JM, Wu CY, Benet LZ.	-	-	-	Adv Drug Deliv Rev 2008;60(6):717-33.	参考
	5.4-57	Switching from body surface area-based to fixed dosing for the investigational proteasome inhibitor ixazomib: a population pharmacokinetic analysis.	Gupta N, Zhao Y, Hui AM, Esseltine DL, Venkatakrishnan K.	-	-	-	Br J Clin Pharmacol 2015;79(5):789-800.	参考
	5.4-58	The proteasome.	Dalton WS.	-	-	-	Semin Oncol 2004;31(6 Suppl 16):3-9; discussion 33.	参考
	5.4-59	Enhancing activity and overcoming chemoresistance in hematologic malignancies with bortezomib: preclinical mechanistic studies.	Reddy N, Czuczman MS.	-	-	-	Ann Oncol 2010;21(9):1756-64.	参考
	5.4-60	Proteasome inhibition measurements: clinical application.	Lightcap ES, McCormack TA, Pien CS, Chau V, Adams J, Elliott PJ.	-	-	-	Clin Chem 2000;46(5):673-83.	参考
	5.4-61	Functional 20S proteasomes in mature human red blood cells.	Neelam S, Kakhniashvili DG, Wilkens S, Levene SD, Goodman SR.	-	-	-	Exp Biol & Med 2011;236(5):580-91.	参考
	5.4-62	Pharmacokinetics, metabolism and excretion of [$^{(14)}C$]-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects.	Chen N, Wen L, Lau H, Surapaneni S, Kumar G.	-	-	-	Cancer Chemother Pharmacol 2012;69(3):789-97.	参考
	5.4-63	Lenalidomide: in vitro evaluation of the metabolism and assessment of cytochrome P450 inhibition and induction.	Kumar G, Lau H, Laskin O.	-	-	-	Cancer Chemother Pharmacol 2009;63(6):1171-5.	参考
	5.4-64	The interactions of lenalidomide with human uptake and efflux transporters and UDP-glucuronosyltransferase 1A1: lack of potential for drug-drug interactions.	Tong Z, Yerramilli U, Surapaneni S, Kumar G.	-	-	-	Cancer Chemother Pharmacol 2014;73(4):869-74.	参考
	5.4-65	No clinically significant drug interactions between lenalidomide and P-glycoprotein substrates and inhibitors: results from controlled phase I studies in healthy volunteers.	Chen N, Weiss D, Reyes J, Liu L, Kasserra C, Wang X, et al.	-	-	-	Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:1031-9.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-66	The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect.	Varis T, Kivisto KT, Backman JT, Neuvonen PJ.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2000;68(5):487-94.	参考
	5.4-67	Dexamethasone metabolism by human liver in vitro. Metabolite identification and inhibition of 6-hydroxylation.	Gentile DM, Tomlinson ES, Maggs JL, Park BK, Back DJ.	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther 1996;277(1):105-12.	参考
	5.4-68	In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells.	Chauhan D, Tian Z, Zhou B, Kuhn D, Orlowski R, Raje N, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res 2011;17(16):5311-21.	参考
	5.4-69	Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches.	Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wasch R, Spencer A, Patriarca F, et al.	-	-	-	Leuk Lymphoma 2010;51(8):1424-43.	参考
	5.4-70	Bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide combination for newly diagnosed multiple myeloma: phase 1 results from the multicenter EVOLUTION study.	Kumar SK, Flinn I, Noga SJ, Hari P, Rifkin R, Callander N, et al.	-	-	-	Leukemia 2010;24(7):1350-6.	参考
	5.4-71	Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Harousseau JL, Dreyling M.	-	-	-	Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v155-7.	参考
	5.4-72	Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study.	Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al.	-	-	-	Lancet Oncol 2014;15(13):1503-12.	参考
	5.4-73	Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma.	Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.	-	-	-	Eur J Haematol 2011;87(4):330-7.	参考
	5.4-74	Thirteenth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group--focus on multiple myeloma.	Bauer K, Rancea M, Schmidtke B, Kluge S, Monsef I, Hubel K, et al.	-	-	-	J Natl Cancer Inst 2011;103(17):E1-19.	参考
	5.4-75	Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study.	Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al.	-	-	-	Leukemia 2012;26(1):149-57.	参考
	5.4-76	Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.	Kyle RA, Rajkumar SV.	-	-	-	Leukemia 2009;23(1):3-9.	参考
	5.4-77	International staging system for multiple myeloma.	Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2005;23(15):3412-20.	参考
	5.4-78	International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review.	Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al.	-	-	-	Leukemia 2009;23(12):2210-21.	参考
	5.4-79	Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone.	Klein U, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Raab MS, Seckinger A, et al.	-	-	-	Cancer 2011;117(10):2136-44.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	5.4-80	HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM).	Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al.	-	-	-	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010;116(21):abstr 40.	参考
	5.4-81	Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation.	Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al.	-	-	-	Haematologica 2010;95(7):1150-7.	参考
	5.4-82	Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition.	Tamura D, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Kudo K, et al.	-	-	-	Cancer Sci 2010;101(6):1403-8.	参考
	5.4-83	Investigational Agent MLN9708, An Oral Proteasome Inhibitor, in Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results From the Expansion Cohorts of a Phase 1 Dose-Escalation Study.	Richardson P, Baz R, Wang L, Jakubowiak A, Berg D, Liu G, et al.	-	-	-	Blood 2011;abstr 301.	参考
	5.4-84	Weekly dosing of the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma: results from a phase 1 study.	Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al.	-	-	-	Blood 2014;first edition (prepublished online 09 June 2014).	参考
	5.4-85	Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma.	Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, Sonneveld P, Schuster MW, Blade J, et al.	-	-	-	Br J Haematol 2008;143(2):222-9.	参考
	5.4-86	Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma.	Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al.	-	-	-	Leukemia 2008;22(2):414-23.	参考
	5.4-87	Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline.	Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.	-	-	-	Curr Oncol 2013;20(2):e136-49.	参考
	5.4-88	Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.	Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al.	-	-	-	J Clin Oncol 2013;31(17):2189-204.	参考
	5.4-89	The incidence of herpes zoster in a United States administrative database.	Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA.	-	-	-	J Gen Intern Med 2005;20(8):748-53.	参考
	5.4-90	Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma.	Bross PF, Kane R, Farrell AT, Abraham S, Benson K, Brower ME, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res 2004;10(12 Pt 1):3954-64.	参考
	5.4-91	U.S. Food and Drug Adminstration Approval: Carfilzomib for the Treatment of Multiple Myeloma.	Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, Kane RC, Koti KM, Rothmann MD, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res 2013;19(17):4559-63.	参考