

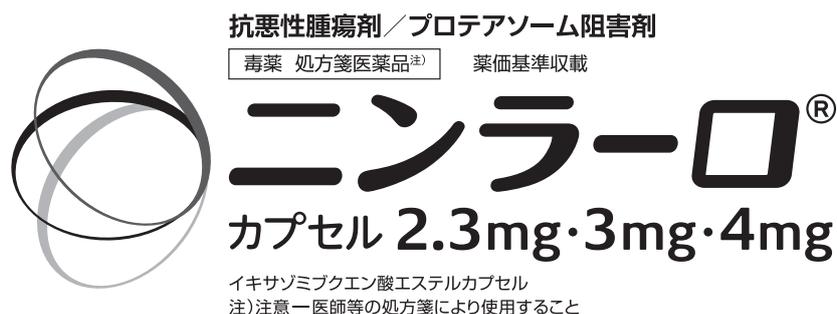
－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

添付文書改訂のお知らせ (「使用上の注意」改訂のお知らせ)

2021-No.3

2021年5月

武田薬品工業株式会社



このたび、標記製品の添付文書につきまして、「多発性骨髄腫における維持療法」に係る効能又は効果の製造販売承認事項一部変更承認の取得に伴い、「使用上の注意」等の記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、添付文書の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

記

「使用上の注意」等の改訂の概要

項	改訂内容
4. 効能又は効果	(変更)「多発性骨髄腫における維持療法」に係る効能又は効果
6. 用法及び用量	(変更) 4. 効能又は効果の変更に伴う記載整備
7. 用法及び用量に関連する注意	(変更) 4. 効能又は効果の変更に伴う記載整備
11. 副作用	(変更、追加)「自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫における維持療法」の臨床試験における副作用発現状況を反映(発現頻度の更新、事象の追加)
17. 臨床成績	(追加)「自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫における維持療法」の臨床試験成績
23. 主要文献	(追加)「自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫における維持療法」の臨床試験成績

詳細は次ページ以降をご覧ください。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、すでにお手元にある製品のご使用に際しては、本お知らせにご案内申し上げます改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

「4. 効能又は効果」及び「6. 用法及び用量」の記載を変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
4. 効能又は効果 ○再発又は難治性の多発性骨髄腫 ○多発性骨髄腫における維持療法	4. 効能又は効果 ○再発又は難治性の多発性骨髄腫 ○多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法
6. 用法及び用量 〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉 レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 〈多発性骨髄腫における維持療法〉 通常、成人には1日1回、本剤を空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。	6. 用法及び用量 〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉 レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉 通常、成人には1日1回、本剤を空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量は、4サイクルまではイキサゾミブとして3mg、5サイクル以降はイキサゾミブとして4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

部：削除

改訂理由

「自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫における維持療法」に係る効能又は効果を新たに取得したことで、「4. 効能又は効果」の記載を変更しました。これに伴い、「6. 用法及び用量」の項を記載整備しました。

◆ 「使用上の注意」の改訂（1）

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を記載整備しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前																																																																								
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 （略） 〈多発性骨髄腫における維持療法〉</p> <p>7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.8 本剤を 24 ヶ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.9 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[8.、11.1.1、11.1.4 参照]</p> <p>本剤の減量ステップ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～4 サイクル</th> <th>5 サイクル以降</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常用量</td> <td>3mg</td> <td>4mg</td> </tr> <tr> <td>ステップ 1 (1 段階減量)</td> <td>2.3mg</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>ステップ 2 (2 段階減量)</td> <td>投与中止</td> <td>2.3mg</td> </tr> <tr> <td>ステップ 3</td> <td>—</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>休薬・減量・中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>血小板数 50,000/mm³未満</td> <td>75,000/mm³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。</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>好中球数 750/mm³未満</td> <td>1,000/mm³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。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">皮膚障害</td> <td>Grade2</td> <td>対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。</td> </tr> <tr> <td>Grade3</td> <td>Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>Grade4</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">末梢神経障害</td> <td>疼痛を伴う Grade1又は疼痛を伴わない Grade2</td> <td>ベースライン又は疼痛を伴わない Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>疼痛を伴う Grade2又は Grade3</td> <td>ベースライン又は Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して</td> </tr> </tbody> </table>		1～4 サイクル	5 サイクル以降	通常用量	3mg	4mg	ステップ 1 (1 段階減量)	2.3mg	3mg	ステップ 2 (2 段階減量)	投与中止	2.3mg	ステップ 3	—	投与中止	副作用	程度	処置	血小板減少症	血小板数 50,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	好中球減少症	好中球数 750/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	皮膚障害	Grade2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。	Grade3	Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	Grade4	投与を中止する。	末梢神経障害	疼痛を伴う Grade1又は疼痛を伴わない Grade2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。	疼痛を伴う Grade2又は Grade3	ベースライン又は Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 （略） 〈多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植後の維持療法〉</p> <p>7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.8 本剤を 24 ヶ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>7.9 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[8.、11.1.1、11.1.4 参照]</p> <p>本剤の減量ステップ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～4 サイクル</th> <th>5 サイクル以降</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常用量</td> <td>3mg</td> <td>4mg</td> </tr> <tr> <td>ステップ 1 (1 段階減量)</td> <td>2.3mg</td> <td>3mg</td> </tr> <tr> <td>ステップ 2 (2 段階減量)</td> <td>投与中止</td> <td>2.3mg</td> </tr> <tr> <td>ステップ 3</td> <td>—</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>休薬・減量・中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>血小板数 50,000/mm³未満</td> <td>75,000/mm³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。</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>好中球数 750/mm³未満</td> <td>1,000/mm³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。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">皮膚障害</td> <td>Grade2</td> <td>対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。</td> </tr> <tr> <td>Grade3</td> <td>Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>Grade4</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">末梢神経障害</td> <td>疼痛を伴う Grade1又は疼痛を伴わない Grade2</td> <td>ベースライン又は疼痛を伴わない Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>疼痛を伴う Grade2又は Grade3</td> <td>ベースライン又は Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して</td> </tr> </tbody> </table>		1～4 サイクル	5 サイクル以降	通常用量	3mg	4mg	ステップ 1 (1 段階減量)	2.3mg	3mg	ステップ 2 (2 段階減量)	投与中止	2.3mg	ステップ 3	—	投与中止	副作用	程度	処置	血小板減少症	血小板数 50,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	好中球減少症	好中球数 750/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	皮膚障害	Grade2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。	Grade3	Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	Grade4	投与を中止する。	末梢神経障害	疼痛を伴う Grade1又は疼痛を伴わない Grade2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。	疼痛を伴う Grade2又は Grade3	ベースライン又は Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して
	1～4 サイクル	5 サイクル以降																																																																							
通常用量	3mg	4mg																																																																							
ステップ 1 (1 段階減量)	2.3mg	3mg																																																																							
ステップ 2 (2 段階減量)	投与中止	2.3mg																																																																							
ステップ 3	—	投与中止																																																																							
副作用	程度	処置																																																																							
血小板減少症	血小板数 50,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。																																																																							
好中球減少症	好中球数 750/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。																																																																							
皮膚障害	Grade2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。																																																																							
	Grade3	Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。																																																																							
	Grade4	投与を中止する。																																																																							
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade1又は疼痛を伴わない Grade2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。																																																																							
	疼痛を伴う Grade2又は Grade3	ベースライン又は Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して																																																																							
	1～4 サイクル	5 サイクル以降																																																																							
通常用量	3mg	4mg																																																																							
ステップ 1 (1 段階減量)	2.3mg	3mg																																																																							
ステップ 2 (2 段階減量)	投与中止	2.3mg																																																																							
ステップ 3	—	投与中止																																																																							
副作用	程度	処置																																																																							
血小板減少症	血小板数 50,000/mm ³ 未満	75,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。																																																																							
好中球減少症	好中球数 750/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。																																																																							
皮膚障害	Grade2	対症療法を行い、投与を継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与する。																																																																							
	Grade3	Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。																																																																							
	Grade4	投与を中止する。																																																																							
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade1又は疼痛を伴わない Grade2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。																																																																							
	疼痛を伴う Grade2又は Grade3	ベースライン又は Grade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して																																																																							

		投与を再開できる。			投与を再開できる。
	Grade4	投与を中止する。		Grade4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3の非血液毒性	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。	上記以外の副作用	Grade3の非血液毒性	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで、休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade4の非血液毒性	投与を中止する、又は治療上の有益性を考慮し、1段階減量して投与を再開できる。		Grade4の非血液毒性	投与を中止する、又は治療上の有益性を考慮し、1段階減量して投与を再開できる。
GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく			GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく		

一部：削除

改訂理由

「4. 効能又は効果」の変更に伴い記載整備しました。注意事項の内容に変更はありません。

◆ 「使用上の注意」の改訂（2）

「11. 副作用」の項に国際共同第3相臨床試験（C16021）試験における副作用発現状況を反映しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前																
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血小板減少症（13.6%） [7.6、7.9、8.参照]</p> <p>11.1.2 重度の下痢（2.7%）</p> <p>11.1.3 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）</p> <p>11.1.4 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー（11.1%）、末梢性ニューロパチー（5.3%）、多発ニューロパチー（2.0%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（1%未満）等があらわれることがある。[7.6、7.9 参照]</p> <p>11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明） 可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等）があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 感染症（21.2%） 帯状疱疹（4.1%）、肺炎（3.0%）等があらわれることがある。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液／リンパ系</td> <td>好中球減少症</td> <td>貧血</td> <td>白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	血液／リンパ系	好中球減少症	貧血	白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症	<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血小板減少症（19.5%） [7.6、7.9、8.参照]</p> <p>11.1.2 重度の下痢（3.3%）</p> <p>11.1.3 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）</p> <p>11.1.4 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー（10.7%）、末梢性ニューロパチー（7.4%）、多発ニューロパチー（3.2%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（1%未満）等があらわれることがある。[7.6、7.9 参照]</p> <p>11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明） 可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等）があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 感染症（27.2%） 帯状疱疹（5.4%）、肺炎（4.2%）等があらわれることがある。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液／リンパ系</td> <td>好中球減少症</td> <td>貧血</td> <td>白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	血液／リンパ系	好中球減少症	貧血	白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症
	10%以上	5～10%未満	5%未満														
血液／リンパ系	好中球減少症	貧血	白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症														
	10%以上	5～10%未満	5%未満														
血液／リンパ系	好中球減少症	貧血	白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症														

神経系			浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、頭痛、振戦、感覚鈍麻、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛	神経系			浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、頭痛、振戦、感覚鈍麻、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛
眼			白内障、霧視、眼乾燥、結膜炎、眼刺激	眼			白内障、霧視、眼乾燥、結膜炎、眼刺激
血管			高血圧、深部静脈血栓症、潮紅、低血圧	血管			高血圧、深部静脈血栓症、潮紅、低血圧
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、口腔咽頭痛	呼吸器			咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、口腔咽頭痛
消化器	悪心 (24.1%)、 下痢 (23.0%)、 嘔吐	便秘	上腹部痛、腹痛、消化不良、口内炎、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、胃炎、腹部不快感、放屁、口腔内潰瘍形成	消化器	下痢 (26.0%)、 悪心 (25.6%)、 嘔吐、便秘		上腹部痛、腹痛、消化不良、口内炎、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、胃炎、腹部不快感、放屁、口腔内潰瘍形成
肝臓			ALT 増加、AL-P 増加、 γ -GTP 増加	肝臓			ALT 増加、AL-P 増加、 γ -GTP 増加
皮膚	発疹		そう痒症、紅斑、 <u>ざ瘡様皮膚炎</u> 、 <u>薬疹</u> 、そう痒性皮膚疹、多汗症、紅斑性皮膚疹、剥脱性皮膚炎、全身性そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群)、脱毛症	皮膚	発疹	<u>そう痒症</u>	紅斑、薬疹、そう痒性皮膚疹、多汗症、紅斑性皮膚疹、剥脱性皮膚炎、全身性そう痒症、急性熱性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群)、脱毛症

その他	疲労	不眠症、無力症、末梢性浮腫、発熱	食欲減退、筋痙縮、関節痛、筋力低下、倦怠感、筋肉痛、体重増加、高血糖、体重減少、四肢痛、激越、気分変化、低カリウム血症、末梢腫脹、顔面浮腫、背部痛、易刺激性、インフルエンザ様疾患、挫傷、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、不安、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい、疼痛、関節腫脹	その他	疲労	不眠症、筋痙縮、無力症、末梢性浮腫、発熱、食欲減退	関節痛、筋力低下、倦怠感、筋肉痛、体重増加、高血糖、体重減少、四肢痛、激越、気分変化、低カリウム血症、末梢腫脹、顔面浮腫、背部痛、易刺激性、インフルエンザ様疾患、挫傷、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、不安、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい、疼痛、関節腫脹
-----	----	------------------	---	-----	----	---------------------------	--

部：追記、部：削除

改訂理由

本剤ではこれまで、既承認の効能又は効果に係る以下の2試験の結果の併合集計に基づき、副作用の発現頻度が1%以上となる事象を記載していました。

- 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（C16010試験）
- 多発性骨髄腫患者を対象とした自家造血幹細胞移植後の維持療法の国際共同第3相臨床試験（C16019試験）

今回の効能又は効果の製造販売承認事項一部変更承認に伴い、自家造血幹細胞移植の適応とならず、かつ初回治療により奏効が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法の国際共同第3相臨床試験（以下、C16021試験）の結果を新たに併合し、3試験併合解析を行いました。その結果をもとに、副作用発現頻度を更新しました。また、3試験併合解析により発現頻度が1%以上になったざ瘡様皮膚炎を、「11.2 その他の副作用」の項に追記しますが、ざ瘡様皮膚炎はこれまでも治験において認められていた副作用です。

◆ 「使用上の注意」以外の改訂

「17. 臨床成績」及び「23. 主要文献」の項に C16021 試験の臨床試験成績を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前																																																																																														
<p>17. 臨床成績</p> <p>〈自家造血幹細胞移植の適応とならない多発性骨髄腫における維持療法〉</p> <p>17.1.3 国際共同第III相試験（二重盲検比較試験）</p> <p>自家造血幹細胞移植（ASCT）の適応とならず、かつ初回治療により奏功が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象に^{注11)}、プラセボを対照としてイキサゾミブを経口投与した^{注12)}。なお、多発性骨髄腫が一次療法施行後に再発した患者、又は一次療法に無反応であった患者は対象から除外した。</p> <p>合計 706 例（日本人 32 例を含む）が 3 : 2 の割合でイキサゾミブ又はプラセボに無作為割付され、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は盲検化された独立評価委員会（IRC）により中央検査結果に基づき評価され、イキサゾミブ投与群において有意な延長が認められた（2019 年 8 月 12 日データカットオフ）¹⁰⁾。</p> <p>注 11) 初回治療に対して部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象とした。</p> <p>注 12) イキサゾミブの用法・用量：28 日間を 1 サイクルとし、最初の 4 サイクルは、イキサゾミブ 3 mg を週 1 回（28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目）経口投与し、最初の 4 サイクル中に忍容性が認められれば、サイクル 5 の 1 日目に 4 mg へと増量した。なお、イキサゾミブ又はプラセボは、最長で約 24 ヶ月間、又は病勢進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで（いずれか早い方まで）投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="16">無増悪生存期間 (月)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th><th>39</th><th>42</th><th>45</th><th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>at risk 数</td> <td></td> <td>281</td><td>218</td><td>183</td><td>142</td><td>102</td><td>67</td><td>54</td><td>42</td><td>32</td><td>20</td><td>16</td><td>11</td><td>9</td><td>4</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>1) プラセボ群</td> <td></td> <td>281</td><td>218</td><td>183</td><td>142</td><td>102</td><td>67</td><td>54</td><td>42</td><td>32</td><td>20</td><td>16</td><td>11</td><td>9</td><td>4</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>2) イキサゾミブ群</td> <td></td> <td>425</td><td>342</td><td>283</td><td>255</td><td>201</td><td>166</td><td>123</td><td>90</td><td>69</td><td>46</td><td>31</td><td>23</td><td>17</td><td>9</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>IRC の判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT） （2019 年 8 月 12 日データカットオフ）</p>			無増悪生存期間 (月)																		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	at risk 数		281	218	183	142	102	67	54	42	32	20	16	11	9	4	3	1	0	1) プラセボ群		281	218	183	142	102	67	54	42	32	20	16	11	9	4	3	1	0	2) イキサゾミブ群		425	342	283	255	201	166	123	90	69	46	31	23	17	9	4	0	0	<p>17. 臨床成績</p> <p>（該当記載なし）</p>
		無増悪生存期間 (月)																																																																																													
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48																																																																													
at risk 数		281	218	183	142	102	67	54	42	32	20	16	11	9	4	3	1	0																																																																													
1) プラセボ群		281	218	183	142	102	67	54	42	32	20	16	11	9	4	3	1	0																																																																													
2) イキサゾミブ群		425	342	283	255	201	166	123	90	69	46	31	23	17	9	4	0	0																																																																													

国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性解析の要約

	イキサゾミブ群 (n=425)	プラセボ群 (n=281)
PFSイベント数	228 (54%)	198 (70%)
無増悪生存期間の中央値 (月) (95% 信頼区間)	17.4 (14.78 ~ 20.30)	9.4 (8.51 ~ 11.47)
p値 ^{注13)} (有意水準)	<0.001 (0.04)	
ハザード比 (95% 信頼区間) ^{注14)}	0.659 (0.542~0.801)	

注 13) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定

注 14) 無作為化の層別因子による層別 Cox 比例ハザードモデル

副作用発現頻度は、イキサゾミブ投与群で 67% [284/426 例 (日本人 17 例含む)] であった。主な副作用 (10%以上) は、悪心 [22% (92 例)]、嘔吐 [19% (82 例)]、下痢 [18% (76 例)] 及び末梢性感覚ニューロパチー [12% (50 例)] であった。

23. 主要文献

- 10) イキサゾミブクエン酸エステルの第Ⅲ相試験成績③
(社内資料)

23. 主要文献

(該当記載なし)

部：追記

改訂理由

「17. 臨床成績」及び「23. 主要文献」の項に C16021 試験の臨床試験成績を追記しました。

弊社の医療関係者向け情報サイト (<https://www.takedamed.com>) 及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の添付文書が掲載されておりますので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。