2024年1月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号
872454

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

副腎皮質ホルモン製剤

レナデックス®錠 2mg 薬価基準未収載 4mg 薬価基準収載

LenaDex® Tablets

デキサメタゾン錠

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レナデックス®錠2mg：1錠中　日本薬局方　デキサメタゾン2mg含有 レナデックス®錠4mg：1錠中　日本薬局方　デキサメタゾン4mg含有
一般名	和名：デキサメタゾン（JAN） 洋名：Dexamethasone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	

	レナデックス®錠2mg	レナデックス®錠4mg
製造販売承認年月日	2021年2月15日	2010年6月18日
薬価基準収載年月日		2010年7月16日
発売年月日		2010年7月20日

開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ TEL 0120-093-507 受付時間　9：00～17：30　（土日祝日および当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp

本IFは電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

（2020年４月改訂）

目　次

◆略語表…… 7

Ⅰ.　概要に関する項目

1. 開発の経緯…… 9
2. 製品の治療学的特性…… 9
3. 製品の製剤学的特性……10
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ……10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……10
   (1) 承認条件 ……10
   (2) 流通・使用上の制限事項 ……10
6. RMPの概要 ……10

Ⅱ.　名称に関する項目

1. 販売名……11
   (1) 和名 ……11
   (2) 洋名 ……11
   (3) 名称の由来 ……11
2. 一般名……11
   (1) 和名(命名法) ……11
   (2) 洋名(命名法) ……11
   (3) ステム ……11
3. 構造式又は示性式……11
4. 分子式及び分子量……11
5. 化学名(命名法)又は本質……11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ……11

Ⅲ.　有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……12
   (1) 外観・性状 ……12
   (2) 溶解性 ……12
   (3) 吸湿性 ……12
   (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……12
   (5) 酸塩基解離定数 ……12
   (6) 分配係数 ……12
   (7) その他の主な示性値 ……12
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ……12
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ……12

Ⅳ.　製剤に関する項目

1. 剤形……13
   (1) 剤形の区別 ……13
   (2) 製剤の外観及び性状 ……13
   (3) 識別コード ……13
   (4) 製剤の物性 ……13
   (5) その他 ……13
2. 製剤の組成……13
   (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 ……13
   (2) 電解質等の濃度 ……13
   (3) 熱量 ……13
3. 添付溶解液の組成及び容量……13
4. 力価……14
5. 混入する可能性のある来雑物 ……14
6. 製剤の各種条件下における安定性 ……14
7. 調製法及び溶解後の安定性……15
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……15
9. 溶出性……15
10. 容器・包装 ……16
    (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 ……16
    (2) 包装 ……16
    (3) 予備容量 ……16
    (4) 容器の材質 ……16
11. 別途提供される資材類 ……16
12. その他……16

Ⅴ.　治療に関する項目

1. 効能又は効果……17
2. 効能又は効果に関連する注意 ……17
3. 用法及び用量……17
   (1) 用法及び用量の解説 ……17
   (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠……17
4. 用法及び用量に関連する注意 ……17
5. 臨床成績……18
   (1) 臨床データパッケージ……18
   (2) 臨床薬理試験 ……19
   (3) 用量反応探索試験 ……21
   (4) 検証的試験 ……21
      1) 有効性検証試験 ……21
      2) 安全性試験 ……24

(5) 患者・病態別試験 ……25
(6) 治療的使用 ……25
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 ……25
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 ……25
(7) その他 ……25

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …26
2. 薬理作用 ……26
(1) 作用部位・作用機序 ……26
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ……26
(3) 作用発現時間・持続時間 ……29

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 ……30
(1) 治療上有効な血中濃度 ……30
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 ……30
(3) 中毒域 ……33
(4) 食事・併用薬の影響 ……33
2. 薬物速度論的パラメータ ……33
(1) 解析方法 ……33
(2) 吸収速度定数 ……33
(3) 消失速度定数 ……33
(4) クリアランス ……33
(5) 分布容積 ……33
(6) その他 ……34
3. 母集団(ポピュレーション)解析 ……34
(1) 解析方法 ……34
(2) パラメータ変動要因 ……34
4. 吸収 ……34
5. 分布 ……34
(1) 血液−脳関門通過性 ……35
(2) 血液−胎盤関門通過性 ……36
(3) 乳汁への移行性 ……36
(4) 髄液への移行性 ……36
(5) その他の組織への移行性 ……36
(6) 血漿蛋白結合率 ……36
6. 代謝 ……36
(1) 代謝部位及び代謝経路 ……36
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 ……37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …37
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ……37
7. 排泄 ……37
8. トランスポーターに関する情報 ……38
9. 透析等による除去率 ……38
10. 特定の背景を有する患者 ……38
11. その他 ……38

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
1. 警告内容とその理由 ……39
2. 禁忌内容とその理由 ……39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …39
5. 重要な基本的注意とその理由 ……40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ……41
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ……41
(2) 腎機能障害患者 ……43
(3) 肝機能障害患者 ……43
(4) 生殖能を有する者 ……43
(5) 妊婦 ……43
(6) 授乳婦 ……43
(7) 小児等 ……44
(8) 高齢者 ……44
7. 相互作用 ……44
(1) 併用禁忌とその理由 ……44
(2) 併用注意とその理由 ……45
8. 副作用 ……46
(1) 重大な副作用と初期症状 ……46
(2) その他の副作用 ……48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……54
10. 過量投与 ……54
11. 適用上の注意 ……54
12. その他の注意 ……54
(1) 臨床使用に基づく情報 ……54

（2）非臨床試験に基づく情報 ……54

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 ……55
（1）薬効薬理試験 ……55
（2）安全性薬理試験 ……55
（3）その他の薬理試験 ……55
2．毒性試験 ……55
（1）単回投与毒性試験 ……55
（2）反復投与毒性試験 ……55
（3）遺伝毒性試験 ……55
（4）がん原性試験 ……55
（5）生殖発生毒性試験 ……55
（6）局所刺激性試験 ……55
（7）その他の特殊毒性 ……55

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 ……56
2．有効期間 ……56
3．包装状態での貯法 ……56
4．取扱い上の注意 ……56
5．患者向け資材 ……56
6．同一成分・同効薬 ……56
7．国際誕生年月日 ……56
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …56
9．効能又は効果追加、用法及び
用量変更追加等の年月日及びその内容 ……56
10．再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 ……56
11．再審査期間 ……56
12．投薬期間制限に関する情報 ……56
13．各種コード ……57
14．保険給付上の注意 ……57

Ⅺ．文献
1．引用文献 ……58
2．その他の参考文献 ……58

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況 ……60
2．海外における臨床支援情報 ……60

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 ……62
（1）粉砕 ……62
（2）崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブの通過性 ……62
2．その他の関連資料 ……62

略語表

略語	英語表記	日本語表記
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{∞}	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from Time 0 to Infinity	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（時間0から無限時間まで外挿）
CL/F	Oral Clearance	経口クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	Complete Response	完全奏効
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
EAP	Expanded Access Program	薬剤提供プログラム
EBMT	European group for Blood and Marrow Transplantation	欧州血液骨髄移植グループ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
HDT	High-Dose Therapy	大量化学療法
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-UV	High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Detection	高速液体クロマトグラフィー／紫外吸光検出（法）
IC_{50}	50% Inhibitory Concentration	50%抑制濃度
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
LC-MS/MS	Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LD_{50}	50% Lethal Dose	50%致死量
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese	日米EU医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria	米国国立がん研究所－共通毒性基準
NCI- PDQ	National Cancer Institute - Physician Data Query	米国国立がん研究所－医師情報データーベース検索
NE	Not Estimable	推定不可

略語	英語表記	日本語表記
NE	Not Evaluable	評価不能
NOS	Not Otherwise Specified	特定不能
ORR	Overall Response Rate	奏効割合
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	Progressive Disease	病勢進行
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
RH	Relative Humidity	相対湿度
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ法
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCT	Stem Cell Transplantation	造血幹細胞移植
SD	Standard Deviation	標準偏差
SD	Stable Disease	病勢安定
SWOG	Southwest Oncology Group	米国の共同臨床試験グループの1つ
TGD	Tumor Growth Delay	腫瘍増殖遅延
t_{max}	Time to Attain Maximum Concentration	最高血中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TTE	Time To Endpoint	到達するまでの期間
TTF	Time to Treatment Failure	治療成功期間
TTP	Time to Progression	無増悪期間
$t_{1/2}$	Terminal Half Life	消失半減期
VTE	Venous Thromboembolism	静脈血栓塞栓症
V_z/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レナデックス® (一般名:デキサメタゾン)は、デキサメタゾンを含有する経口剤で、多発性骨髄腫の治療薬として承認された経口副腎皮質ホルモン製剤である。

デキサメタゾンは、20年以上の間、多発性骨髄腫の治療薬として用いられてきた薬剤で、多発性骨髄腫に対するNCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン等、当時のガイドライン†の中でも、デキサメタゾン単独療法及びレナリドミド*等の免疫調節薬(IMiDs)などとの併用療法が推奨されてきた。

しかしながら、当時国内で多発性骨髄腫の適応を有する経口デキサメタゾン製剤はなかった。

このようなことから、多発性骨髄腫を効能又は効果としたデキサメタゾン高用量経口製剤の必要性に関する要望書が、日本血液学会から厚生労働大臣宛てに提出され、レナデックス®の開発が行われるに至った。

なお、本剤の承認申請にあたり、国内及び外国では、既にデキサメタゾンは多発性骨髄腫に対する治療薬として広く長年にわたる使用経験があること、さらにガイドライン、公表論文等からも治療上の科学的根拠を有すると考えられることから医学的公知であると認められ、開発にあたっては、臨床試験の一部を省略できることとされた**。

2009年6月にレナデックス®4mgの製造販売承認申請を行い、2010年6月に「多発性骨髄腫」の治療薬として承認された。その後、多発性骨髄腫に対する他剤との併用療法において、デキサメタゾンの細かな用量調節が必要となった。そこで、用量調節に必要な半錠投与を可能とするため、既に販売されているレナデックス®錠4mgを割線入りの製剤に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019年5月に承認された。

レナデックス®錠2mgは、有効成分としてデキサメタゾン2mgを含有する錠剤であり、国内においてデキサメタゾンの投与の利便性の向上を図るため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号、別紙1)に従い、ヒト生物学的同等性試験を実施し、レナデックス®錠2mgの製造販売承認申請を行い、2021年2月15日に承認された。

＊ :レナリドミドは、米国Celgene社(Bristol-Myers Squibbの関係会社)が創製したIMiDsである。
＊＊:平成11年2月1日付医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に従った。
† :National Comprehensive Cancer Network(NCCN:version 2.2010)、
英国診療・治療ガイドライン:Br J Haematol 2001; 115(3): 522-540, 2001
Smith A, et al.: Br J Haematol. 132(4): 410-451, 2006
National Cancer Institute のPhysician Data Query(NCI PDQ)

2. 製品の治療学的特性

(1) レナデックス®錠は、デキサメタゾンを含有する多発性骨髄腫の治療薬である。(17ページ参照)

(2) デキサメタゾンのヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対する増殖抑制作用はアポトーシスの誘導が関与することが示唆されている。(*in vitro*)(26～28ページ参照)

(3) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験(MM-010試験)における、無増悪期間(TTP)について、レブラミド®とデキサメタゾンとの併用群は、デキサメタゾン単独群に対して、優越性が検証されている(52.1週 vs 20.1週、p<0.001、Log-rank検定)。(21～24ページ参照)

(4) 重大な副作用として、誘発感染症、感染症の増悪、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎、精神変調、うつ状態、痙攣、骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折、緑内障、後嚢白内障、血栓塞栓症が報告されている。外国第Ⅲ相臨床試験(MM-010試験)のレナデックス®単独群で、175例中151例(86.3%) に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、不眠症39例(22.3%)、無力症25例(14.3%)、疲労22例(12.6%)、錯感覚21例(12.0%)、筋痙攣19例(10.9%)、高血糖18例*(10.3%)であった(承認時)。(46～53ページ参照)

＊:高血糖NOS17例と血中ブドウ糖増加1例の合算

(5) 単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合には、投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。(「**V.4. 用法及び用量に関連する注意**」の頁参照)

注意:本剤の効能又は効果は「多発性骨髄腫」である。
※レナデックス及びレブラミドは米国Celgene Corporation(Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

3. 製品の製剤学的特性

デキサメタゾンの投与の利便性の向上を図るためレナデックス®錠4mgに加え、2021年2月にレナデックス®錠2mgの製造販売承認が得られた。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号）」に基づく申請が行われ、迅速審査（薬食審査発第1214第5号、平成21年12月14日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）を経て、承認を取得している。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

<参考>

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レナデックス®錠2mg

レナデックス®錠4mg

(2) 洋名

LenaDex® Tablets

(3) 名称の由来

多発性骨髄腫の治療薬であるレナリドミド(Lenalidomide)に併用するデキサメタゾン(Dexamethasone)に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

デキサメタゾン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

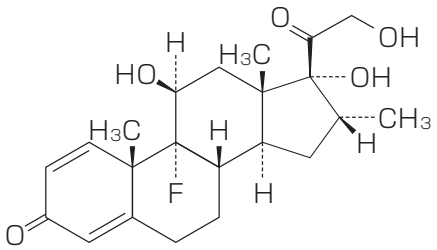
Dexamethasone(JAN)

dexamethasone(INN)

(3) ステム

プレドニゾン/プレドニゾロン誘導体:-methasone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{22}H_{29}FO_5$

分子量:392.46

5. 化学名(命名法)又は本質

9-Fluoro-11β, 17, 21-trihydroxy-16α-methyl-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione(JAN)

9-Fluoro-11β, 17, 21-trihydroxy-16α-methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione(INN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。(日局)

(2) 溶解性

メタノール、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。(日局)

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約245℃(分解)(日局)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$:+86～+94°(乾燥後、0.1g、メタノール、10mL、100mm)(日局)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「デキサメタゾン」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

片面割線入りの素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		レナデックス錠2mg			レナデックス錠4mg		
色		白色～灰白色			白色～灰白色		
剤形		片面割線入りの素錠			片面割線入りの素錠		
外形		表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ	直径	7.1mm			9.1mm		
	厚さ	2.0mm			2.5mm		
重量		110mg			200mg		

(3) 識別コード

レナデックス®錠2mg：EM32（錠剤表面）

レナデックス®錠4mg：EM28（錠剤表面）

(4) 製剤の物性

硬　度：平均値25～75N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レナデックス錠2mg	レナデックス錠4mg
有効成分	1錠中 日本薬局方　デキサメタゾン2mg含有	1錠中 日本薬局方　デキサメタゾン4mg含有
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、精製白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、精製白糖、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

レナデックス®錠2mgの製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリ塩化ビニル/アルミニウムPTP	36ヵ月	デキサメタゾン含量のわずかな減少を認めたが、いずれも規格の範囲内であった。
中間的試験	30℃/65%RH		12ヵ月	デキサメタゾン含量のわずかな減少を認めたが、いずれも規格の範囲内であった。
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	デキサメタゾン含量のわずかな減少を認めたが、いずれも規格の範囲内であった。

測定項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性、水分、定量

分割後　無包装（開封時）の安定性試験

条件：25℃/60%RH、ガラスシャーレ開放

試験項目	ロット番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	500718/030 500818/030 500918/030	白色の素錠	同左	同左	同左
確認試験 液体クロマトグラフィー	500718/030 500818/030 500918/030	適合	–	–	–
純度試験 類縁物質	500718/030 500818/030 500918/030	適合	適合	適合	適合
溶出試験 溶出率（%）/30分	500718/030 500818/030 500918/030	95.8～108.0 99.4～108.9 97.3～111.0	97.8～108.9 100.8～109.6 97.8～110.5	98.5～108.5 101.3～108.8 99.6～108.3	96.2～107.2 98.5～108.8 96.2～107.0
水分	500718/030 500818/030 500918/030	適合	適合	適合	適合
定量	500718/030 500818/030 500918/030	適合	適合	適合	適合

レナデックス®錠4mgの製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリ塩化ビニル/アルミニウムPTP	36ヵ月	変化なし
中間的試験	30℃/65%RH		12ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	変化なし

測定項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性、水分、定量

分割後　無包装（開封時）の安定性試験
条件：25℃/60%RH、ガラスシャーレ開放

試験項目	ロット番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	433418/030 433518/030 433618/030	白色の素錠	同左	同左	同左
確認試験 液体クロマトグラフィー	433418/030 433518/030 433618/030	適合	−	−	−
純度試験 類縁物質	433418/030 433518/030 433618/030	適合	適合	適合	適合
溶出試験 溶出率（%）/30分	433418/030 433518/030 433618/030	90.0～112.2 91.3～111.5 96.9～109.1	100.3～107.8 102.3～111.3 103.2～110.4	99.3～105.9 101.8～109.0 98.3～104.3	101.1～110.9 102.6～110.6 100.7～110.0
水分	433418/030 433518/030 433618/030	適合	適合	適合	適合
定量	433418/030 433518/030 433618/030	適合	適合	適合	適合

無包装状態で、25℃/75%RH及び90%RHの条件下で10日間保存した場合、外観変化及び顕著な硬度低下が認められた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局「溶出試験法、パドル法」により試験を行う。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

レナデックス®錠2mg：20錠（10錠×2）PTPシート
レナデックス®錠4mg：100錠（10錠×10）PTPシート

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル及びアルミニウム

11. 別途提供される資材類

「**X. 5. 患者向け資材**」の項参照

12. その他

本剤を分割後は、光を避けて保存し、1ヵ月以内に使用すること。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性骨髄腫

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、臨床試験における用法及び用量、清書、公表論文、国内臨床現場での使用実態調査の結果におけるデキサメタゾンの用法及び用量に加え、本剤が、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師が最新の知見等に基づいて適切に使用される薬剤であることを踏まえ、設定された。

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するレナリドミド+高用量デキサメタゾン併用療法と高用量デキサメタゾン単独療法の有効性を比較した外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）、国内第Ⅰ相臨床試験（MM-017試験）でのデキサメタゾンの用法及び用量は、「デキサメタゾン40mgを1日1回、1サイクルを28日間とし、その1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、デキサメタゾン40mgを1日1回、各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。」であった。

このデキサメタゾンの用法及び用量は、広く普及しているSWOG（Southwest Oncology Group）のデキサメタゾン大量療法の用法及び用量を参考に、高齢者でのデキサメタゾンに対する忍容性を考慮して決定された。

通常、多発性骨髄腫に対するデキサメタゾンの用法及び用量は、患者の状態、治療レジメン（単独療法と併用療法、併用する抗悪性腫瘍剤の種類）、治療目標等により設定される。

NCCNガイドラインや英国骨髄腫フォーラムの診断・治療ガイドライン[1、2]を含む、多発性骨髄腫における各種ガイドラインの中で、デキサメタゾンは、単独療法、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として過去から現在にわたり推奨されている。

本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用するときは、併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書やガイドライン等の最新情報を参考にすることが適切と判断された。

欧米では、未治療の多発性骨髄腫に対するレナリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法とメルファラン+プレドニゾン+サリドマイドによるMPT療法を比較した外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）[3]、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法と高用量デキサメタゾン単独療法を比較した外国第Ⅲ相臨床試験（MM-003試験）[4]が実施され、併用する低用量デキサメタゾンは「デキサメタゾン40mg（>75歳には20mg）を1日1回、1サイクルを28日間とし、1、8、15、22日目に経口投与する。」であった。

なお、併用するデキサメタゾンの用法及び用量は低用量デキサメタゾン群で良好な安全性が示唆されたECOG E4A03試験[5]の結果に基づき設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

本剤を単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用する場合の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の薬物動態を含む有効性及び安全性は、臨床データパッケージに示した評価資料3試験及び参考資料2試験の計5試験に基づき評価した。

外国第Ⅲ相試験(MM-010試験)では、本剤単独投与と本剤/レナリドミド併用投与の有効性及び安全性、国内第Ⅰ相試験(MM-017試験)では、日本人MM患者での本剤/レナリドミド併用投与の安全性を中心に検討された。安全性は、外国第Ⅲ相試験(MM-009試験)を参考に検討が行われた。

また、本剤2mgの剤形追加については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発0229第10号平成24年2月29日、別紙2含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン)」に従い、ヒト生物学的同等性試験として国内第Ⅰ相試験(CC-4047-CP-014試験)を評価した。

なお、本剤の承認申請にあたり、国内及び外国では、既にデキサメタゾンは多発性骨髄腫に対する治療薬として広く長年にわたる使用経験があること、さらにガイドライン、公表論文等からも治療上の科学的根拠を有すると考えられることから医学的公知であると認められ、開発にあたっては、臨床試験の一部を省略できることとされた(平成11年2月1日付医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」)。

試験のPhase 試験デザイン	試験番号 実施地域	対象患者	概要(試験目的)
評価資料			
国内第Ⅰ相、多施設共同、2期(MTD決定期、治療期)、非対照、オープンラベル試験	MM-017試験 国内	再発又は難治性の日本人MM:15例*	L又はLDにおける最大耐用量、安全性、薬物動態及び有効性を検討
外国第Ⅰ相、単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー	EMD5220-011試験 外国	成人男性:12例	D4mg錠の単回投与時の薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを検討
国内第Ⅰ相、単回投与、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー試験	CC-4047-CP-014試験 国内	日本人成人男性:20例	D2mgとD4mgとの生物学的同等性を検証(薬物動態、安全性)
外国第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験	MM-010試験 欧州等 (オーストラリア、ドイツ、イタリア、スペイン等)	再発又は難治性のMM:351例	D対照としLDにおける有効性、安全性を検討
参考資料			
外国第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験	MM-009試験 北米** (米国、カナダ)	再発又は難治性のMM:353例	D対照としLDにおける有効性、安全性を検討
外国第Ⅲ相、単群オープンラベル試験	MM-016試験 北米 (米国、カナダ)	再発又は難治性のMM:1,438例	薬剤提供プログラム(EAP:Expanded Access Program)試験。LDにおける安全性を検討

MM:多発性骨髄腫、L:レナリドミド単独療法、LD:レナリドミド+高用量デキサメタゾン併用療法、D:デキサメタゾン単独療法

*:デキサメタゾンの薬物動態評価は6例で実施

**:MM-010試験で使用したデキサメタゾン製剤は、欧州等で販売されているデキサメタゾン錠(製品名:Fortecortin® Tabletten)であり、本剤と同一である。一方、MM-009試験では本剤と異なる様々なデキサメタゾン製剤を使用していることから参考資料とした。

本剤の効能又は効果

多発性骨髄腫

本剤の用法及び用量

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

(2) 臨床薬理試験

1) 外国第Ⅰ相試験

外国人健康成人男性を対象としたデキサメタゾンならびにデキサメタゾンリン酸エステル単回投与における薬物動態及び初期忍容性試験

(EMD5220-011試験)(外国人データ)

健康成人男性12例を対象に、非盲検、単施設、ランダム化、2期クロスオーバーデザインを用いて、デキサメタゾン4mg錠の単回経口投与及びデキサメタゾンリン酸エステル4mg注射液の単回静脈内投与による薬物動態及び安全性を検討した(薬物動態の結果は、「**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**」の項参照)。

12例のうち、投与スケジュールAに割付けられた6例では、デキサメタゾンリン酸エステル4mg注射液を単回静脈内投与し、7日間のwashout後、デキサメタゾン4mg錠を単回経口投与した。投与スケジュールBの6例では、デキサメタゾンリン酸エステル4mg注射液、デキサメタゾン4mg錠を逆の順序で投与した。

デキサメタゾン4mg錠単回経口投与時(投与後24時間以内)に発現した有害事象は、「頭部圧迫感」(1例1件)であった。

デキサメタゾンリン酸エステル4mg注射液の単回静脈内投与時(投与後24時間以内)に発現した有害事象は、「頭痛」(2例2件)であった。

これらの有害事象と治験薬との関連性はいずれも否定された。

治験薬最終投与24時間以降(最終投与後2日目)に、偶発的な有害事象として「関節腫脹」(1例1件)がみられたが、当該事象と治験薬との関連性は否定された。

その他、身体検査、血圧・心拍数、12誘導心電図、肺機能検査、臨床検査で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

これらのことから、デキサメタゾン4mg錠を単回経口投与、又はデキサメタゾンリン酸エステル4mg注射液を単回静脈内投与したときの安全性に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。

本剤の効能又は効果
　多発性骨髄腫
本剤の用法及び用量
　通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

2）国内第Ⅰ相試験

日本人多発性骨髄腫患者を対象としたレナリドミド単剤投与とレナリドミド／デキサメタゾン併用投与試験（MM-017試験）

治療歴のある日本人多発性骨髄腫患者15例を対象に、多施設共同、2期（MTD決定期、治療期）、非対照、オープンラベル試験を実施し、レナリドミド単剤投与又はレナリドミドとデキサメタゾンを併用投与したときの最大耐用量（Maximum Tolerated Dose：MTD）、安全性、薬物動態及び有効性を目的とした非盲検試験を検討した。なお、MTDの検討はレナリドミド単剤投与でのみ実施した（薬物動態の結果は、「**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**」の項参照）。

治療期では3サイクル以降、デキサメタゾンを併用することができることとした。デキサメタゾン投与開始後4サイクル目までは、デキサメタゾン40mgを各サイクルの1～4日目、9～12日目、17～20日目に1日1回経口投与した。デキサメタゾン投与開始後5サイクル目以降はデキサメタゾン40mgを各サイクルの1～4日目に1日1回経口投与した。

有効性の解析は登録された全15例（レナリドミド10mg群3例、レナリドミド25mg群6例、レナリドミド25mg+デキサメタゾン群6例）で実施し、レナリドミドとデキサメタゾンとの併用で治療を開始した全例（6例）が骨髄腫の治療効果判定基準に基づく部分寛解以上の奏効を示した。

レナリドミドのMTDは25mgであり、レナリドミド25mgとデキサメタゾン40mgの併用投与は可能と判断された。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は、治験薬が投与された15例（レナリドミド10mg群3例、レナリドミド25mg群6例、レナリドミド25mg+デキサメタゾン群6例）全例に認められた。

全試験期間（MTD決定期を含む全サイクル）におけるデータカットオフまでの治験薬との関連性が否定できない有害事象は、レナリドミド25mg+デキサメタゾン群では、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「便秘」、「高血糖」が各4例に発現した。

データカットオフまでの全試験期間におけるすべての重篤な有害事象は5/15例（33.3%）（レナリドミド10mg群2/3例（66.7%）、レナリドミド25mg群2/6例（33.3%）、レナリドミド25mg+デキサメタゾン群1/6例（16.7%））に認められた。

レナリドミド25mg+デキサメタゾン群では、「肝機能異常」が1例に認められ、「倦怠感」、「発熱」及び「肝機能異常」と治験薬、「低酸素症」及び「間質性肺疾患」とレナリドミド、「胸痛」とデキサメタゾンとの因果関係は否定されなかった。

治療歴のある日本人多発性骨髄腫患者に対する、レナリドミド（25mg）とデキサメタゾン（40mg）の併用療法の有効性が示され、有害事象は各薬剤の減量、休薬又は対処療法によりコントロール可能であり、安全性プロファイルも忍容可能な範囲内であった。

本剤の効能又は効果
　多発性骨髄腫
本剤の用法及び用量
　通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3）国内第Ⅰ相試験

日本人健康成人男性を対象としたデキサメタゾン2mg2錠とデキサメタゾン4mg1錠の生物学的同等性試験（CC-4047-CP-014試験）

日本人健康成人男性20例を対象に、絶食下に同用量の4mgデキサメタゾンを単回投与した時のデキサメタゾン2mg錠（被験製剤）のデキサメタゾン4mg錠（標準製剤）との生物学的同等性を検証するための単回投与、非盲検、無作為化、2群2期クロスオーバー試験を実施した（薬物動態の結果は、「**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**」の項参照）。

各期の投与1日目に10時間以上の絶食後、無作為割付けの順序に従い、「治療A群（10例）：デキサメタゾン2mg2錠を単回経口投与」、「治療B群（10例）：デキサメタゾン4mg1錠を単回経口投与」とした。

投与期第1期（3日間）、第1期と第2期の間の休薬期間（第1期の投与日から第2期の投与日まで7日間以上9日間以下）及び第2期（3日間）、並びに追跡調査期（治験実施医療機関を退院後、第2期の8日目から10日目の間に安全性追跡調査来院1回）とした。各期間は、ベースライン来院（投与前日）及び投与期間（1～2日目）とした。

有害事象においては、治療A群1期において「頭痛」1例（5.0%）が発現されたが、治験薬との関連は疑われないと判断され、試験終了までに回復した。いずれの群においても重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

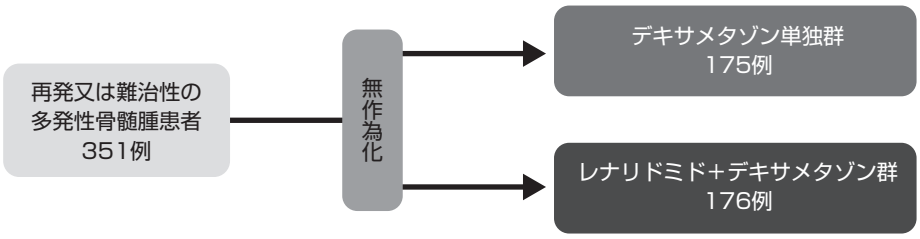
1）有効性検証試験

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）（外国人データ）[6、7]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
目　　的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、デキサメタゾン単独投与に対するレナリドミド／デキサメタゾン併用投与の有効性を検証し、安全性を検討する。
対　　象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者351例
主な登録基準	・年齢18歳以上 ・過去又は現時点でDurie-Salmon分類ステージⅡ期、Ⅲ期の多発性骨髄腫と診断され、2サイクル以上の抗骨髄腫治療後に病勢進行（PD）、又は再発した患者 ・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白（24時間蓄尿）≧0.2g ・ECOG PSスコア：0～2
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の患者 ・過去に高用量デキサメタゾン（総用量が月200mgを超える）治療中に病勢進行した患者、又は4サイクルを超える高用量デキサメタゾン治療後に血清中M蛋白濃度又は24時間尿中M蛋白排泄量の50%以上の減少が1回も得られなかった患者（高用量デキサメタゾン治療で効果がなかった患者） ・以下の臨床検査値異常を有する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：＜75,000/μL（形質細胞が骨髄有核細胞の＜50%の患者） 血小板数：＜30,000/μL（形質細胞が骨髄有核細胞の≧50%の患者） 血清クレアチニン：＞2.5mg/dL 血清ALT又はAST：＞正常値上限の3倍 血清総ビリルビン：＞2.0mg/dL

試験方法

以下の2群に無作為に割付け、病勢進行あるいはその他の理由による中止となるまで継続した。
<デキサメタゾン単独群：プラセボとデキサメタゾンを併用>
1サイクルを28日間とし、プラセボを各サイクルの1～28日目に1日1回投与した。並行してデキサメタゾン40mgを最初の4サイクル目までは各サイクルの1～4日目、9～12日目、17～20日目に1日1回経口投与し、5サイクル目以降は各サイクルの1～4日目に1日1回経口投与した。
<レナリドミド+デキサメタゾン群：レナリドミドとデキサメタゾンを併用>
レナリドミド25mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与し、残りの22～28日目にプラセボを1日1回経口投与した。並行してデキサメタゾン40mgをデキサメタゾン単独群のデキサメタゾンと同様のスケジュールで1日1回経口投与した。
なお、レナリドミド、デキサメタゾンの投与は忍容性に基づき調節できることとした。



層別因子：ベースラインの血清中β2-ミクログロブリン濃度、
大量化学療法（HDT）+造血幹細胞移植（SCT）歴の有無、過去の抗骨髄腫治療レジメン数

評価方法

有効性：
主要評価項目：無増悪期間（TTP）
副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）、治療成功期間（TTF）、奏効割合（ORR）（改変EBMT基準）、奏効持続期間、ECOG PSの初回悪化までの期間、全生存期間（OS）
安全性：
有害事象、臨床検査〔米国国立がん研究所（NCI）の共通毒性基準（CTC）version 2.0に従いグレード分類〕、心電図、バイタルサイン、身体検査

データカットオフ

2005年8月3日（主解析：二重盲検期間）

患者背景

		デキサメタゾン単独群（n=175）	レナリドミド+デキサメタゾン群（n=176）
年齢中央値、歳（範囲）		64.0（40.0～82.0）	63.0（33.0～84.0）
性別	男性	103（58.9%）	104（59.1%）
	女性	72（41.1%）	72（40.9%）
Durie-Salmonの病期分類	Ⅰ	8（4.6%）	11（6.3%）
	Ⅱ	57（32.6%）	50（28.4%）
	Ⅲ	110（62.9%）	115（65.3%）
MM罹病期間中央値、年（範囲）		4.0（0.3～26.6）	3.4（0.4～15.7）
前治療歴	1回	57（32.6%）	56（31.8%）
	2回以上	118（67.4%）	120（68.2%）
	HDT+SCT	95（54.3%）	97（55.1%）
	サリドマイド	67（38.3%）	53（30.1%）
	ボルテゾミブ	7（4.0%）	8（4.5%）

HDT：大量化学療法　SCT：造血幹細胞移植

結　　果

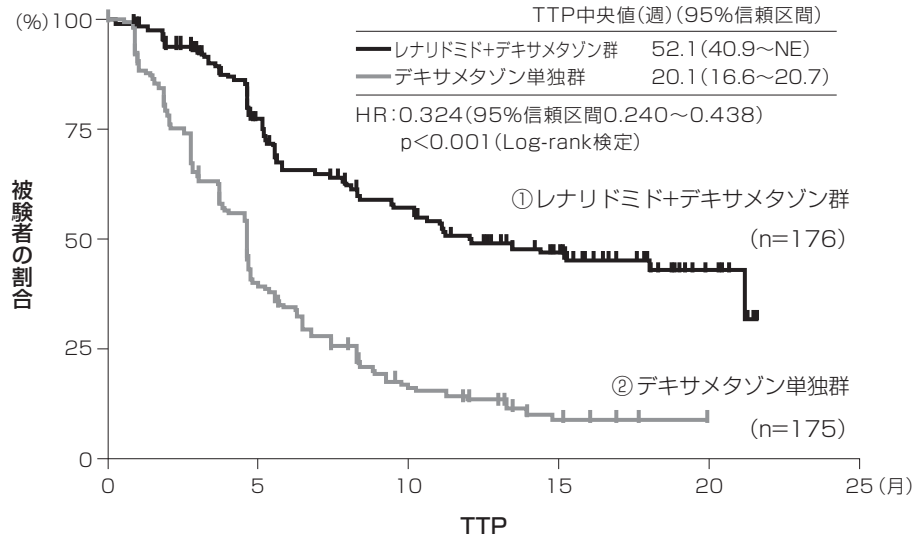
有効性：
主要評価項目であるTTP中央値はレナリドミド+デキサメタゾン群52.1週、デキサメタゾン単独群20.1週であり、併用群で有意な延長効果が認められた（p<0.001、Log-rank検定）。

		デキサメタゾン単独群（n=175）	レナリドミド+デキサメタゾン群（n=176）
無増悪期間（TTP）	イベント発生者数（%）	130（74.3）	68（38.6）
	中央値（週）［95%信頼区間］	20.1［16.6～20.7］	52.1［40.9～NE］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.324［0.240～0.438］	
	p値	<0.001	
無増悪生存期間（PFS）	イベント発生者数（%）	139（79.4）	84（47.7）
	中央値（週）［95%信頼区間］	20.0［16.1～20.3］	44.1［32.1～65.7］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.390［0.296～0.515］	
	p値	<0.001	
治療成功期間（TTF）	中央値（週）［95%信頼区間］	19.7［16.1～20.1］	25.9［22.3～36.9］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.495［0.391～0.627］	
	p値	<0.001	
奏効割合（ORR）n(%)	完全奏効（CR）	7（4.0）	27（15.3）
	部分奏効（PR）	34（19.4）	77（43.8）
	病勢安定（SD）	99（56.6）	51（29.0）
	病勢進行（PD）	25（14.3）	5（2.8）
	評価不能（NE）‡	10（5.7）	16（9.1）
	CR+PR	41（23.4）	104（59.1）
	オッズ比（併用群：単独群）［95%信頼区間］	4.72［2.98～7.49］	
	p値	<0.001	
奏効持続期間（CR+PR）	中央値（週）［95%信頼区間］	33.3［22.1～51.6］	67.6［42.1～NE］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.558［0.338～0.921］	
	p値	0.021	
全生存期間（OS）	死亡患者数（%）	60（34.3）	48（27.3）
	中央値（週）［95%信頼区間］	NE［71.6～NE］	NE［NE］
	ハザード比［95%信頼区間］	0.730［0.498～1.070］	
	p値	0.105	

中央値：Kaplan-Meier法による推定値
ハザード比（HR）：デキサメタゾン単独群のハザード率に対するレナリドミド+デキサメタゾン群のハザード率の比
p値：Log-rank検定（奏効割合はPearsonのχ^2検定）で算出
NE：推定不可
‡：有効性評価データがない被験者、又は有効性評価不能と判定された被験者を含む。Wilcoxon順位和検定の対象からは除外した。

結　　果

TTP：MM-010試験



リスク数

①	176	95	64	37	8	1
②	175	58	20	6	1	1

安全性：
治験薬との関連性が否定できない有害事象は、デキサメタゾン単独群151/175例（86.3%）、レナリドミド+デキサメタゾン群159/176例（90.3%）に発現した。
主な事象は、デキサメタゾン単独群では、「不眠症」39例（22.3%）、「無力症」25例（14.3%）、「疲労」22例（12.6%）、「錯感覚」21例（12.0%）、「筋痙攣」19例（10.9%）、レナリドミド+デキサメタゾン群では、「好中球減少症」61例（34.7%）、「無力症」44例（25.0%）、「便秘」40例（22.7%）、「筋痙攣」36例（20.5%）、「疲労」35例（19.9%）であった。
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は、デキサメタゾン単独群26/175例（14.9%）、レナリドミド+デキサメタゾン群50/176例（28.4%）に発現した。デキサメタゾン単独群では、「深部静脈血栓症」4例、「肺炎NOS」、「敗血症NOS」、「静脈炎NOS」、「肺塞栓症」、「筋脱力NOS」が各2例、レナリドミド+デキサメタゾン群では、「深部静脈血栓症」6例、「肺塞栓症」5例、「発熱」4例、「肺炎NOS」、「貧血NOS」、「高血糖NOS」が各3例で認められた。
「**Ⅷ. 8. ◆副作用頻度一覧表**」の項参照

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

<外国人のデータ>[7)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）で、デキサメタゾン40mg単独群（以下、単独群）とレナリドミド25mg+デキサメタゾン40mg群（以下、併用群）のTTPのサブグループ解析を行った。

① 過去の大量化学療法（HDT）+造血幹細胞移植（SCT）歴の有無
HDT+SCT歴がある集団でのTTPの中央値は、単独群（95例）20.1週、併用群（97例）48.7週であった。一方、HDT+SCT歴がない集団でのTTPの中央値は、それぞれ20.1週（80例）、78.0週（79例）であった。HDT+SCT歴の有無にかかわらず、併用群では有意に延長することが示された（p<0.001、Log-rank検定）。

② 過去のサリドマイド治療歴の有無
サリドマイド治療歴がある集団でのTTPの中央値は、単独群（67例）20.1週、併用群（53例）40.9週であり、併用群で有意に延長することが示された（p<0.001、Log-rank検定）。

③ 過去のボルテゾミブ治療歴の有無
ボルテゾミブ治療歴がある集団でのTTPの中央値は、単独群（7例）8.4週、併用群（8例）NEであり、併用群で有意に延長することが示された（p=0.045、Log-rank検定）。

④ 年齢層別（≦65歳、>65歳）
「≦65歳」の集団でのTTPの中央値は、単独群（104例）20.3週、併用群（106例）48.3週であった。一方、「>65歳」の集団でのTTPの中央値は、それぞれ17.3週（71例）、78.0週（70例）であり、年齢にかかわらず、併用群では有意に延長することが示された（p<0.001、Log-rank検定）。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

副腎皮質ステロイド

ヒドロコルチゾン、コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、ベタメタゾン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

デキサメタゾンの多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用の機序の詳細は不明であるが、アポトーシスの誘導が関与することが示唆されている[8)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1)ヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対する殺細胞作用(*in vitro*)

①増殖抑制作用:IC_{50}値(*in vitro*)[9,10)]

10種類のヒト多発性骨髄腫由来細胞株(KARPAS-620、KMS-12-BM、NCI-H929、LP-1、U266B1、JJN-3、SKMM2、OPM-2、EJM、RPMI-8226)に対し、デキサメタゾンは増殖抑制作用を示した。また、増殖抑制作用はレナリドミドとの併用により増強された。

ヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対するデキサメタゾンの増殖抑制作用

ヒト多発性骨髄腫由来細胞株	遺伝子異常	IC_{50}値(μM)
KARPAS-620	del13	0.041
KMS-12-BM	t(11;14)	0.051
NCI-H929	del13	0.0043
LP-1	del13	0.018
U266B1	del13	0.19
JJN-3	t(14;16), del17p, del13	0.061
SKMM2	del13, t(11;14)(q13;q32)	0.0077
OPM-2	t(4;14)	0.02
EJM	t(14;16), t(14;20), del13	>1.0
RPMI-8226	del13	0.0054

[試験方法]
各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株をデキサメタゾン(0.000098~0.4μM)存在下で^{3}H-チミジンとともにインキュベートし、チミジン取り込みを指標に細胞増殖抑制作用(IC_{50}値)を算出した。

②がん抑制遺伝子誘導作用(*in vitro*)[8,9)]

デキサメタゾン800nM存在下において、各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株でEgr1、Egr2、p15及びp21を含むがん抑制遺伝子の発現誘導が認められた。

各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株におけるがん抑制遺伝子誘導に対するデキサメタゾンの効果

細胞種	培養時間	誘導されたがん抑制遺伝子
KARPAS-620	6時間 24時間	－ －
NCI-H929	6時間 24時間	Egr1、Egr2、p15 －
LP-1	6時間 24時間	p21 p21
U266B1	6時間 24時間	－ －
JJN-3	6時間 24時間	Egr1 Egr1
RPMI-8226	6時間 24時間	p21 －

－：該当なし
［試験方法］
各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株をデキサメタゾン800nM存在下で6又は24時間インキュベートし、定量RT-PCR法により遺伝子分析を行った。

③アポトーシス誘導作用（*in vitro*）[8,9]

デキサメタゾン1μM存在下において、各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株のカスパーゼ3、8、9活性の増加が認められた。

各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株で活性化されたカスパーゼ

細胞種	培養時間	活性化されたカスパーゼ
KARPAS-620	24時間 48時間	－ 3、8
KMS-12-BM	24時間 48時間	8 3、8
NCI-H929	24時間 48時間	－ 3、8
LP-1	24時間 48時間	－ －
U266B1	24時間 48時間	－ －
JJN-3	24時間 48時間	3、8、9 3、8、9
RPMI-8226	24時間 48時間	9 －

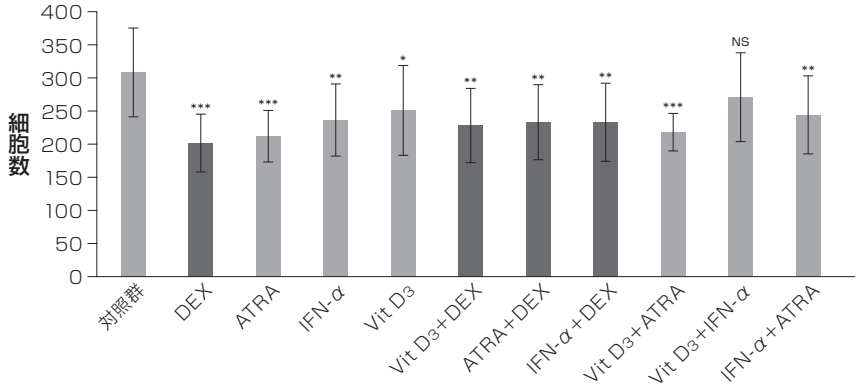
－：該当なし
［試験方法］
各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株をデキサメタゾン1μM存在下で24又は48時間インキュベートし、各カスパーゼの蛍光分析測定キットを用いて活性を測定した。

2）単独処理におけるアポトーシス誘導作用（*in vitro*）[10)]

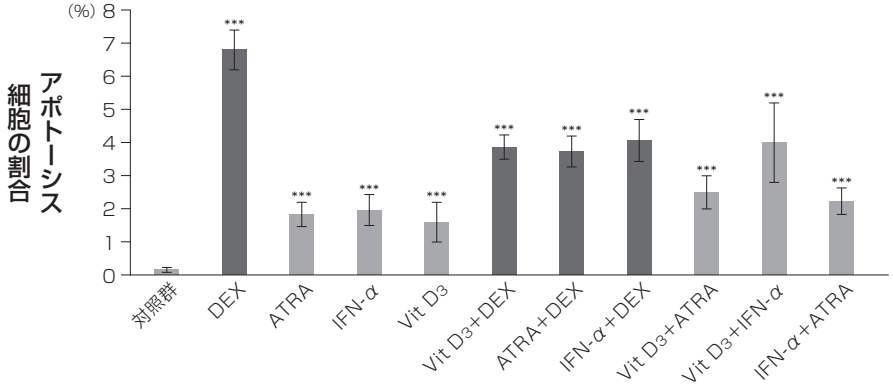
デキサメタゾン（10^{-6}M）は培養F0マウス骨髄腫細胞（非免疫グロブリン分泌型骨髄腫細胞株）に対し、対照群に比べて有意な生存細胞数の減少とアポトーシス誘導作用を示した。

また、全トランス型レチノイン酸（ATRA、10^{-6}M）、活性型ビタミンD_3（Vit D_3、10^{-6}M）及びインターフェロン-α（IFN-α、100U/mL）の単独あるいはデキサメタゾンとの併用処理も検討した結果、デキサメタゾン単独処理群のアポトーシス細胞の割合は、他剤及びそれらの併用処理群より高い割合を示した。

薬剤処理後の生存細胞数



薬剤処理後のアポトーシス細胞の割合



平均値±SD

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001（対照群との差；Student's *t* test）、NS：Not significan（有意差なし）

DEX：デキサメタゾン、ATRA：全トランス型レチノイン酸、IFN-α：インターフェロン-α、Vit D_3：活性型ビタミンD_3

［試験方法］

培養F0マウス骨髄腫細胞（非免疫グロブリン分泌型骨髄腫細胞株）にデキサメタゾン10^{-6}Mを曝露し、72時間（37°C）培養した後、フローサイトメトリーを用いた分析によりアポトーシス細胞の割合を算出した。

3）異種移植マウスモデルにおける腫瘍細胞増殖抑制作用（*in vivo*）[9)]

ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（NCI-H929）を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、デキサメタゾン1及び10mg/kg群におけるTTE中央値（%TGD）は、17.7日（5%TGD）及び24.1日（43%TGD）であり、統計学的に有意ではなかったものの、腫瘍増殖抑制傾向を示した（両群ともp>0.05）。

ヒト多発性骨髄腫由来細胞株移植モデルにおけるデキサメタゾンの腫瘍増殖抑制作用

投与群	TTE 中央値（日）	TGD（日）	%TGD	有意差	平均体重減少（最大値）
陰性対照群（9匹）	16.9	-	-	-	-
デキサメタゾン 1mg/kg（4匹）	17.7	0.8	5	NS	−2.2%（Day12）
デキサメタゾン 10mg/kg（5匹）	24.1	7.2	43	NS	−8.4%（Day26）

平均値±標準誤差、両側Log-rank検定、有意水準5%
NS：有意差なし（p>0.05）
［試験方法］
ヒト多発性骨髄腫由来細胞株を移植後21日目より、デキサメタゾン1又は10mg/kgの2用量を、30日間1日1回経口投与した。腫瘍体積が2,000mm^{3}に到達するまでの日数（TTE）を測定し、薬剤投与群のTTE中央値から陰性対照群のTTE中央値を減じた値を腫瘍増殖遅延（TGD）とし、TGDを陰性対照群のTTE中央値で除した値を腫瘍増殖遅延率（%TGD）とした。

（3）作用発現時間・持続時間

1）作用発現時間

該当資料なし

2）作用持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1)日本人多発性骨髄腫患者でのデキサメタゾンの薬物動態：国内第I相臨床試験(MM-017試験)[11)]

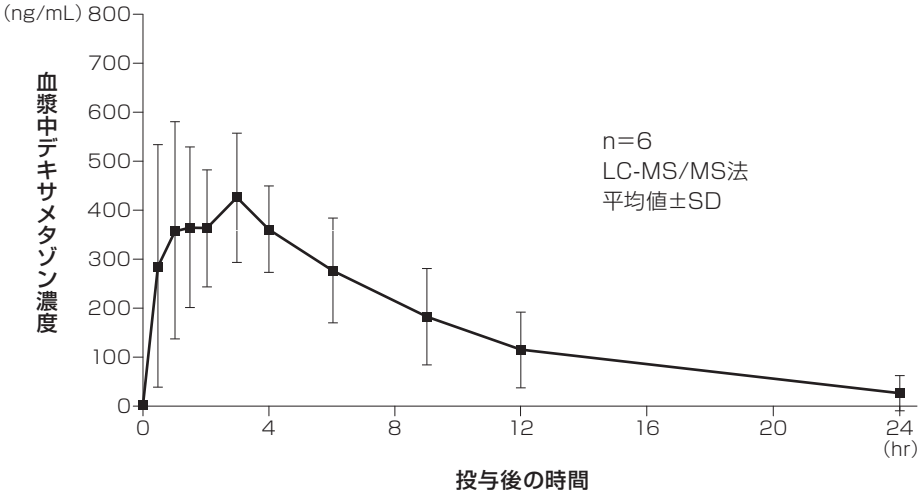
再発又は難治性の日本人成人多発性骨髄腫患者6例にデキサメタゾン40mgを単回経口投与したときの薬物動態を検討したところ、血漿中未変化体濃度は投与約2.5時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約4～5時間であった。

薬物動態パラメータ

用量(mg)	40 (n=6)
C_{max}(ng/mL)	521±168
AUC_{∞}(ng･hr/mL)	3,977±2,010
t_{max}(hr)	2.49(1.00～4.00)
$t_{1/2}$(hr)	4.45±1.71

平均値±SD
平均値は算術平均値。ただし、t_{max}は中央値(最小～最大)として示した。
[測定法]
液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析(LC-MS/MS)法、ノンコンパートメント解析法

血漿中デキサメタゾン濃度



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

2)日本人健康成人男性を対象としたデキサメタゾン2mg2錠及びデキサメタゾン4mg1錠の生物学的同等性試験：国内第I相臨床試験(CC-4047-CP-014試験)[12)]

日本人健康成人男性20例にデキサメタゾン2mg2錠（治療A群）とデキサメタゾン錠4mg1錠（治療B群）をクロスオーバー法により絶食下単回経口投与して血漿中濃度を測定したところ、両剤のAUC_t及びC_{max}の最小二乗幾何平均比の90%信頼区間は共に80～125%の間にあることから、生物学的に同等であると考えられた。

薬物動態パラメータ

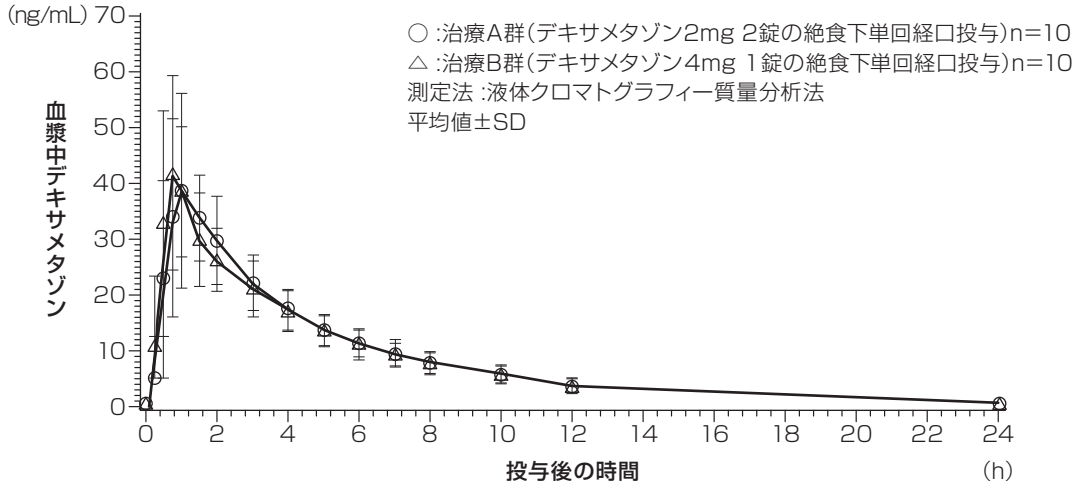
	治療A群(n=20) 幾何平均(CV%)	治療B群(n=20) 幾何平均(CV%)	最小二乗幾何平均値の比	比の90%信頼区間
C_{max}(ng/mL)	47.3(22.0)	47.0(25.2)	1.0064	0.8868、1.1420
AUC_t(ng・h/mL)	183(21.7)	182(21.5)	1.0033	0.9602、1.0484
t_{max}(h)	1.00(0.50、2.00)	0.75(0.50、3.00)	-	-
$t_{1/2}$(h)	3.90(13.9)	3.96(11.5)	-	-

C_{max}及びAUC_tの推定値は、自然対数変換したPKパラメータを従属変数、治験薬投与、治験薬投与順序、期間を固定効果、被験者を順序内にネスト化したものを変量効果とした線形混合効果モデルから得た。
t_{max}は中央値(最小、最大)、$t_{1/2}$は幾何平均(%変動係数)として示した。
[測定法]
液体クロマトグラフィー質量分析法

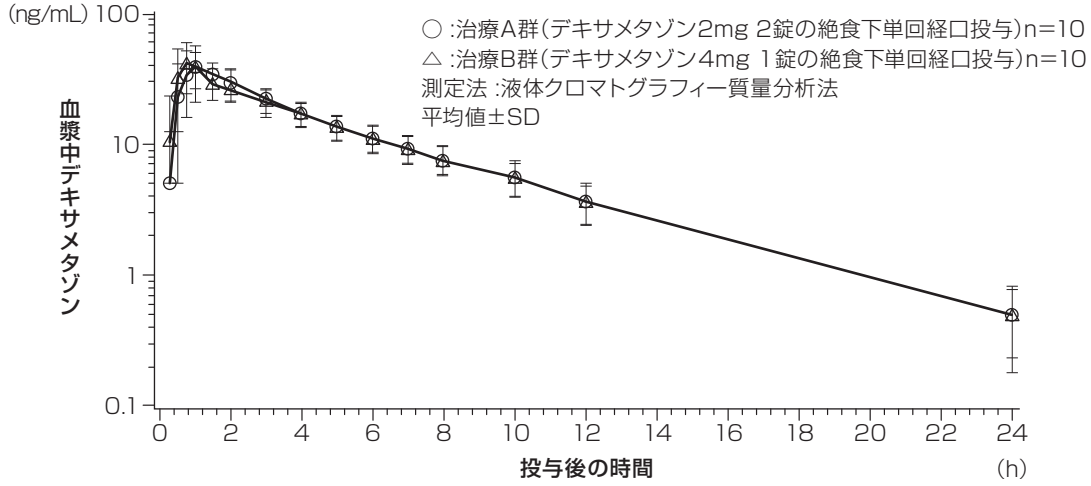
本剤の効能又は効果
　多発性骨髄腫
本剤の用法及び用量
　通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

血漿中デキサメタゾン濃度

線形目盛



片対数目盛



BLQ = 定量限界以下
BLQ値(< 0.250 ng/mL)は、2測定における定量可能な濃度であった値を除き、算術平均値の算出には0とし、欠測値として扱った。測定値がBLQの50%以下であった場合は、算術平均をゼロとした。

本剤の効能又は効果
　多発性骨髄腫
本剤の用法及び用量
　通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

3)各種病態が薬物動態に及ぼす影響

肝硬変（慢性肝疾患）患者及び甲状腺機能低下のある患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすいことが知られている（「**Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意**」の項参照）。

肝硬変及び慢性非活動性肝炎患者に放射線で標識した^{3}H-デキサメタゾンを経口投与したところ、健康成人に比べて代謝の遅延及び血中半減期の延長が認められたと報告されている（血中半減期は健康成人：3.3±1.1時間、肝硬変患者：6.3±0.6時間、慢性非活動性肝炎患者：6.2±0.6時間）[13]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「**Ⅷ. 7. 相互作用**」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

多発性骨髄腫患者6例にデキサメタゾン40mgを単回投与したときの経口クリアランス（CL/F）は以下のとおりであった。

多発性骨髄腫患者での経口クリアランス

	単回投与時 (n=6)
CL/F(mL/min)	182(43.8)

幾何平均(CV%)

(5) 分布容積

多発性骨髄腫患者6例にデキサメタゾン40mgを単回投与したときのみかけの分布容積（V_z/F）は以下のとおりであった。

多発性骨髄腫患者でのみかけの分布容積

	単回投与時 (n=6)
V_z/F(L)	66.9(23.3)

幾何平均(CV%)

本剤の用法及び用量

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

＜9. 特定の背景を有する患者に関する注意＞抜粋

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

経口投与後に胃や小腸から速やかにかつ高率に吸収される。

バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

健康白人男性12例にデキサメタゾン4mgを単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティの平均値±SDは74.3±13.3%であった。

[測定法]
高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出(HPLC-UV)法

5. 分布

該当資料なし

<参考>

組織への分布：雌雄ラットに^{3}H-デキサメタゾンリン酸エステル0.1mg/kg(デキサメタゾンとして0.08mg/kg)を単回静脈内投与し、投与5分後、8時間後及び24時間後に組織を摘出し、前処理後、液体シンチレーション計測法を検討したところ、投与5分後の肝臓での放射能が最も高く、次いで腎臓であった。投与24時間後には、肝臓以外の組織では0.01μg/g以下まで減少し、肝臓においても投与5分後の値の1.9%であった。

雌雄ラットに^{3}H-デキサメタゾンリン酸エステル0.1mg/kgを単回静脈内投与したときの放射能の組織分布

組織/器官	デキサメタゾン濃度[a](μg/g)		
	5分後	8時間後	24時間後
血漿	0.19 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.003 ± 0.001
血球	0.04 ± 0	0.008 ± 0.002	0.002 ± 0.001
肝臓	1.59 ± 0.15	0.19 ± 0.06	0.03 ± 0.01
肺	0.15 ± 0.05	0.02 ± 0.01	0.003 ± 0.001
心臓	0.12 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.002 ± 0.001
腎臓	0.26 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.009 ± 0.003
膀胱	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.005	0.002 ± 0.001
脾臓	0.09 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.003 ± 0.001
膵臓	0.15 ± 0.06	0.02 ± 0.01	0.003 ± 0.001
副腎	0.17 ± 0.08	0.03 ± 0.01	0.002 ± 0.002
甲状腺	0.08 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.004
精巣	0.01	0.01	0.002
精嚢腺	0.03	0.01	0.001
卵巣	0.11	0.02	0.002
子宮	0.12	0.01	0.001
脳	0.01 ± 0	0.005 ± 0.001	0.001
眼	0.02 ± 0.01	0.005 ± 0.001	0.001 ± 0.001
骨髄	0.14 ± 0.04	0.03 ± 0.01	0.003 ± 0.001
筋肉	0.04 ± 0.01	0.009 ± 0.001	0.001 ± 0.001
脂肪	0.02 ± 0.01	0.005 ± 0.001	<0.001
顎下腺	0.14 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.001
皮膚	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.002	0.002 ± 0.001
脳下垂体	0.13 ± 0.04	0.04 ± 0.01	0.004

a：濃度は雌雄各2例/時点の雌雄合算平均値±SDで表示

(1) 血液ー脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

雌雄ラットに^{3}H-デキサメタゾンリン酸エステル0.1mg/kg（デキサメタゾンとして0.08mg/kg）を単回静脈内投与し、液体シンチレーション計測法により組織分布を検討したところ、投与5分後における脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度の5.3%であった。

(2) 血液ー胎盤関門通過性

<外国人データ>[14)]

デキサメタゾン8mgを単回経口投与し、8～11時間後に帝王切開した10例の健康妊婦の母胎末梢静脈血、臍静脈血、臍動脈血及び羊水における平均デキサメタゾン濃度は、それぞれ2.2、2.9、2.6、2.5μg/dLであった。

[測定法]
ラジオイムノアッセイ(RIA)法

(3) 乳汁への移行性

<外国人データ>[15)]

乳児への影響に関するデータはないが、グルココルチコイドは乳汁中に移行することが知られている。

(4) 髄液への移行性

<外国人データ>[16)]

グルココルチコイドを静脈内投与した結果では、髄液への移行が報告されている。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

血球への移行性：雌雄ラットに^{3}H-デキサメタゾンリン酸エステル0.1mg/kg(デキサメタゾンとして0.08mg/kg)を単回静脈内投与し、血漿及び血球中放射能濃度を測定したところ、投与8時間後までの血球中放射能濃度は血漿中放射能濃度の21～27%であった。

(6) 血漿蛋白結合率

<参考：外国人ヒト、ラット、イヌ及びウシ血漿(*in vitro*)>[17)]

ヒト、ラット、イヌ及びウシの血漿を用い、^{3}H標識したデキサメタゾンの血漿蛋白結合を検討した結果、放射能の血漿蛋白結合率平均値は、それぞれ77.4%(デキサメタゾン濃度0.04～4.63μg/mL)、84.7%(デキサメタゾン濃度0.03～5.66μg/mL)、72.7%(デキサメタゾン濃度0.05～4.35μg/mL)及び73.8%(デキサメタゾン濃度0.03～4.04μg/mL)であった。

ヒト血漿アルブミンに対する^{3}H-デキサメタゾンの結合を検討した結果、ヒト血漿アルブミンへのデキサメタゾンの結合率平均値は83.7%(デキサメタゾン濃度0.03～5.45μg/mL)であった。なお、アルブミンを含まないヒト血漿蛋白へのデキサメタゾンの結合率は6.5%程度(デキサメタゾン濃度0.19、1.82μg/mL)であったことから、主にヒト血漿アルブミンに結合すると考えられた。

[測定法]
平衡透析法

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

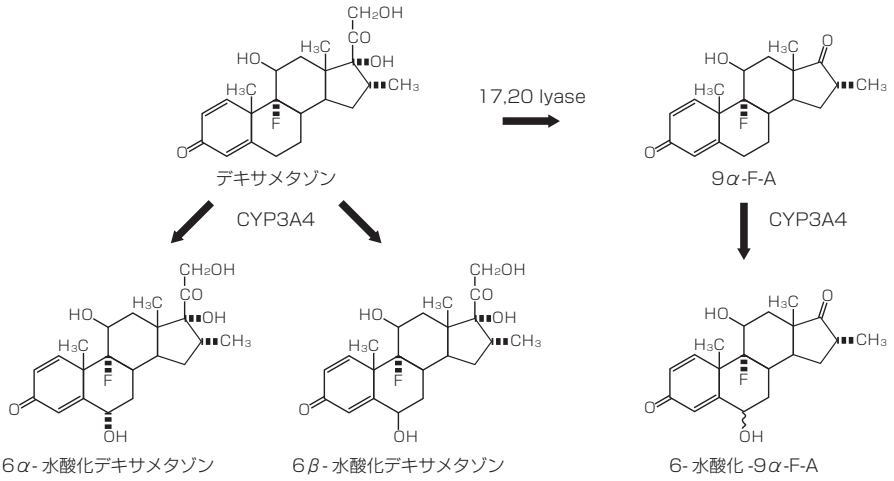
1) 代謝部位

主に肝臓の肝代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

2) 代謝経路

ヒト肝ミクロソームを用いてデキサメタゾンの*in vitro*における代謝プロファイルを検討したところ、主代謝物は、デキサメタゾンの6β位が水酸化した6β-水酸化デキサメタゾンであり、その他の代謝物として、6α-水酸化デキサメタゾン、デキサメタゾンの側鎖が開裂した9α-fluoro-androsta-1,4-diene-11β-hydroxy-16α-methyl-3,17-dione（9α-F-A）及び9α-F-Aの6位が水酸化した6-hydroxy-9α-fluoro-androsta-1,4-diene-11β-hydroxy-16α-methyl-3,17-dione（6-水酸化-9α-F-A）が認められた[18]。

ヒト肝ミクロソームによるデキサメタゾンの代謝プロファイル



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP発現量とデキサメタゾン代謝率の相関性及びCYPの特異的阻害剤を用いた2つの方法から、デキサメタゾンの主代謝物である6β-水酸化デキサメタゾン及び6α-水酸化デキサメタゾンの生成に関与する酵素はCYP3A4であることが確認された[18]。

また、初代培養ヒト肝細胞に2～250μMのデキサメタゾンを添加し、デキサメタゾン濃度とCYP3A4誘導（CYP3A4依存のテストステロン6βを水酸化）との関係を検討したところ、デキサメタゾン2、10、50、100、250μmol/Lを添加したとき、デキサメタゾン無添加時に比べてそれぞれ1.7、1.9、3.9、6.9、6.6倍上昇した。ヒト肝細胞の系でデキサメタゾンはCYP3A4を誘導することが確認された[19]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考：ヒトにおける代謝物（*in vivo*）>[20]

日本人健康男性1例にデキサメタゾン4.5mg（0.75mg×6錠）を単回経口投与、あるいはデキサメタゾンリン酸エステル0.83mgを静脈内投与して24時間中の尿中代謝物を検討した結果では、いずれの投与経路の尿中にも投与量の32.6～36.2%の6β-水酸化デキサメタゾンが認められ、また未変化デキサメタゾンが1.6～2.3%、デキサメタゾンのグルクロン酸抱合体が1.9～2.0%確認された。

24時間でヒト尿中に排泄されるデキサメタゾンの代謝物及び投与量に対する割合

ヒト尿中に排泄された デキサメタゾンの代謝物	投与量に対する割合(%)	
	単回経口投与	単回静脈内投与
6β-水酸化デキサメタゾン	36.2	32.6
未変化体	2.3	1.6
グルクロン酸抱合体	2.0	1.9

<参考：ラットにおける代謝物>[21)]

^{3}H-デキサメタゾン2μgを雄ラットに単回筋肉内投与したとき、放射能は48時間までに46.8%が尿中に、25.6%が糞中に排泄された。48時間尿中放射能の内、非抱合分画の比率は94.0%であった。尿中非抱合分画中6β-水酸化デキサメタゾンが30.9%、未変化のデキサメタゾンが48.5%(尿中未変化体排泄率：投与量の21.3%)であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

（解説）

本剤は多発性骨髄腫に使用する薬剤であり、緊急時に十分対応できる医療施設及びがん化学療法に対して十分な知識･経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ投与されることが重要であることから、1.警告を設定し、注意を喚起した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を使用中の患者

デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、リルピビリン塩酸塩・ドルテグラビルナトリウム［10.1参照］

（解説）

2.1）：本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症状を発現するおそれがあるため禁忌とした。

2.2）：男性における夜間多尿による夜間頻尿に対してデスモプレシン酢酸塩水和物を投与中の患者では、本剤を併用すると低ナトリウム血症が発現するおそれがあるため禁忌とした。また、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩･テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、リルピビリン塩酸塩・ドルテグラビルナトリウムを投与中の患者では、本剤を併用すると、これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。（「**Ⅷ. 7. 相互作用**」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意**」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。［11.1.1-11.1.4参照］

・本剤投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行うこと。

・本剤の投与中止後、離脱症状があらわれることがあるので、注意すること。

8.2 本剤投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

8.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

・本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

・水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。
感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

8.4 緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。［11.1.6参照］

8.5 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でデキサメタゾン製剤（経口剤及び注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。［9.1.9参照］

8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.8参照］

（解説）

8.1）：本剤は副腎皮質ホルモン製剤であり、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることが知られているので、投与中はこれらの副作用に対し、常に十分な配慮と観察を行う必要がある。
投与中止に伴う副腎皮質機能不全の特徴的な離脱症状としては、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショックなどが知られているが、これらの症状は疾患に伴う症状と区別することは難しく、十分な観察が必要である。投与中止を予定している場合には、徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。なお、投与中止に伴う副腎皮質機能不全の程度と期間は用量や投与期間によっても異なり、多くは投与終了から数週間～数ヵ月間で回復するが、1年以上続く場合もある。

8.2）：本剤は免疫抑制作用を有するため、長期、大量投与の場合には、ワクチン株の異常増殖や毒性の復帰が起こり、ワクチン由来の感染症を発症する可能性があることから、生ワクチンの接種は避けるよう注意を喚起した。

8.3）：特に、水痘又は麻疹に感染すると重大な経過をたどることがあるので、これらの感染症には注意が必要である。

8.4）：連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるため、注意が必要である。

8.5）：国内外でデキサメタゾン等の全身性副腎皮質ホルモン剤を褐色細胞腫患者（疑い又は予期されていない患者を含む）に投与した際に、褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告があることから、注意を喚起した。

8.6）：国内・海外の副作用報告において、全身性の副腎皮質ステロイドと腫瘍崩壊症候群との因果関係が否定できない症例が集積したため、腫瘍崩壊症候群に関する記載を追記した（クラスラベリングによる改訂）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

（1）有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.1参照］

（2）結核性疾患の患者

免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。［11.1.1参照］

（3）単純疱疹性角膜炎の患者

免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。［11.1.1参照］

（4）コントロール不良の糖尿病の患者

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。［11.1.2参照］

（5）消化性潰瘍の患者

粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。［11.1.3参照］

（6）精神病の患者

中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。［11.1.4参照］

（7）後嚢白内障の患者

水晶体線維に影響し、後嚢白内障が増悪するおそれがある。［11.1.6参照］

（8）緑内障の患者

眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。［11.1.6参照］

（9）高血圧症の患者

ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。

（10）電解質異常のある患者

ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。

（11）血栓症の患者

血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。［11.1.7参照］

（12）最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒を遅延するおそれがある。

（13）急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。

9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者を除く）

免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.1参照］

9.1.3 糖尿病の患者（コントロール不良の糖尿病の患者を除く）

糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.4 骨粗鬆症の患者

骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。［11.1.5参照］

9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

9.1.6 脂肪塞栓症の患者

脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症が増悪するおそれがある。

9.1.7 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪することがある。

9.1.8 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。［11.1.1参照］

9.1.9 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者

褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。［8.5参照］

（解説）

9.1.1（1）～（10）、（12）～（13）：本剤の薬理作用により各症状が発現、増悪する可能性があることから、治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与を行わないよう、注意を喚起した。

（11）：リスク要因は十分には明らかではないが、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）より、レナリドミド及びサリドマイドの治療を受けている多発性骨髄腫患者での血栓症予防及び管理に関する実践的勧告が示されている。この中で、高用量のデキサメタゾン（≧480mg/月）の併用等が静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク因子であることが同定された**（表1）**[22]。

また、ワーキンググループはこの勧告の中で、各リスクに応じた抗血栓薬（アスピリン、低分子ヘパリン、ワルファリンなど）の予防的な投与を推奨している**（表2）**[22]。

表1　レナリドミド/サリドマイドで治療中の多発性骨髄腫患者での血栓症予防及び管理に関する実践的勧告（IMWG）「VTEリスク因子」[22]

リスク	項　目
患者個別のリスク	・肥満（BMI≧30kg/m^2） ・VTEの既往 ・中心静脈カテーテル/ペースメーカーの使用 ・疾患（心疾患、慢性腎疾患、糖尿病、急性感染症） ・外科手術（一般外科手術、麻酔、外傷） ・薬剤（エリスロポエチン） ・血液凝固障害 ・その他（長期臥床等）
疾患関連のリスク	・過粘稠度症候群
治療関連のリスク	・高用量デキサメタゾン（≧480mg/月）との併用 ・ドキソルビシン ・多剤併用化学療法

Palumbo A, et al.: Leukemia. 22(2): 414-423, 2008（一部改変）

表2　レナリドミド/サリドマイドで治療中の多発性骨髄腫患者での血栓症予防及び管理に関する実践的勧告（IMWG）「VTEの予防と管理」[22]

リスク	予防・管理
次のいずれかの場合 ・リスク因子のない患者 ・患者個別/疾患関連のリスク因子が1つのみの患者	アスピリン81～325mgを1日1回投与
次のいずれかの場合 ・患者個別/疾患関連のリスク因子が2つ以上の患者 ・治療関連のリスク因子のある患者	低分子ヘパリン［エノキサパリン40mg（4,000IU）を1日1回］又は 規定用量のワルファリン［目標国際標準比（INR）2～3］

※ 最終的には医師の臨床判断に基づいて、最適な血栓予防薬を決定し、患者個人のリスクに合わせて調整する。
高リスク状況では抗凝固療法を4～6ヵ月以上行う。

Palumbo A, et al.: Leukemia. 22(2): 414-423, 2008

9.1.2 ～ 9.1.7)：これらの患者では、本剤の薬理作用又は薬物動態の変化により各症状が増悪する可能性があるため、適応の可否を十分に検討して投与する必要がある。

9.1.8)：「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎ガイドライン」[23]では、副腎皮質ホルモン剤を使用する際、B型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを考慮した対策及び定期的なモニタリングが推奨されている。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与で、投与開始前にHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

9.1.9)：デキサメタゾン等の全身性副腎皮質ホルモン剤を褐色細胞腫患者又はパラガングリオーマ患者（疑いを含む）に投与した際に、褐色細胞腫クリーゼを発現する可能性があるため、十分に検討して投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

症状が増悪するおそれがある。

（解説）

これらの患者では、本剤の薬理作用又は薬物動態の変化により各症状が増悪する可能性があるため、適応の可否を十分に検討して投与する必要がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。

9.3.2 脂肪肝の患者

脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

（解説）

これらの患者では、本剤の薬理作用又は薬物動態の変化により各症状が増悪する可能性があるため、適応の可否を十分に検討して投与する必要がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

（解説）

デキサメタゾンは胎盤を通過し、新生児に副腎不全を起こすことがある。動物実験で催奇形作用（口蓋裂の発生）が報告されている（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（解説）

本剤は母乳中に移行することが知られており、本剤投与中は授乳を中止すべきである（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

（7）小児等

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

（解説）

副腎皮質ホルモン剤を小児に投与した場合、発育抑制、頭蓋内圧亢進症状があらわれることが知られている。このため、観察を十分に行う必要があり、注意を喚起した。

（8）高齢者

9.8 高齢者

慎重に投与すること。長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。［11.1.1、11.1.2、11.1.5、11.1.6参照］

（解説）

一般に、副腎皮質ホルモン剤を高齢者に長期投与した場合には、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいことが知られているため、十分に検討して投与する必要がある。

7. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。また、CYP3A4の誘導作用を有する。

（解説）

詳細は「**Ⅶ. 6. 代謝**」の項参照。

（1）併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト （男性における夜間多尿による夜間頻尿）［2.2参照］	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明
リルピビリン エジュラント、リカムビス リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン オデフシィ リルピビリン塩酸塩・ドルテグラビルナトリウム ジャルカ ［2.2参照］	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。

（解説）

デスモプレシン酢酸塩水和物

男性における夜間多尿による夜間頻尿に対してデスモプレシン酢酸塩水和物を投与中の患者では、本剤を併用すると低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

リルピビリン、リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、リルピビリン塩酸塩・ドルテグラビルナトリウム

本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬物の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤 イマチニブメシル酸塩 エプレレノン エレトリプタン臭化水素酸塩 ドネペジル塩酸塩等	これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
カスポファンギン酢酸塩	カスポファンギンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起きると考えられる。
CYP3A4を誘導する薬剤 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール リファンピシン カルバマゼピン等	本剤の作用が減弱することが報告されている。	これらの薬剤はチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
フェニトイン	本剤の作用が減弱することが報告されている。	フェニトインがチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
	フェニトインの血中濃度が上昇又は低下するとの報告がある。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ホスアンプレナビルカルシウム水和物 ダルナビルエタノール付加物	本剤のAUCが上昇あるいはこれらの薬剤のAUCが低下するおそれがある。	チトクロームP450に対して競合する可能性がある。また、本剤がチトクロームP450を誘導することより、これらの薬剤の代謝が促進される可能性がある。
アプレピタント	本剤の作用が増強されるおそれがある。	アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
エンシトレルビルフマル酸	本剤の作用が増強されるおそれがある。	エンシトレルビルのCYP3Aに対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール	副腎皮質ホルモン剤の作用が増強されるとの報告がある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
メフロキン塩酸塩	併用により本剤又はメフロキンの血中濃度が変動するおそれがある。	メフロキンはCYP3Aにより代謝されることが示唆されており、相互に影響を受ける可能性が考えられる。
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	シクロスポリンの代謝を阻害する。
サリチル酸誘導体 アスピリン	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド インスリン製剤	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
血圧降下剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	機序不明
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） トリクロルメチアジド フロセミド	低カリウム血症があらわれることがある。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
カルシウム受容体作動薬 エボカルセト エテルカルセチド塩酸塩 シナカルセト塩酸塩	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
エフェドリン塩酸塩	副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するとの報告がある。	機序不明
サリドマイド	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
	海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）が発現したとの報告がある。	機序不明

（解説）

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝され、また、CYP3A4の誘導作用をもつことから、CYP3A4の競合及び誘導による相互作用が報告されている。

また、多発性骨髄腫患者に対し、サリドマイドとデキサメタゾン併用療法がしばしば行われており、併用例で中毒性表皮壊死症が報告されている[24]。併用による相互作用の機序は不明であるが、TNF-αの産生亢進の関与が考えられている[25]。

8. 副作用

11. 副作用

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

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 誘発感染症、感染症の増悪（24.0%）

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。［8.1、9.1.1、9.1.2、9.1.8、9.8参照］

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全（0.6%）、**糖尿病**（1.1%）

［8.1、9.1.1、9.1.3、9.8参照］

11.1.3 消化性潰瘍（1.1%）、**消化管穿孔**（頻度不明）、**膵炎**（頻度不明）

［8.1、9.1.1参照］

11.1.4 精神変調（頻度不明）、**うつ状態**（6.3%）、**痙攣**（頻度不明）
［8.1、9.1.1参照］

11.1.5 骨粗鬆症（0.6%）、**大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死**（0.6%）、**ミオパチー**（2.3%）、**脊椎圧迫骨折**（頻度不明）、**長骨の病的骨折**（頻度不明）
［9.1.4、9.8参照］

11.1.6 緑内障（頻度不明）、**後嚢白内障**（1.1%）
連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがある。
［8.4、9.1.1、9.8参照］

11.1.7 血栓塞栓症（5.7%）
［9.1.1参照］

11.1.8 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）
異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.6参照］

（解説）

11.1.1～11.1.6）： 副腎皮質ホルモン剤では重大な副作用が知られている。そのため、これらの発現には十分注意が必要である。

11.1.7）： 外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）本剤単独投与群では、深部静脈血栓症が7例（4.0%）に認められ、そのうちGrade3/4は4例、肺塞栓症が2例（1.1%）に認められ、いずれもGrade3/4であった。四肢静脈血栓症NOSは1例（0.6%）に認められ、Grade3であった。なお、国内第I相臨床試験（MM-017試験）では、血栓塞栓症は認められなかった。
急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、胸痛、呼吸困難など急激な症状の変化に十分に注意する必要がある。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、レナリドミドと高用量デキサメタゾンとの併用により深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現するリスクが高まることが知られているので、併用する場合は慎重な投与を行い、十分に観察すること。

11.1.8）： 国内･海外の副作用報告において、全身性の副腎皮質ステロイドと腫瘍崩壊症候群との因果関係が否定できない症例が集積したため、腫瘍崩壊症候群に関する記載を追記した（クラスラベリングによる改訂）。
また、海外で本剤との関連性が否定できない腫瘍崩壊症候群が報告されており、死亡に至った例も認められている。国内で承認されている効能･効果である多発性骨髄腫での発現頻度は比較的低いとされているものの、腫瘍崩壊症候群では早期発見･早期対応並びに予防が重要なことから、注意喚起として追記した。

参考：肺塞栓症を発現した患者（外国症例）の経過

症例		50代、男性
現病歴		多発性骨髄腫と診断され、高用量メルファラン等による移植前処置で末梢血幹細胞移植の治療を受けるが、多発性骨髄腫が再発し、レナリドミドによる治療を受けることとなる。
既往歴・合併症		高血圧症（既往歴）、合併症は不明
経過・処置	**投与開始日**	デキサメタゾン併用によりレナリドミド25mg/日投与を開始。
	46日目	息切れを主訴として来院。
	47日目	冠状動脈疾患を疑いアスピリンなどを投与。 冠動脈造影及び胸部X線の結果はいずれも陰性。 胸部CTにて、広範な両側性の肺塞栓を認める。
	48日目（投与中止日）	レナリドミド及びデキサメタゾンを中止。 息切れが増悪し、胸痛も発現。ヘパリンによる治療を開始するが、息切れは悪化。 血圧低下を伴う突然の胸痛が3回発現。
	中止から2日目	肺塞栓症により死亡、剖検は実施されず。

<グレード分類>
MM-010試験：米国国立がん研究所（NCI）の共通毒性基準（CTC）version 2.0に準じる。
MM-017試験：有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0に準じる。

（2）その他の副作用

本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2　その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液		好中球減少症、 血小板減少症、貧血	白血球増多
血管		血管浮腫	
内分泌系			月経異常
代謝異常	高血糖	末梢性浮腫、体重増加、体重減少、浮腫、食欲不振	低カリウム性アルカローシス、満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝、食欲亢進
精神・神経系	不眠症、錯感覚	味覚異常、末梢性ニューロパチー、頭痛、浮動性めまい、うつ病、振戦、気分動揺、錯乱状態、傾眠、不安	多幸症、めまい
眼		霧視	網膜障害、眼球突出
呼吸器		気管支炎	
消化器		便秘、腹痛、消化不良、下痢	悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇
皮膚		紅斑	発疹、ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下いっ血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚脆弱化、脂肪織炎
筋・骨格系	筋痙攣	筋脱力、筋痛	関節痛
腎			ステロイド腎症
その他	無力症、疲労	発熱、粘膜の炎症	血圧上昇、精子数及び精子運動性の異常、しゃっくり

（解説）

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）本剤単独投与群及び同一成分（デカドロン錠0.5mg）の添付文書を参考に設定した。

◆副作用頻度一覧表等

承認時における外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）での本剤の副作用は、以下のとおりであった。

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）での副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況 ―単独投与群―

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
解析対象例数	175	-	-	-	-	-	-
発現例数（%）	151 （86.3%）	26 （14.9%）	125 （71.4%）	29 （16.6%）	53 （30.3%）	58 （33.1%）	11 （6.3%）
発現件数	816	43	773	434	263	101	18
感染症および寄生虫症	40	9	31	10	19	7	4
急性気管支炎NOS	1		1		1		
気管支肺炎NOS	3		3	2		1	
蜂巣炎	1	1				1	
耳の感染症NOS	2		2		2		
胃腸感染NOS	1	1				1	
単純ヘルペス	5		5	3	2		
ヘルペスウイルス感染NOS	1		1	1			
帯状疱疹	1		1		1		
眼帯状疱疹	1	1				1	
ヘルペス性口内炎	1		1		1		
感染NOS	1		1	1			
インフルエンザ	1		1		1		
下気道感染NOS	1		1	1			
口腔カンジダ症	2		2	2			
肺炎NOS	4	2	2		2	1	1
膿疱性皮疹	1		1	1			
敗血症NOS	2	2				1	1
敗血症性ショック	1	1					1
気管炎NOS	1		1		1		
上気道感染NOS	4		4		4		
ウイルス性上気道感染NOS	1		1			1	
尿路感染NOS	2		2		2		
口腔内真菌感染NOS	5		5	1	4		
肺感染NOS	1	1					1
真菌性口腔咽頭炎NOS	1		1	1			
足真菌感染NOS	1		1	1			
四肢膿瘍	1		1		1		
歯肉感染	1		1	1			
血液およびリンパ系障害	23	1	22	6	8	8	1
貧血NOS	8		8	3	4	1	
白血球減少症NOS	2		2		2		
リンパ球減少症	3		3		1	2	
好中球減少症	10		10	1	5	4	
汎血球減少症	1	1					1
血小板減少症	7		7	3	2	2	
内分泌障害	8	2	6	2	6		
後天性甲状腺機能低下症	1	1			1		
副腎機能不全NOS	1	1			1		
クッシング症候群	1		1	1			
クッシング様	4		4	1	3		

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
ステロイド離脱症候群	1		1		1		
代謝および栄養障害	29	2	27	12	5	10	2
食欲不振	6		6	5	1		
食欲亢進NOS	2		2	2			
コントロール不良の糖尿病	1		1		1		
糖尿病NOS	1	1					1
高血糖NOS	17	1	16	5	2	9	1
高尿酸血症	1		1	1			
低アルブミン血症	3		3	1	1	1	
低カリウム血症	1		1	1			
低マグネシウム血症	1		1	1			
低ナトリウム血症	1		1	1			
精神障害	62	2	60	28	24	10	
攻撃性	3		3		1	2	
激越	3		3	2	1		
不安	6		6	4	2		
神経性過食症	1		1	1			
錯乱状態	7		7	1	3	3	
譫妄	1	1				1	
抑うつ気分	1		1		1		
うつ病	10		10	5	4	1	
多幸気分	2		2	2			
易興奮性	1		1		1		
不眠症	39		39	24	14	1	
易刺激性	5		5	2	2	1	
躁病	1	1				1	
気分変動NOS	8		8	1	6	1	
神経過敏	3		3	2	1		
双極性障害	1	1				1	
神経系障害	65	4	61	45	12	6	2
失声症	1		1	1			
平衡障害NOS	2		2	1		1	
脳血管発作	1	1					1
意識レベルの低下	1		1	1			
注意力障害	3		3	3			
浮動性めまい	10		10	9		1	
味覚異常	11		11	9	2		
ジスキネジー	1		1	1			
発声障害	5		5	5			
脳炎NOS	1	1					1
頭痛	11		11	7	3	1	
感覚減退	4		4	4			
記憶障害	1	1				1	
ニューロパチーNOS	3		3	1		2	
錯感覚	21		21	17	4		
末梢性運動ニューロパチー	1		1	1			
末梢性ニューロパチーNOS	3		3	2	1		
末梢性感覚ニューロパチー	3		3	3			
多発ニューロパチーNOS	2		2		2		

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
精神運動亢進	2		2	2			
傾眠	6		6	5	1		
失神	1		1			1	
振戦	8	1	7	6	1	1	
脳浮腫	1	1					1
眼障害	15		15	6	9		
眼の異常感	1		1	1			
白内障	2		2		2		
眼乾燥NOS	1		1		1		
眼出血NOS	1		1	1			
眼瞼浮腫	1		1	1			
流涙増加	1		1	1			
霧視	7		7	2	5		
視力低下	1		1		1		
視覚障害NOS	2		2	1	1		
耳および迷路障害	2		2	2			
回転性眩暈	2		2	2			
心臓障害	5		5	4			1
心臓血管疾患NOS	1		1				1
動悸	2		2	2			
肺水腫NOS	1		1				1
洞性頻脈	1		1	1			
頻脈NOS	1		1	1			
血管障害	19	8	11	3	7	6	3
潮紅	2		2	2			
ほてりNOS	2		2		2		
高血圧NOS	5		5	1	1	3	
高血圧性クリーゼ	1		1				1
低血圧NOS	1	1					1
蒼白	1		1	1			
静脈炎NOS	2	2			2		
四肢静脈血栓症NOS	1	1				1	
深部静脈血栓症	7	4	3		3	3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	4	19	6	12	3	2
気管支炎NOS	9		9	2	6	1	
咳嗽	5		5	3	1	1	
呼吸困難NOS	2	1	1	1		1	
鼻出血	1		1	1			
しゃっくり	3		3	1	2		
鼻咽頭炎	1		1		1		
咽頭炎	3		3	1	2		
肺塞栓症	2	2				1	1
呼吸不全	1		1				1
アレルギー性鼻炎NOS	1		1		1		
鼻炎NOS	2		2	1	1		
咽喉刺激感	1		1	1			
気管支肺症	1	1			1		
胃腸障害	52	2	50	25	21	5	1
腹部膨満	2		2	1	1		

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
腹痛NOS	4		4	1	3		
上腹部痛	6		6	5	1		
アフタ性口内炎	3		3	2	1		
大腸炎NOS	1		1	1			
便秘	16		16	11	4	1	
切迫排便	1		1	1			
下痢NOS	8		8	5	2	1	
口内乾燥	3		3	3			
消化不良	9		9	4	5		
胃潰瘍	1	1			1		
出血性胃潰瘍	1		1			1	
胃炎NOS	4		4		2	2	
胃食道逆流性疾患	1		1		1		
胃腸炎NOS	2		2	1	1		
歯肉痛	1		1	1			
吐血	1		1	1			
裂孔ヘルニア	1		1		1		
悪心	4		4	3	1		
口腔内痛	1		1	1			
口内炎	2		2		2		
上部消化管出血	1	1					1
嘔吐NOS	3		3	1	2		
肝胆道系障害	1		1	1			
肝障害NOS	1		1	1			
皮膚および皮下組織障害	31		31	25	5	1	
ざ瘡NOS	2		2	2			
脱毛症	1		1	1			
皮膚炎NOS	1		1	1			
皮膚乾燥	3		3	3			
発汗障害	1		1	1			
紅斑	9		9	9			
顔面浮腫	5		5	4		1	
毛包炎	1		1		1		
寝汗	2		2	1	1		
そう痒症	1		1	1			
乾癬	1		1		1		
発疹NOS	5		5	4	1		
丘疹	1		1		1		
多汗	3		3	2	1		
顔面腫脹	1		1	1			
蕁麻疹NOS	1		1	1			
頭皮障害	1		1	1			
紅色症	1		1	1			
筋骨格系および結合組織障害	55	4	51	25	18	12	
関節痛	1		1		1		
関節炎NOS	1		1		1		
背部痛	1		1	1			
骨痛	2		2		1	1	
胸壁痛	1		1	1			

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
四肢不快感NOS	1		1	1			
筋萎縮	2		2	1		1	
筋痙攣	19		19	13	6		
筋脱力NOS	17	2	15	5	7	5	
筋痛	9		9	7	2		
ミオパシー	1	1				1	
ステロイド性ミオパシー	3		3		2	1	
骨壊死	1		1			1	
骨粗鬆症NOS	1	1				1	
足部痛	1		1		1		
四肢痛	5		5	3	1	1	
重感	2		2	2			
末梢腫脹	3		3	2	1		
腎および尿路障害	2		2	2			
膀胱炎NOS	1		1	1			
排尿異常	1		1	1			
全身障害および投与局所様態	65	1	64	26	23	16	
無力症	25		25	9	10	6	
疲労	22		22	8	9	5	
異常高熱	1		1			1	
意味不明な障害NOS	1		1		1		
治癒不良	2		2	2			
嗜眠	1		1	1			
粘膜の炎症NOS	6		6	5	1		
浮腫NOS	8		8	4	3	1	
末梢性浮腫	12		12	7	3	2	
疼痛NOS	1		1		1		
発熱	12	1	11	8	2	2	
悪寒	1		1		1		
全身健康状態低下	1		1			1	
臨床検査	30	1	29	17	11	2	
血中ビリルビン増加	1		1		1		
血中クレアチニン増加	1		1		1		
血中ブドウ糖増加	1		1		1		
体温上昇	1	1			1		
C−反応性蛋白増加	2	1	1		1	1	
心拍数不整	1		1	1			
単球数減少	1		1	1			
好中球数増加	1		1	1			
血小板数減少	1		1	1			
体重減少	9		9	6	2	1	
体重増加	11		11	6	5		
白血球数減少	1		1	1			
トランスアミナーゼ上昇	2		2	2			

MedDRA/J version 5.1 で表示
＊：NCI-CTC V2.0
承認時（データカットオフ日：2005年8月）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。

12.2 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

（解説）

デキサメタゾンあるいはその他の副腎皮質ホルモン剤では、12.1）、12.2）が報告されている。

このため、本剤投与中にこれらの臨床検査を行う場合は、結果に影響を及ぼす可能性があるため注意が必要である。

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤分割後の注意

本剤を分割後は、光を避けて保存し、1ヵ月以内に使用すること。

（解説）

14.1）：PTPシートから薬剤を取り出さずに分割したシートのまま飲み込み、緊急処置を要した事象が報告されているため注意を喚起した。

14.2）：開封後の製剤は25℃、相対湿度60%の条件下で1ヵ月間安定であった。本剤の開封後の取り扱いについて注意を喚起した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチンを接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

（解説）

副腎皮質ホルモン剤投与中にワクチンを接種したことにより神経障害、抗体反応の欠如が起きたと報告されているため注意を喚起した。

（2）非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

デキサメタゾンは、炎症性疾患をはじめとする多岐にわたる疾患の治療薬として、国内及び外国において長年にわたり使用されてきた医薬品であることから、臨床上みられる有害事象についても既知とされている。また、平成17年3月31日薬食発第0331015号通知「医薬品の承認申請について」に準じて安全性薬理試験は実施していない。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与(7日間観察)におけるLD$_{50}$価(mg/kg) [26,27]

動物種 / 投与経路	マウス (雌)	ラット (雄)
皮下	>700	120

なお、デキサメタゾン50mg/kgをマウスに経口投与した急性毒性試験では、毒性症状として軽度の体重減少がみられた。

(2) 反復投与毒性試験

ラットにデキサメタゾン0.5mg/kg/日を6週間経口投与したところ、コントロール群対デキサメタゾン群で、それぞれ白血球数は6.3±1.8mm^3×10^{3}対2.2±0.8mm^3×10^3、リンパ球は91±3%対24±6%、副腎重量は44.0±5.4mg(雄)/54.7±8.4mg(雌)対11.2±1.7mg(雄)/17.4±3.1mg(雌)であった[28]。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

デキサメタゾン0.8mgをマウスの妊娠8日から14日までの各日にそれぞれ1回投与した試験、及び0.08mgを妊娠9日から13日の各日を投与初日としそれぞれ4日間連続投与した試験において、口蓋裂の発生が認められている[29]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レナデックス®錠 2mg、処方箋医薬品*
　　レナデックス®錠 4mg、処方箋医薬品*
*注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：デキサメタゾン

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「**Ⅷ. 11. 適用上の注意**」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：デカドロン錠、デカドロン注射液

7. 国際誕生年月日

1961年4月4日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	レナデックス®錠2mg	レナデックス®錠4mg
製造販売承認日	2021年2月15日	2010年6月18日
承認番号	30300AMX00045000	22200AMX00378000
薬価基準収載年月日		2010年7月16日
販売開始年月日		2010年7月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
レナデックス®錠2mg				
レナデックス®錠4mg	2454002F2023	2454002F2023	1199772020101	621997701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Snowden JA, et al.:Br J Haematol. 154(1): 76-103, 2011(PMID: 21517805)
2) Bird JM, et al.: Br J Haematol. 154(1): 32-75, 2011(PMID: 21569004)
3) Benboubker L, et al.: N Engl J Med. 371(10): 906-917, 2014(PMID: 25184863)
4) San Miguel J, et al.: Lancet Oncol. 14(11): 1055-1066, 2013(PMID: 24007748)
5) Rajkumar SV, et al.: Lancet Oncol. 11(1): 29-37, 2010(PMID: 19853510)
6) Dimopoulos M, et al.: N Engl J Med. 357(21): 2123-2132, 2007(PMID: 18032762)
7) CC-5013-MM-010試験(レブラミド®承認年月：2010年6月、レブラミド®CTD2.7.6.16)
8) Gandhi AK, et al.: Curr Cancer Drug Targets 10(2): 155-167, 2010(PMID: 20088798)
9) 社内資料：薬理試験の概要文(レブラミド®承認年月日：2010年6月25日、レブラミド®CTD2.6.2)
10) Ozdemir F, et al.: Chemotherapy 50(4): 190-193, 2004(PMID: 15347912)
11) CC-5013-MM-017試験：薬物動態(レブラミド®承認年月：2010年6月、レブラミド®CTD2.7.6.11)
12) 社内資料：レナデックス®錠2mg及び4mgの生物学的同等性試験の検討(CC-4047-CP-014試験)
13) 村上 雅子ほか：日本内分泌学会雑誌 66(8): 760-769, 1990
14) Osathanondh R, et al.: J Pediatr. 90(4): 617-620, 1977(PMID: 839379)
15) McKenzie SA, et al.: Arch Dis Child. 50(11): 894-896, 1975(PMID: 1211963)
16) Berndt SF and Fuhrmeister U.: Arch Pharmacol. 279(Suppl): R51, 1973
17) Peets EA, et al.: Biochem Pharmacol. 18(7): 1655-1663, 1969(PMID: 5817301)
18) Gentile DM, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 277(1): 105-112, 1996(PMID: 8613906)
19) McCune JS, et al.: Clin Pharmacol Ther. 68(4): 356-366, 2000(PMID: 11061575)
20) Minagawa K, et al.: Steroids 47(2-3): 175-188, 1986(PMID: 3564085)
21) 嶺尾 徹：日本内分泌学会雑誌 52(12): 1243-1268, 1976
22) Palumbo A, et al.: Leukemia 22(2): 414-423, 2008(PMID: 18094721)
23) 坪内 博仁ほか：肝臓 50(1): 38-42, 2009
24) Rajkumar SV, et al.: N Engl J Med. 343(13): 972-973, 2000(PMID: 11012329)
25) Wolkenstein P, et al.: Lancet 352(9140): 1586-1589, 1998(PMID: 9843104)
26) Tonelli G.: Steroids 8(6): 857-863,1966(PMID: 5967064)
27) Tonelli G.: Toxicol Appl Pharmacol. 8(2): 250-258, 1966(PMID: 5956877)
28) Hornstra HW, et al.: Arzneim-Forsh. 21(5): 664-671, 1971(PMID: 4328267)
29) 藤野 博ほか：先天異常 5(4): 235, 1965

2. その他の参考文献

該当資料なし

文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
TEL：0120-093-507
受付時間　9：00～17：30　（土日祝日および当社休日を除く）
医療関係者向けホームページ
URL https://www.bmshealthcare.jp

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

同一製剤である欧州等で販売されているデキサメタゾン錠4mg（製品名：Fortecortin® tabletten 4mg）の承認取得状況は以下のとおりである。

欧州での承認取得状況（2018年10月時点）

国　　名	承認取得年月
ルクセンブルク	1983年　12月
オーストリア	1991年　6月
チェコ	1993年　11月
ドイツ	1997年　2月

欧州医薬品審査庁:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexamethasone-apart-centrally-authorised-products-list-nationally-authorised-medicinal-products/00000973/201601_en.pdf>（2023/11/2アクセス）

欧州の概要（2022年4月時点）

地域名	欧州			
販売会社	Merck Serono GmbH			
販売名	Fortecortin			
剤　形	0.5mg錠	2mg錠	4mg錠	8mg錠
承認年月日	1995年12月19日	1995年12月19日	1997年2月25日	1995年12月9日

Merck Serono GmbH社：<https://www.merckgroup.com/d-de/expertise/package-leaflet.html>（2023/11/2アクセス）

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

国内における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	多発性骨髄腫
用法及び用量	通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

「**V. 1. 効能又は効果、3. 用法及び用量**」の項を参照。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦への投与に関する情報

オーストラリアの分類 （The Australian categorisation system and database for prescribing medicines in pregnancy）	A*

＊：デキサメタゾン製剤の分類を記載。FDAは2015年6月30日に、Pregnancy Categoryの表記を終了した。
オーストラリア医薬品評価委員会：<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>（2023/11/2アクセス）

<参考：オーストラリアの分類>

A：Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

欧州における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

Merck Serono GmbH社HP＜https://www.merckgroup.com/de/company/merck-in-germany/healthcare-germany/products/fortecortin.html＞(2023/11/2アクセス)

国内における妊婦、授乳婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(2) 小児等への投与に関する情報

欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

Merck Serono GmbH社HP＜https://www.merckgroup.com/de/company/merck-in-germany/healthcare-germany/products/fortecortin.html＞(2023/11/2アクセス)

国内における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

MI/LED/24-01/005