

副腎皮質ホルモン製剤

処方せん医薬品*

レナデックス®錠 4mg

LenaDex® Tablets

デキサメタゾン錠

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22200AMX00378000
※薬価収載	2010年7月
販売開始	2010年7月

【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。




【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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。〕
2. 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。〕
3. 精神病患者の患者〔中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。〕
4. 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。〕
5. 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。〕
6. 後囊白内障の患者〔水晶体線維に影響し、後囊白内障が増悪するおそれがある。〕
7. 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。〕
8. 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。〕
9. 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。〕
10. 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. 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。〕
12. 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。〕
13. 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。〕

【組成・性状】

販売名	レナデックス錠 4mg		
成分・含量 (1錠中)	日本薬局方 デキサメタゾン 4mg含有		
添加物	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		
色・剤形	白色～灰白色の素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
	直径：9.1mm 厚さ：2.5mm 重量：200mg 識別記号：EM28		

【効能・効果】

多発性骨髄腫

【用法・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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) 感染症の患者〔免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
 - 2) 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。〕
 - 3) 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。〕
 - 4) 腎不全の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - 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。〕
 - 6) 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。〕
 - 7) 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。〕
 - 8) 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) 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。〕
 - 10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - 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。
 - (1) 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。
 - (2) 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。
 - 2) 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ため、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。
 - 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。
 - (1) 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。
 - (2) 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。
 - (3) 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ため留意すること。
3. 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の誘導作用をもつ。

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
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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 併用により、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。	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。 機序不明
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。	本剤はサリチル酸と、血清中のサリチル酸誘導体の濃度を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
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	併用により、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。
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。
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。
HIVプロテアーゼ阻害剤： サキナビル リトナビル インジナビル	本剤のAUCの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。
エフェドリン	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	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 Necrosis: TEN）が発現したとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-010試験）本剤単独投与群の安全性評価症例において、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）

1) 重大な副作用

- (1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）
- (2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）
- (3) 消化性潰瘍、消化管穿孔、肺炎（頻度不明）
- (4) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）
- (5) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折（頻度不明）
- (6) 緑内障、後嚢白内障（頻度不明）：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ので、定期的に検査をすることが望ましい。
- (7) 血栓塞栓症（頻度不明）

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。

	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		深部静脈血栓症、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、錯覚	味覚異常、末梢性ニューロパシー、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、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治療障害、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、シャックリ

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、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ため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。〕
- 2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- 1) 小児等の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 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。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 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。
- 2) 副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブレン・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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

<血漿中濃度の推移¹⁾>

多発性骨髄腫患者：単回投与

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者 (n = 6) に本剤40mgを単回投与した時、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。

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

用量 (mg)	40 (n = 6)
C _{max} (ng/mL)	521 ± 168
AUC _∞ (ng · hr/mL)	3977 ± 2010
t _{max} (hr)	2.49 (1.00, 4.00)
t _{1/2} (hr)	4.45 ± 1.71

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間 (t_{max}) は中央値 (最小、最大) として示した。

【臨床成績】

<外国臨床試験成績²⁾>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MM-010試験) を実施し、レナリドミド25mg^{注1)} + 本剤40mg^{注2)} 併用療法の有効性を本剤40mg^{注2)} 単独療法と比較した。その結果、レナリドミド + 本剤群では、無増悪期間 (TTP) の評価に対し、本剤単独群と比べて有意に優れた延長効果が認められた。

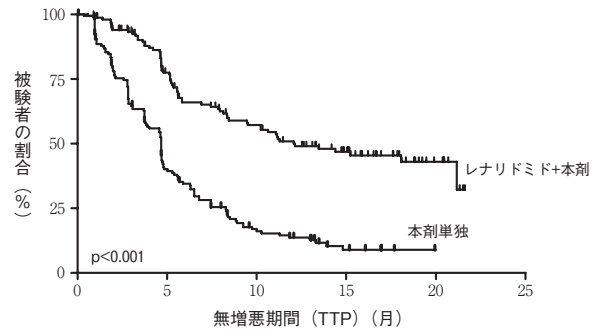
外国第Ⅲ相臨床試験 (MM-010試験) の有効性成績の要約 (二重盲検期間：2005年8月3日データカットオフ)

	レナリドミド+本剤群 (n=176)	本剤単独群 (n=175)
無増悪期間 (TTP)		
イベント発生者数 (%)	68 (38.6)	130 (74.3)
中央値 [†] (週) [95%信頼区間] [‡]	52.1 [40.9, NE]	20.1 [16.6, 20.7]
ハザード比 [95%信頼区間] [§]	0.324 [0.240, 0.438]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	
全生存期間 (OS)		
死亡患者数 (%)	48 (27.3)	60 (34.3)
中央値 [†] (週) [95%信頼区間] [‡]	NE [NE]	NE [71.6, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] [§]	0.730 [0.498, 1.070]	
p値 (Log-rank検定)	0.105	

†：中央値はKaplan-Meier法による推定値、‡：中央値の95%信頼区間

§：本剤単独群のハザード率に対するレナリドミド + 本剤群のハザード率の比
NE：Not Estimable (推定不可)

注1) レナリドミドの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。
注2) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、本剤40mgを1日1回、1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返し、5サイクル目以降は、本剤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。



MM-010試験での無増悪期間 (TTP) のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】

1. 薬理作用³⁾

本剤は *in vitro* において種々のヒト多発性骨髄腫細胞に対して増殖抑制作用を示し、その作用はレナリドミドとの併用により増強された。また、ヒト多発性骨髄腫細胞を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序⁴⁾

本剤の多発性骨髄腫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。

【有効成分に関する理化学的知見】

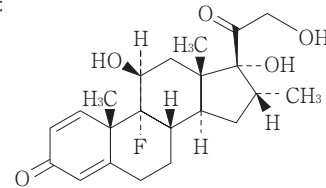
一般名：デキサメタゾン Dexamethasone

化学名：9-Fluoro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式：C₂₂H₂₉FO₅

分子量：392.46

化学構造式：



性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

融点：約245℃ (分解)

【包装】

レナデックス錠 4 mg：100錠 (10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 社内資料：レナデックスの薬物動態の検討 (国内第Ⅰ相臨床試験)
- 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験
- 社内資料：レナリドミド薬理作用の検討
- Gandhi AK. *et al.* : Curr Cancer Drug Targets, 10 : 155-167, 2010

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番3号

TEL ☎ 0120-786702

FAX ☎ 0120-786703

受付時間 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番3号

55318.A.224