

ixazomib citrate（JAN）

イキサゾミブクエン酸エステル

抗悪性腫瘍剤・プロテアソーム阻害剤

429

【基本電子添文】 ニンラーロカプセル2024年8月改訂

【製品】 規制等：(毒) [処方] 《ニンラーロカプセル2.3・3・4mg 2017.03.30承認》

ニンラーロ Ninlaro カプセル0.5・2.3・3・4mg（武田薬品）

【組成】 [カプセル]：1カプセル中イキサゾミブとして

0.5mg, 2.3mg, 3mg, 4mg

イキサゾミブクエン酸エステル0.72mg, 3.29mg, 4.30mg, 5.73mgはイキサゾミブ0.5mg, 2.3mg, 3mg, 4mgに相当

【効能・効果】 ①〔0.5mgを除く〕再発又は難治性の多発性骨髄腫 ②多発性骨髄腫における維持療法

効能関連注意：再発又は難治性の多発性骨髄腫 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 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（臨床成績①参照）

【用法・用量】 イキサゾミブとして ①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、1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与後、13日間休薬（16～28日目）。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 ②多発性骨髄腫における維持療法：1日1回、空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与後、13日間休薬（16～28日目）。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与量は、4サイクルまでは3mg、5サイクル以降は4mgとする。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①効能共通 ③食後に投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避ける（薬物動態②参照） ⑥新たなサイクルの開始にあたっては、次のサイクル開始基準を参考に投与の可否を判断する ⑦好中球数：1,000/mm³以上 ④血小板数：75,000/mm³以上 ⑤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） ②再発又は難治性の多発性骨髄腫 ③本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない ⑥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（臨床成績①参照） ⑦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本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、休薬、減量、中止する（重要な基本的注意、重大な副作用③④参照）

⑦減量ステップ

	用量
開始用量	4mg
ステップ1（1段階減量）	3mg

ステップ2（2段階減量）	2.3mg
ステップ3	中止

④休薬・減量・中止基準（GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく）

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。回復後、同一用量で再開できる。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。回復後、1段階減量して再開できる
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。回復後、同一用量で再開できる。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。回復後、1段階減量して再開できる
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、継続できる。忍容できない場合は、次記Grade 3参照
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休薬。回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
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。回復後、同一用量で再開できる
	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。回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
前記以外の副作用	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。回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4の非血液毒性	中止

③多発性骨髄腫における維持療法 ④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 ⑥本剤を24ヵ月を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない ⑦本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、休薬、減量、中止する（重要な基本的注意、重大な副作用③④参照）

⑦減量ステップ

	1～4サイクル	5サイクル以降
通常用量	3mg	4mg
ステップ1（1段階減量）	2.3mg	3mg
ステップ2（2段階減量）	1.5mg	2.3mg
ステップ3	中止	1.5mg
ステップ4	-	中止

④休薬・減量・中止基準（GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく）

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、休業。回復後、1段階減量して再開できる
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、休業。回復後、1段階減量して再開できる
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、継続できる。忍容できない場合は、1段階減量して投与
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休業。回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
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、休業。回復後、同一用量で再開できる
	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、休業。回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
前記以外の副作用	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、休業。回復後、1段階減量して再開できる
	Grade 4の非血液毒性	中止、又は治療上の有益性を考慮し、1段階減量して再開できる

④0.5mgカプセルと他の含量のカプセルの生物学的同等性は示されていないため、3mg又は4mgを投与する際には0.5mgカプセルを使用しない

【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。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

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④参照）

【重要な基本的注意】 血小板減少症が現れることがあるので、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（用法関連注意②④③㉔、重大な副作用④参照） 【特定背景関連注意】 ①腎機能障害患者 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強く現れるおそれがある（薬物動態⑥①参照） ②肝機能障害患者 中等度以上の肝機能障害のある患者（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超）：減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用が強く現れるおそれがある（薬物動態⑥①参照） ③生殖能を有する者 ④妊娠可能な女性に対しては、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（特定背景関連注意④参照） ⑤パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、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。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量を下回る用量で精巢毒性が認められた ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。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（禁忌②、特定背景関連注意③①参照） ⑤授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。ヒト乳汁中への移行は不明である ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：患者の状態を観察しながら投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】 併用注意

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 ・フェニトイン等 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 (薬物動態⑦①参照)	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮する	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ④血小板減少症（13.6%）：（用法関連注意②④③㉔、重要な基本的注意参照） ⑥重度の下痢（2.7%） ③皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明） 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）等が現れることがある（用法関連注意②④③㉔参照） 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）が現れることがある ⑥感染症（21.2%）：帯状疱疹（4.1%）、肺炎（3.0%）等が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
血液/リンパ系	好中球減少症	貧血	白血球減少症、リンパ球減少症、汎血球減少症
過敏症			血管性浮腫
神経系			浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、頭痛、振戦、感覚鈍麻、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛
眼			白内障、霧視、眼乾燥、結膜炎、眼刺激
血管			高血圧、深部静脈血栓症、潮紅、低血圧
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、しゃっくり

			り、肺塞栓症、鼻出血、口腔咽頭痛
消化器	悪心（24.1%）、下痢（23.0%）、嘔吐	便秘	上腹部痛、腹痛、消化不良、口内炎、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、胃炎、腹部不快感、放屁、口腔内潰瘍形成
肝臓			ALT増加、Al-P増加、 γ -GTP増加
皮膚	発疹		痒疹症、紅斑、瘡瘡様皮膚炎、薬疹、痒疹性皮疹、多汗症、紅斑性皮疹、剥脱性皮膚炎、全身性痒疹症、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

【過量投与】 本剤は血液透析により除去されない 【適用上の注意】 ①薬剤調剤時の注意：調剤時に脱カプセルをしない ②薬剤交付時の注意 a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 bカプセルはつぶしたり、嚙んだり、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 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】（イキサゾミブとして。*：承認用法・用量はレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用の場合は1日1回4mgを週1回、3週間経口投与後、13日間休薬、単独投与の場合は最初の4サイクルは1日1回3mg、5サイクル以降は1日1回4mgを週1回、3週間経口投与後、13日間休薬） ①血中濃度 a単独投与：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に1日1回4mgを週1回、3週間経口投与時*の血漿中濃度を測定。1日目及び15日目共に、血漿中濃度は投与後約2時間までに最高値に達し、その

後多相性の指数関数的な消失プロファイルを示した。投与15日目における終末相半減期は約6日、平均蓄積比は約2

パラメータ	1日目（7例）	15日目（5例）
T _{max} （hr）※	1.08（0.48-7.17）	1.83（0.25-3.25）
C _{max} （ng/mL）	65.3（61）	68.8（68）
AUC ₀₋₁₆₈ （ng・hr/mL）	1,071（79）	1,588（60）

幾何平均（%変動係数）。※：中央値（最小値-最大値） ⑥併用投与：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にレナリドミド及びデキサメタゾン併用下、本剤1日1回4mgを週1回、3週間経口投与時の本剤の血漿中濃度を測定。1日目及び15日目共に、本剤の血漿中濃度は投与後約2時間までに最高値に達し、その後多相性の指数関数的な消失プロファイルを示した。投与15日目における本剤の終末相半減期は5.2日、平均蓄積比は1.78

パラメータ	1日目（7例）	15日目（6例）
T _{max} （hr）※	1.45（1.00-7.17）	1.38（0.47-7.08）
C _{max} （ng/mL）	32.9（52）	34.5（95）
AUC（0-168）（ng・hr/mL）	564（41）	1,086（54）

幾何平均（%変動係数）。※：中央値（最小値-最大値） ②吸収 食事の影響：4mg*を進行癌患者15例に高脂肪食摂取後に投与時のC_{max}及びAUCは、空腹時投与時と比較してそれぞれ69%、28%減少（外国人データ）（用法関連注意①③参照） ③分布：高い血漿蛋白結合率（99%）を示した。また、赤血球に多く分布し、AUCに基づく血液－血漿分配比は約10（外国人データ） ④代謝 a本剤の放射性標識体を経口投与時、血漿中に認められた放射能の70%を未変化体が占めていた（外国人データ） b臨床用量における血漿中濃度付近の本剤の代謝には主にCYP以外の蛋白が関与し、特定のCYP分子種が関与しないことが示唆された。臨床用量における血漿中濃度より高い濃度（10μmol/L）では、各CYP分子種の寄与率はCYP3A4が42.3%、1A2が26.1%、2B6が16.0%、2C8が6.0%、2D6が4.8%、2C19が4.8%、2C9が1%未満であった（in vitro） ⑤排泄：本剤の放射性標識体を進行癌患者5例に単回経口投与時、投与後34日までに62%が尿中に、22%が糞中に排泄。また、投与後7日までに尿中に回収された未変化体は投与量の3.2%（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 a腎機能障害患者：3mg*を重度腎機能障害（クレアチニークリアランスが30mL/min未満）を有する患者14例又は血液透析を要する末期腎不全を有する患者6例に投与時の非結合型のAUCは、3mgを腎機能正常患者（クレアチニークリアランスが90mL/min以上）18例に投与時と比較して38%高かった。また、本剤は血液透析により除去されないことが示唆された（外国人データ）（特定背景関連注意①参照） b肝機能障害患者：2.3mg*を中等度肝機能障害（総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍超3倍以下）を有する患者13例及び1.5mg*を重度肝機能障害（総ビリルビン値が基準値上限の3倍超）を有する患者18例に投与時の用量補正した非結合型のAUCは、4mgを肝機能正常患者12例に投与時と比較してそれぞれ32%及び23%高かった（外国人データ）（特定背景関連注意②参照） ⑦薬物相互作用 aリファンピシン：リファンピシン600mgを進行癌患者16例に1日1回反復投与時に、本剤4mg*を併用投与時、本剤のC_{max}が54%、AUCが74%減少（外国人データ）（相互作用参照） bその他の薬剤：クラリスロマイシン500mgを進行癌患者15例に1日2回反復投与時に、

本剤2.5mg^{*}を併用投与時、本剤のC_{max}及びAUCに対する明確な影響は認められなかった（本剤のC_{max}が4%減少、AUCが11%増加）（外国人データ）【臨床成績】（イキサゾミブとして）有効性及び安全性に関する試験 ①再発又は難治性の多発性骨髄腫 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）：1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、レナリドミド^{※1}及びデキサメタゾン^{※2}の併用下で、プラセボを対照として本剤4mg^{※3}を経口投与。なお、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤に難治性の患者は対象から除外（効能関連注意^②、用法関連注意^②⑤参照） ④合計722例（日本人患者41例を含む）が無作為割付され、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は盲検化された独立評価委員会（IRC）により中央検査結果に基づき評価され、本剤投与群において有意な延長が認められた〔PFSイベント数：本剤群（360例）129、プラセボ群（362例）157。PFSの中央値（95%信頼区間）：本剤群20.6月（17.02～推定不能）、プラセボ群14.7月（12.91～17.58）。p値^{※4}（有意水準）0.012（0.02268）。ハザード比（95%信頼区間）^{※5}：0.742（0.587～0.939）〕。IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT）は電子添文参照、at risk数（本剤群、プラセボ群の順）は、0月（360、362）、1月（345、340）、2月（332、325）、3月（315、308）、4月（298、288）、5月（283、274）、6月（270、254）、7月（248、237）、8月（233、218）、9月（224、208）、10月（206、188）、11月（182、157）、12月（145、130）、13月（119、101）、14月（111、85）、15月（95、71）、16月（72、58）、17月（58、46）、18月（44、31）、19月（34、22）、20月（26、15）、21月（14、5）、22月（9、3）、23月（1、0）、24月（0、0）（2014年10月30日データカットオフ）。^{※1}：28日間を1サイクルとし、1日1回25mgを1～21日目に連日経口投与後、7日間（22～28日目）休薬。^{※2}：28日間を1サイクルとし、1日1回40mgを1、8、15、22日目に経口投与。^{※3}：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを1、8、15日目に経口投与。^{※4}：無作為化の層別因子による層別ログランク検定。^{※5}：無作為化の層別因子による層別Cox比例ハザードモデル ⑥副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析（2015年7月12日データカットオフ）の時点でOSイベント数は本剤群81件、プラセボ群90件で、OSは両群とも中央値に到達していない（ハザード比：0.868、95%信頼区間：0.642～1.175、p=0.359）（2015年7月12日データカットオフ）。日本人部分集団41例（本剤群20例、プラセボ群21例）における2015年7月12日データカットオフ時点のPFSイベント数は本剤群7件、プラセボ群8件で、PFSの中央値（95%信頼区間）は、本剤群17.0ヵ月（10.18～推定不能）、プラセボ群18.7ヵ月（7.43～18.83）（ハザード比：1.323、95%信頼区間：0.443～3.954）。IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（日本人部分集団）は電子添文参照、at risk数（本剤群、プラセボ群の順）は、0月（20、21）、1月（19、20）、2月（18、20）、3月（18、20）、4月（17、19）、5月（16、18）、6月（16、18）、7月（16、16）、8月（16、15）、9月（14、15）、10月（14、15）、11月（13、15）、12月（12、15）、13月（9、14）、14月（9、13）、15月（6、8）、16月（4、4）、17月（2、4）、18月（0、2）、19月（0、0）、20月（0、0）、21月（0、0）（2015年7月12日データカットオフ） ⑦副作用発現頻度は、本剤群で93%〔335/361例（日本人20例含む）〕。主な副作用（20%以上）は、下痢

〔30%（110例）〕、好中球減少症〔26%（93例）〕、血小板減少症〔21%（77例）〕、疲労〔21%（75例）〕、便秘〔20%（71例）〕（2015年7月12日データカットオフ） ⑧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 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）：自家造血幹細胞移植（ASCT）後の初発の多発性骨髄腫患者を対象に^{※6}、プラセボを対照として本剤を経口投与^{※7}。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（ASCT施行後に奏効が得られなかった患者を含む）は対象から除外 ④合計656例（日本人22例を含む）が3：2の割合で本剤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、本剤群において有意な延長が認められた〔PFSイベント数：本剤群（395例）198（50%）、プラセボ群（261例）156（60%）。PFSの中央値（95%信頼区間）：本剤群26.5月（23.69～33.81）、プラセボ群21.3月（17.97～24.67）。p値^{※8}（有意水準）0.002（0.05）。ハザード比（95%信頼区間）^{※9}：0.720（0.582～0.890）〕。IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT）は電子添文参照、at risk数（本剤群、プラセボ群の順）は、0月（395、261）、3月（363、238）、6月（340、210）、9月（311、195）、12月（279、174）、15月（255、153）、18月（238、130）、21月（213、117）、24月（187、100）、27月（135、69）、30月（93、46）、33月（56、32）、36月（35、15）、39月（9、3）、42月（3、0）、45月（0、0）（2018年4月16日データカットオフ）。^{※6}：初回治療として寛解導入療法に続いて大量メルファラン療法及びASCTが実施され、部分奏効以上の奏効が得られた患者を対象とした。^{※7}：28日間を1サイクルとし、最初の4サイクルは、3mgを週1回（28日サイクルの1、8及び15日目）経口投与し、最初の4サイクル中に忍容性が認められれば、サイクル5の1日目に4mgへと増量。なお、本剤又はプラセボは、最長で約24ヵ月間、又は病勢進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで（いずれか早い方まで）投与。^{※8}：無作為化の層別因子による層別ログランク検定。^{※9}：無作為化の層別因子による層別Cox比例ハザードモデル ⑥副作用発現頻度は、本剤群で78%〔307/394例（日本人13例含む）〕。主な副作用（10%以上）は、悪心〔31%（124例）〕、下痢〔22%（86例）〕、嘔吐〔22%（86例）〕及び疲労〔11%（45例）〕 ③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 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）：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効が認められた初発の多発性骨髄腫患者を対象に^{※10}、プラセボを対照として本剤を経口投与^{※11}。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 ④合計706例（日本人32例を含む）が3：2の割合で本剤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、本剤群において有意な延長が認められた〔PFSイベント数：本剤群（425例）228（54%）、プラセボ群（281例）198（70%）。PFSの中央値（95%信頼区間）：本剤群17.4月（14.78～20.30）、プラセボ群9.4月（8.51～11.47）。p値^{※12}（有意水準）<0.001（0.04）。ハザード比（95%信頼区間）^{※13}：0.695（0.542～0.801）〕。IRCの判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT）は

電子添文参照， at risk数（本剤群， プラセボ群の順）は， 0月（425， 281）， 3月（342， 218）， 6月（283， 183）， 9月（255， 142）， 12月（201， 102）， 15月（166， 67）， 18月（123， 54）， 21月（90， 42）， 24月（69， 32）， 27月（46， 20）， 30月（31， 16）， 33月（23， 11）， 36月（17， 9）， 39月（9， 4）， 42月（4， 3）， 45月（0， 1）， 48月（0， 0）（2019年8月12日データカットオフ）。※¹⁰：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。※¹¹：28日間を1サイクルとし，最初の4サイクルは，3mgを週1回（28日サイクルの1， 8及び15日目）経口投与し，最初の4サイクル中に忍容性が認められれば，サイクル5の1日目に4mgへと増量。なお，本剤又はプラセボは，最長で約24ヵ月間，又は病勢進行若しくは忍容不能な毒性が確認されるまで（いずれか早い方まで）投与。※¹²：無作為化の層別因子による層別ログランク検定。※¹³：無作為化の層別因子による層別Cox比例ハザードモデル ⑥副作用発現頻度は，本剤群で67%〔284/426例（日本人17例含む）〕。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）〕 【薬効薬理】 ①作用機序：イキサゾミブは20Sプロテアソームの β 5サブユニットに結合し，キモトリプシン様活性を阻害することにより，腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し，腫瘍増殖を抑制すると考えられている ②抗腫瘍効果 ③aヒト多発性骨髄腫（MM）由来細胞株（MM.1S，NCI-H929，RPMI-8226等）及びMM患者由来のMM細胞に対して，増殖抑制作用を示した（*in vitro*） ③bMM.1S細胞株を皮下移植したマウスにおいて，腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）

【性状】 イキサゾミブクエン酸エステルは白色～ほとんど白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく，テトラヒドロフランにやや溶けやすく，アセトニトリル又は酢酸エチルに極めて溶けにくい。融点：231℃（分解）

【備考】 再審査期間中（2027年3月29日まで）