

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

— 抗悪性腫瘍剤 —
プロテアソーム阻害剤カイプロリス®点滴静注用 10mg
カイプロリス®点滴静注用 40mg

KYPROLIS® for I.V. Infusion

剤形	凍結乾燥注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	毒薬、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	カイプロリス®点滴静注用 10mg 1バイアル中 カルフィルゾミブ 10mg カイプロリス®点滴静注用 40mg 1バイアル中 カルフィルゾミブ 40mg
一般名	和名：カルフィルゾミブ (JAN) 洋名：Carfilzomib (JAN) carfilzomib (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年7月4日 薬価基準収載年月日：2016年8月31日 販売開始年月日：2016年8月31日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売： 小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 電話 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL https://www.ono-oncology.jp/medical

本IFは2024年1月改訂(第4版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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・臨床適応するとともに、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、

I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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「X II. 参考資料」、「X III. 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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMPの概要.....	5
II. 名称に関する項目	6
1. 販売名.....	6
(1) 和名.....	6
(2) 洋名.....	6
(3) 名称の由来.....	6
2. 一般名.....	6
(1) 和名（命名法）.....	6
(2) 洋名（命名法）.....	6
(3) ステム.....	6
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	6
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質.....	7
(1) 外観・性状.....	7
(2) 溶解性.....	7
(3) 吸湿性.....	7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	7
(5) 酸塩基解離定数.....	7
(6) 分配係数.....	7
(7) その他の主な示性値.....	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形.....	9
(1) 剤形の区別.....	9
(2) 製剤の外観及び性状.....	9
(3) 識別コード.....	9
(4) 製剤の物性.....	9
(5) その他.....	9
2. 製剤の組成.....	9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	9
(2) 電解質等の濃度.....	9

(3) 熱量	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
(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	12
(2) 包装	12
(3) 予備容量	12
(4) 容器の材質	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17
(1) 臨床データパッケージ	17
(2) 臨床薬理試験	19
(3) 用量反応探索試験	24
(4) 検証的試験	32
(5) 患者・病態別試験	48
(6) 治療的使用	48
(7) その他	49
VI. 薬効薬理に関する項目	54
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	54
2. 薬理作用	54
(1) 作用部位・作用機序	54
(2) 薬効を裏付ける試験成績	55
(3) 作用発現時間・持続時間	64
VII. 薬物動態に関する項目	65
1. 血中濃度の推移	65
(1) 治療上有効な血中濃度	65
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	65
(3) 中毒域	72
(4) 食事・併用薬の影響	72
2. 薬物速度論的パラメータ	74
(1) 解析方法	74
(2) 吸収速度定数	74
(3) 消失速度定数	74

(4) クリアランス	74
(5) 分布容積	74
(6) その他	74
3. 母集団（ポピュレーション）解析	75
(1) 解析方法	75
(2) パラメータ変動要因	75
4. 吸収	75
5. 分布	75
(1) 血液－脳関門通過性	75
(2) 血液－胎盤関門通過性	75
(3) 乳汁への移行性	75
(4) 髄液への移行性	76
(5) その他の組織への移行性	76
(6) 血漿蛋白結合率	76
6. 代謝	77
(1) 代謝部位及び代謝経路	77
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	78
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	78
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	78
7. 排泄	78
8. トランスポーターに関する情報	79
9. 透析等による除去率	79
10. 特定の背景を有する患者	79
(1) 腎機能障害時の薬物動態	79
(2) 肝機能障害時の薬物動態	82
11. その他	84
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	85
1. 警告内容とその理由	85
2. 禁忌内容とその理由	85
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	85
5. 重要な基本的注意とその理由	85
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	86
(1) 合併症・既往歴等のある患者	86
(2) 腎機能障害患者	86
(3) 肝機能障害患者	86
(4) 生殖能を有する者	86
(5) 妊婦	87
(6) 授乳婦	87
(7) 小児等	87
(8) 高齢者	87
7. 相互作用	87
(1) 併用禁忌とその理由	87
(2) 併用注意とその理由	87
8. 副作用	88
(1) 重大な副作用と初期症状	88

(2) その他の副作用	91
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	122
10. 過量投与	122
11. 適用上の注意	122
12. その他の注意	122
(1) 臨床使用に基づく情報	122
(2) 非臨床試験に基づく情報	122
IX. 非臨床試験に関する項目	123
1. 薬理試験	123
(1) 薬効薬理試験	123
(2) 安全性薬理試験	123
(3) その他の薬理試験	124
2. 毒性試験	125
(1) 単回投与毒性試験	125
(2) 反復投与毒性試験	125
(3) 遺伝毒性試験	126
(4) がん原性試験	126
(5) 生殖発生毒性試験	126
(6) 局所刺激性試験	126
(7) その他の特殊毒性	126
X. 管理的事項に関する項目	127
1. 規制区分	127
2. 有効期間	127
3. 包装状態での貯法	127
4. 取扱い上の注意	127
5. 患者向け資材	127
6. 同一成分・同効薬	127
7. 国際誕生年月日	127
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	127
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	128
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	128
11. 再審査期間	129
12. 投薬期間制限に関する情報	129
13. 各種コード	129
14. 保険給付上の注意	129
X I . 文献	130
1. 引用文献	130
2. その他の参考文献	131
X II . 参考資料	132
1. 主な外国での発売状況	132
2. 海外における臨床支援情報	139
X III . 備考	142
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	142
(1) 粉碎	142
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	142
2. その他の関連資料	142

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	好中球数
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	時間 0 から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	0 から測定値が得られた最終時点までの AUC
BUN	血中尿素窒素
CBR	臨床的有用率
C _{cr}	クレアチニンクリアランス
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
CL	クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CR	完全奏効
CRP	C 反応性蛋白
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	病勢コントロール率
DDC	病勢コントロール期間
DKd	ダラツムマブ、カイプロリス®及びデキサメタゾン併用
DLT	用量制限毒性
EBMT	欧州血液骨髄移植研究グループ
ECHO	心エコー
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESRD	血液透析を要する末期腎疾患
FLC	血清中遊離軽鎖
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	顆粒球単球コロニー刺激因子
HBc	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	医薬品規制調和国際会議
IdM	免疫グロブリン M
IMWG-URC	国際骨髄腫作業部会統一効果判定基準
IRC	独立評価委員会
ISS	国際病期分類基準
ITT	intent-to-treat
Kd	カイプロリス®及びデキサメタゾン併用
KRd	カイプロリス®, レナリドミド及びデキサメタゾン併用

略語	略語内容
LDH	乳酸脱水素酵素
LVEF	左室駆出率
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MM	多発性骨髄腫
MR	最小奏効
MRD	微小残存病変
MTD	最大耐用量
MUGA	マルチゲートスキャン
M 蛋白	モノクローナルタンパク
NCI	米国国立がん研究所 (National Cancer Institute)
NE	評価不能
NYHA	ニューヨーク心臓協会
ORCA	検証されたコンピュータアルゴリズム
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PD	(疾患) 進行
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態
POEMS	多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚症状
PPS	治験実施計画書に準拠した被験者集団
PR	部分奏効
PS	機能状態尺度 (Performance Status)
PSA	前立腺特異抗原
PT	基本語
QT	心電図 QT 間隔
QTc	心拍数で補正した QT
QTcB	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
Rd	レナリドミド及びデキサメタゾン併用
SAF	安全性解析対象集団
sCR	厳密な完全奏効
SD	(疾患) 安定
SFLC	血清遊離 L 鎖
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TTP	無増悪期間
Vd	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用
VGPR	非常に良い部分奏効
V _{ss}	定常状態の分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カイプロリス® (一般名: カルフィルゾミブ) は、米国 Onyx Pharmaceuticals Inc. (現、米国 Amgen, Inc.) にて創薬された不可逆かつ選択的なプロテアソーム阻害剤である。プロテアソームは、細胞内に存在する酵素複合体でユビキチン化されたタンパク質を特異的に分解する作用を有しており、細胞周期制御因子、シグナル伝達因子、転写因子などを分解することにより、細胞の増殖、分化及びアポトーシスを制御している^{参考文献 1)}。カルフィルゾミブは多発性骨髄腫細胞株を含む各種がん細胞株においてプロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害し、その結果、がん細胞内にユビキチン化タンパク質を蓄積させ、がん細胞のアポトーシスを誘導した^{1~5)}。また、カルフィルゾミブは既存のプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブに耐性を示すがん細胞株においても細胞傷害作用を示した⁶⁾。これらのことから、本剤は再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する新たな治療薬になりうると考えられた。

海外では Amgen, Inc. が開発を行っている。

米国では、再発及び難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅱ相試験 (PX-171-003 試験 part 2 (A1)) の成績に基づき、単剤療法にて、2012年7月に「ボルテゾミブ及び免疫調節薬を含む2回以上の前治療を受け、直近の治療中又は終了後60日以内に進行した再発及び難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として迅速承認を取得した (国内未承認の効能・効果)。次いで、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象にカイプロリス®、レナリドミド及びデキサメタゾン併用 (KRd) とレナリドミド及びデキサメタゾン併用 (Rd) の有効性及び安全性を比較する海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験) の成績に基づき、KRd にて、2015年7月に「1~3回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として通常承認を取得した。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象に、カイプロリス®及びデキサメタゾン併用 (Kd) とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用を比較する国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003/ONO-7057-03 試験) の成績に基づき、Kd にて、2016年1月に「1~3回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認を取得した。更に、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、デキサメタゾン併用にてカイプロリス®20/70mg/m² 週1回投与と20/27mg/m² 週2回投与を比較する国際共同第Ⅲ相試験 (20140355/ONO-7057-06 試験) の成績に基づき、2018年9月に Kd 週1回投与の用法及び用量について承認を取得した。その後、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、2020年8月にカイプロリス®の2つの投与レジメン (週1回及び週2回投与) においてダラツムマブ及びデキサメタゾン併用 (DKd) の用法及び用量について承認を取得した。

欧州では、海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験) の成績に基づき、KRd にて、2015年11月に「1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫」を効能・効果として承認を取得した。更に、国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003/ONO-7057-03 試験) の成績に基づき、Kd にて、2016年6月に「1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫」を効能・効果として承認を取得した。

日本では小野薬品工業株式会社が開発を行っており、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした、KRd による国内第Ⅰ相試験 (ONO-7057-05 試験) を実施し、日本人における KRd の有効性及び安全性を確認した。海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (ONO-7057-05 試験) の成績に基づき、KRd にて、2016年7月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認を取得した。次いで、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象に、Kd とボルテゾミブ及びデキサメ

タゾン併用を比較する国際共同第Ⅲ相試験（2011-003/ONO-7057-03 試験）の成績に基づき、Kd にて、2017年5月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認を取得した。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象に、Kd にて、20/70mg/m² 週1回投与を 20/27mg/m² 週2回投与と比較する国際共同第Ⅲ相試験（20140355/ONO-7057-06 試験）の成績に基づき、2019年11月に Kd 週1回投与の用法及び用量について承認を取得した。更に、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、ダラツムマブ、カイトロリス®及びデキサメタゾン併用（DKd）と Kd を比較する国際共同第Ⅲ相試験（20160275/ONO-7057-07 試験）の成績に基づき、2020年11月にダラツムマブ（製造販売元/ヤンセンファーマ株式会社）で DKd の用法及び用量について承認を取得し、併せて、カイトロリス®の添付文書の改訂を行った。

なお、カルフィルゾミブは、2015年8月20日に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（27 薬）第363号）。

2. 製品の治療学的特性

- (1) カイトロリス®は、不可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害剤である。（54 ページ参照）
- (2) カイトロリス®は、プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害し、その結果、がん細胞内にユビキチン化タンパク質を蓄積させ、がん細胞のアポトーシスを誘導した。（*in vitro*）（54 ページ参照）
- (3) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 792 例（前治療回数 1～3 回）を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において、カイトロリス®、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（KRd）はレナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）に対し、無増悪生存期間（PFS）についての優越性が検証された（片側 $p < 0.0001$ （層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 = 0.690、95%信頼区間 [0.570, 0.834]）。（32～37 ページ参照）
- (4) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 26 例（前治療回数 1 回以上）を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）において、KRd の全奏効率（ORR）*は、88.5%（90%信頼区間 [72.8, 96.8]、Clopper-Pearson 法）であった。（24～26 ページ参照）
*：IMWG-URC（国際骨髄腫作業部会統一効果判定基準）に基づく判定による sCR、CR、VGPR 及び PR の割合
- (5) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 929 例（前治療回数 1～3 回）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2011-003/ONO-7057-03 試験）において、カイトロリス®及びデキサメタゾン併用（Kd）はボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（Vd）に対し、無増悪生存期間（PFS）についての優越性が検証された（片側 $p < 0.0001$ （層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 = 0.533、95%信頼区間 [0.437, 0.651]）。（38～42 ページ参照）
- (6) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 478 例（前治療回数 2～3 回）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20140355/ONO-7057-06 試験）において、Kd の 20/70mg/m² 週1回投与は Kd の 20/27mg/m² 週2回投与に対し、無増悪生存期間（PFS）についての優越性が検証された（片側 $p = 0.0014$ （層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 = 0.693、95%信頼区間 [0.544, 0.883]）。（43～48 ページ参照）
- (7) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 466 例（前治療回数 1～3 回）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20160275/ONO-7057-07 試験）において、ダラツムマブ、カイトロリス®及びデキサメタゾン併用（DKd）は Kd に対し、無増悪生存期間（PFS）についての優越性が検証された（ $p = 0.0014$ （層別 log-rank 検定、有意水準片側 0.025）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 =

0.630、95%信頼区間 [0.464, 0.854])。 (49～53 ページ参照)

(8) 重大な副作用として、

1) 心障害、2) 間質性肺疾患、3) 肺高血圧症、4) 肝不全、肝機能障害、5) 急性腎障害、6) 腫瘍崩壊症候群、7) 骨髄抑制、8) Infusion reaction、9) 血栓性微小血管症、10) 可逆性後白質脳症症候群、脳症、11) 高血圧、高血圧クリーゼ、12) 静脈血栓塞栓症、13) 出血、14) 感染症、15) 消化管穿孔が報告されている。

主な副作用 (5%以上)

嘔吐、悪心、下痢、便秘、疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱、高血糖、筋痙縮、不眠症、末梢性ニューロパチー、頭痛、呼吸困難

※副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (20140355 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (20160275 試験) の成績に基づき記載した。

安全性情報については、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項 (88～122 ページ) を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は点滴静注用の凍結乾燥注射剤である。(「Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別」の項 (9 ページ) 参照)
- (2) バイアルのラベルには、必要時に切り取って貼付できる副片付ラベルを採用している。
- (3) 個装箱には、外からのバイアルへの衝撃を軽減する緩衝機能を付与している。
- (4) 個装箱には、解体用のミシン目を設けている。

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	I. 概要に関する項目「6. RMP の概要」の項 (5 ページ) を参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適応上の留意事項通知	無	
希少疾病用医薬品	有	希少疾病用医薬品の指定について (2015 年 8 月 20 日付指定番号 (27 薬) 第 363 号)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

全例調査に係る承認条件が解除されたことに伴い、本剤に関する流通制限を終了した。

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
心障害 (心不全、心筋梗塞、QT延長、心膜炎、心嚢液貯留)	消化管穿孔	該当なし
間質性肺疾患	脳症	
肺高血圧症		
高血圧・高血圧クリーゼ		
急性腎障害		
腫瘍崩壊症候群		
Infusion reaction		
出血		
血液毒性		
静脈血栓塞栓症		
肝不全・肝機能障害		
血栓性微小血管症		
感染症		
可逆性後白質脳症症候群		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験 (20160275)
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・提供

(2021年12月 提出)

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。

II. 名称に関する項目

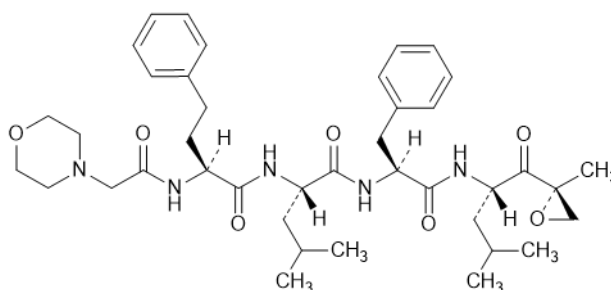
1. 販売名

- (1) 和名 カイプロリス®点滴静注用 10mg
カイプロリス®点滴静注用 40mg
- (2) 洋名 KYPROLIS® for I.V. Infusion 10mg
KYPROLIS® for I.V. Infusion 40mg
- (3) 名称の由来 「proteasome (プロテアソーム)」と「prolong life (生存延長)」という意味を込め、「Ky - pro - lis」と命名

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) カルフィルゾミブ (JAN)
- (2) 洋名(命名法) Carfilzomib (JAN)
carfilzomib (INN)
- (3) ステム プロテアソーム阻害剤：-zomib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₀H₅₇N₅O₇

分子量：719.91

5. 化学名(命名法)又は本質

N-{(2*S*)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-L-leucyl-L-phenylalanin-*N*'-{(2*S*)-4-methyl-1-[(2*R*)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl}amide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-7057

carfilzomib

(小野薬品工業株式会社)

(Amgen Inc.)

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～灰白色の固体

(2) 溶解性

各種溶媒及び水溶液に対するカルフィルゾミブの溶解性 (25℃)

対象	溶解度 (mg/mL)	溶解性
<i>N</i> -メチルピロリドン	>200	溶けやすい
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	>200	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	>200	溶けやすい
メタノール	94.3	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	36.1	やや溶けやすい
アセトニトリル	30.5	やや溶けにくい
2-プロパノール	16.9	やや溶けにくい
水	0.002	ほとんど溶けない
水 (pH 1)	1.8	溶けにくい
水 (pH 3)	0.01	ほとんど溶けない
水 (pH 5)	0.001	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

85%RH 以上の高湿度条件下では、1.3%の吸湿が認められた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：212～213℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.14

(6) 分配係数

分配係数 (1-オクタノール/水)：3.77

(7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$: +18° ～+28° (*N, N*-ジメチルホルムアミド)

吸光度：アセトニトリル/水混液 (1:1) 中における紫外可視吸収スペクトルでは、フェニルアラニン及びホモフェニルアラニンのフェニル基に基づく吸収が 258nm に認められた (モル吸光係数：413.8L mol⁻¹ cm⁻¹)。また、295nm にも吸収が認められた (モル吸光係数：98.7L mol⁻¹ cm⁻¹)。

比表面積：5～6m²/g

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	包装形態	結 果
長期保存*1	5℃	36 ヶ月	低密度ポリエチレン製袋/ 遮光高密度ポリエチレン 製ドラム	規格内
加 速*2	25℃、 60%RH	6 ヶ月	低密度ポリエチレン製袋/ 遮光高密度ポリエチレン 製ドラム	規格内
苛 酷 (光) *2	25℃、 60%RH	総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放 射エネルギー 200W・h/m ² 以上	石英るつぼ/遮光	規格内
			石英るつぼ	純度試験及び定量法 で規格外となった

測定項目

*1：性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質）、水分、微生物限度試験、定量法及び旋光度、等

*2：性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	カイクロリス®点滴静注用 10mg	カイクロリス®点滴静注用 40mg
剤形	凍結乾燥注射剤 (バイアル) *1	

*1：用時溶解注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	カイクロリス®点滴静注用 10mg	カイクロリス®点滴静注用 40mg
性状	白色～灰白色の粉末又は塊	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	カイクロリス®点滴静注用 10mg	カイクロリス®点滴静注用 40mg
pH	3.2～3.8 (本品 1 バイアルに注射用水 5mL を加えて溶かした液)	3.2～3.8 (本品 1 バイアルに注射用水 20mL を加えて溶かした液)
浸透圧比	約 1.1 (本品 1 バイアルに注射用水 5mL を加えて溶かした液)	約 1.1 (本品 1 バイアルに注射用水 20mL を加えて溶かした液)

(5) その他

窒素が陰圧状態で封入されている。

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	カイクロリス®点滴静注用 10mg	カイクロリス®点滴静注用 40mg
有効成分*2 (1 バイアル中)	カルフィルゾミブ 10mg	カルフィルゾミブ 40mg
添加剤*3 (1 バイアル中)	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリン Na 533mg 無水クエン酸 10.2mg pH 調節剤 適量	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリン Na 2130mg 無水クエン酸 40.9mg pH 調節剤 適量

*2：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、6.5%過量充填されているので、実充填量は各々10.7mg、42.6mg である。

*3：過量充填した実充填量を示している。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(参考)

本剤は添加物として、スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン Na、pH 調節剤を含有する (上表参照)。

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物及び有効成分の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

カイプロリス®点滴静注用 10mg

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存*4	5℃	36 ヶ月	ガラスバイアル/紙箱	規格内
加速*4	25℃、60%RH	6 ヶ月	ガラスバイアル/紙箱	純度試験（類縁物質）において3 ヶ月で規格不適。その他の項目は規格内。
苛酷（光）*5	室温（25℃付近）	700lx、 昼白色蛍光灯	ガラスバイアル（紙ラベル）	純度試験（類縁物質）において14日で規格不適。その他の項目は規格内。

*4測定項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、定量法、水分、等

*5測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、定量法

カイプロリス®点滴静注用 40mg

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存*6	5℃	36 ヶ月	ガラスバイアル/紙箱	規格内
加速*6	25℃、60%RH	6 ヶ月	ガラスバイアル/紙箱	純度試験（類縁物質）において3 ヶ月で規格不適。その他の項目は規格内。
苛酷（光）*7	室温（25℃付近）	700lx、 昼白色蛍光灯	ガラスバイアル（紙ラベル）	純度試験（類縁物質）において14日で規格不適。その他の項目は規格内。

*6測定項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、定量法、水分、等

*7測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性

- (1) 本剤 10mg 製剤及び 40mg 製剤を 5℃で一定期間保存した後、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とし、冷蔵 (5℃付近)・遮光下及び室温 (25℃付近)・遮光下で外観観察、純度試験 (類縁物質) 及び定量法を行った。(定量値は開始時の量を 100% として表した。)

製剤	輸液	試験項目	開始時	5℃ 24時間	25℃ 24時間
10mg	注射用水	外観 定量 (残存率%)	無色澄明 100	無色澄明 100	無色澄明 99
40mg	注射用水	外観 定量 (残存率%)	無色澄明 100	無色澄明 101	無色澄明 100

- (2) 本剤 10mg 製剤及び 40mg 製剤を、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、この液を 5%ブドウ糖液で希釈し 0.2 及び 1.8mg/mL の濃度に調製した液について、室温 (25℃付近)・室内光下で外観観察、pH 測定、純度試験 (類縁物質) 及び定量を行った。(定量値は開始時の量を 100%として表した。)

輸液	濃度	試験項目	開始時	24 時間
5%ブドウ糖液	0.2mg/mL	外観 pH 定量 (残存率%)	無色澄明 3.63 100	無色澄明 3.64 100
	1.8mg/mL ^{*8}	外観 pH 定量 (残存率%)	無色澄明 3.41 100	無色澄明 3.41 100

*8: 動物においては、1mg/mL 以上の濃度で局所刺激性が認められている。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

カイプロリス®点滴静注用 10mg : 1 バイアル

カイプロリス®点滴静注用 40mg : 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

(1) 輸液セットとの適合性

本剤 10mg 製剤及び 40mg 製剤を、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、この液を 5%ブドウ糖液で希釈した液について、室温下 30mL/10 分の速度で滴下し、通過液の外観観察、pH 測定及び定量を行った。

[結果]

①シュアプラグ輸液セット（PVC フリー）0.2 μ m フィルター付き SP-PF36P02Y、②テルフュージョン輸液セット（DEHP フリー）TI-U355P+ファイナルフィルターPS（0.2 μ m）TF-NW231H を用いて滴下から 1 分後以降の影響を確認した結果、①②ともチューブ及びフィルターによる吸着や品質の変化は認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

- 5.1 海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003/ONO-7057-03 試験及び 20160275/ONO-7057-07 試験) では、1～3 回の前治療歴を有する再発の多発性骨髄腫患者を、国内第Ⅰ相試験 (ONO-7057-05 試験) では、1 回以上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を、国際共同第Ⅲ相試験 (20140355/ ONO-7057-06 試験) では、2～3 回の治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としていることから、化学療法未治療患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 5.2 本剤の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」への使用にあたっては、電子添文の「17.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に理解した上で、患者の選択を適切に行う必要があるため、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

承認を受けた用法及び用量

<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>

通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルズミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ $20\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、それ以降は $27\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<デキサメタゾン併用>

週 2 回投与の場合：

通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルズミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ $20\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、それ以降は $56\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

週 1 回投与の場合：

通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルズミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ $20\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、それ以降は $70\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) **用法及び用量の設定経緯・根拠**

＜レナリドミド及びデキサメタゾン併用＞

海外第 I b 相試験(PX-171-006 試験)、海外第 III 相試験 (PX-171-009 試験) 及び国内第 I 相試験 (ONO-7057-05 試験) の成績に基づき設定した。

＜デキサメタゾン併用＞

週 2 回投与の場合、海外第 I b/II 相試験 (PX-171-007 試験)、国際共同第 III 相試験 (2011-003/ONO-7057-03 試験) 及び国内第 I 相試験 (ONO-7057-02 試験) の成績に基づき設定した。

週 1 回投与の場合、国際共同第 III 相試験 (20140355/ONO-7057-06 試験)、国内第 I 相試験 (ONO-7057-02 試験) 及び海外第 I /II 相試験 (20130403 試験) の成績に基づき設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

<用法及び用量共通>

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 7.3 体表面積が2.2m²を超える患者では、体表面積2.2m²として投与量を算出すること。
- 7.4 クレアチンクリアランス（Ccr）が15mL/分未満となった場合には、本剤を休薬すること。Ccrが15mL/分以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として20mg/m²を超えないこととし、また透析後に投与すること。
- 7.5 本剤の投与については、以下に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。
- 血液毒性（Grade4^注）の血小板減少、リンパ球減少、貧血又はGrade3^注以上の好中球減少）又はGrade3^注以上の非血液毒性（脱毛症又はGrade3^注の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）に該当する副作用が発現した場合には、回復するまで本剤を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本剤による有益性と危険性を慎重に検討した上で下表を目安として減量等を考慮する。なお、再び副作用が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、下表を目安として本剤を減量又は投与中止すること。

注) NCI-CTCAE v4.0

・レナリドミド及びデキサメタゾン併用

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
27mg/m ²	20mg/m ²
20mg/m ²	15mg/m ²
15mg/m ²	投与中止

・デキサメタゾン併用（週2回投与の場合）

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
56mg/m ²	45mg/m ²
45mg/m ²	36mg/m ²
36mg/m ²	27mg/m ²
27mg/m ²	投与中止

・デキサメタゾン併用（週1回投与の場合）

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
70mg/m ²	56mg/m ²
56mg/m ²	45mg/m ²
45mg/m ²	36mg/m ²
36mg/m ²	投与中止

<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>

- 7.6 本剤を18サイクル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。

(解説)

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- 7.2 抗悪性腫瘍剤と併用する場合、他の抗悪性腫瘍剤による副作用情報に注意する必要があることから、注意喚起のため設定した。
- 7.3 体表面積が大きい患者では、体表面積と薬物クリアランスが非線形であることから、過量投与を防ぐために安全性が確認されている範囲として設定した。

- 7.4 臨床試験における減量基準に基づき、クレアチニンクリアランスの低下が認められた際の減量等、具体的な処置の目安を設定した。
- 7.5 臨床試験における減量基準に基づき、血液毒性（Grade4 の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade3 以上の好中球減少）又は Grade3 以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade3 の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）が発現した際の減量等、具体的な処置の目安を設定した。また、休薬した後に投与を再開する場合は、慎重に投与を再開する必要があるため設定した。
- 7.6 レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合、本剤を 18 サイクル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ため、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

初回承認時、2016年7月〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

Phase	有効性	安全性	薬物動態	試験番号	対象	概要
国内 第 I/II 相試験	◎	◎	◎	ONO-7057-01	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (50*例)	非盲検非対照用量漸増試験
国内 第 I 相試験 (KRd)	◎	◎	◎	ONO-7057-05	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (26*例)	非盲検非対照試験
海外 第 I 相試験		○	○	PX-171-001	外国人の血液がん患者 (米29/10*例)	非盲検非対照用量漸増試験
海外 第 I 相試験		◎	◎	PX-171-002 part 1	外国人の血液がん患者 (北米37/21*例)	非盲検非対照用量漸増試験
海外 第 I 相試験		◎	◎	PX-171-002 part 2	外国人の血液がん患者 (米11/7*例)	非盲検非対照試験
海外 第 II 相試験	○	○	○	PX-171-003 part 1 (A0)	外国人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 (北米46*例)	非盲検非対照試験
海外 第 II 相試験	◎	◎	◎	PX-171-003 part 2 (A1)	外国人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 (北米266*例)	非盲検非対照試験
海外 第 II 相試験	○	○	○	PX-171-004 part 1	外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (北米35*例)	非盲検非対照試験
海外 第 II 相試験	○	○	○	PX-171-004 part 2	外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (北米129*例)	非盲検非対照試験
海外 第 II 相試験	○	○	○	PX-171-005	外国人の腎機能障害の程度が異なる再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 (米50*例)	非盲検非対照試験
海外 第 I b 相試験 (KRd)	◎	◎	◎	PX-171-006	外国人の再発の多発性骨髄腫患者 (北米84*例)	非盲検非対照用量漸増試験
海外 第 I b/II 相試験	○	○	○	PX-171-007	第 I b/II 相パート：外国人の再発の固形がん患者 (米79/0*例) 第 I b 相パート：外国人の再発の固形がん患者、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者、リンパ腫患者 (米105/55*例)	非盲検非対照用量漸増試験
海外 第 I b 相試験		○	○	PX-171-008	外国人の固形がん患者 (米18/0*例)	非盲検非対照試験
海外 第 III 相試験 (KRd)	◎	◎	◎	PX-171-009	外国人の再発の多発性骨髄腫患者 (欧州、北米、イスラエル792*例)	非盲検無作為化実薬対照比較試験
海外 第 II 相試験	○	○		PX-171-010	外国人の過去にカイプロリス®の臨床試験を終了した固形がん患者、多発性骨髄腫患者 (米100/91*例)	非盲検非対照継続投与試験
海外 第 III 相試験	◎	◎		PX-171-011	外国人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 (欧州、イスラエル、オーストラリア他315*例)	非盲検無作為化実薬対照比較試験
海外 第 II 相試験	○	○		2011-002 : C-MAP	外国人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 (米338*例)	非盲検非対照試験

◎：評価資料 ○：参考資料

*多発性骨髄腫患者数

用法及び用量追加時、2017年5月〈デキサメタゾン併用（週2回投与）〉

Phase	有効性	安全性	薬物動態	試験番号	対象	概要
国内 第I相試験	◎	◎	◎	ONO-7057-02	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（20/45及び20/56mg/m ² コホート：7*例）	非盲検非対照用量漸増試験
海外 第I b/II相試験	◎	◎	◎	PX-171-007	第I b/II相パート：外国人の再発の固形がん患者、急速投与（米79/0*例） 第I b相パート：外国人の再発の固形がん患者、持続投与（米40/0*例） 第I b相パート：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（米33/33*例） 第I b相パート：難治性のリンパ腫患者（米10/0*例） 第I b相パート：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者、デキサメタゾン併用（米22/22*例）	非盲検非対照用量漸増試験
国際共同 第III相試験 (Kd)	◎	◎	◎	2011-003 ONO-7057-03	日本人又は外国人の再発の多発性骨髄腫患者（アジア太平洋地域、欧州、北米、ブラジル他929*例）	非盲検無作為化実薬対照比較試験
海外 第I相試験	○	○	○	CFZ001	外国人の腎機能正常又は血液透析を要するESRDの再発及び難治性の多発性骨髄腫患者（米、カナダ、オーストラリア26*例）	非盲検非対照試験
海外 第I相試験	○	○	○	CFZ002	外国人の肝機能正常又は肝機能障害を有する固形がん又は造血器悪性腫瘍患者（米、フランス、オランダ、イギリス46/0*例）	非盲検非対照試験

◎：評価資料 ○：参考資料
*多発性骨髄腫患者数

用法及び用量追加時、2019年11月〈デキサメタゾン併用（週1回投与）〉

Phase	有効性	安全性	薬物動態	試験番号	対象	概要
国内 第I相試験	◎	◎	◎	ONO-7057-02	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（20/70mg/m ² コホート：6*例）	非盲検非対照用量漸増試験
海外 第I/II相試験	◎	◎	◎	20130403	外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 [米116*例（第I相パート：27*例、第II相パート：89*例）]	非盲検用量漸増非対照試験
国際共同 第III相試験 (Kd)	◎	◎	◎	20140355 ONO-7057-06	日本人又は外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（欧州、北米、日本478*例）	非盲検無作為化実薬対照比較試験

◎：評価資料
*多発性骨髄腫患者数

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I / II 相試験 (ONO-7057-01 試験)⁷⁾

本試験は日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（第 I 相試験パート：17 例）を対象に、第 I 相試験パートでは本剤を 20/27mg/m² までの投与量で投与したときの安全性及び忍容性を確認し、第 II 相試験パートの用量を決定することを目的とした。28 日間を 1 サイクルとして、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤の各投与量（15mg/m²：4 例、20mg/m²：6 例、20/27mg/m²：7 例）を点滴静注した（20/27mg/m² 投与は、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² を投与し、それ以降は 27mg/m² を投与）。

忍容性評価の結果、15mg/m² コホートでは DLT 評価対象集団 3 例に DLT は認められなかった。20mg/m² コホートでは DLT 評価対象集団 6 例中 1 例に DLT（Grade4 の血栓性微小血管症、心筋症、肝障害、感覚運動障害）が認められ、いずれも重篤な有害事象と判断された。20/27mg/m² コホートでは DLT 評価対象集団 6 例に DLT は認められなかった。以上より、第 II 相試験パートの用量は 20/27mg/m² に決定した。

Watanabe T. et al. : Br. J. Haematol., 172 : 745, 2016.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 27mg/m²（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 56mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 70mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 国内第 I 相試験 (ONO-7057-05 試験)^{8, 9)}

本試験は日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 26 例を対象に、KRd の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした。28 日間を 1 サイクルとして、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤を 20/27mg/m² の投与量で 1 日 1 回、10 分かけて点滴静注、1~21 日目にレナリドミドを 25mg の投与量で 1 日 1 回経口投与、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40mg の投与量で 1 日 1 回経口又は静脈内投与した (20/27mg/m² の投与、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² を投与し、それ以降は 27mg/m² を投与)。DLT は、1 例に Grade4 の肺炎、Grade3 の気道感染が認められた。

小野薬品工業：国内第 I 相 (ONO-7057-05) 試験成績 (社内資料)
Suzuki K. et al. : Cancer Sci., 108 : 461, 2017.

3) 海外第 I 相試験 (PX-171-002 試験 part 1)^{10, 11)}

本試験は外国人の血液がん患者 (3~8 例/コホート) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価し、DLT 及び MTD を決定すること、並びに薬物動態を検討することを目的とした。28 日間を 1 サイクルとして本剤の各投与量 (1.2~27mg/m²: フィボナッチ法に基づき漸増) を最初の 3 週間は週に連続 2 日間、点滴静注し、1 週間休薬した。1.2~27mg/m² の各用量コホート 3 例以上に投与したが、MTD に到達しなかったため、27mg/m² コホートに 3 例追加し、20mg/m² コホートにも 5 例を追加した。DLT は、1.2mg/m² コホートで 1 例に Grade3 の疲労、Grade3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、20mg/m² コホートで 1 例に Grade3 の腎不全、27mg/m² コホートで 1 例に Grade3 の低酸素症が認められた。

小野薬品工業：海外第 I 相 (PX-171-002 part 1) 試験成績 (社内資料)
Melissa A. et al.: Clin Cancer Res., 18 : 4830, 2012.

- (注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「**レナリドミド及びデキサメタゾン併用**>通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 27mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。**デキサメタゾン併用**>週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 56mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 70mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
- 多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

4) 海外第 I 相試験 (PX-171-002 試験 part 2) ^{11, 12)}

本試験は外国人の血液がん患者 (11 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価し、DLT 及び MTD を決定すること、並びに薬物動態を検討することを目的とした。本剤単剤コホート (7 例) 並びに本剤及びデキサメタゾン併用コホート (4 例) を設け、28 日間を 1 サイクルとして最初の 3 週間は週に連続 2 日間、本剤 20mg/m² (1 サイクル目) 及び 27mg/m² (2 サイクル目以降) を点滴静注し、1 週間休薬した*。これに加え、本剤単剤コホートには 1 サイクル目及び必要と判断された場合にデキサメタゾン 4mg を前投与し、本剤及びデキサメタゾン併用コホートには、全サイクルでデキサメタゾン 20mg (累積投与量 120mg/サイクル) を前投与した。DLT は、本剤及びデキサメタゾン併用コホートで 1 例に Grade3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加が認められた。

*プロトコール改訂前は、本剤 20mg/m² の投与は 1 サイクル目の 1 週目のみとし、2 週目からは本剤 27mg/m² を投与した。

小野薬品工業：海外第 I 相 (PX-171-002 part 2) 試験成績 (社内資料)
Melissa A. et al.: Clin Cancer Res., 18 : 4830, 2012.

5) 海外第 I b 相試験 (PX-171-006 試験) ^{13, 14)}

本試験は外国人の再発の多発性骨髄腫患者 (84 例) を対象に、用量漸増パート (40 例) 及び用量拡大パート (44 例) を設け、用量漸増パートは、用量拡大パートの用量の決定を目的とした。28 日間を 1 サイクルとし、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤の各投与量 (15、20 又は 20/27mg/m²) を、1~21 日目にレナリドミドの各投与量 (10、15、20 又は 25mg) を、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40mg を投与した (本剤 20/27mg/m² 投与は、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² を投与し、それ以降は 27mg/m² を投与)。13 サイクル目以降は 8、9 日目の投与を省略可能とした。

DLT は本剤 20/27mg/m² コホートで 1 例 (Grade4 の好中球減少症) に認められ、MTD には達しなかった。用量拡大パートの用量は、本剤 20/27mg/m²、レナリドミド 25mg 及びデキサメタゾン 40mg に決定した。

小野薬品工業：海外第 I 相 (PX-171-006) 試験成績 (社内資料)
Ruben N. et al.: Clin Cancer Res., 19 : 2248, 2013.

(注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用> 通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 27mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用> 週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 56mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 70mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

6) 国内第 I 相試験 (ONO-7057-02 試験) ^{15~17)}

本試験は日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (20/45mg/m² コホート : 3 例、20/56mg/m² コホート : 4 例、20/70mg/m² コホート : 6 例) を対象に、本剤を 30 分かけて投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした。28 日間を 1 サイクルとして、20/45 及び 20/56mg/m² コホートでは 1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤を 20/45 又は 20/56mg/m² の投与量で、20/70mg/m² コホートでは 1、8、15 日目に本剤を 20/70mg/m² の投与量で、1 日 1 回、30 分かけて点滴静注した (20/45 又は 20/56mg/m² の投与 1 サイクル目の 1 及び 2 日目、及び 20/70mg/m² の投与 1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m² を投与し、それ以降は 45、56、又は 70mg/m² を投与)。20/70mg/m² コホートでは、28 日間を 1 サイクルとし、9 サイクル目までは 1、8、15、及び 22 日目に、10 サイクル以降は 1、8、15 日目にデキサメタゾン 40mg を経口又は静脈内投与した。20/45mg/m² コホート (DLT 評価対象集団 3 例)、20/56mg/m² コホート (DLT 評価対象集団 3 例)、及び 20/70mg/m² コホート (DLT 評価対象集団 6 例) で DLT は認められなかった。

小野薬品工業 : 国内第 I 相 (ONO-7057-02) 試験成績 (社内資料)

Iida S. et al. : Int J Hematol., 104 : 596, 2016.

Maruyama D. et al. : Cancer Sci., 109 : 3245, 2018.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 27mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週 2 回投与の場合 : 通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 56mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合 : 通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 70mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

7) 海外第 I b/II 相試験 (PX-171-007 試験)^{18, 19)}

本試験は外国人の再発の固形がん患者、多発性骨髄腫患者、リンパ腫患者を対象に、本剤単剤投与の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした。

再発の固形がんを対象としたコホートでは、28 日間を 1 サイクルとし、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤の各投与量 (20、20/27 及び 20/36mg/m²) を 2~10 分で静脈内投与 (急速投与) 又は、本剤の各投与量 (36、45、20/45、20/56 及び 20/70mg/m²) を 30 分で静脈内投与 (持続投与) した。リンパ腫を対象としたコホートでは、28 日間を 1 サイクルとし、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤の各投与量 (20/56 及び 20/70mg/m²) を持続投与した。

多発性骨髄腫患者を対象としたコホートでは、28 日間を 1 サイクルとし、1、2、8、9、15 及び 16 日目に単剤投与 (33 例) で本剤の各投与量 (20/36、20/45、20/56 及び 20/70mg/m²) を投与した。デキサメタゾン併用下での持続投与では、デキサメタゾンを 40mg/週 (1、2、8、9、15 及び 16 日目に 20mg、22 日目 [本剤休業週] に 40mg) 投与した。デキサメタゾンは本剤投与前に投与した。

多発性骨髄腫患者のうち 20/36mg/m² 投与群及び 20/45mg/m² 投与群では DLT は発現しなかった。また、20/56mg/m² 投与群に最初に登録された 3 例では DLT が認められなかった。20/70mg/m² 投与群 2 例中 2 例に DLT が発現した。このため、20/56mg/m² 投与群の DLT 評価例数を 6 例に拡大した。そのうちの 1 例に Grade3 の低酸素症が発現したため、MTD は 20/56mg/m² と判断し、20/56mg/m² 投与群の登録を 24 例に拡大した。

小野薬品工業：海外第 I b/II 相 (PX-171-007) 試験成績 (社内資料)
Papadopoulos KP. et al.: J Clin Oncol., 33 : 732, 2015.

(注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「**レナリドミド及びデキサメタゾン併用**」通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休業する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休業する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 27mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜デキサメタゾン併用＞週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休業する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 56mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休業する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 70mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

(3) 用量反応探索試験

試験名	国内第 I 相試験 (ONO-7057-05 試験) ^{8, 9)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対 象	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 (同意取得時) ・ Performance Status (ECOG) が 0~2 の患者 ・ これまでの経過中に症候性多発性骨髄腫と診断され、以下の基準のいずれか又は両方を満たす測定可能病変を有する患者 (初回治験薬投与前 14 日以内に評価する): <ul style="list-style-type: none"> ①血清 M 蛋白 0.5g/dL 以上 ②尿中 M 蛋白 200mg/24 時間以上 ・ 多発性骨髄腫に対する前治療歴が 1 回以上の患者で直近の治療において再発又は進行*が認められている患者 <ul style="list-style-type: none"> *IMWG-URC (国際骨髄腫作業部会統一効果判定基準) に従う ・ 十分な心血管機能を保持しており、過去 6 ヶ月以内に症候性虚血、コントロール不能の伝導異常又は心筋梗塞の既往がない患者 ・ 十分な肝機能を保持しており、臨床検査値が下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①AST (GOT) 及び ALT (GPT) 値が施設正常値上限の 3.0 倍未満 ②血中ビリルビン値が施設正常値上限の 2.0 倍未満 ・ 臨床検査値が下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①白血球数が 2,000/mm³ 以上 ②好中球数が 1,000/mm³ 以上 ③血小板数が 50,000/mm³ 以上 ④ヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上 ただし、白血球数及び好中球数は検査前 7 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤)、顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF 製剤) を使用していない検査値、血小板数及びヘモグロビン値については検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値とする。 ・ Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス推定値が 50mL/分以上の患者、等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワルデンストレーム・マクログロブリン血症又は IgM 型骨髄腫を有する患者 ・ POEMS 症候群 (多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白、及び皮膚症状) を有する患者 ・ 形質細胞白血病 (循環血中の形質細胞が標準分類法で $2.0 \times 10^9/L$ を超える) を有する患者 ・ 骨髄異形成症候群を有する患者 ・ 被験者登録時及び初回治験薬投与前開始日のいずれかにおいて顕著な神経障害 (Grade3~4の神経障害又は疼痛を伴う Grade2 以上の神経障害) を有する患者 ・ 同種幹細胞移植を受けたことのある患者 ・ 重篤なアレルギー既往のある患者 ・ 間質性肺疾患の既往歴のある患者、臨床所見において間質性肺疾患又は肺線維症を有する患者、又は初回治験薬投与前 14 日以内の胸部 CT 検査において両側に間質の異常陰影を認める患者 ・ うっ血性心不全 (NYHA クラス III 又は IV)、症候性心筋虚血、又は通常の治療でコントロールできない伝導異常を有する患者 (臨床的に治療を要しない場合は、伝導異常があっても組入れ可能とする) ・ HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査、ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 抗体検査、HBs 抗原検査、又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は B 型肝炎ウイルスコア抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 ・ 重篤なアミロイドーシス (心アミロイドーシス、腸管アミロイドーシスなど) が判明しているか、又はその疑いがある患者 ・ 初回治験薬投与前 3 年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍を発症した患者。ただし、以下の患者は組入れ可能とする。①皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんの患者で、適切な治療を受けた患者②子宮頸部上皮内がんの患者③前立腺がん患者で、前立腺特異抗原値が 3 年間安定している患者 ・ 活動性の重複がんを合併している患者、等
試験方法	<p>1~12 サイクル目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤 20/27mg/m² を約 10 分かけて点滴静注する。1 サイクル目の 1 及び 2 日目には 20mg/m² を投与し、1 サイクル目の 8、9、15、16 日目及び 2 サイクル目以降は 27mg/m² を投与する。

試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1～21 日目にレナリドミド 25mg を経口投与する。1 サイクル目の 1 及び 16 日目（本剤の薬物動態用採血の実施日）は、本剤投与の 1 時間前にレナリドミドを投与する。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40mg を経口又は静脈内投与する。デキサメタゾンの投与日が本剤の投与日と同日の場合、本剤投与の 4 時間前～30 分前に投与する。 <p>13～18 サイクル目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1、2、15 及び 16 日目に本剤 27mg/m² を約 10 分かけて点滴静注する。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1～21 日目にレナリドミド 25mg を経口投与する。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40mg を経口又は静脈内投与する。デキサメタゾンの投与日が本剤の投与日と同日の場合、本剤投与の 4 時間前～30 分前に投与する。 												
目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンを投与したときの安全性及び忍容性を確認し、有効性を検討する。												
評価項目	<p>安全性：</p> <p>有害事象、副作用、一般臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図、継続投与期への移行率及び忍容性評価基準に該当した有害事象</p> <p>有効性：</p> <p>全奏効率、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、奏効期間、最良抗腫瘍効果、臨床的有用率及び病勢コントロール率</p> <p>薬物動態：</p> <p>血漿中濃度及び薬物動態パラメータ [最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、消失半減期 (T_{1/2})、全身クリアランス (CL) 及び定常状態分布容積 (V_{ss})]</p>												
結果	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全奏効率 奏効が 23 例に認められ、全奏効率は 88.5%であった。設定した閾値奏効率 66.7%に対して、90%信頼区間の下限が上回った。 <p style="text-align: center;">全奏効率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>対象者数</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>全奏効者数 (%)</td> <td>23 (88.5)</td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間^{a)}</td> <td>[72.8, 96.8]</td> </tr> </table> <p>a) Clopper-Pearson 法による。</p> <p>全奏効率は IMWG-URC (国際骨髄腫作業部会統一効果判定基準) に従って sCR、CR、VGPR 及び PR と判定された割合とし、閾値奏効率は 66.7%と設定した。 ・ 臨床的有用率 臨床的有用率は 92.3%であった。 <p style="text-align: center;">臨床的有用率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>対象者数</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>臨床的有用者数 (%)</td> <td>24 (92.3)</td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間^{a)}</td> <td>[77.7, 98.6]</td> </tr> </table> <p>a) Clopper-Pearson 法による。</p> <p>臨床的有用率は IMWG-URC (国際骨髄腫作業部会統一効果判定基準) に従って sCR、CR、VGPR、PR 及び EBMT (欧州血液骨髄移植研究グループ) 基準に従って MR と判定された割合とした。 ・ その他 全生存期間、無増悪生存期間及び奏効期間の中央値は未達であった。 <p>【安全性】</p> <p>有害事象及び副作用は本剤を投与された 26 例すべてに認められた。主な副作用 (20% 以上) は血小板数減少 12 例 (46.2%)、リンパ球数減少 11 例 (42.3%)、高血糖 10 例 (38.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、発疹各 7 例 (26.9%)、便秘、筋痙縮が各 6 例 (23.1%) であった。重篤な副作用は肺炎、気道感染が各 1 例 (3.8%)、投与中止に至った副作用は譫妄 1 例 (3.8%) であった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。</p> </p></p>	対象者数	26	全奏効者数 (%)	23 (88.5)	90%信頼区間 ^{a)}	[72.8, 96.8]	対象者数	26	臨床的有用者数 (%)	24 (92.3)	90%信頼区間 ^{a)}	[77.7, 98.6]
対象者数	26												
全奏効者数 (%)	23 (88.5)												
90%信頼区間 ^{a)}	[72.8, 96.8]												
対象者数	26												
臨床的有用者数 (%)	24 (92.3)												
90%信頼区間 ^{a)}	[77.7, 98.6]												

小野薬品工業：国内第 I 相 (ONO-7057-05) 試験成績 (社内資料)
Suzuki K. et al. : Cancer Sci., 108 : 461, 2017.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は27mg/m² (体表面積)とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は56mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は70mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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する」である。

試験名	国内第 I 相試験 (ONO-7057-02 試験) ^{15~17)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験
対 象	日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 (同意取得時) ・ Performance Status (ECOG) が 0~2 の患者 ・ これまでの経過中に症候性多発性骨髄腫と診断され、以下の基準のいずれか又は両方を満たす測定可能病変を有する患者 (初回治験薬投与前 14 日以内に評価する) : <ul style="list-style-type: none"> ①血清 M 蛋白 0.5g/dL 以上 ②尿中 M 蛋白 200mg/24 時間以上 ・ 多発性骨髄腫に対して少なくとも 1 回は前治療に奏効した患者 (M 蛋白量又は総蛋白量の 25%以上の減少) ・ 多発性骨髄腫に対する前治療歴が 2 回以上の患者 ・ ボルテゾミブによる前治療を受けた患者 (ボルテゾミブによる治療が臨床的に不適と判断された場合は、ボルテゾミブによる前治療を受けていなくても組入れ可能とする) ・ 免疫調節薬 (レナリドミド、サリドマイド又はその両方) による前治療を受けた患者 (免疫調節薬による治療が臨床的に不適と判断された場合は、免疫調節薬による前治療を受けていなくても組入れ可能とする) ・ 十分な心血管機能を保持しており、過去 6 ヶ月以内に症候性虚血、コントロール不能の伝導異常、又は心筋梗塞の既往がない患者 ・ 十分な肝機能を保持しており、臨床検査値が下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①AST (GOT) 及び ALT (GPT) 値が施設正常値上限の 3.0 倍未満 ②血中ビリルビン値が施設正常値上限の 2.0 倍未満 ・ 臨床検査値が下記の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ①白血球数が 2,000/mm³ 以上 ②好中球数が 1,000/mm³ 以上 ③血小板数が 50,000/mm³ 以上 ④ヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上 ただし、白血球数及び好中球数は検査前 7 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤)、顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF 製剤) を使用していない検査値、血小板数及びヘモグロビン値については検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値とする。 ・ 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以下の患者、等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワルデンストレーム・マクログロブリン血症又は IgM 型骨髄腫を有する患者 ・ POEMS 症候群 (多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚症状) を有する患者 ・ 形質細胞白血病 (循環血中の形質細胞が標準分類法で 2.0×10⁹/L を超える) を有する患者 ・ 骨髄異形成症候群を有する患者 ・ 被験者登録時及び初回治験薬投与開始日のいずれかにおいて顕著な神経障害 (Grade 3~4 の神経障害又は疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害) を有する患者 ・ 同種幹細胞移植を受けたことのある患者 ・ 重篤なアレルギー既往のある患者

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患の既往歴のある患者、臨床所見において間質性肺疾患又は肺線維症を有する患者、又は初回治験薬投与前 14 日以内の胸部 CT 検査において両側に間質の異常陰影を認める患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ うっ血性心不全 (NYHA クラスⅢ又はⅣ)、症候性心筋虚血又は通常の治療でコントロールできない伝導異常を有する患者 (臨床的に治療を要しない場合は、伝導異常があっても組入れ可能とする) ・ 血清 HIV 陽性が認められた患者 ・ A 型、B 型若しくは C 型活動性肝炎の患者又は HBs 抗原陽性若しくは HCV 抗体陽性の患者。ただし、HBc 又は HBs 抗体陽性の患者については、可能な限り HBV-DNA 定量検査で陰性であることを確認すること。 ・ 重篤なアミロイドーシス (心アミロイドーシス又は腸管アミロイドーシスなど) が判明している又はその疑いがある患者 ・ 初回治験薬投与前 3 年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍を発症した患者。ただし、以下の患者は組入れ可能とする。①皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんの患者で、適切な治療を受けた患者、②子宮頸部上皮内がんの患者、及び③前立腺がん患者で、前立腺特異抗原 (PSA) 値が 3 年間安定している患者 ・ 活動性の重複がんを合併している患者、等
試験方法	<p><20/45 及び 20/56mg/m² コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の用量は、20/45 及び 20/56mg/m² とする。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤 20/45 又は 20/56mg/m² を 30 分かけて点滴静注する。1 サイクル目の 1 及び 2 日目には 20mg/m² を投与し、1 サイクル目の 8、9、15、16 日目及び 2 サイクル目以降は 45 又は 56mg/m² を投与する。 <p><20/70mg/m² コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の用量は、20/70mg/m² とする。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、1、8、15 日目に本剤 20/70mg/m² を 30 分かけて点滴静注する。1 サイクル目の 1 日目には 20mg/m² を投与し、1 サイクル目の 8、15 日目及び 2 サイクル目以降は 70mg/m² を投与する。 ・ 28 日間を 1 サイクルとし、9 サイクルまでは 1、8、15 及び 22 日目に、10 サイクル以降は 1、8 及び 15 日目にデキサメタゾン 40mg を経口又は静脈内投与する。デキサメタゾンの投与日が本剤の投与日と同日の場合、本剤投与の 4 時間前～30 分前に投与する。
目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性及び忍容性を確認する。また、本剤の薬物動態、有効性及び薬力学的パラメータを検討する。
評価項目	<p>安全性： 有害事象、副作用、一般臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図</p> <p>有効性： 全奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR)、臨床的有用率 (CBR)、病勢コントロール率 (DCR)、無増悪期間 (TTP)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、最良抗腫瘍効果</p> <p>薬物動態： 血漿中濃度、薬物動態パラメータ [最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、消失半減期 (T_{1/2})、全身クリアランス (CL)、定常状態分布容積 (V_{ss})]</p> <p>薬力学： プロテアソーム阻害活性 (末梢血単核球細胞 [PBMC]、全血)</p>
結果	<p>[有効性*]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全奏効率 <20/56mg/m² コホート> 全被験者 4 例中、奏効が 2 例に認められ、全奏効率は 50.0%であった。 <20/70mg/m² コホート> 全被験者 6 例中、奏効が 5 例に認められ、全奏効率は 83.3%であった。 ・ 奏効期間 <20/56mg/m² コホート> 奏効期間の範囲は 163+～231+日であった (「+」は打ち切りを示す)。 <20/70mg/m² コホート> 奏効期間の範囲は 35+日～560+日であった (「+」は打ち切りを示す)。

結 果	<p>・ 無増悪生存期間 <20/56mg/m² コホート> 無増悪生存期間の範囲は 29～259+日であった（「+」は打切りを示す）。 <20/70mg/m² コホート> 無増悪生存期間の範囲は 1+日～603+日であった（「+」は打切りを示す）。</p> <p>・ 全生存期間 <20/56mg/m² コホート> 全生存期間の範囲は 116～471+日であった（「+」は打切りを示す）。 <20/70mg/m² コホート> 全生存期間の範囲は 463 日～604+日であった（「+」は打切りを示す）。</p> <p style="text-align: center;">* : 20/56mg/m² コホート ; 2015 年 2 月 9 日データカットオフ 20/70mg/m² コホート ; 2016 年 11 月 30 日データカットオフ</p> <p>【安全性】 <20/45 及び 20/56mg/m² コホート> 有害事象及び副作用は本剤を投与された 7 例すべてに認められた。主な副作用（50%以上）は 20/45 mg/m² コホートでは血中クレアチニン増加、リンパ球数減少、血小板数減少が各 2 例（66.7%）で、20/56 mg/m² コホートでは発熱 3 例（75.0%）、貧血、悪心、嘔吐、血中クレアチニン増加、C-反応性蛋白増加、リンパ球数減少、低リン酸血症が各 2 例（50.0%）であった。重篤な副作用は 20/56mg/m² コホートで敗血症、結腸癌が各 1 例（14.3%）であった。投与中止に至った副作用は 20/56mg/m² コホートで敗血症、結腸癌が各 1 例（14.3%）であった。死亡に至った副作用は敗血症 1 例であった。 <20/70mg/m² コホート> 有害事象及び副作用は本剤を投与された 6 例すべてに認められた。主な副作用（50%以上）は、発熱 4 例（66.7%）、肺炎、体重増加、低リン酸血症、上気道の炎症が各 3 例（50.0%）であった。重篤な副作用は 5 例（83.3%）に認められ、肺炎 2 例（33.3%）、血栓性微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病、気管支炎が各 1 例（16.7%）であった。本試験において死亡に至った副作用は認められなかった。</p>
-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

小野薬品工業：国内第 I 相（ONO-7057-02）試験成績（社内資料）
Iida S. et al. : Int J Hematol., 104 : 596, 2016.
Maruyama D. et al. : Cancer Sci., 109 : 3245, 2018.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>」通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 27mg/m²（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用> 週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 56mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 70mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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する」である。

試験名	海外第 I / II 相試験 (20130403 試験) 20、21)
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、非対照試験
対 象	外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 以下のいずれかの測定可能病変を有する患者 (組入れ前 21 日以内の評価) : ①血清 M 蛋白\geq0.5g/dL、②尿中 M 蛋白\geq200mg/24h、③左記の血清及び尿中 M 蛋白の基準を満たさなかった場合、血清遊離 L 鎖 (SFLLC) が 100mg/L を超える (L 鎖を含む) こと、及び κ/λ 比が異常値であること ・ 多発性骨髄腫に対して 1~3 回の前治療歴を有する患者 (導入療法後に幹細胞移植及び地固め/維持療法を行った場合は一連の治療とする) ・ Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者 ・ 適切な肝機能を有する患者。組入れ前 21 日以内のビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 3 倍未満である患者 ・ 左室駆出分画率 (LVEF) が 40%以上の患者。評価には 2 次元経胸壁心エコー (ECHO) が望ましい。ただし、ECHO が実施できない場合にはマルチゲートスキャン (MUGA) も可とした。 ・ 組入れ前 21 日以内の好中球数 (ANC) が 1,000/mm³以上の患者。なお、ANC 値は 1 週間以上成長因子が投与されていない期間の検査値とした。 ・ 組入れ前 21 日以内のヘモグロビン値が 8 g/dL 以上の患者。施設内のガイドラインに従った赤血球生成促進因子の使用及び赤血球輸血は可とした。なお、ヘモグロビン値は検査前 7 日以内に輸血を受けていない期間の検査値とした。 ・ 組入れ前 21 日以内の血小板数が 50,000/mm³以上の患者 (骨髄腫細胞が骨髄中に 50%を超えて含まれる場合は 30,000/mm³以上)。血小板数は検査前 7 日以内に血小板輸血を受けていない期間の検査値とした。 ・ 組入れ前 21 日以内のクレアチニン・クリアランス (Ccr) の算出値又は実測値が 30mL/min 以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ IgM 型多発性骨髄腫を有する患者 ・ POEMS 症候群 (多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚症状) を有する患者 ・ 形質細胞白血病 (循環血中の形質細胞が標準分類法で $2.0 \times 10^9/L$ を超える) を有する患者 ・ ワルデンストレーム・マクログロブリン血症を有する患者 ・ アミロイド症を有する患者 ・ 組入れ前 7 日以内にプレドニゾン換算で 30 mg/日を超える用量でグルココルチコイドの投与を受けた患者 ・ 組入れ前 28 日以内に細胞毒性を有する抗がん剤 (承認薬又は治験薬) による化学療法を受けた患者 ・ 組入れ前 21 日以内にボルテゾミブ、サリドマイド、又はレナリドミドの投与を受けた患者 ・ 組入れ前 7 日以内に局所放射線療法を受けた患者。又は、組入れ前 21 日以内に骨髄への大量照射を含む広範な放射線療法を受けた患者 (過去の放射線療法の範囲が骨髄の 30%未満) ・ 組入れ前 21 日以内に免疫療法を受けた患者 ・ 組入れ前 21 日以内に大手術を受けた患者 ・ うっ血性心不全 (NYHA 分類の III 度及び IV 度)、症候性の虚血、従来の治療法でコントロール不能の伝導異常の患者又は組入れ前 4 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者 ・ 組入れ前 14 日以内に、全身性の抗生物質、抗ウイルス薬 (B 型肝炎ウイルス用の抗ウイルス薬は除く) 又は抗真菌薬の投与を必要とする急性の活動性感染症を発症した患者 ・ 血清学的検査でヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染が判明している患者 ・ B 型又は C 型肝炎ウイルス感染が判明している患者 (B 型肝炎ウイルス用の抗ウイルス薬による治療が奏効している患者は除く) ・ 肝硬変を有する患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 3 年以内に二次性悪性腫瘍を発症した患者。ただし、以下を除く。 ①適切に治療された皮膚基底細胞がん又は皮膚有棘細胞がん、②子宮頸部上皮内がん、③Gleason 分類の Grade 6 未満の前立腺がん、前立腺特異抗原が 12 ヶ月以上検出されていない患者、④外科的に全切除した乳がん、⑤治療済みの甲状腺髄様がん又は甲状腺乳頭がん ・ 骨髄異形成症候群の患者 ・ 組入れ前 14 日以内に重度の神経障害 (Grade 3 又は 4) を発症した患者、等
<p>試験方法</p>	<p><第 I 相パート> 28 日間を 1 サイクルとし、本剤を 1、8 及び 15 日目に、静脈内に 30 分かけて投与した。デキサメタゾン は、最初の 8 サイクルの 1、8、15 及び 22 日目、以降のサイクルでは 1、8 及び 15 日目に、40mg を静脈内又は経口投与した。第 1 サイクルの 1 日目に本剤 20mg/m² をすべての被験者に投与し、その後は 45mg/m² (コホート 1)、56mg/m² (コホート 2)、70mg/m² (コホート 3)、88mg/m² (コホート 4) をそれぞれ投与した。 当該コホートで 3 例中 1 例に DLT が発現した場合、組入れ数を 6 例まで拡大することとした。DLT の発現が 6 例中 1 例であった場合、次のコホートで用量を漸増した。DLT の発現が 6 例中 2 例であった場合、該当する用量を最大投与量とした。以降の用量漸増は行わず、(必要に応じて) 1 段階低用量で最低 6 例まで組入れ数を拡大することとした。MTD の確立後は、安全性を更に検討し、MTD を確認するために、MTD のコホートを最大 15 例まで追加で組入れ可能とした。</p> <p><第 II 相パート> 本試験の第 I 相パートで確立した MTD の用量を投与した (ただし、第 1 サイクルの 1 日目は 20mg/m²)。</p>
<p>目的</p>	<p><第 I 相パート> 1~3 回の前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して、本剤及びデキサメタゾンを週 1 回投与したときの MTD を決定し、安全性、忍容性及び薬物動態パラメータを評価する。</p> <p><第 II 相パート> 1~3 回の前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して、本剤及びデキサメタゾンを第 I 相パートで確立した MTD において週 1 回投与したときの全奏効率、臨床的有用率、無増悪生存期間、無増悪期間、及び奏効期間を評価し、本剤の薬力学パラメータを決定する。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><第 I 相パート>MTD <第 II 相パート>全奏効率</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><第 II 相パート>臨床的有用率、無増悪生存期間、無増悪期間、奏効期間、有害事象の発現率、薬物動態パラメータ</p>
<p>結果</p>	<p><第 I 相パート> 本剤 45mg/m² 投与コホート (3 例)、56mg/m² 投与コホート (3 例) 及び 70mg/m² 投与コホート (6 例) では DLT は認められなかった。本剤 88mg/m² 投与コホートで 6 例中 2 例に DLT が認められた。発現した事象は、Grade3 の呼吸困難 (9~11 日目) 及び Grade3 の嘔吐 (15 日目) が各 1 例であり、呼吸困難はデータ固定時にうつ血性心不全に変更された。その後、1 段階低用量である 70mg/m² にて拡大コホート (9 例) が行われ、1 例に DLT である Grade3 の呼吸困難が認められた。本剤 70mg/m² 投与により 15 例 (70mg/m² 投与コホート 3 が 6 例及び拡大コホートが 9 例) 中 1 例に DLT が認められたことから、本剤及びデキサメタゾン週 1 回投与における本剤の MTD は 70mg/m² と判断された。</p> <p><第 II 相パート> 【有効性】 ・ 全奏効率 安全性解析対象集団における全奏効率は、75.9% (88/116 例) に認められた。20/70mg/m² 投与例における全奏効率は 76.9% (80/104 例) に認められた。</p>

結 果	<p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象集団（116例）において、有害事象は116例（100%）、副作用は108例（93.1%）に認められた。重篤な有害事象は41例（35.3%）に発現した。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は19例（16.4%）であった。死亡に至った有害事象は5例（4.3%）に発現し、心肺停止、敗血症及び急性呼吸窮迫症候群が各1例、疾患進行が2例であった。いずれも第Ⅱ相パートで70mg/m²投与コホートに組み入れられた被験者（5/89例、5.6%）に発現した。</p> <p>20/70mg/m²投与例（104名）において、有害事象は104例（100%）、副作用は96例（92.3%）に認められた。主な有害事象（20%以上）は、疲労56例（53.8%）、悪心43例（41.3%）、上気道感染37例（35.6%）、下痢35例（33.7%）、不眠症34例（32.7%）、頭痛32例（30.8%）、貧血、呼吸困難、発熱、咳嗽が各30例（28.8%）、血小板減少症25例（24.0%）、末梢性浮腫24例（23.1%）、背部痛23例（22.1%）であり、主な副作用（20%以上）は、疲労48例（46.2%）、悪心30例（28.8%）、不眠症28例（26.9%）、血小板減少症23例（22.1%）であった。重篤な有害事象が39例（37.5%）に発現し、5名以上に発現したものは、急性腎障害7例（6.7%）、敗血症6例（5.8%）、慢性閉塞性肺疾患、肺炎が各5例（4.8%）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は16例（15.4%）であった。</p>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

小野薬品工業：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（20130403）試験成績（社内資料）

Berenson JR. et al. : Blood., 127 (26) : 3360-8, 2016.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

試験名	海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験) ^{22, 23)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化試験
対 象	外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ Performance Status (ECOG) が 0~2 の患者 ・ 症候性多発性骨髄腫患者 ・ 以下に定義する測定可能病変を有する患者 (無作為化前 21 日以内の評価) : <ul style="list-style-type: none"> ①血清 M 蛋白 0.5g/dL 以上 ②尿中ベンスジョーンズ蛋白 200mg/24 時間以上 ③血清免疫グロブリン定量値でのみ確実な病変測定が可能な IgA 型骨髄腫患者の場合、血清免疫グロブリン定量値 750mg/dL 以上 ・ プロトコールで規定された前治療歴が 1~3 回である多発性骨髄腫患者 ・ いかなる前治療に対しても、疾患が再発又は進行した記録が残されていること (最も直近の治療に対して難治性であった患者は適格とする)。 ・ 少なくとも 1 つ以上の前治療に対して反応を示した患者 (M 蛋白 [電気泳動が一般的に行われていない国の場合は総蛋白] の 25%以上の減少と定義) ・ 適正な肝機能を有すること。すなわち、無作為化前 21 日以内の臨床検査値が下記の基準を満たす患者 : <ul style="list-style-type: none"> ①ALT (GPT) 値が正常値上限の 3.5 倍以下 ②血清直接ビリルビン値が 2mg/dL (34µmol/L) 以下 ・ 無作為化前 21 日以内の好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上であること。 ・ 無作為化前 21 日以内のヘモグロビンが 8g/dL 以上であること (赤血球輸血を施設のガイドラインに従って受けることは可能とする)。 ・ 無作為化前 21 日以内の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上 (骨髄の 50%超が骨髄腫に侵されている場合は $30 \times 10^9/L$ 以上) であること。 ・ Cockcroft-Gault 式などによる無作為化前 21 日以内のクレアチンクリアランス推定値又は実測値が 50mL/分以上の患者、等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワルデンストレーム・マクログロブリン血症又は IgM 型骨髄腫を有する患者 ・ POEMS 症候群 (多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白、及び皮膚症状) を有する患者 ・ 形質細胞性白血病 (循環血中の形質細胞が標準分類法で $2.0 \times 10^9/L$ を超える) を有する患者 ・ ボルテゾミブによる前治療歴 (単独又は併用) がある場合、治療中に疾患進行がみられた患者 ・ レナリドミド及びデキサメタゾン併用 (Rd) 投与による前治療歴がある場合 : <ul style="list-style-type: none"> ①治療開始後 3 ヶ月以内に疾患進行がみられた患者 ②直近の前治療が Rd 投与であった場合、治療中に疾患進行がみられた患者 ・ レナリドミド又はデキサメタゾンによる前治療を不耐性のため中止した患者 (ボルテゾミブ不耐性の既往のある患者は組入れ可能とする) ・ HIV に感染している患者 ・ B 型又は C 型活動性肝炎の患者 ・ 無作為化前 4 ヶ月間に心筋梗塞を発症した患者、心疾患 (NYHA クラスⅢ又はⅣ) の患者、コントロール不能な狭心症患者、重度の冠動脈疾患の既往のある患者、重度のコントロール不能の心室性不整脈の患者、洞不全症候群の患者、又は心電図で急性虚血が認められる若しくは Grade3 の伝導異常でペースメーカーを装着していない患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 3 年間に骨髄異形成症候群を含む他の悪性腫瘍疾患を発症した患者。ただし、以下の患者は組入れ可能とする。①皮膚の基底細胞がん、皮膚の扁平上皮細胞がん又は甲状腺がんの患者で、適切な治療を受けた患者②子宮頸部上皮がん又は非浸潤性乳がんの患者③Gleason 分類の Grade6 以下の前立腺がん患者で、前立腺特異抗原値が安定している患者④外科的切除術により完治したと考えられる、又は治験期間中の生存に影響する可能性が低いと考えられる悪性腫瘍（局所性膀胱移行上皮がん、又は副腎若しくは膵臓の良性腫瘍）の患者 ・ 無作為化前 14 日以内に重大なニューロパチー（Grade3 若しくは 4 のニューロパチー又は疼痛を伴う Grade2 のニューロパチー）が認められた患者 ・ 移植片対宿主病の患者
<p>試験方法</p>	<p>適格患者を 1:1 の比率で本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（KRd）群とレナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）群に無作為に割付け、28 日間を 1 サイクルとして、以下のとおり投与した。</p> <p>KRd 群：</p> <p>1～12 サイクル目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 サイクル目の 1 及び 2 日目に本剤 20mg/m²を点滴静注し、8、9、15 及び 16 日目は 27mg/m²に増量する。その後、2～12 サイクル目の 1、2、8、9、15 及び 16 日目も 27mg/m²を継続して投与する ・ レナリドミド 25mg を 1～21 日目まで経口投与する ・ デキサメタゾン 40mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与する <p>13～18 サイクル目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 27mg/m²を 1、2、15 及び 16 日目に点滴静注する ・ レナリドミド 25mg を 1～21 日目まで経口投与する ・ デキサメタゾン 40mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与する <p>19 サイクル目以降</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レナリドミド 25mg を 1～21 日目まで経口投与する ・ デキサメタゾン 40mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与する <p>Rd 群：</p> <p>1 サイクル目以降</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レナリドミド 25mg を 1～21 日目まで経口投与する ・ デキサメタゾン 40mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与する <p>無作為割付けの層別因子は、β_2ミクログロブリン (2.5mg/L 未満、2.5mg/L 以上)、ボルテゾミブ治療歴 (なし、あり)、レナリドミド治療歴 (なし、あり) とした。</p> <p>KRd 群、Rd 群ともに、疾患進行又は許容できない事象が発生するまで継続した。</p>
<p>目的</p>	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（KRd）とレナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）を比較検討する。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>無増悪生存期間</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>全生存期間、全奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、病勢コントロール期間、EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Qol scale の推移、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に基づく安全性及び忍容性</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ すべての無作為化された被験者からなる Intent-to-Treat (ITT) 集団を主要有効性解析対象集団とした。薬剤に対する反応及び PD は、各医療機関の治験担当医師による個別評価、及び独立評価委員会（IRC）による盲検下の中央判定の両方で行い、治験依頼者は計算アルゴリズムを用いた評価である Onyx Response Computation Assessment (ORCA) を実施した。すべての抗腫瘍評価は、IMWG-URC に基づき、(MR は EBMT criteria に基づき) 実施した。IRC で評価された結果を有効性の主要な解析に用いた。治験担当医師による個別評価及び ORCA による評価は副次解析に用いた。 <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無増悪生存期間は、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。投与群間の主要な推測比較には無作為化層別因子 (β_2ミクログロブリン [2.5mg/L 未満、2.5mg/L 以上]、ボルテゾミブ治療歴 [なし、あり]、レナリドミド治療歴 [なし、あり]) で層別化した log-rank 検定を用いた。投与群間比較のハザード比は同様の層別因子を用いた Cox 比例ハザードモデルにより推測した。

<p style="text-align: center;">解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> 登録被験者数の再評価のため第1回中間解析を実施した。その結果、必要な PFS イベント数 (526 件) により早く達するため、目標被験者数を 700 名から 780 名に増やすこととした。複数の多発性骨髄腫の専門家からなる独立データモニタリング委員会 (IDMC) は無増悪生存期間中間解析の有効性及び安全性データを確認し、全体的なリスクベネフィットを評価した。無増悪生存期間中間解析は、目標とする PFS イベント 526 件の 80% (約 420 件) のイベントが確認された時点 (検出力 90% で目標ハザード比 0.75 を検出可能) で実施することとしていた。群逐次法では、第一種の過誤が最大 0.025 (片側) となるように、Lan-DeMets の α 消費関数を用いて構築した O'Brien-Fleming 法による有効性の stopping boundary を用いた。 主要解析の頑健性は追加の感度解析、及びあらかじめ規定した人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性によるサブグループ解析によって評価した。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 全生存率の最終解析は、約 510 名の死亡が確認された時点で実施する予定である。 全奏効率及び病勢コントロール率と 95% 信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて投与群ごとに算出した。投与群間の推測比較は、上記と同様の無作為化層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel のカイ二乗検定により行った。共通オッズ比及び 95% 信頼区間は Mantel-Haenszel 法により算出した。奏効期間及び病勢コントロール期間は Kaplan-Meier 法により解析した。奏効期間及び病勢コントロール期間に関しては、投与群間の推測比較は実施しなかった。 EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale のスコアは、制限付き最尤法に基づく混合モデル反復測定 (MMRM) 法を用いて投与群間で比較した。モデルでは、第 3、6、12、及び 18 サイクルの各 1 日目の Global Health Status/QoL スコアを従属変数とし、投与群、来院日、投与群と来院日の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と来院日の交互作用、及び無作為化層別因子を独立変数とした。投与の固定効果を検証するために Type III F 検定で算出した p 値を用いて、本評価項目の有意性を評価した。 <p>全体的な試験あたりの第一種の過誤が有意水準片側 0.025 (又は両側 0.05) になるよう調整するため、治験実施計画書で規定した階層的検定手順を用いて有効性の主要評価項目である無増悪生存期間及び上記の副次評価項目を解析した。無増悪生存期間の解析は有意水準片側 0.025 で行われた。中間解析又は最終解析の無増悪生存期間の解析で帰無仮説が棄却された場合は、有効性の副次評価項目を有意水準片側 0.025 で、全生存期間、全奏効率、病勢コントロール率、QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale の順番で順次解析した。無増悪生存期間解析時の全生存期間の解析は全生存期間をエンドポイントとする中間解析であることから、全生存期間の有意水準は O'Brien-Fleming の群逐次法により調整した。</p>																																									
<p style="text-align: center;">結 果</p>	<p>【患者背景】</p> <table border="1" data-bbox="539 1393 1447 1796"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>KRd 群 (396 例)</th> <th>Rd 群 (396 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男性</td> <td>215 (54.3%)</td> <td>232 (58.6%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>181 (45.7%)</td> <td>164 (41.4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢、歳</td> <td>中央値</td> <td>64.0</td> <td>65.0</td> </tr> <tr> <td>最小値～最大値</td> <td>38.0～87.0</td> <td>31.0～91.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PS (ECOG) ^{a)}</td> <td>0</td> <td>165 (41.7%)</td> <td>175 (44.2%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>191 (48.2%)</td> <td>186 (47.0%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>40 (10.1%)</td> <td>35 (8.8%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">病期分類 (ISS) ^{b)}</td> <td>1</td> <td>167 (42.2%)</td> <td>154 (38.9%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>148 (37.4%)</td> <td>153 (38.6%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>73 (18.4%)</td> <td>82 (20.7%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>8 (2.0%)</td> <td>7 (1.8%)</td> </tr> </tbody> </table>			KRd 群 (396 例)	Rd 群 (396 例)	性別	男性	215 (54.3%)	232 (58.6%)	女性	181 (45.7%)	164 (41.4%)	年齢、歳	中央値	64.0	65.0	最小値～最大値	38.0～87.0	31.0～91.0	PS (ECOG) ^{a)}	0	165 (41.7%)	175 (44.2%)	1	191 (48.2%)	186 (47.0%)	2	40 (10.1%)	35 (8.8%)	病期分類 (ISS) ^{b)}	1	167 (42.2%)	154 (38.9%)	2	148 (37.4%)	153 (38.6%)	3	73 (18.4%)	82 (20.7%)	不明	8 (2.0%)	7 (1.8%)
		KRd 群 (396 例)	Rd 群 (396 例)																																							
性別	男性	215 (54.3%)	232 (58.6%)																																							
	女性	181 (45.7%)	164 (41.4%)																																							
年齢、歳	中央値	64.0	65.0																																							
	最小値～最大値	38.0～87.0	31.0～91.0																																							
PS (ECOG) ^{a)}	0	165 (41.7%)	175 (44.2%)																																							
	1	191 (48.2%)	186 (47.0%)																																							
	2	40 (10.1%)	35 (8.8%)																																							
病期分類 (ISS) ^{b)}	1	167 (42.2%)	154 (38.9%)																																							
	2	148 (37.4%)	153 (38.6%)																																							
	3	73 (18.4%)	82 (20.7%)																																							
	不明	8 (2.0%)	7 (1.8%)																																							

結 果

【患者背景】（続き）

		KRd 群 (396 例)	Rd 群 (396 例)
前治療回数	中央値	2.0	2.0
	最小値～最大値	1～4	1～4
前治療歴	ボルテゾミブ	261 (65.9%)	260 (65.7%)
	レナリドミド	79 (19.9%)	78 (19.7%)
	サリドマイド	176 (44.4%)	171 (43.2%)
	免疫調節薬	233 (58.8%)	229 (57.8%)
	ボルテゾミブ 及び免疫調節薬	146 (36.9%)	139 (35.1%)
	コルチコステロ イド	389 (98.2%)	387 (97.7%)
	アントラサイク リン系製剤	149 (37.6%)	136 (34.3%)
	アルキル化剤	340 (85.9%)	349 (88.1%)
	移植	217 (54.8%)	229 (57.8%)
β ₂ ミクログロ ブリン	2.5mg/L 未満	68 (17.2%)	71 (17.9%)
	2.5mg/L 以上	324 (81.8%)	319 (80.6%)
	不明	4 (1.0%)	6 (1.5%)
予後不良の 染色体異常 ^{c)}	あり	195 (49.2%)	222 (56.1%)
	なし又は不明	201 (50.8%)	174 (43.9%)

a) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の設定した Performance Status (全身症状の指標)。

b) International Staging System (国際病期分類基準)

c) FISH (蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション) 法で、t (4 ; 14) 転座、t (14 ; 16) 転座、若しくは del (17) 短腕欠失が陽性的場合とした。

【主要評価項目】

・ 無増悪生存期間（データカットオフ：2014年6月16日）

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間について、KRd 群は Rd 群と比較して有意な延長を示した (p<0.0001 (層別 log-rank 検定)、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比=0.690、95%信頼区間[0.570, 0.834])。無増悪生存期間の中央値は KRd 群で 26.3 カ月、Rd 群で 17.6 カ月であり、KRd 群で 8.7 カ月の延長を示した。

無増悪生存期間

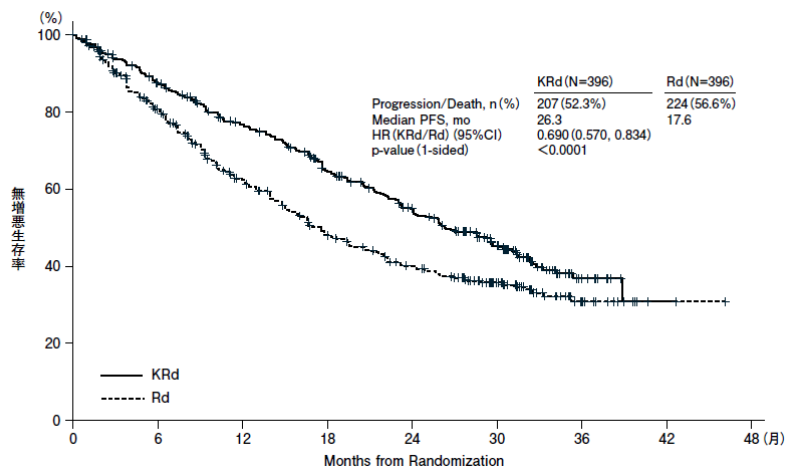
	KRd 群	Rd 群
対象者数	396	396
イベント数 (%)	207 (52.3)	224 (56.6)
打ち切り例数 (%)	189 (47.7)	172 (43.4)
中央値 [95%信頼区間] (月) ^{a)}	26.3 [23.3, 30.5]	17.6 [15.0, 20.6]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.690 [0.570, 0.834]	
p 値 ^{c)}	<0.0001	

a) Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



【副次評価項目】

・全生存期間

全生存期間について KRd 群と Rd 群を比較した結果、あらかじめ規定した早期中止基準 ($p=0.005$) を満たさなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間の中央値は両群ともに未達であった。

全生存期間

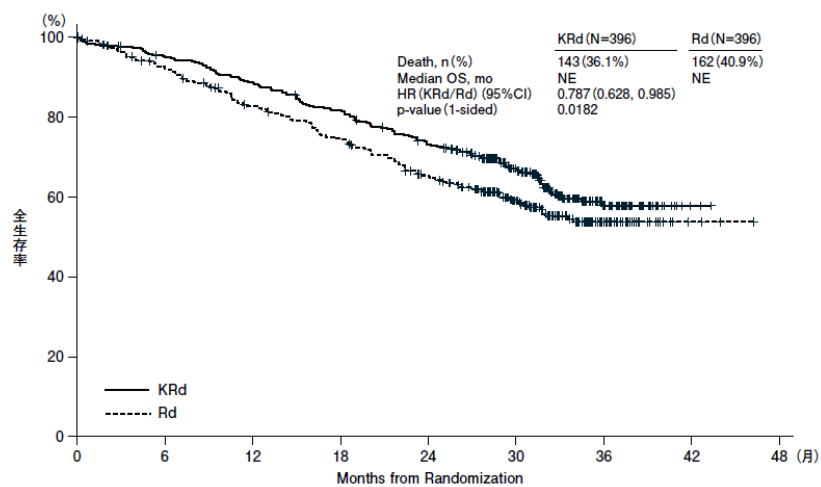
	KRd 群	Rd 群
対象者数	396	396
イベント数 (%)	143 (36.1)	162 (40.9)
打ち切り例数 (%)	253 (63.9)	234 (59.1)
中央値 [95%信頼区間] (月) a)	— [—, —]	— [32.1, —]
ハザード比 [95%信頼区間] b)	0.787 [0.628, 0.985]	
p値 ^{c)}	0.0182	

a) Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



結 果

結 果	<p>・全奏効率</p> <p>全奏効率はKRd群で87.1% (345/396例)、Rd群で66.7% (264/396例)であった。</p>											
	<p style="text-align: center;">全奏効率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">KRd群</th> <th style="text-align: center;">Rd群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">対象者数</td> <td style="text-align: center;">396</td> <td style="text-align: center;">396</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">全奏効者数 (%)</td> <td style="text-align: center;">345 (87.1)</td> <td style="text-align: center;">264 (66.7)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">95%信頼区間^{a)}</td> <td style="text-align: center;">[83.4, 90.3]</td> <td style="text-align: center;">[61.8, 71.3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Clopper-Pearson 法による。</p> <p>全奏効率はIMWG-URCに従ってsCR、CR、VGPR及びPRと判定された割合とした。</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象はKRd群380/392例(96.9%)、Rd群378/389例(97.2%)に認められ、副作用はKRd群332/392例(84.7%)、Rd群329/389例(84.6%)に認められた。KRd群の主な副作用は、好中球減少症134例(34.2%)、貧血100例(25.5%)、血小板減少症88例(22.4%)、疲労88例(22.4%)、下痢73例(18.6%)であった。一方Rd群では、好中球減少症114例(29.3%)、貧血92例(23.7%)、血小板減少症70例(18.0%)、疲労83例(21.3%)、下痢63例(16.2%)であった。重篤な副作用はKRd群117例(29.8%)、Rd群104例(26.7%)に認められ、主なものはKRd群では肺炎22例(5.6%)、肺塞栓症10例(2.6%)、深部静脈血栓症9例(2.3%)、発熱性好中球減少症8例(2.0%)、Rd群では肺炎17例(4.4%)、肺塞栓症7例(1.8%)、深部静脈血栓症6例(1.5%)、貧血5例(1.3%)であった。副作用のため本剤の投与中止に至ったのはKRd群で47例(12%)に認められ、主なものは肺炎4例(1.0%)、心筋梗塞3例(0.8%)、上気道感染3例(0.8%)であった。死亡に至った副作用はKRd群で4例(1.0%)、Rd群で8例(2.1%)に認められ、KRd群では心停止、頭蓋内出血、敗血症、肺炎が各1例、Rd群では急性冠動脈症候群、敗血症性ショック、敗血症、肝感染、急性腎障害、肺塞栓症、骨髄異形成症候群、呼吸不全が各1例であった。</p>		KRd群	Rd群	対象者数	396	396	全奏効者数 (%)	345 (87.1)	264 (66.7)	95%信頼区間 ^{a)}	[83.4, 90.3]
	KRd群	Rd群										
対象者数	396	396										
全奏効者数 (%)	345 (87.1)	264 (66.7)										
95%信頼区間 ^{a)}	[83.4, 90.3]	[61.8, 71.3]										

小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (PX-171-009) 試験成績 (社内資料)
Stewart A.K. et al. : N. Engl. J. Med., 372 : 142, 2015.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は27mg/m² (体表面積)とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は56mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は70mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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」である。

試験名	国際共同第Ⅲ相試験（2011-003/ONO-7057-03 試験） ^{24、25)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化試験
対 象	日本人又は外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・以下に定義する測定可能病変を有する患者（無作為化前 21 日以内の評価）： <ul style="list-style-type: none"> ①血清 M 蛋白 0.5g/dL 以上 ②尿中 M 蛋白 200mg/24 時間以上 ③検出可能な血清又は尿中 M 蛋白を有していない患者では、血清中遊離軽鎖（FLC）が 100mg/L 以上（腫瘍由来 FLC）、かつ血清 κ/λ 比の異常が認められる。 ・少なくとも 1 回の前治療で PR 以上が認められた患者 ・多発性骨髄腫に対して 1～3 回の前治療を受けた患者（導入療法とそれに続く幹細胞移植及び地固め又は維持療法は、1 回の治療と考えた） ・ボルテゾミブによる治療歴がある患者については、ボルテゾミブによる前治療時に PR 以上を示し、毒性のためボルテゾミブによる治療を中止しておらず、ボルテゾミブの最終投与から治験薬の初回投与までにボルテゾミブの無治療期間が 6 ヶ月以上の患者（この 6 ヶ月のボルテゾミブの無治療期間にプロテアソーム阻害剤以外の薬剤による維持療法を受けていてもよいこととした） ・カルフィルゾミブによる治療歴がある患者については、カルフィルゾミブによる前治療時に PR 以上を示し、毒性のためカルフィルゾミブによる治療を中止しておらず、カルフィルゾミブの最終投与から治験薬の初回投与までにカルフィルゾミブの無治療期間が 6 ヶ月以上の患者（この 6 ヶ月のカルフィルゾミブの無治療期間にプロテアソーム阻害剤以外の薬剤による維持療法を受けていてもよいこととした） ・LVEF が 40%以上の患者 ・無作為化前 21 日以内に算出又は測定したクレアチニンクリアランスが 15mL/分以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫グロブリン M 型多発性骨髄腫患者 ・POEMS 症候群（多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚症状）を有する患者 ・うっ血性心不全（NYHA クラスⅢ又はⅣ）、症候性心筋虚血又は通常の治療でコントロールできない伝導異常を有する患者。無作為化前 4 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者 ・無作為化前 14 日以内に顕著な神経障害（Grade 3～4 又は疼痛を伴う Grade2）を発症した患者 ・治験実施計画書遵守又はインフォームドコンセントの取得に際して妨げとなる可能性があるその他の臨床的に重要な内科的疾患又は精神疾患を有すると治験担当医師が判断した患者
試験方法	<p>適格患者を 1：1 の比率で本剤及びデキサメタゾン併用（Kd）群とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（Vd）群に無作為に割付け、以下のとおり投与した。</p> <p>Kd 群：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・28 日間を 1 サイクルとする。 ・1 サイクル目の 1 及び 2 日目に本剤 20mg/m² を 30 分（±5 分）かけて点滴静注し、8、9、15 及び 16 日目は 56mg/m² に増量する。2 サイクル目以降の 1、2、8、9、15 及び 16 日目は 56mg/m² を継続して投与する。 ・デキサメタゾン 20mg を 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口又は静脈内投与する。 <p>Vd 群：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・21 日間を 1 サイクルとする。 ・ボルテゾミブ 1.3mg/m² を 1、4、8 及び 11 日目に急速静脈内投与又は皮下投与する。 ・デキサメタゾン 20mg を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口又は静脈内投与する。 <p>無作為割付けの層別因子は、プロテアソーム阻害剤治療歴の有無、前治療数、国際病期分類基準（ISS）による病期、ボルテゾミブの投与経路とした。</p> <p>Kd 群、Vd 群ともに、疾患進行又は許容できない事象が発生するまで継続した。</p>
目 的	再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤及びデキサメタゾン併用（Kd）とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（Vd）を比較検討する。

主要評価項目	無増悪生存期間
副次評価項目	全生存期間、全奏効率、奏効期間、神経障害関連事象、安全性及び忍容性
解析計画	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化されたすべての被験者からなる Intent-to-Treat (ITT) 集団を主要な有効性解析対象集団とした。ITT 集団の解析では、被験者は割り付けられた投与群に含めた。疾患評価は、国際骨髄腫ワーキンググループの治療効果判定統一基準を用いて、投与群が盲検化された状態で IRC が行った。 <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無増悪生存期間に関する投与群間の主要な比較は、無作為割り付け時の層別因子であるプロテアソーム阻害剤による前治療歴(カルフィルゾミブ又はボルテゾミブによる前治療歴の有無)、前治療回数(1回又は2~3回)、スクリーニング時の ISS による病期(1又は2~3)、選択されたボルテゾミブの投与経路(静脈内投与又は皮下投与)を用いた層別 log-rank 検定を用いた。 ・無増悪生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約、ハザード比は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定、無増悪生存期間の追跡調査期間は reverse Kaplan-Meier 法で推定した。 ・無増悪生存期間の中間解析は、目標イベント数の 75% (395 件) が発生した時点で実施することとした。有効性による早期中止判断のための限界値は O' Brien-Fleming 型で Lan-DeMets の α 消費関数を用いて全体の第 I 種の過誤確率が 0.025 以下(片側)となるように決定した。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間に関する投与群間の比較には、無作為割り付け時の層別因子による層別 log-rank 検定を用い、ハザード比は層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定、全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。全生存期間の中間解析は2回実施することとし、1回目は無増悪生存期間の主要な解析時点、2回目は約394件の死亡が認められた後とした。全生存期間の最終解析は、計画した中間解析で早期中止判断のための限界値を超えなかった場合に、約496件の死亡が認められた後に実施することとした。 ・全奏効率に関する投与群間の比較には、無作為割り付け時の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。全奏効率に関する 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。 ・共通オッズ比の推定値を相対治療効果の尺度として示した。オッズ比(及び 95%信頼区間)は Vd 群を基準とし、Cochran-Mantel-Heanszel 法を用いて推定した。 ・奏効期間は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。奏効期間に関する投与群間の比較は行わなかった。 <p>全体の第 I 種の過誤確率を片側有意水準 0.025 に制御するため、有効性の主要評価項目及び副次評価項目に関する多重性を調整した。有効性の主要評価項目である無増悪生存期間の検定では、全体での片側有意水準を 0.025 として評価した。無増悪生存期間の検定で帰無仮説が棄却された場合にのみ、有効性の副次評価項目である全生存期間、全奏効率及び神経障害関連事象の検定を行った。副次評価項目の検定では、無増悪生存期間の解析時点(中間又は最終)によらず、全体での有意水準を 0.025 とした。検定される副次評価項目に対する多重性は group sequential Holm procedure を用いて調整した。この方法は閉手順であり、上記仮説族に対する過誤確率は 0.025 に強く制御された。</p>

結 果

【患者背景】

		Kd 群 (464 例)	Vd 群 (465 例)
性別	男性	240 (51.7%)	229 (49.2%)
	女性	224 (48.3%)	236 (50.8%)
年齢、歳	中央値	65.0	65.0
	最小値～最大値	35.0～89.0	30.0～88.0
PS (ECOG) ^{a)}	0	221 (47.6%)	232 (49.9%)
	1	211 (45.5%)	203 (43.7%)
	2	32 (6.9%)	30 (6.5%)
病期分類 (ISS) ^{b)}	1	212 (45.7%)	205 (44.1%)
	2	138 (29.7%)	151 (32.5%)
	3	114 (24.6%)	109 (23.4%)
前治療回数	1	232 (50.0%)	232 (49.9%)
	2	157 (33.8%)	145 (31.2%)
	3	75 (16.2%)	87 (18.7%)
	4	0	1 (0.2%)
免疫調節薬による前治療	レナリドミド	177 (38.1%)	177 (38.1%)
	サリドマイド	211 (45.5%)	247 (53.1%)
プロテアソーム阻害剤による前治療	カルフィルゾミブ	2 (0.4%)	1 (0.2%)
	ボルテゾミブ	250 (53.9%)	252 (54.2%)
	なし	212 (45.7%)	212 (45.6%)
末梢神経障害の既往	あり	215 (46.3%)	244 (52.5%)
	なし	249 (53.7%)	221 (47.5%)
末梢神経障害の Grade (登録時)	Grade 1	133 (28.7%)	159 (34.2%)
	Grade 2	10 (2.2%)	10 (2.2%)
β ₂ ミクログロブリン	3.5mg/L 未満	220 (47.4%)	216 (46.5%)
	3.5mg/L 以上	244 (52.6%)	249 (53.5%)
染色体異常による予後不良リスク	高リスク ^{c)}	97 (20.9%)	113 (24.3%)
	del (17p)	40 (8.6%)	52 (11.2%)
	t (14;16)	10 (2.2%)	9 (1.9%)
	t (4;14)	50 (10.8%)	61 (13.1%)
	標準リスク	284 (61.2%)	291 (62.6%)
	不明	55 (11.9%)	30 (6.5%)
	欠測	28 (6.0%)	31 (6.7%)

a) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の設定した Performance Status (全身症状の指標)。

b) International Staging System (国際病期分類基準)

c) FISH (蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション) 法で、t (4 ; 14) 転座、t (14 ; 16) 転座、若しくは del (17) 短腕欠失が陽性の場合とした。

【主要評価項目】

・無増悪生存期間 (データカットオフ: 2014 年 11 月 10 日)

Kaplan-Meier 法を用いて推定した無増悪生存期間について、Kd 群は Vd 群と比較して有意な延長を示した (p<0.0001 (層別 log-rank 検定)、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比=0.533、95%信頼区間 [0.437, 0.651])。無増悪生存期間の中央値は Kd 群で 18.7 ヶ月、Rd 群で 9.4 ヶ月であり、Kd 群で 9 ヶ月を超える延長を示した。

無増悪生存期間

	Kd群	Vd 群
対象者数	464	465
イベント数 (%)	171 (36.9)	243 (52.3)
打ち切り例数 (%)	293 (63.1)	222 (47.7)
中央値 [95%信頼区間] (月) ^{a)}	18.7 [15.6, -]	9.4 [8.4, 10.4]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.533 [0.437, 0.651]	
p値 ^{c)}	<0.0001	

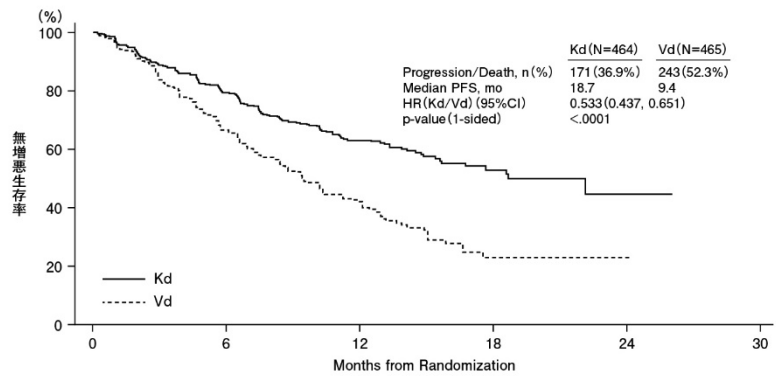
a) Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

結 果

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



【副次評価項目】

・全生存期間

データカットオフ時点で、最終解析に必要なイベントの 33%である 163 例 [Kd 群 75/464 例 (16.2%)、Vd 群 88/465 例 (18.9%)] の死亡が認められた。全生存期間の中央値は、Kd 群が未達、Vd 群が 24.3 ヶ月であった。層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比は 0.786、95%信頼区間 [0.575, 1.075] であった。イベント数が十分ではないため、中間解析の結果から結論付けることはできなかった (追跡調査期間の中央値は Kd 群 12.5 ヶ月、Vd 群 11.9 ヶ月であった)。

全生存期間

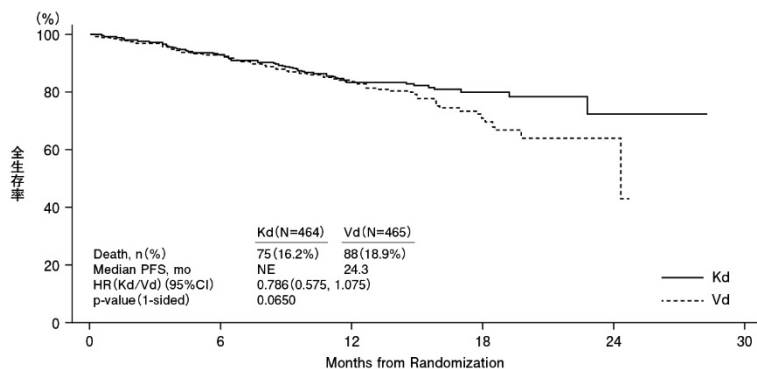
	Kd群	Vd 群
対象者数	464	465
イベント数 (%)	75 (16.2)	88 (18.9)
打ち切り例数 (%)	389 (83.8)	377 (81.1)
中央値 [95%信頼区間] (月) a)	— [—, —]	24.3 [24.3, —]
ハザード比 [95%信頼区間] b)	0.786 [0.575, 1.075]	
p値 ^{c)}	0.0650	

a) Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



結 果

・全奏効率

全奏効率はKd群で76.9% (357/464例)、Vd群で62.6% (291/465例)であった。

全奏効率

	Kd群	Vd群
対象者数	464	465
全奏効者数 (%)	357* (76.9%)	291* (62.6%)
95%信頼区間 ^{a)}	[72.8, 80.7]	[58.0, 67.0]

a) Clopper-Pearson法による。

* Kd群及びVd群の各1例は、新たな骨髄腫治療を開始したことで打切りとなり、最良抗腫瘍効果の評価不能例として取り扱ったが、打切り前にPR以上の基準を満たしていたことから、全奏効率の算出にはPR以上の被験者として取り扱った。

【安全性】

有害事象はKd群455/463例(98.3%)、Vd群447/456例(98.0%)に認められ、副作用はKd群404/463例(87.3%)、Vd群406/456例(89.0%)に認められた。Kd群の主な副作用は、貧血106例(22.9%)、疲労97例(21.0%)、不眠症93例(20.1%)、血小板減少症83例(17.9%)、呼吸困難71例(15.3%)であった。一方Vd群では、貧血69例(15.1%)、疲労98例(21.5%)、不眠症96例(21.1%)、血小板減少症67例(14.7%)、呼吸困難31例(6.8%)であった。重篤な副作用はKd群110例(23.8%)、Vd群69例(15.1%)に認められ、主なものはKd群では呼吸困難10例(2.2%)、肺炎8例(1.7%)、発熱8例(1.7%)、心不全5例(1.1%)、肺塞栓症5例(1.1%)、Vd群では肺炎11例(2.4%)、下痢7例(1.5%)であった。有害事象のため本剤またはボルテゾミブの投与中止に至ったのはKd群で79例(17.1%)に認められ、主なものは心不全6例(1.3%)、呼吸困難、狭心症、無力症、疾患進行、駆出率減少、多発性骨髄腫、発熱、急性腎障害が各3例(0.6%)で、Vd群で80例(17.5%)に認められ、主なものは末梢性ニューロパチー19例(4.2%)、末梢性感覚ニューロパチー7例(1.5%)、疲労8例(1.8%)、神経痛6例(1.3%)、下痢、肺炎、不眠症が各4例(0.9%)であった。死亡はKd群で疾患進行6例、敗血症性ショック3例、突然死、心停止が各2例、間質性肺疾患、肝不全、急性骨髄性白血病、敗血症、心不全、急性呼吸窮迫症候群/無尿/細菌性肺炎、心臓死、急性心不全、呼吸不全が各1例、Vd群で疾患進行4例、肺炎、心筋梗塞、敗血症、敗血症性ショックが各2例、心停止、頭部損傷、肺障害、肺水腫、肺敗血症、急性心不全、尿路性敗血症、急性心筋梗塞、不明が各1例であった。

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相(2011-003/ONO-7057-03)試験成績(社内資料)

Dimopoulos M.A. et al. : Lancet Oncol., 17 : 27, 2016.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は27mg/m²(体表面積)とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は56mg/m²(体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は70mg/m²(体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

試験名	国際共同第Ⅲ相試験 (20140355/ONO-7057-06 試験) ^{26, 27)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化試験
対 象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 以下の項目のうち 1 つ以上に該当する難治性の多発性骨髄腫患者 <ul style="list-style-type: none"> ①直近の治療が無効 (治療中の安定又は PD)、②直近の治療中止後 60 日以内に PD ・ 多発性骨髄腫に対して 2~3 回の前治療歴を有する患者 ・ 免疫調節薬の前治療歴を有する患者 ・ プロテアソーム阻害剤の前治療歴を有する患者 ・ 少なくとも 1 回の前治療で部分奏効 (PR) 以上が認められている患者 ・ 無作為化前 21 日以内の中央測定施設での測定結果で、以下の項目のうち 1 つ以上に該当する測定可能病変を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ①血清 M 蛋白が 0.5 g/dL 以上、②尿中 M 蛋白が 200mg/24 時間以上、③測定可能な血清又は尿中 M 蛋白を有していない患者では、血清遊離軽鎖が 100mg/L 以上 (腫瘍由来遊離軽鎖)、かつ血清 κ/λ 比の異常が認められる ・ Performance Status (ECOG) が 0 又は 1 の患者 ・ 無作為化前 21 日以内の左室駆出率が 40%以上の患者 ・ 無作為化前 21 日以内の中央測定施設での測定結果が以下の基準を満たす十分な臓器及び骨髄機能を保持している患者 <ul style="list-style-type: none"> ①ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満 ②アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 3 倍未満 ③好中球数 (ANC) が $1 \times 10^9/L$ 以上 (スクリーニング時の ANC 測定前 7 日以内に造血成長因子を使用してはならない) ④ヘモグロビンが 8g/dL 以上 (実施医療機関の診療指針に従って赤血球増殖因子の使用及び赤血球輸血は可能であるものの、スクリーニング時のヘモグロビン採取前 7 日以内に赤血球輸血が行われていないこと) ⑤血小板数が $50000/mm^3$ 以上 (骨髄への骨髄腫の浸潤が 50%を超える場合は $30000/mm^3$ 以上。スクリーニング時の血小板採取前 7 日以内に血小板輸血を受けてはならない) ⑥算出又は測定したクレアチニン・クリアランスが 30mL/min 以上。算出は Cockcroft-Gault 式 $\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / [72 \times \text{クレアチニン (mg/dL)}]\}$ に基づいて行わなければならない。女性の場合は算出結果に 0.85 を乗じる。等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワルデンストレーム・マクログロブリン血症を有する患者 ・ 免疫グロブリン M 型多発性骨髄腫患者 ・ POEMS 症候群 (多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚症状) を有する患者 ・ 形質細胞白血病 (標準的な白血球分画で、循環血中の形質細胞が $2.0 \times 10^9/L$ を超える) を有する患者 ・ 骨髄異形成症候群を有する患者 ・ 過去 5 年以内に、以下を除く他の悪性腫瘍を発症した患者 <ul style="list-style-type: none"> ①適切な治療を受けた皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がん ②子宮頸部上皮内がん ③前立腺特異抗原が 12 ヶ月を超えて安定している Gleason スコアが 6 未満の前立腺がん ④外科的全切除を行った乳管上皮内がん (断端陰性など) ⑤治療を受けた甲状腺髄様がん又は甲状腺乳頭がん ⑥5 年無病生存率が 95%を超えることが期待される状態 ・ アミロイドーシスの既往のある患者又は発症している患者 ・ 無作為化前 28 日以内に細胞傷害性化学療法又は免疫療法若しくはプロテアソーム阻害剤以外の抗悪性腫瘍療法を受けた患者 ・ 無作為化前 21 日以内に免疫調節薬などの免疫療法又はプロテアソーム阻害剤の投与を受けた患者 ・ 無作為化前 14 日以内に累積用量がデキサメタゾン 160 mg 相当を超えるグルココルチコイド療法を受けた患者 ・ 放射線療法を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> ①無作為化前 7 日以内の局所放射線療法 ②無作為化前 21 日以内の広範囲にわたる放射線療法 ・ カルフィルゾミブ又は oprozomib の投与を受けた患者 ・ うっ血性心不全 (NYHA 分類Ⅲ又はⅣ度)、症候性心筋虚血、通常の治療でコントロールできない伝導異常、急性びまん性浸潤性肺疾患若しくは心膜疾患を有する患者又は無作為化前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者 ・ 無作為化前 14 日以内に顕著な神経障害 (Grade 3 以上) を発症した患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝硬変を有する患者 ・ 血清ヒト免疫不全ウイルス陽性、C 型肝炎感染又は B 型肝炎感染が判明している患者。B 型肝炎ウイルス感染歴のある患者は、B 型肝炎ウイルス表面抗原陰性かつ B 型肝炎ウイルス内部抗体陽性の場合に適格とする。C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性患者はポリメラーゼ連鎖反応法により HCV リボ核酸陰性の場合に適格とする。等
<p>試験方法</p>	<p>被験者を 1 : 1 の比率で、デキサメタゾンとの併用で本剤を週 1 回 (20/70 mg/m²) 投与するレジメン (週 1 回投与群) 又は週 2 回 (20/27 mg/m²) 投与するレジメン (週 2 回投与群) に、無作為に割り付け、28 日間を 1 サイクルとして、以下のとおり投与した。</p> <p>週 1 回投与群 :</p> <p>本剤を 1、8 及び 15 日目に、静脈内に約 30 分かけて投与する。本剤の用量はサイクル 1 の 1 日目が 20 mg/m² であり、以降は 70 mg/m² を投与する。</p> <p>週 2 回投与群 : ※</p> <p>本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に、静脈内に約 10 分かけて投与する。本剤の用量はサイクル 1 の 1 及び 2 日目が 20 mg/m² であり、以降は 27 mg/m² を投与する。いずれの群でも 1、8、15 及び 22 日目 (22 日目投与はサイクル 1~9 のみ) にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与した。</p> <p>無作為化の層別因子は、国際病期分類基準 (ISS) ステージ (ステージ I、ステージ II 又は III)、ボルテゾミブに対する抵抗性 (あり、なし)、及び年齢 (65 歳未満、65 歳以上) とした。</p> <p>疾患進行 (PD)、許容できない毒性、同意撤回又は死亡のいずれかが認められるまで、無作為化により決定した治療を行った。</p>
<p>目的</p>	<p>プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬による前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、デキサメタゾン併用時の本剤週 1 回投与の無増悪生存期間を本剤週 2 回投与と比較する</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>無増悪生存期間</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>全奏効率、全生存期間、安全性及び忍容性、スパスサンプリング法による薬物動態</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性の主解析は無作為化されたすべての被験者 [Intent-to-Treat (ITT) 集団] を対象とし、投与の有無にかかわらず、無作為に割り付けられた群で解析した。 ・ 有効性の主要評価項目である無増悪生存期間及び有効性の副次評価項目 (全奏効率及び全生存期間) に関する帰無仮説に対しては、全体の第一種の過誤確率を片側 0.025 未満に制御するため、固定順序階層型閉手順を用いて検定を行った。仮説の順序は、1) 無増悪生存期間、2) 全奏効率、及び 3) 全生存率とした。まず無増悪生存期間に対する仮説検定を行い、片側有意水準 0.025 で棄却された場合、次の仮説について検定することとした。帰無仮説が採択された場合、次の仮説に対する検定は行わないこととした。無増悪生存期間に関しては中間解析を実施した。第一種の過誤確率が適切に調整されていることを確認するために、O' Brien-Fleming 型を適用した Lan-DeMets の α 消費関数により構築した早期有効中止境界を用いた群逐次デザインの枠組みで、無増悪生存期間の中間解析を実施した。更に、中間解析時の無増悪生存期間及び最終解析時の全奏効率及び全生存期間について、可能性のある多重性を全奏効率では O' Brien-Fleming 型を適用した Lan-DeMets の α 消費関数、全生存期間では Pocock 型の α 消費関数を用いて調整した。 ・ 主要評価項目である無増悪生存期間は、無作為化された時点から PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの月数として算出した。投与群間の無増悪生存期間の比較には、無作為化の層別因子による片側層別 log-rank 検定を用いた。片側 p 値を、有意性を決定するために事前に設定した調整済み α 値と比較した。無増悪生存期間の中間解析時に全奏効率が解析されたため、全奏効率の片側 p 値の有意水準は 0.021 であった。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比及びその 95% 信頼区間を推定した。Kaplan-Meier 法による要約を投与群ごとに実施した。無増悪生存期間の主解析は検証されたコンピュータアルゴリズム (ORCA) 判定に基づいて行われた。また、実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師、並びに独立評価委員会 (IRC) の判定を用いて感度分析を行った。部分集団に対する治療効果の一貫性を探索的に検討するために部分集団解析を行った。

解析計画	<ul style="list-style-type: none"> 全奏効率は群別に算出し、その95%信頼区間をClopper-Pearson法により推定した。無作為化の層別因子により層別したCochran-Mantel-Haenszel検定により、投与群間の全奏効率を比較した。片側p値を、有意性を決定するために事前に設定した調整済みα値と比較した。オッズ比（及び95%信頼区間）はMantel-Haenszel法を用いて推定した。また、感度分析及び部分集団解析も実施した。全生存期間の解析方法は無増悪生存期間と同様とした。 有効性の感度分析のために、重要ではないが有効性評価に影響を与えると考えられる治験実施計画書からの逸脱を認めた被験者を無作為化されたすべての被験者から除外した集団として、治験実施計画書に準拠した被験者集団（PPS）を設定した。 																																																																																																																				
結 果	<p>【患者背景】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>週1回投与群 (240例)</th> <th>週2回投与群 (238例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男性</td> <td>132 (55.0%)</td> <td>128 (53.8%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>108 (45.0%)</td> <td>110 (46.2%)</td> </tr> <tr> <td>年齢、歳</td> <td>中央値 (最小, 最大)</td> <td>66.0 (39, 85)</td> <td>66.0 (35, 83)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">地域</td> <td>アジア太平洋</td> <td>32 (13.3%)</td> <td>17 (7.1%)</td> </tr> <tr> <td>ヨーロッパ</td> <td>192 (80.0%)</td> <td>203 (85.3%)</td> </tr> <tr> <td>北アメリカ</td> <td>16 (6.7%)</td> <td>18 (7.6%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PS (ECOG) ^{a)}</td> <td>0</td> <td>118 (49.2%)</td> <td>118 (49.6%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>121 (50.4%)</td> <td>120 (50.4%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1 (0.4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">クレアチニン クリアランス</td> <td><30mL/min</td> <td>2 (0.8%)</td> <td>1 (0.4%)</td> </tr> <tr> <td>≥30、<50mL/min</td> <td>48 (20.0%)</td> <td>34 (14.3%)</td> </tr> <tr> <td>≥50、<80mL/min</td> <td>91 (37.9%)</td> <td>111 (46.6%)</td> </tr> <tr> <td>≥80mL/min</td> <td>99 (41.3%)</td> <td>91 (38.2%)</td> </tr> <tr> <td>欠測</td> <td>0</td> <td>1 (0.4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FISH^{b)}</td> <td>高リスク</td> <td>34 (14.2%)</td> <td>47 (19.7%)</td> </tr> <tr> <td>標準リスク</td> <td>47 (19.6%)</td> <td>53 (22.3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ベースライン時 の病期分類 (ISS^{c)})</td> <td>1</td> <td>94 (39.2%)</td> <td>99 (41.6%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>80 (33.3%)</td> <td>81 (34.0%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>63 (26.3%)</td> <td>54 (22.7%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">β_2 ミクログロ ブリン</td> <td><3.5mg/L</td> <td>107 (44.6%)</td> <td>106 (44.5%)</td> </tr> <tr> <td>≥3.5mg/L</td> <td>130 (54.2%)</td> <td>128 (53.8%)</td> </tr> <tr> <td>欠測</td> <td>3 (1.3%)</td> <td>4 (1.7%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">前治療回数</td> <td>中央値 (最小, 最大)</td> <td>3.0 (2, 3)</td> <td>2.0 (2, 4)</td> </tr> <tr> <td>2回</td> <td>116 (48.3%)</td> <td>125 (52.5%)</td> </tr> <tr> <td>3回</td> <td>124 (51.7%)</td> <td>112 (47.1%)</td> </tr> <tr> <td>移植歴あり</td> <td></td> <td>146 (60.8%)</td> <td>157 (66.0%)</td> </tr> <tr> <td>ボルテゾミブ治療歴あり</td> <td></td> <td>236 (98.3%)</td> <td>237 (99.6%)</td> </tr> <tr> <td>ボルテゾミブ抵抗性あり</td> <td></td> <td>111 (46.3%)</td> <td>90 (37.8%)</td> </tr> <tr> <td>レナリドミド治療歴あり</td> <td></td> <td>207 (86.3%)</td> <td>194 (81.5%)</td> </tr> <tr> <td>レナリドミド抵抗性あり</td> <td></td> <td>186 (77.5%)</td> <td>170 (71.4%)</td> </tr> <tr> <td>サリドマイド治療歴あり</td> <td></td> <td>119 (49.6%)</td> <td>119 (50.0%)</td> </tr> <tr> <td>サリドマイド抵抗性あり</td> <td></td> <td>39 (16.3%)</td> <td>49 (20.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の設定した Performance Status (全身症状の指標)。 b) t(4;14)、t(14;16)、または del(17p)を認める症例は高リスク、認めない症例は標準リスクとした。 c) International Staging System (国際病期分類基準)</p>			週1回投与群 (240例)	週2回投与群 (238例)	性別	男性	132 (55.0%)	128 (53.8%)	女性	108 (45.0%)	110 (46.2%)	年齢、歳	中央値 (最小, 最大)	66.0 (39, 85)	66.0 (35, 83)	地域	アジア太平洋	32 (13.3%)	17 (7.1%)	ヨーロッパ	192 (80.0%)	203 (85.3%)	北アメリカ	16 (6.7%)	18 (7.6%)	PS (ECOG) ^{a)}	0	118 (49.2%)	118 (49.6%)	1	121 (50.4%)	120 (50.4%)	2	1 (0.4%)	0	クレアチニン クリアランス	<30mL/min	2 (0.8%)	1 (0.4%)	≥30、<50mL/min	48 (20.0%)	34 (14.3%)	≥50、<80mL/min	91 (37.9%)	111 (46.6%)	≥80mL/min	99 (41.3%)	91 (38.2%)	欠測	0	1 (0.4%)	FISH ^{b)}	高リスク	34 (14.2%)	47 (19.7%)	標準リスク	47 (19.6%)	53 (22.3%)	ベースライン時 の病期分類 (ISS ^{c)})	1	94 (39.2%)	99 (41.6%)	2	80 (33.3%)	81 (34.0%)	3	63 (26.3%)	54 (22.7%)	β_2 ミクログロ ブリン	<3.5mg/L	107 (44.6%)	106 (44.5%)	≥3.5mg/L	130 (54.2%)	128 (53.8%)	欠測	3 (1.3%)	4 (1.7%)	前治療回数	中央値 (最小, 最大)	3.0 (2, 3)	2.0 (2, 4)	2回	116 (48.3%)	125 (52.5%)	3回	124 (51.7%)	112 (47.1%)	移植歴あり		146 (60.8%)	157 (66.0%)	ボルテゾミブ治療歴あり		236 (98.3%)	237 (99.6%)	ボルテゾミブ抵抗性あり		111 (46.3%)	90 (37.8%)	レナリドミド治療歴あり		207 (86.3%)	194 (81.5%)	レナリドミド抵抗性あり		186 (77.5%)	170 (71.4%)	サリドマイド治療歴あり		119 (49.6%)	119 (50.0%)	サリドマイド抵抗性あり		39 (16.3%)	49 (20.6%)
		週1回投与群 (240例)	週2回投与群 (238例)																																																																																																																		
性別	男性	132 (55.0%)	128 (53.8%)																																																																																																																		
	女性	108 (45.0%)	110 (46.2%)																																																																																																																		
年齢、歳	中央値 (最小, 最大)	66.0 (39, 85)	66.0 (35, 83)																																																																																																																		
地域	アジア太平洋	32 (13.3%)	17 (7.1%)																																																																																																																		
	ヨーロッパ	192 (80.0%)	203 (85.3%)																																																																																																																		
	北アメリカ	16 (6.7%)	18 (7.6%)																																																																																																																		
PS (ECOG) ^{a)}	0	118 (49.2%)	118 (49.6%)																																																																																																																		
	1	121 (50.4%)	120 (50.4%)																																																																																																																		
	2	1 (0.4%)	0																																																																																																																		
クレアチニン クリアランス	<30mL/min	2 (0.8%)	1 (0.4%)																																																																																																																		
	≥30、<50mL/min	48 (20.0%)	34 (14.3%)																																																																																																																		
	≥50、<80mL/min	91 (37.9%)	111 (46.6%)																																																																																																																		
	≥80mL/min	99 (41.3%)	91 (38.2%)																																																																																																																		
	欠測	0	1 (0.4%)																																																																																																																		
FISH ^{b)}	高リスク	34 (14.2%)	47 (19.7%)																																																																																																																		
	標準リスク	47 (19.6%)	53 (22.3%)																																																																																																																		
ベースライン時 の病期分類 (ISS ^{c)})	1	94 (39.2%)	99 (41.6%)																																																																																																																		
	2	80 (33.3%)	81 (34.0%)																																																																																																																		
	3	63 (26.3%)	54 (22.7%)																																																																																																																		
β_2 ミクログロ ブリン	<3.5mg/L	107 (44.6%)	106 (44.5%)																																																																																																																		
	≥3.5mg/L	130 (54.2%)	128 (53.8%)																																																																																																																		
	欠測	3 (1.3%)	4 (1.7%)																																																																																																																		
前治療回数	中央値 (最小, 最大)	3.0 (2, 3)	2.0 (2, 4)																																																																																																																		
	2回	116 (48.3%)	125 (52.5%)																																																																																																																		
	3回	124 (51.7%)	112 (47.1%)																																																																																																																		
移植歴あり		146 (60.8%)	157 (66.0%)																																																																																																																		
ボルテゾミブ治療歴あり		236 (98.3%)	237 (99.6%)																																																																																																																		
ボルテゾミブ抵抗性あり		111 (46.3%)	90 (37.8%)																																																																																																																		
レナリドミド治療歴あり		207 (86.3%)	194 (81.5%)																																																																																																																		
レナリドミド抵抗性あり		186 (77.5%)	170 (71.4%)																																																																																																																		
サリドマイド治療歴あり		119 (49.6%)	119 (50.0%)																																																																																																																		
サリドマイド抵抗性あり		39 (16.3%)	49 (20.6%)																																																																																																																		

【主要評価項目】

・ **無増悪生存期間（データカットオフ：2017年6月15日）**

Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間について、週1回投与群は週2回投与群と比較して有意な延長を示した（ $p=0.0014$ （層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比=0.693、95%信頼区間 [0.544, 0.883]）。無増悪生存期間の中央値は週1回投与群で11.2ヵ月、週2回投与群で7.6ヵ月であった。

無増悪生存期間

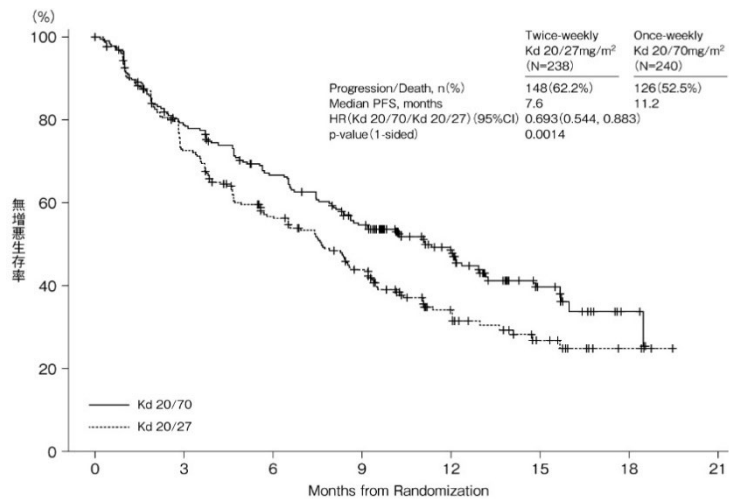
	週1回投与群	週2回投与群
対象者数	240	238
イベント数 (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
打ち切り例数 (%)	114 (47.5)	90 (37.8)
中央値 [95%信頼区間] (月) ^{a)}	11.2 [8.6, 13.0]	7.6 [5.8, 9.2]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.693 [0.544, 0.883]	
p値 ^{c)}	<0.0014	

a) Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



結 果

【副次評価項目】

・ **全奏効率**

全奏効率は週1回投与群で62.9%（151/240例）、週2回投与群で40.8%（97/238例）であった。

全奏効率

	週1回投与群	週2回投与群
対象者数	240	238
全奏効者数 (%)	151 (62.9%)	97 (40.8%)
95%信頼区間 ^{a)}	[56.5, 69.0]	[34.5, 47.3]

a) Clopper-Pearson 法による。

・ **全生存期間**

イベント数が十分ではないため、両群ともにデータカットオフ時点での全生存期間の中央値は未達であった（ $p=0.1070$ （層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比=0.800、95%信頼区間 [0.563, 1.138]）。OS 追跡期間の中央値は、週1回投与群が13.2ヵ月、週2回投与群が12.6ヵ月であった。

全生存期間

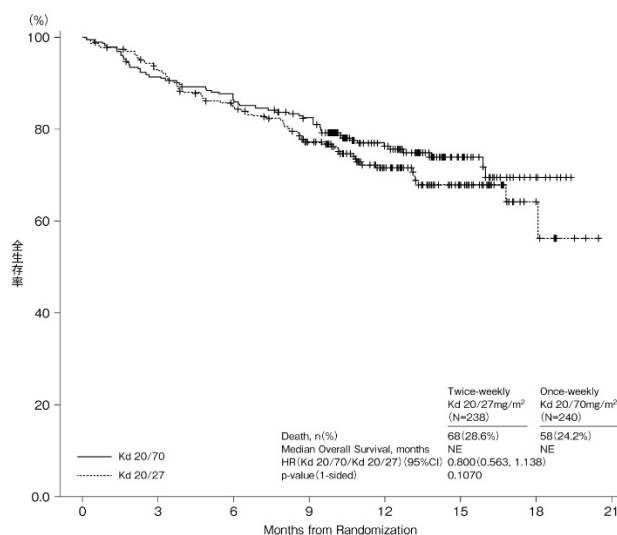
	週1回投与群	週2回投与群
対象者数	240	238
イベント数 (%)	58 (24.2)	68 (28.6)
打ち切り例数 (%)	182 (75.8)	170 (71.4)
中央値 [95%信頼区間] (月) a)	— [—, —]	— [18.1, —]
ハザード比 [95%信頼区間] b)	0.800 [0.563, 1.138]	
p値 ^{c)}	0.1070	

a) Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



結 果

【安全性】

有害事象は、週1回投与群 227/238 例 (95.4%)、週2回投与群 229/235 例 (97.4%) に認められ、副作用は週1回投与群で 173/238 例 (72.7%)、週2回投与群で 173/235 例 (73.6%) に認められた。主な副作用 (10%以上) は、週1回投与群で高血圧 35 例 (14.7%)、不眠症 29 例 (12.2%)、疲労 25 例 (10.5%)、貧血、悪心が各 24 例 (10.1%)、週2回投与群で不眠症 41 例 (17.4%)、高血圧 32 例 (13.6%) であった。重篤な副作用は週1回投与群 50 例 (21.0%)、週2回投与群 31 例 (13.2%) に認められ、主なものは週1回投与群では肺炎 6 例 (2.5%)、腫瘍崩壊症候群、急性腎障害が各 4 例 (1.7%)、急性心不全、発熱、インフルエンザが各 3 例 (1.3%)、週2回投与群では肺炎 8 例 (3.4%)、心不全、うっ血性心不全が各 3 例 (1.3%)、貧血、急性心不全、心房細動、白内障、血小板数減少が各 2 例 (0.9%) であった。本剤又はデキサメタゾンの投与中止に至った副作用は週1回投与群で 25 例 (10.5%)、週2回投与群で 11 例 (4.7%) に認められ、主なものは週1回投与群では高血圧 3 例 (1.3%)、心不全、急性心不全、敗血症、駆出率減少、気分変化、急性肺損傷が各 2 例 (0.8%)、週2回投与群では心不全、うっ血性心不全が各 2 例 (0.9%) であった。死亡に至った有害事象は、週1回投与群で形質細胞性骨髄腫 4 例、疾患進行、敗血症、敗血症性ショック、感染が各 2 例、貧血、過粘稠度症候群、死亡、尿路感染、腫瘍崩壊症候群、形質細胞腫、脳出血、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、殺人が各 1 例、週2回投与群で形質細胞性骨髄腫 7 例、敗血症 2 例、うっ血性心不全、疾患進行、死亡、重篤疾患、敗血症性ショック、肺炎、急性腎盂腎炎、脊髄感染、呼吸不全が各 1 例に認められた。

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相試験 (20140355/ONO-7057-06) 試験成績 (社内資料)

Moreau P, et al. : Lancet Oncol., 19 : 953, 2018.

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (PX-171-005 試験)^{28、29)}

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」(79～80 ページ) の項参照

2) 海外第Ⅰ相試験 (CFZ001 試験)^{30、31)}

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」(81～82 ページ) の項参照

3) 海外第Ⅰ相試験 (CFZ002 試験)³²⁾

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」(82～84 ページ) の項参照

(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

対象	状況
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験（20160275）	実施中

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

使用成績調査（カiproリス®使用成績調査 再発又は難治性の多発性骨髄腫）を終了した。

(7) その他

〈デキサメタゾン及びダラツムマブ併用〉

試験名	国際共同第Ⅲ相試験 (20160275/ONO-7057-07 試験) ^{33, 34)}
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化試験
対 象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 直近の治療後に再発又は進行が認められた多発性骨髄腫患者 ・ 多発性骨髄腫に対して 1～3 回の前治療を受けた患者 (寛解導入療法とその後の幹細胞移植及び地固め/維持療法は 1 回の治療とみなす) ・ カルフィルゾミブの前治療歴がある患者については、カルフィルゾミブによる直近の治療時に PR 以上を示し、毒性により中止しておらず、カルフィルゾミブ投与終了後 60 日以内に再発しておらず、最終投与から初回治験薬投与までに 6 ヶ月以上のカルフィルゾミブ無治療期間を有する患者 (6 ヶ月間のカルフィルゾミブ無治療期間中のプロテアソーム阻害剤及び CD38 抗体以外の薬剤による維持療法は許容される) ・ CD38 抗体の前治療歴がある患者については、CD38 抗体による直近の治療時に PR 以上を示し、毒性により中止しておらず、CD38 抗体の集中治療 (隔週投与以上) 終了後 60 日以内に再発しておらず、最終投与から初回治験薬投与までに 6 ヶ月以上の CD38 抗体無治療期間を有する患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Janssen Research & Development, LLC (以下、Janssen 社) によるダラツムマブの第Ⅲ相試験に過去に参加した患者 (試験参加の同意を撤回した対照群の被験者を除く) ・ 過去 2 年以内に中等度又は重度の持続性の喘息の既往歴のある患者 ・ 努力性呼気 1 秒量 (FEV1) が正常予測値の 50%未満の慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある患者 ・ 無作為化前 4 ヶ月以内に活動性のうっ血性心不全 [NYHA III 又は IV 度]、症候性心筋虚血、コントロール不能な不整脈、臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常、スクリーニング時の ECG における補正 QT 間隔が 470msec 超、心膜疾患又は心筋梗塞が認められた患者
試験方法	<p>被験者を 2 : 1 の比率で、ダラツムマブ、本剤及びデキサメタゾン併用 (DKd 群) 又は本剤及びデキサメタゾン併用 (Kd 群) に無作為に割り付け、28 日間を 1 サイクルとして、以下のとおり投与した。</p> <p>DKd 群 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ダラツムマブ 8mg/kg をサイクル 1 の 1 及び 2 日目に、16mg/kg をサイクル 1 の 8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目、サイクル 3～6 では 2 週ごと、それ以降のサイクル又は PD が認められるまでは 4 週ごとに、いずれも静脈内投与する ・ カルフィルゾミブ 20mg/m² をサイクル 1 の 1 及び 2 日目に、56mg/m² をサイクル 1 の 8、9、15 及び 16 日目並びに以降のサイクルの 1、2、8、9、15 及び 16 日目に、いずれも 30 分間かけて静脈内投与する ・ デキサメタゾン 40mg (76 歳以上では 20mg) を 1 週ごとに経口又は静脈内投与する <p>Kd 群 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カルフィルゾミブ 20mg/m² をサイクル 1 の 1 及び 2 日目に、56mg/m² をサイクル 1 の 8、9、15 及び 16 日目並びに以降のサイクルの 1、2、8、9、15 及び 16 日目に、いずれも 30 分間かけて静脈内投与する ・ デキサメタゾン 40mg (76 歳以上では 20mg) を 1 週ごとに経口又は静脈内投与する <p>無作為化の層別因子は、スクリーニング時の初版の国際病期分類基準 (ISS) ステージ (変数 : アルブミン及び β₂ ミクログロブリン、層 : ステージ 1 又は 2、ステージ 3)、プロテアソーム阻害剤の前治療歴 (あり、なし)、前治療回数 (1、2 以上)、CD38 抗体の前治療歴 (あり、なし) とした。</p> <p>治療期間は、疾患進行 (PD)、許容できない毒性、同意撤回又は死亡のいずれかが認められない限り、最長 4 年間とした。</p>
目 的	1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、ダラツムマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用 (DKd) とカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用 (Kd) を比較する
主要評価項目	無増悪生存期間

副次評価項目	全奏効率、微小残存病変陰性完全奏効 (MRD[-]CR) 率、全生存期間、安全性及び忍容性、奏効期間、次治療までの期間、無増悪期間、奏効までの期間、MRD[-]CR の持続性、完全奏効率、MRD[-]率、生活の質、有害事象、臨床検査値、左室駆出率 (LVEF)、FEV1 / 努力肺活量 (FVC) 比、バイタルサイン																																																																																																								
解析計画	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 無作為化されたすべての被験者を含む [Intent-to-Treat (ITT) 集団] を用いた。 仮説検定には、第一種過誤率としてファミリーワイズエラーを片側有意水準 0.025 とした固定順序階層手順を用いた。評価項目の検定は、無増悪生存期間、全奏効率、MRD[-]CR 率 (NGS 検査) 及び全生存期間の順序で行うこととした。無増悪生存期間の主解析時、全生存期間の中間解析を実施し、その有意水準は 0.001 とした。 無増悪生存期間の主要な比較には層別 log-rank 検定 (片側有意水準 0.025) を用いた。ハザード比及び 95%信頼区間を、層別 Cox 回帰モデルにより推定した。また、投与群ごとに Kaplan-Meier 推定を行った。無増悪生存期間の主解析は IRC の判定結果に基づいた。それに加えて、治験責任医師の判定結果又は Amgen 社により検証されたコンピュータアルゴリズム (ORCA) を用いた判定結果に基づく感度分析を行った。更に、部分集団間の治療効果の一貫性を探索的に確認するために部分集団解析を行った。全奏効率及び 12 ヶ月時点の MRD[-]CR の投与群間の比較には無作為割付け時の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いた。全奏効率及び 12 ヶ月時点の MRD[-]CR 率は投与群ごとに算出し、Clopper-Pearson 法により 95%信頼区間を推定した。また、オッズ比 (及び 95%信頼区間) は Mantel-Haenszel 法を用いて推定した。更に、感度分析及び部分集団解析を行った。 全生存期間の解析には無増悪生存期間と同一の方法を用いた。 																																																																																																								
結果	<p>【患者背景】</p> <table border="1" data-bbox="523 902 1423 1899"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>DKd群 (312 例)</th> <th>Kd群 (154 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男性</td> <td>177 (56.7%)</td> <td>91 (59.1%)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>135 (43.3%)</td> <td>63 (40.9%)</td> </tr> <tr> <td>年齢、歳</td> <td>中央値 (最小, 最大)</td> <td>64.0 (29, 84)</td> <td>64.5 (35, 83)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">地域</td> <td>北アメリカ</td> <td>21 (6.7%)</td> <td>12 (7.8%)</td> </tr> <tr> <td>ヨーロッパ</td> <td>207 (66.3%)</td> <td>103 (66.9%)</td> </tr> <tr> <td>アジア太平洋</td> <td>84 (26.9%)</td> <td>39 (25.3%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PS (ECOG) ^{a)}</td> <td>0 又は 1</td> <td>295 (94.6%)</td> <td>147 (95.5%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>15 (4.8%)</td> <td>7 (4.5%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>2 (0.6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">FISH^{b)}</td> <td>高リスク</td> <td>48 (15.4%)</td> <td>26 (16.9%)</td> </tr> <tr> <td>標準リスク</td> <td>104 (33.3%)</td> <td>52 (33.8%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>160 (51.3%)</td> <td>76 (49.4%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">病期分類 (ISS)^{c)}</td> <td>1 又は 2</td> <td>252 (80.8%)</td> <td>127 (82.5)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>60 (19.2%)</td> <td>27 (17.5%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">β_2 ミクログロブリン</td> <td>< 3.5mg/L</td> <td>158 (50.6%)</td> <td>83 (53.9%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 3.5, < 5.5mg/L</td> <td>92 (29.5%)</td> <td>44 (28.6%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 5.5mg/L</td> <td>61 (19.6%)</td> <td>27 (17.5%)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>1 (0.3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">前治療回数</td> <td>1 回</td> <td>144 (46.2%)</td> <td>70 (45.5%)</td> </tr> <tr> <td>2 回</td> <td>99 (31.7%)</td> <td>46 (29.9%)</td> </tr> <tr> <td>3 回</td> <td>69 (22.1%)</td> <td>37 (24.0%)</td> </tr> <tr> <td>4 回以上</td> <td>0</td> <td>1 (0.6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">レナリドミド治療歴あり</td> <td>123 (39.4%)</td> <td>74 (48.1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">レナリドミド抵抗性あり</td> <td>99 (31.7%)</td> <td>55 (35.7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">プロテアソーム阻害剤治療歴あり</td> <td>290 (92.9%)</td> <td>139 (90.3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">プロテアソーム阻害剤抵抗性あり</td> <td>102 (32.7%)</td> <td>55 (35.7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">CD38 抗体治療歴あり</td> <td>1 (0.3%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">移植歴あり</td> <td>195 (62.5%)</td> <td>75 (48.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の設定した Performance Status (全身症状の指標)。 b) t(4;14)、t(14;16)、又は del(17p)を認める症例は高リスク、認めない症例は標準リスクとした。 c) International Staging System (国際病期分類基準)</p>					DKd群 (312 例)	Kd群 (154 例)	性別	男性	177 (56.7%)	91 (59.1%)	女性	135 (43.3%)	63 (40.9%)	年齢、歳	中央値 (最小, 最大)	64.0 (29, 84)	64.5 (35, 83)	地域	北アメリカ	21 (6.7%)	12 (7.8%)	ヨーロッパ	207 (66.3%)	103 (66.9%)	アジア太平洋	84 (26.9%)	39 (25.3%)	PS (ECOG) ^{a)}	0 又は 1	295 (94.6%)	147 (95.5%)	2	15 (4.8%)	7 (4.5%)	不明	2 (0.6%)	0	FISH ^{b)}	高リスク	48 (15.4%)	26 (16.9%)	標準リスク	104 (33.3%)	52 (33.8%)	不明	160 (51.3%)	76 (49.4%)	病期分類 (ISS) ^{c)}	1 又は 2	252 (80.8%)	127 (82.5)	3	60 (19.2%)	27 (17.5%)	β_2 ミクログロブリン	< 3.5mg/L	158 (50.6%)	83 (53.9%)	≥ 3.5 , < 5.5mg/L	92 (29.5%)	44 (28.6%)	≥ 5.5 mg/L	61 (19.6%)	27 (17.5%)	不明	1 (0.3%)	0	前治療回数	1 回	144 (46.2%)	70 (45.5%)	2 回	99 (31.7%)	46 (29.9%)	3 回	69 (22.1%)	37 (24.0%)	4 回以上	0	1 (0.6%)	レナリドミド治療歴あり		123 (39.4%)	74 (48.1%)	レナリドミド抵抗性あり		99 (31.7%)	55 (35.7%)	プロテアソーム阻害剤治療歴あり		290 (92.9%)	139 (90.3%)	プロテアソーム阻害剤抵抗性あり		102 (32.7%)	55 (35.7%)	CD38 抗体治療歴あり		1 (0.3%)	0	移植歴あり		195 (62.5%)	75 (48.7%)
		DKd群 (312 例)	Kd群 (154 例)																																																																																																						
性別	男性	177 (56.7%)	91 (59.1%)																																																																																																						
	女性	135 (43.3%)	63 (40.9%)																																																																																																						
年齢、歳	中央値 (最小, 最大)	64.0 (29, 84)	64.5 (35, 83)																																																																																																						
地域	北アメリカ	21 (6.7%)	12 (7.8%)																																																																																																						
	ヨーロッパ	207 (66.3%)	103 (66.9%)																																																																																																						
	アジア太平洋	84 (26.9%)	39 (25.3%)																																																																																																						
PS (ECOG) ^{a)}	0 又は 1	295 (94.6%)	147 (95.5%)																																																																																																						
	2	15 (4.8%)	7 (4.5%)																																																																																																						
	不明	2 (0.6%)	0																																																																																																						
FISH ^{b)}	高リスク	48 (15.4%)	26 (16.9%)																																																																																																						
	標準リスク	104 (33.3%)	52 (33.8%)																																																																																																						
	不明	160 (51.3%)	76 (49.4%)																																																																																																						
病期分類 (ISS) ^{c)}	1 又は 2	252 (80.8%)	127 (82.5)																																																																																																						
	3	60 (19.2%)	27 (17.5%)																																																																																																						
β_2 ミクログロブリン	< 3.5mg/L	158 (50.6%)	83 (53.9%)																																																																																																						
	≥ 3.5 , < 5.5mg/L	92 (29.5%)	44 (28.6%)																																																																																																						
	≥ 5.5 mg/L	61 (19.6%)	27 (17.5%)																																																																																																						
	不明	1 (0.3%)	0																																																																																																						
前治療回数	1 回	144 (46.2%)	70 (45.5%)																																																																																																						
	2 回	99 (31.7%)	46 (29.9%)																																																																																																						
	3 回	69 (22.1%)	37 (24.0%)																																																																																																						
	4 回以上	0	1 (0.6%)																																																																																																						
レナリドミド治療歴あり		123 (39.4%)	74 (48.1%)																																																																																																						
レナリドミド抵抗性あり		99 (31.7%)	55 (35.7%)																																																																																																						
プロテアソーム阻害剤治療歴あり		290 (92.9%)	139 (90.3%)																																																																																																						
プロテアソーム阻害剤抵抗性あり		102 (32.7%)	55 (35.7%)																																																																																																						
CD38 抗体治療歴あり		1 (0.3%)	0																																																																																																						
移植歴あり		195 (62.5%)	75 (48.7%)																																																																																																						

結 果

【主要評価項目】

・無増悪生存期間（データカットオフ：2019年7月14日）

Kaplan-Meier法を用いて推定した無増悪生存期間について、DKd群はKd群と比較して有意な延長を示した（ $p=0.0014$ （層別log-rank検定）、層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比=0.630、95%信頼区間[0.464, 0.854]）。無増悪生存期間の中央値はDKd群で評価不能（NE）、Kd群で15.8ヵ月であった。

無増悪生存期間

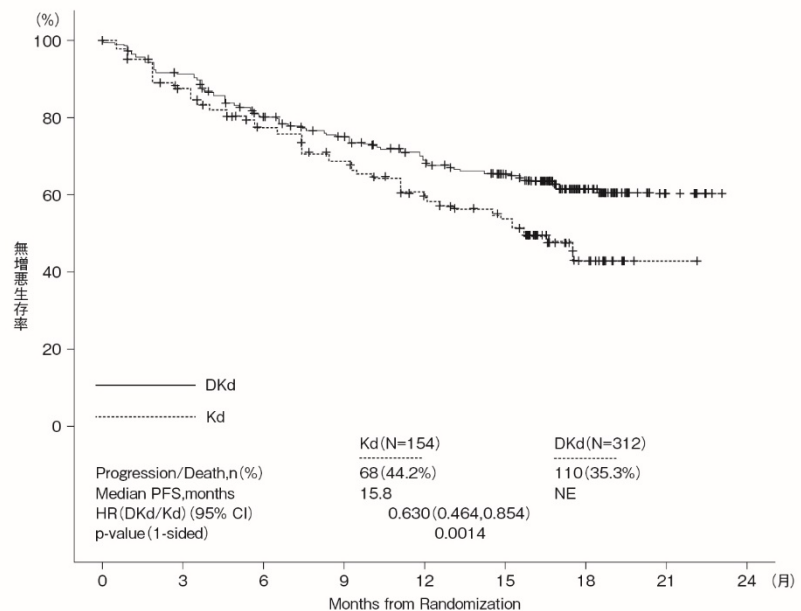
	DKd群	Kd群
対象者数	312	154
イベント数 (%)	110 (35.3)	68 (44.2)
打ち切り例数 (%)	202 (64.7)	86 (55.8)
中央値 [95%信頼区間] (月) ^{a)}	NE [NE, NE]	15.8 [12.1, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.630 [0.464, 0.854]	
p値 ^{c)}	0.0014	

a) 中央値はKaplan-Meier法、95%信頼区間はKlein and Moeschbergerの方法による。

b) 層別Cox比例ハザードモデルによる。

c) 層別log-rank検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



【副次評価項目】

・全奏効率

全奏効率はDKd群で84.3%（263/312例）、Kd群で74.7%（115/154例）であった。

全奏効率

	DKd群	Kd群
対象者数	312	154
全奏効者数 (%)	263 (84.3%)	115 (74.7%)
95%信頼区間 ^{a)}	[79.8, 88.1]	[67.0, 81.3]

a) Clopper-Pearson法による。

・微小残存病変陰性完全奏効（MRD[-]CR）率

12ヵ月時点でのIRC判定によるMRD[-]CR率（感度 10^{-5} レベル）は、DKd群で12.5%、Kd群で1.3%であった（オッズ比=11.329、95%信頼区間[2.703, 47.476]、 $p < 0.0001$ ）。

結 果

MRD[-]CR 率

	DKd群	Kd 群
対象者数	312	154
MRD[-]CR率	12.5%	1.3%
オッズ比 [95%信頼区間] a)	11.329 [2.703, 47.476]	
p値 ^{b)}	<0.0001	

a) Mantel-Haenszel 法による。

b) 層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定による。

・ 全生存期間（データカットオフ：2019年7月14日）

いずれの群も、データカットオフ時点での全生存期間の中央値は推定不能（NE）であった（ $p=0.0836$ （層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比=0.745、95%信頼区間 [0.491, 1.131]）。OS 追跡期間の中央値は、DKd 群が 17.2 カ月、Kd 群が 17.1 カ月であった。

全生存期間

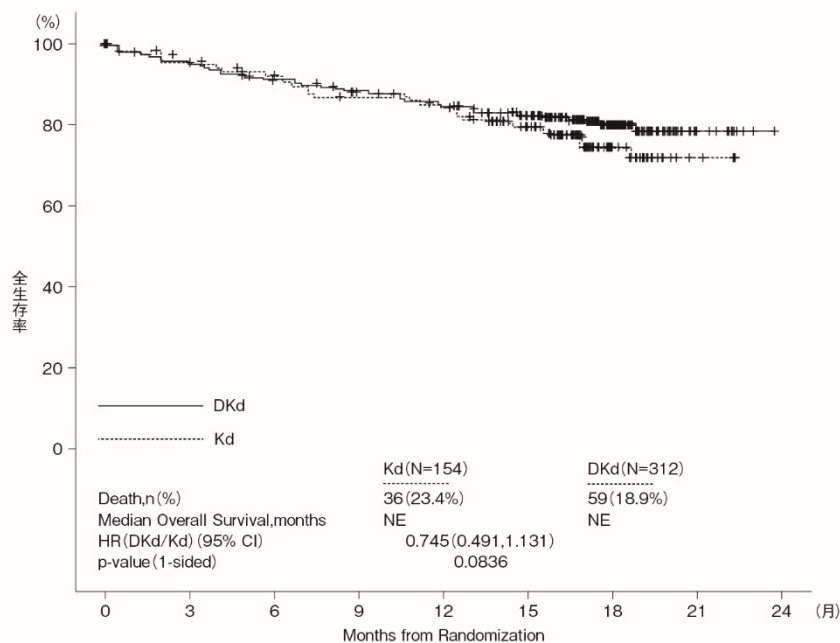
	DKd群	Kd 群
対象者数	312	154
イベント数 (%)	59 (18.9)	36 (23.4)
打ち切り例数 (%)	253 (81.1)	118 (76.6)
中央値 [95%信頼区間] (月) a)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] b)	0.745 [0.491, 1.131]	
p値 ^{c)}	0.0836	

a) 中央値は Kaplan-Meier 法、95%信頼区間は Klein and Moeschberger の方法による。

b) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる。

c) 層別 log-rank 検定

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



【安全性】

有害事象*は、DKd 群 306/308 例 (99.4%)、Kd 群 147/153 例 (96.1%) に認められ、副作用*は DKd 群で 260/308 例 (84.4%)、Kd 群で 129/153 例 (84.3%) に認められた。主な副作用 (10%以上) は、DKd 群で血小板減少症 102 例 (33.1%)、高血圧 76 例 (24.7%)、貧血 56 例 (18.2%)、不眠症 51 例 (16.6%)、呼吸困難 47 例 (15.3%)、疲労 46 例 (14.9%)、下痢 46 例 (14.9%)、悪心 33 例 (10.7%)、Kd 群で高血圧 34 例 (22.2%)、血小板減少症 32 例 (20.9%)、呼吸困難 26 例 (17.0%)、貧血 23 例 (15.0%)、疲労 19 例 (12.4%)、不眠症 16 例 (10.5%) であった。重篤な副作用は DKd 群 84 例 (27.3%)、Kd 群 32 例 (20.9%) に認められ、主なものは DKd 群では肺炎 15 例 (4.9%)、発熱 7 例 (2.3%)、血小板減少症 5 例 (1.6%)、インフルエンザ 5 例 (1.6%)、肺塞栓症 5 例 (1.6%)、心房細動 4 例 (1.3%)、敗血症 4 例 (1.3%)、呼吸困難 4 例 (1.3%)、肺水腫 4 例 (1.3%)、Kd 群では肺炎 5 例 (3.3%)、心不全 4 例 (2.6%)、血栓性血小板減少性紫斑病 2 例 (1.3%)、急性心不全 2 例 (1.3%)、急性腎障害 2 例 (1.3%)、呼吸困難 2 例 (1.3%) であった。いずれかの薬剤 (ダラツムマブ、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾン) の投与中止に至った副作用は DKd 群で 54 例 (17.5%)、Kd 群で 25 例 (16.3%) に認められ、主なものは DKd 群では心不全 5 例 (1.6%)、疲労 5 例 (1.6%)、呼吸困難 4 例 (1.3%)、高血圧 4 例 (1.3%)、Kd 群では心不全 3 例 (2.0%)、高血圧 3 例 (2.0%)、血栓性血小板減少性紫斑病 2 例 (1.3%)、蛋白尿 2 例 (1.3%)、肺水腫 2 例 (1.3%) であった。死亡に至った有害事象は、DKd 群で敗血症性ショックが 5 例、肺炎、形質細胞性骨髄腫が各 4 例、敗血症が 3 例、心停止、突然死が各 2 例、心不全、心肺停止、死亡、アシネトバクター感染、気道感染、気管閉塞、腫瘍崩壊症候群、脳血管発作、肺水腫、呼吸不全が各 1 例、Kd 群で敗血症、形質細胞性骨髄腫が各 2 例、死亡、敗血症性ショック、インフルエンザ、肺塞栓症が各 1 例に認められた。

*いずれかの治療薬で認められた有害事象又は副作用

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相試験 (20160275/ONO-7057-07) 試験成績 (社内資料)

Dimopoulos M, et al. : Lancet., 396 : 186, 2020

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 27mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 56mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 70mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

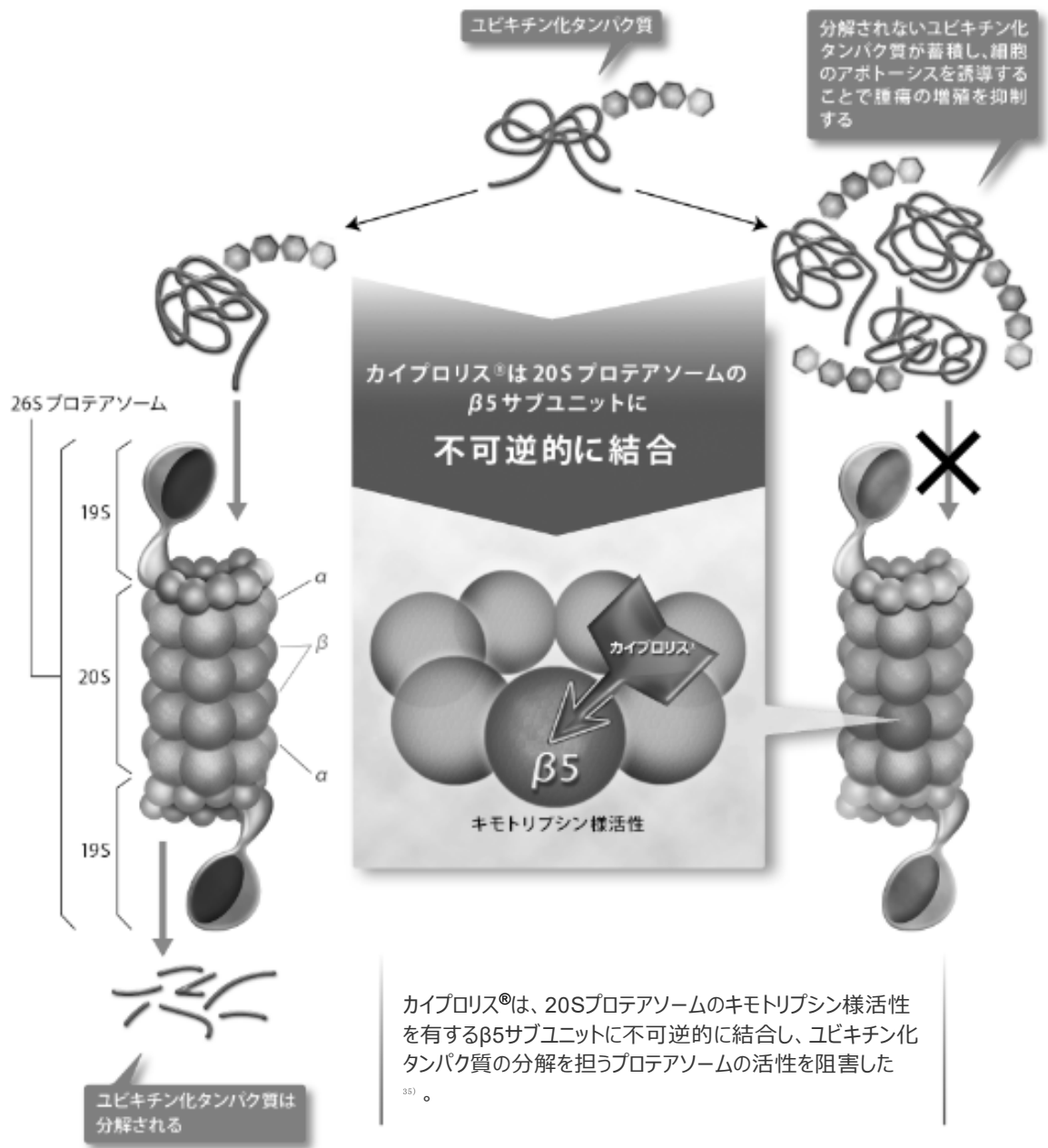
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロテアソーム阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

カイプロリス®の作用機序イメージ



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) プロテアソーム阻害作用

i. 精製ヒト構成プロテアソーム及び免疫プロテアソームのキモトリプシン様活性に対する阻害作用
(*in vitro*)³⁶⁾

カルフィルゾミブは、精製ヒト構成プロテアソーム及び精製ヒト免疫プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 2.08 及び 5.89nmol/L であった。

試験方法

プロテアソームのキモトリプシン様活性の測定には、基質として Suc-LLVY-AMC を用いた。蛍光強度からカルフィルゾミブの各濃度における阻害率を求め、濃度・阻害曲線から IC₅₀ 値を算出した。

ii. 精製ヒト構成プロテアソームのキモトリプシン様、カスパーゼ様及びトリプシン様活性に対する各種プロテアソーム阻害剤の作用 (*in vitro*)²⁾

カルフィルゾミブは精製ヒト構成プロテアソームのキモトリプシン様活性を選択的に阻害し、その IC₅₀ 値は 6nmol/L であった。

各種プロテアソーム阻害剤のヒト構成プロテアソーム阻害作用

	キモトリプシン様活性	カスパーゼ様活性	トリプシン様活性
カルフィルゾミブ	6±2	2,400±500	3,600±850
ボルテゾミブ	7±2	74±36	4,200±1,900

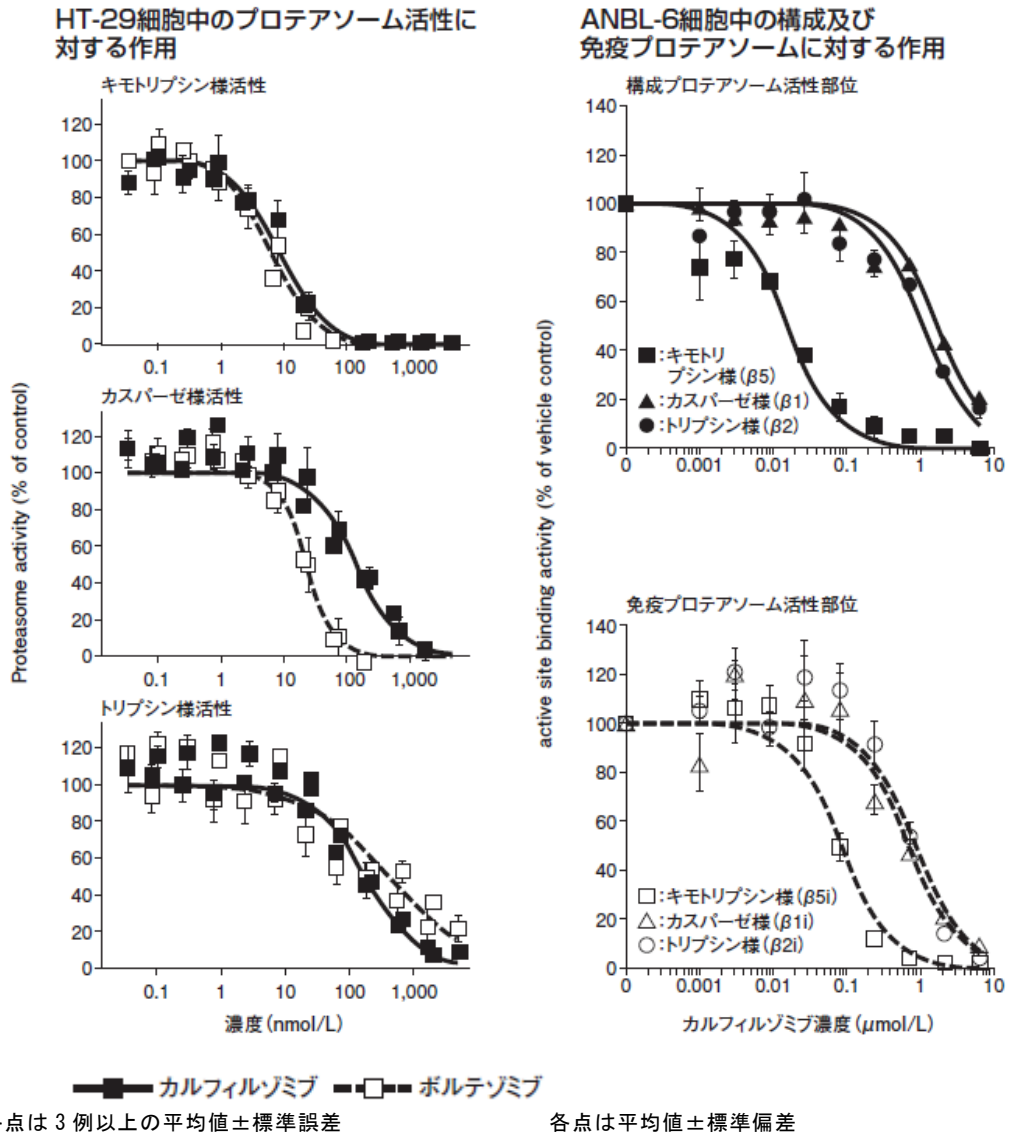
各値は 4 例以上の IC₅₀ 値 (nmol/L) の平均値±標準偏差

試験方法

カルフィルゾミブ及びボルテゾミブの精製ヒト構成プロテアソームのキモトリプシン様、カスパーゼ様及びトリプシン様活性に対する阻害作用を *in vitro* にて検討した。

iii. 腫瘍細胞中のプロテアソームのキモトリプシン様、カスパーゼ様及びトリプシン様活性に対する阻害作用 (*in vitro*)^{2, 3)}

カルフィルゾミブはヒト大腸がん細胞株 HT-29 中のプロテアソーム活性を用量依存的に阻害し、キモトリプシン様活性に対する阻害活性が最も高かった。また、カルフィルゾミブはヒト多発性骨髄腫細胞株 ANBL-6 中の構成プロテアソーム及び免疫プロテアソームの各サブユニットの活性部位に用量依存的に結合し、構成プロテアソーム及び免疫プロテアソームとともにキモトリプシン様活性部位 ($\beta 5$ 及び $\beta 5i$) に対する選択性が高かった。



試験方法

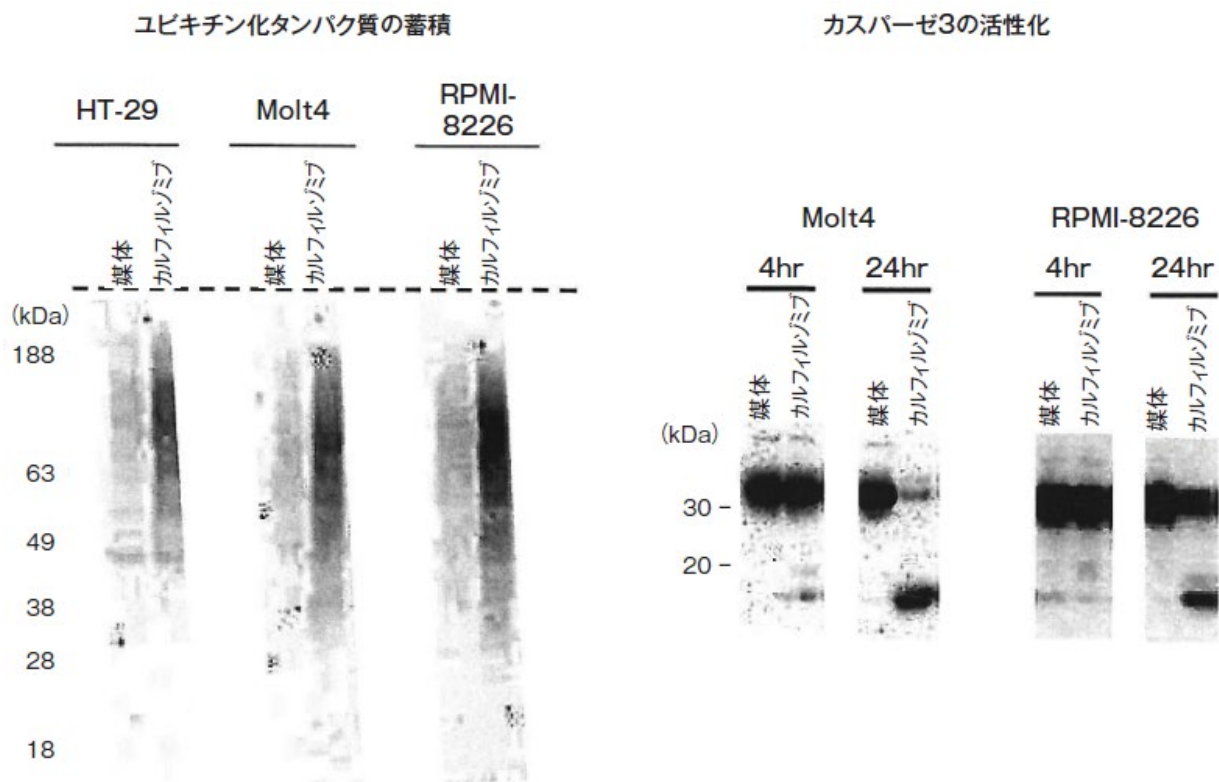
ヒト大腸がん細胞株 HT-29 又はヒト多発性骨髄腫細胞株 ANBL-6 を、カルフィルゾミブ又はポルテゾミブを含む培地で1時間培養した後に細胞溶解液を調製した。HT-29 の細胞溶解液では、プロテアソームのキモトリプシン様、カスパーゼ様及びトリプシン様活性を蛍光法で測定した。また、ANBL-6 の細胞溶解液では、構成プロテアソーム及び免疫プロテアソームのキモトリプシン様活性部位 ($\beta 5$ 及び $\beta 5i$)、カスパーゼ様活性部位 ($\beta 1$ 及び $\beta 1i$) 及びトリプシン様活性部位 ($\beta 2$ 及び $\beta 2i$) に対する結合を活性部位特異的なプローブを用いた ELISA 法で測定した。

2) 細胞傷害作用

i. 腫瘍細胞株における細胞死誘導機序 (*in vitro*)³⁷⁾

ヒト大腸がん細胞株 HT-29、ヒト急性リンパ性白血病細胞株 Molt4 及びヒト骨髄腫細胞株 RPMI-8226 にカルフィルゾミブを 1 時間曝露したところ、曝露開始後 4 時間においてユビキチン化タンパク質が蓄積した。更に、Molt4 及び RPMI-8226 にカルフィルゾミブを 1 時間曝露したところ、曝露開始後 4 時間においてカスパーゼ 3 の活性化は認められなかったが、曝露開始後 24 時間では認められた。以上より、カルフィルゾミブは各種がん細胞株において、ユビキチン化タンパク質を蓄積させ、アポトーシスを誘導することが示された。

イムノブロット法による細胞死誘導機序の評価

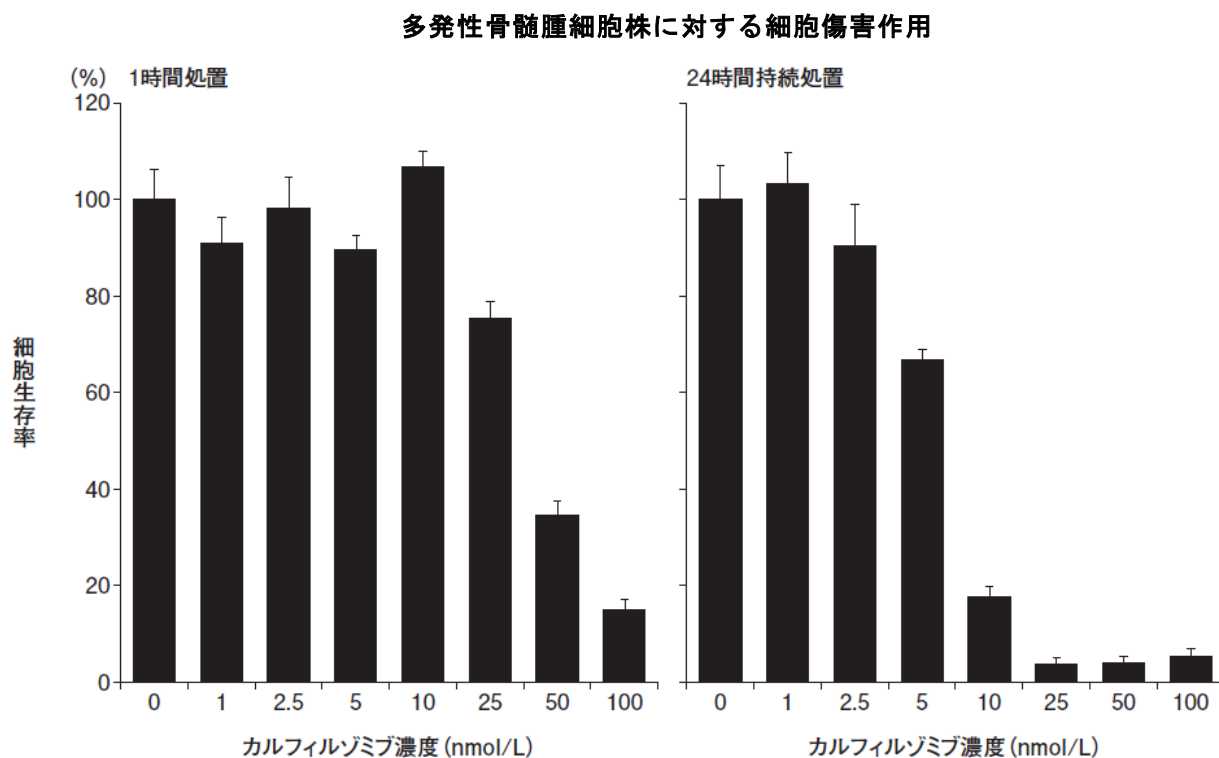


試験方法

ヒト大腸がん細胞株 HT-29、ヒト急性リンパ性白血病細胞株 Molt4 又はヒト骨髄腫細胞株 RPMI-8226 を、カルフィルゾミブを 500nmol/L 含む培地で 1 時間培養した後、薬剤を含まない培地に交換した。イムノブロット法により、曝露開始後 4 時間のユビキチン化タンパク質の蓄積、並びに曝露後 4 時間及び 24 時間のカスパーゼ 3 活性を測定した。

ii. 多発性骨髄腫細胞株に対する細胞傷害作用 (*in vitro*)³⁸⁾

カルフィルゾミブを1又は24時間処置したときヒト多発性骨髄腫細胞株 MM.1S の細胞生存に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 35.7 及び 5.9nmol/L であった。



平均値±標準偏差 n=4

試験方法

ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM.1S を、カルフィルゾミブを含む培地で1時間培養した後、カルフィルゾミブを含まない培地に交換し、カルフィルゾミブ処置後24時間に細胞生存率を測定した(1時間処置)。また、MM.1S をカルフィルゾミブを含む培地で24時間培養した後に細胞生存率を測定し(24時間持続処置)、細胞傷害作用を検討した。

iii. 各種細胞株に対する細胞傷害作用 (*in vitro*)²⁾

カルフィルゾミブを 1 時間処置したときの各種がん細胞株の細胞生存に対する IC₅₀ 値は 31～1200nmol/L、72 時間持続処置では 2.4～20nmol/L であった。また、カルフィルゾミブを 1 時間処置したときの正常細胞の細胞生存に対する IC₅₀ 値は 389～455nmol/L であった。

各種細胞株に対する細胞傷害作用

細胞分類	細胞株名	由来	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
			1 時間処置		72時間持続処置	
			カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ	カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ
血液腫瘍細胞株	RPMI-8226	骨髓腫	71±22	303±52	10±3.3	4.5±2.5
	HS-Sultan	バーキットリンパ腫	135±30	454±60	5.2±2.3	5.4±2.0
	Molt4	急性リンパ性白血病	31±17	126±52	3.1±1.6	6.2±2.7
	RL	非ホジキンリンパ腫	164±92	814±476	2.4±0.4	3.4±2.0
正常細胞	NHDF	正常皮膚	389±128	2460±1120	14±4.5	6.3±4.1
	HUVEC	正常臍帯静脈内皮	455±45	3510±390	7.2±1.3	3.5±0.5

<参考>

固形腫瘍細胞株	HT-29	大腸がん	350±84	2190±390	6.2±3.9	5.0±2.6
	MiaPaCa-2	膵臓がん	1110±240	>6500	8.9±6.5	8.3±2.3
	A549	非小細胞肺がん	1200±900	4600±1900	20±8	13±8

各値は 3 例以上の平均値±標準偏差を示す

試験方法

ヒト血液腫瘍細胞株 (RPMI-8226、HS-Sultan、Molt4 及び RL)、ヒト固形腫瘍細胞株 (HT-29、MiaPaCa-2 及び A549) 並びにヒト正常細胞 (NHDF 及び HUVEC) を、カルフィルゾミブ又はボルテゾミブを含む培地で 1 時間培養した後、薬剤を含まない培地に交換し、培地交換後 72 時間に細胞生存率を測定した (1 時間処置)。また、これらの細胞をカルフィルゾミブ又はボルテゾミブを含む培地で 72 時間培養した後に細胞生存率を測定し (72 時間持続処置)、細胞傷害作用を検討した。

iv. 薬剤耐性細胞株に対する細胞傷害作用 (*in vitro*)³⁾

カルフィルゾミブはヒト多発性骨髄腫細胞株 MM1.S、デキサメタゾン耐性ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM1.R、ヒト骨髄腫細胞株 RPMI-8226.wt (親株)、メルファラン耐性ヒト骨髄腫細胞株 8226.LR5 に対して細胞傷害作用を示した。一方、カルフィルゾミブはドキソルビシン耐性ヒト骨髄腫細胞株 8226.Dox40 に対して細胞傷害作用を示さなかった。なお、P-gp 阻害薬であるベラパミルを前処置することで、8226.Dox40 に対して細胞傷害作用を示した。

薬剤耐性細胞株に対する細胞傷害作用

細胞株名	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MM1.S (ヒト多発性骨髄腫細胞株)	29.3
MM1.R (デキサメタゾン耐性ヒト多発性骨髄腫細胞株)	15.2
RPMI-8226.wt [ヒト骨髄腫細胞株 (親株)]	89.9
8226.LR5 (メルファラン耐性ヒト骨髄腫細胞株)	83.3
8226.Dox40 (ドキソルビシン耐性ヒト骨髄腫細胞株)	>1000
8226.Dox40 (ドキソルビシン耐性ヒト骨髄腫細胞株) (P-gp阻害薬ベラパミル15 μmol/L前処置)	829

試験方法

ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM1.S、デキサメタゾン耐性ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM1.R、ヒト骨髄腫細胞株 RPMI-8226.wt (親株)、メルファラン耐性ヒト骨髄腫細胞株 8226.LR5 及びドキソルビシン耐性ヒト骨髄腫細胞株 8226.Dox40 を、カルフィルゾミブを含む培地で1時間培養した後、薬剤を含まない培地に交換し、培地交換後 24 時間に細胞生存率を測定した。なお、8226.Dox40 を用いた検討において、P-gp 阻害薬ベラパミルは 24 時間前処置した。

<参考>ボルテゾミブ耐性細胞株に対する細胞傷害作用 (*in vitro*)³⁹⁾

カルフィルゾミブはボルテゾミブ耐性細胞株 (ヒト大腸がん細胞株 HT-29 PS 100、HT-29 PS200 及び HT-29 PS 300) に対して細胞傷害作用を示した。

ボルテゾミブ耐性細胞株におけるボルテゾミブ及びカルフィルゾミブの作用

細胞株 (ボルテゾミブ濃度)	ボルテゾミブ		カルフィルゾミブ	
	IC ₅₀ 値	Resistance Factor*	IC ₅₀ 値	Resistance Factor*
HT-29 親細胞株 (0nmol/L)	17.3nmol/L	—	32.9nmol/L	—
HT-29 PS 100 (100nmol/L)	313.4nmol/L	18.1	104.2nmol/L	3.2
HT-29 PS 200 (200nmol/L)	298.6nmol/L	17.2	41.7nmol/L	1.3
HT-29 親細胞株 (0nmol/L)	20.7nmol/L	—	14.9nmol/L	—
HT-29 PS 300 (300nmol/L)	2,373nmol/L	114	64.4nmol/L	4.3

*Resistance Factor = (ボルテゾミブ耐性細胞株における IC₅₀ 値) / (親細胞株における IC₅₀ 値)

試験方法

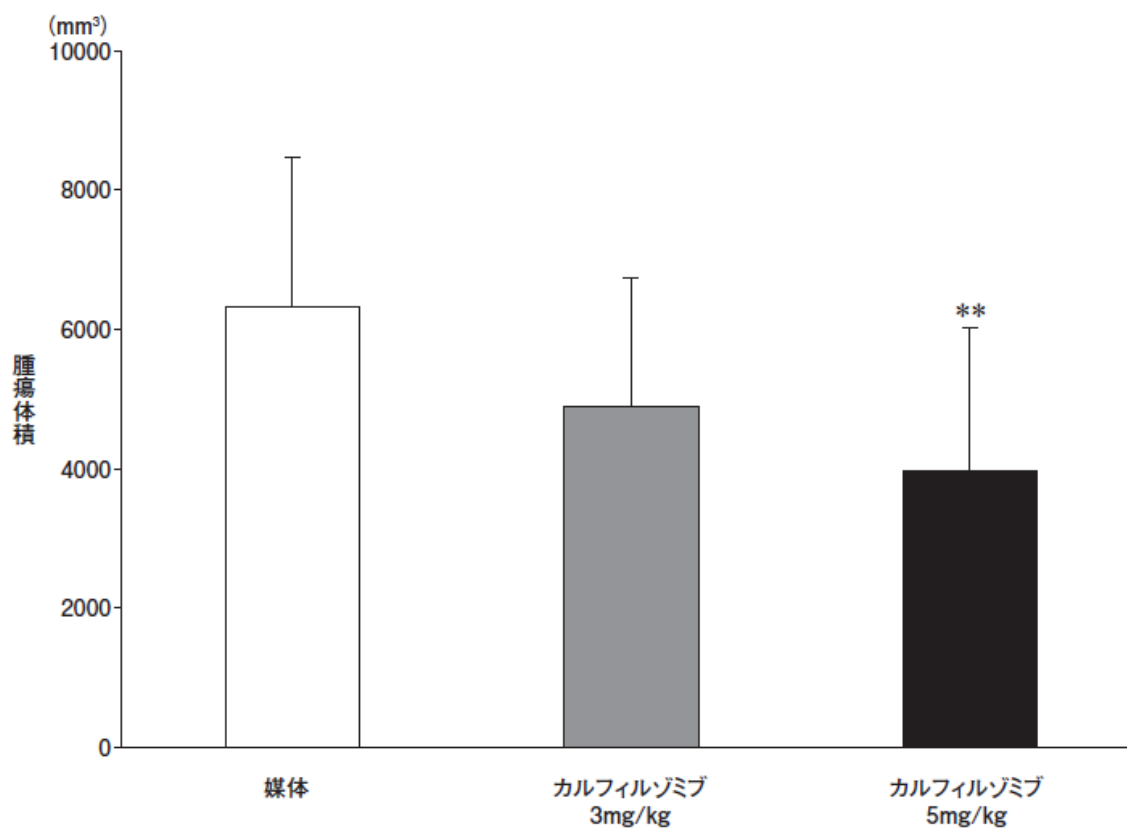
ヒト大腸がん細胞株 HT-29 をボルテゾミブを含む培地で持続的に培養し、ボルテゾミブ耐性細胞株を樹立した。樹立したボルテゾミブ耐性細胞株 (HT-29 PS 100、HT-29 PS 200 及び HT-29 PS 300) 又は親細胞株を、カルフィルゾミブ又はボルテゾミブを含む培地で 72 時間培養し、細胞生存率を測定した。各薬剤におけるボルテゾミブ耐性細胞株の耐性を Resistance Factor (ボルテゾミブ耐性細胞株における IC₅₀ 値 / 親細胞株における IC₅₀ 値) として算出した。

3) 抗腫瘍効果

i. ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM.1S 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)⁴⁰⁾

カルフィルゾミブを 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与したとき、最終評価日 (Day36) の腫瘍体積は媒体群と比較して有意に低値であった。なお、カルフィルゾミブは一般状態及び体重推移に重篤な影響を及ぼすことはなかった。

MM.1S 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果



各群 15 例
最終評価日の腫瘍体積の平均値±標準偏差
**p<0.01、Dunnett検定、媒体群との比較

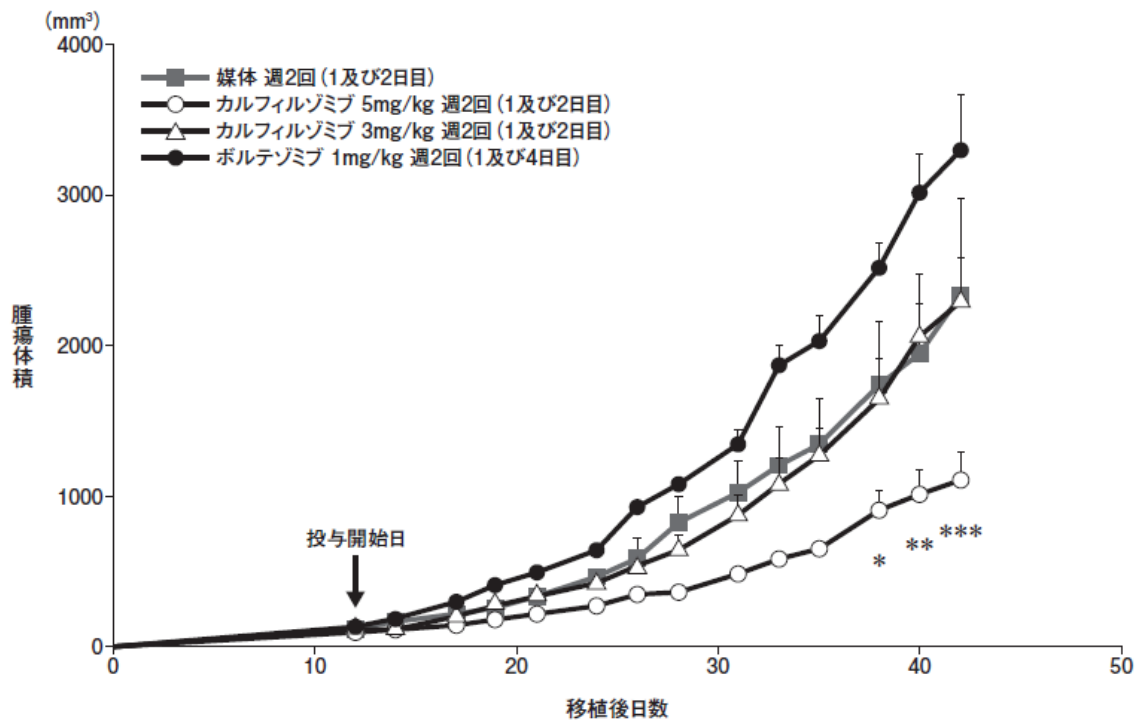
試験方法

ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM.1S を雌免疫不全マウス (Crl:NIH-Ly^{tg} Fo^{xn1nu} B^{tkxid}) の皮下に移植した。移植後 16 日目 (Day1) から、媒体あるいはカルフィルゾミブを 3 又は 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与し、これを 5 週間繰り返した。最終評価日 (Day36) まで、一般状態観察、体重測定を実施し、腫瘍サイズ (長径及び短径) を測定して腫瘍体積を算出した。

ii. ヒト非ホジキンリンパ腫細胞株 RL 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)²⁾

カルフィルゾミブを 3mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与したとき、カルフィルゾミブは腫瘍の増大を抑制しなかったが、カルフィルゾミブを 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与したとき、カルフィルゾミブは腫瘍の増大を抑制した。

RL 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果



各群7例
各時点の腫瘍体積の平均値+標準偏差
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001、二元配置分散分析とBonferroni型の事後解析、媒体群との比較

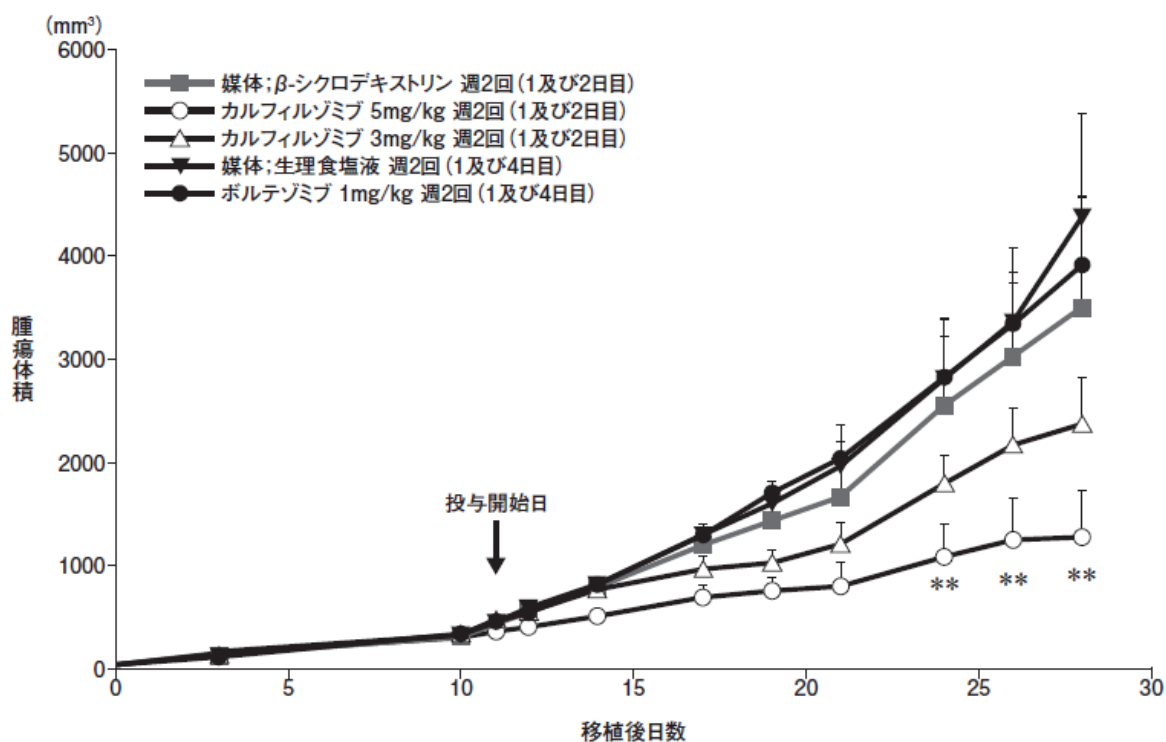
試験方法

ヒト非ホジキンリンパ腫細胞株 RL を雌 NIH III (BNX) 系マウスの皮下に移植した。移植後 12 日目からカルフィルゾミブを 3 又は 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目)、ボルテゾミブを 1mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 4 日目)、媒体を週 2 回 (週の 1 及び 2 日目)、それぞれ静脈内急速投与し、これを 2 週間繰り返した。週 3 回腫瘍サイズ (長径及び短径) を測定して腫瘍体積を算出した。

iii. ヒトバーキットリンパ腫細胞株 HS-Sultan 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)²⁾

カルフィルゾミブは、3mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与したとき、腫瘍の増大を抑制しなかったが、5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与したとき、腫瘍の増大を抑制した。

HS-Sultan 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果



各群7例
各時点の腫瘍体積の平均値+標準偏差
**p<0.01、二元配置分散分析とBonferroni型の事後解析、各媒体群との比較

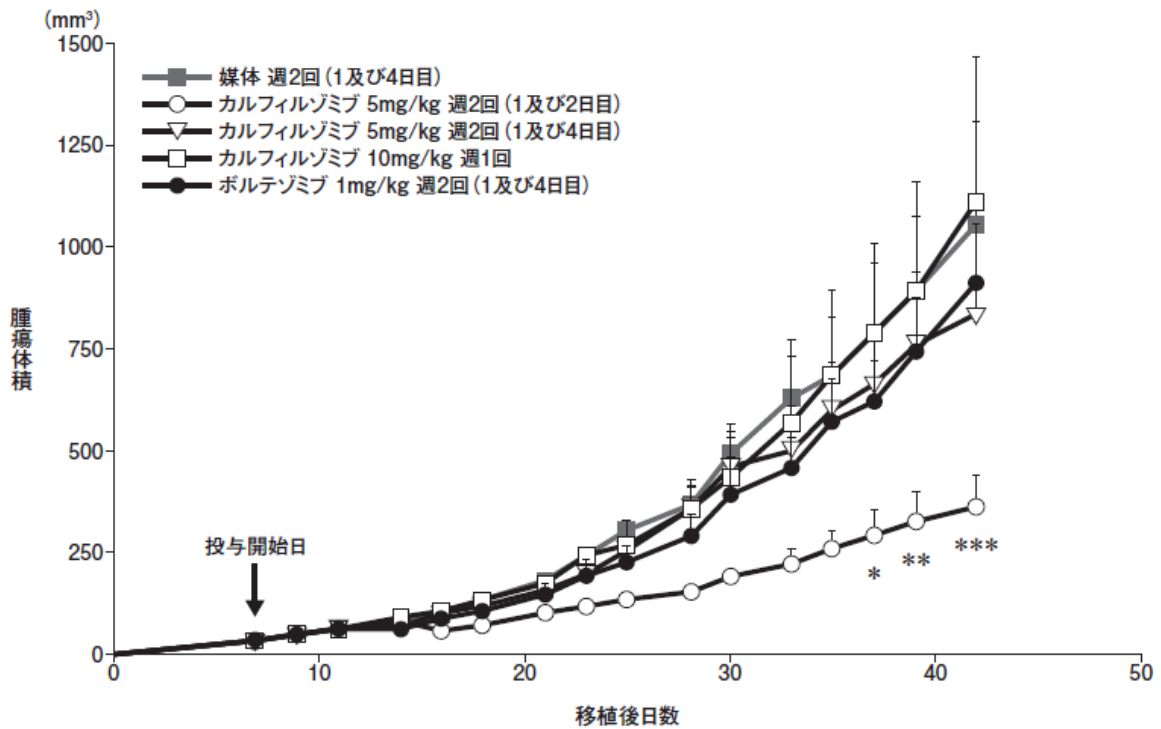
試験方法

ヒトバーキットリンパ腫細胞株 HS-Sultan を雌 NIH III (BNX) 系マウスの皮下に移植した。移植後 11 日目からカルフィルゾミブを 3 又は 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目)、ボルテゾミブを 1mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 4 日目)、媒体を週 2 回 (週の 1 及び 2 日目、又は週の 1 及び 4 日目)、それぞれ静脈内急速投与し、これを 2 週間繰り返した。週 3 回腫瘍サイズ (長径及び短径) を測定して腫瘍体積を算出した。

<参考>ヒト大腸がん細胞株 HT-29 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)²⁾

カルフィルゾミブを 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 4 日目) 又は、10mg/kg で週 1 回静脈内急速投与したとき、カルフィルゾミブは腫瘍の増大を抑制しなかったが、カルフィルゾミブを 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目) 静脈内急速投与したとき、カルフィルゾミブは腫瘍の増大を抑制した。

HT-29 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果



各群7例
各時点の腫瘍体積の平均値+標準偏差
*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、二元配置分散分析とBonferroni型の事後解析、媒体群との比較

試験方法

ヒト大腸がん細胞株 HT-29 を雌 NIH III (BNX) 系マウスの皮下に移植した。移植後 7 日目からカルフィルゾミブを 10mg/kg で週 1 回、5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 2 日目)、又は 5mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 4 日目)、ボルテゾミブを 1mg/kg で週 2 回 (週の 1 及び 4 日目)、媒体を週 2 回 (週の 1 及び 4 日目)、それぞれ静脈内急速投与し、これを 3 週間繰り返した。週 3 回腫瘍サイズ (長径及び短径) を測定して腫瘍体積を算出した。

(3) 作用発現時間・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) 単独投与

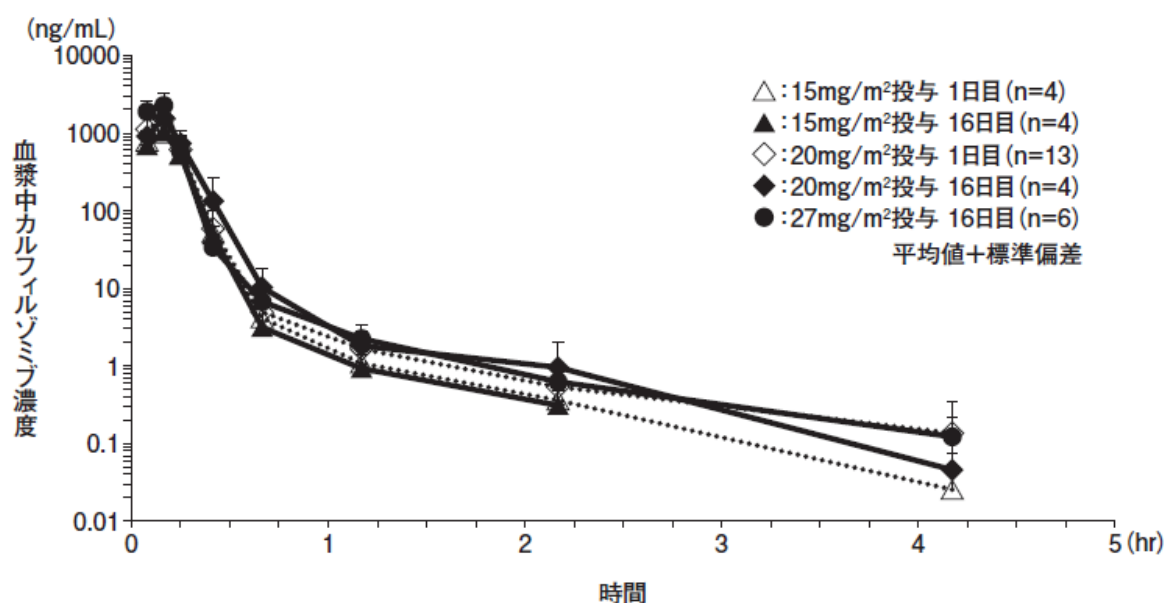
①10 分間点滴静注時 (ONO-7057-01 試験)^{7, 41)}

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 17 例 (15mg/m²:4 例、20mg/m²:6 例、20/27mg/m²:7 例) に、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤を 1 日 1 回、10 分かけて点滴静注したときの 1 及び 16 日目の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す。

消失半減期 (T_{1/2}) は 0.424~0.706 時間であった。また、反復投与による蓄積は認められなかった。

用量比例性について、パワーモデルを用いた回帰分析により検討した結果、15~27mg/m² の範囲において回帰直線の傾きの 95%信頼区間は 1 を含んでおり (C_{max} [0.453, 2.21]、AUC_{last} [0.535, 1.95])、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last}) は投与量に比例して増加した。

単独投与 (10 分間点滴静注時) における血漿中カルフィルゾミブ濃度の推移



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤単独投与（10分間点滴静注時）の

薬物動態パラメータ

	1日目		16日目		
	15mg/m ² 投与 (n=4)	20mg/m ² 投与 (n=13) ^{a)}	15mg/m ² 投与 (n=4)	20mg/m ² 投与 (n=4)	27mg/m ² 投与 (n=6)
C _{max} (ng/mL)	1010±99.0	1530±407	1030±453	1570±125	2300±974
T _{max} (hr)	0.159 (0.0833, 0.167)	0.150 (0.0833, 0.250)	0.159 (0.117, 0.167)	0.150 (0.133, 0.183)	0.150 (0.0833, 0.167)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	212±40.4	306±69.9	211±81.8	330±64.7	436±133
T _{1/2} (hr)	0.571±0.139	0.706±0.248	0.484±0.0794	0.424±0.169	0.659±0.172
CL (L/hr)	119±33.4	110±24.4	132±59.2	107±28.2	105±26.7
V _{ss} (L)	13.3±4.64	11.9±4.56	15.2±7.55	15.1±9.65	8.50±2.95

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）

a) 20mg/m²投与群及び20/27mg/m²投与群

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

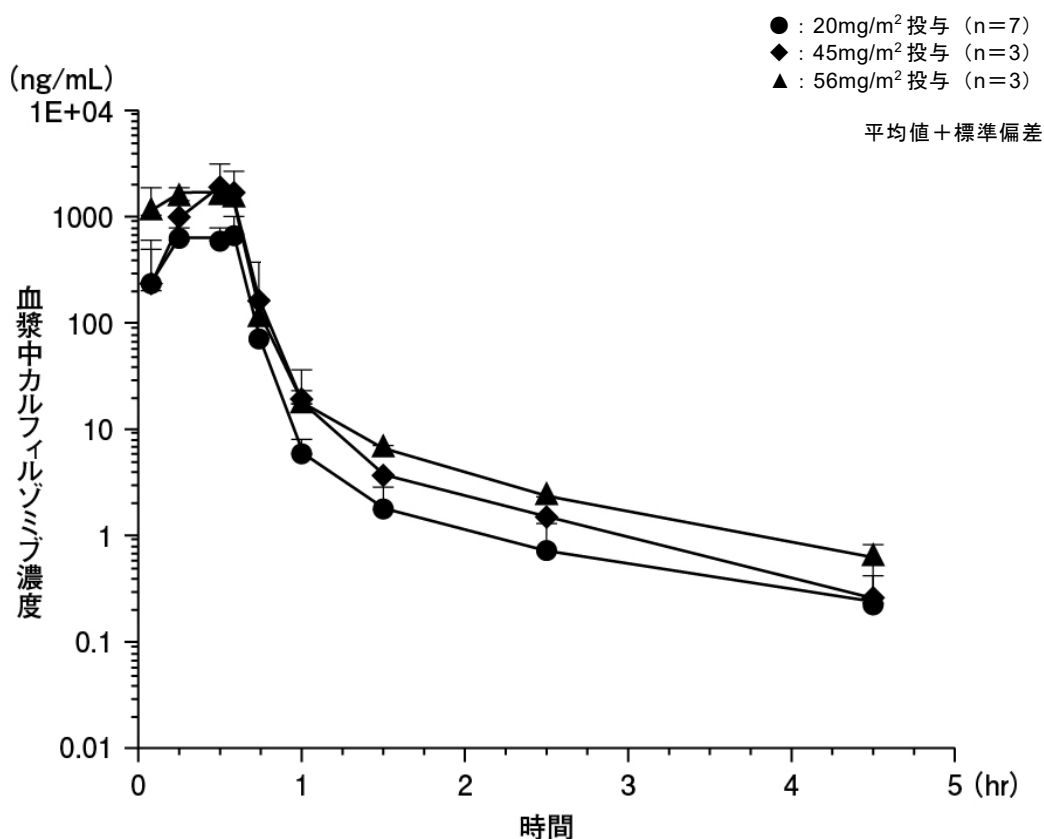
②30 分間点滴静注時 (ONO-7057-02 試験) ^{15, 16)}

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 7 例 (20mg/m² : 1 例、20/45mg/m² : 3 例、20/56mg/m² : 3 例) に、1、2、8、9、15 及び 16 日目に本剤を 1 日 1 回、30 分かけて点滴静注したときの 1 及び 16 日目の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す。

消失半減期 (T_{1/2}) は 0.784~0.892 時間であった。

用量比例性について、パワーモデルを用いた回帰分析により検討した結果、20~56mg/m² の範囲において回帰直線の傾きの 95%信頼区間は 1 を含んでおり (C_{max} [0.559, 1.26]、AUC_{last} [0.771, 1.19])、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last}) は投与量に比例して増加した。

単独投与 (30 分間点滴静注時) における血漿中カルフィルゾミブ濃度の推移



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤単独投与（30分間点滴静注時）の
薬物動態パラメータ

	1日目	16日目	
	20mg/m ² 投与 (n=7) ^{a)}	45mg/m ² 投与 (n=3)	56mg/m ² 投与 (n=3)
C _{max} (ng/mL)	856±155	2070±1040	2110±587
T _{max} (hr)	0.500 (0.250, 0.583)	0.500 (0.500, 0.550)	0.550 (0.483, 0.583)
AUC _{last} (ng・hr/mL)	369±50.1	790±162	1040±180
T _{1/2} (hr)	0.797±0.319	0.784±0.119	0.892±0.132
CL (L/hr)	88.8±11.0	98.8±8.81	83.6±21.5
V _{ss} (L)	15.7±5.41	20.6±2.80	13.7±6.09

算術平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）

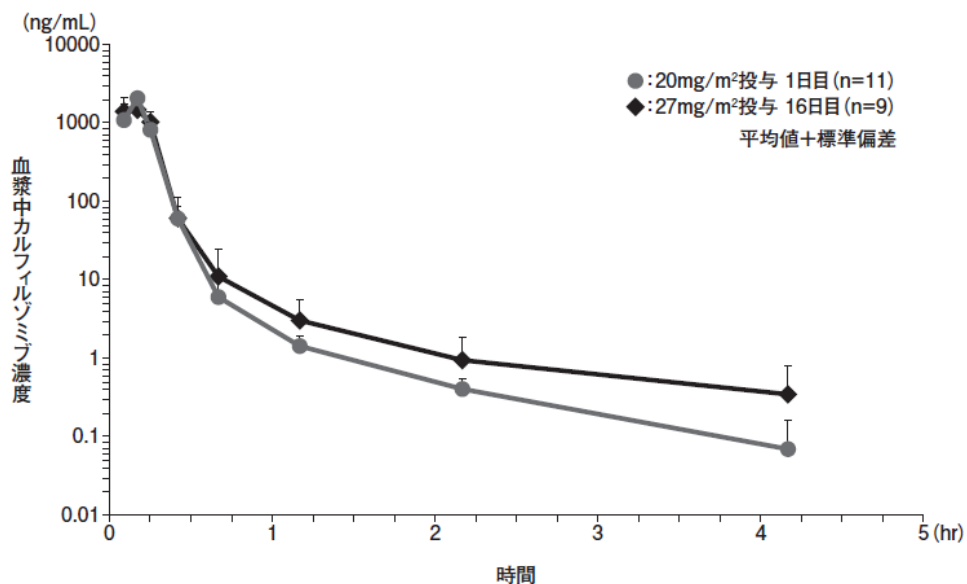
a) 20mg/m²投与群、20/45mg/m²投与群及び20/56mg/m²投与群

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用 (ONO-7057-05 試験)^{8, 9)}

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 11 例に、本剤を 20/27mg/m² の投与量で 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 1 日 1 回、10 分かけて点滴静注、レナリドミド 25mg を 1~21 日目に 1 日 1 回経口投与、デキサメタゾン 40mg を 1、8、15 及び 22 日目に 1 日 1 回経口又は静脈内投与したときの 1 日目及び 16 日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

併用投与における血漿中カルフィルゾミブ濃度の推移



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者におけるレナリドミド及びデキサメタゾン併用投与の

薬物動態パラメータ

	1日目	16日目
	20mg/m ² 投与 (n=11)	27mg/m ² 投与 (n=9)
C _{max} (ng/mL)	1540±391	2030±282
T _{max} (hr)	0.150 (0.0833, 0.167)	0.150 (0.133, 0.183)
AUC _{last} (ng・hr/mL)	326±73.5	444±56.0
T _{1/2} (hr)	0.580±0.260	0.740±0.272
CL (L/hr)	102±27.3	98.8±16.1
V _{ss} (L)	10.9±4.39	11.7±5.40

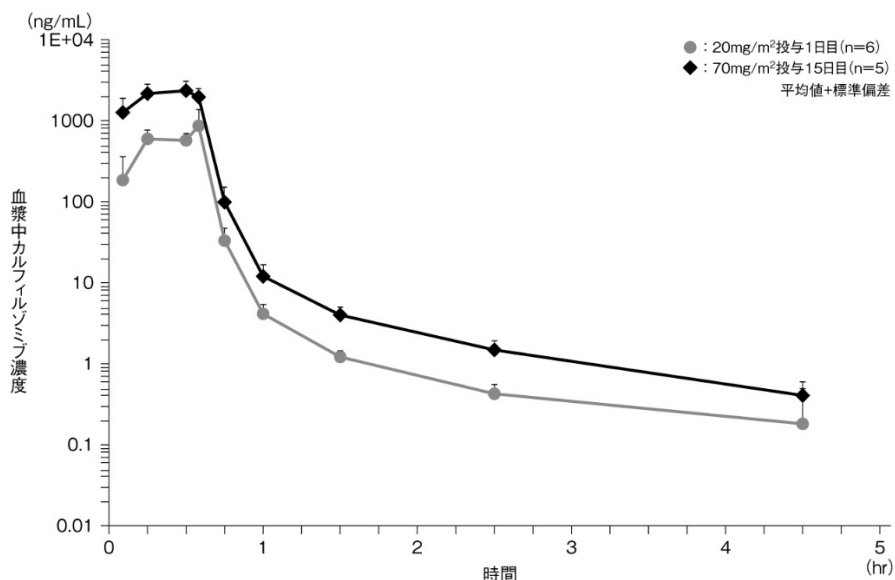
平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（範囲）

- (注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
- 多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

3) デキサメタゾンとの併用 (ONO-7057-02 試験) ^{15~17)}

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(薬物動態解析対象者:6例)を対象に、本剤 20 mg/m² を1日1回、1日目に、本剤 70 mg/m² を1日1回、8及び15日目に30分かけて静脈内投与し、デキサメタゾン 40mg を1、8及び15日目に経口又は静脈内投与したときの1日目及び15日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを下記に示す。

併用投与における血漿中カルフィルゾミブ濃度の推移



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤とデキサメタゾン併用投与の

薬物動態パラメータ

試験日 (日)	投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	V _{ss} (L)
1	20mg/m ² (n=6)	924±452	0.575 (0.250-0.617)	355±120	0.684±0.251	101±30.1	18.0±5.05
15	70mg/m ² (n=5)	2500±777	0.467 (0.250-0.617)	1250±285	0.900±0.0740	103±34.6	14.2±4.80

平均値±標準偏差

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は27mg/m² (体表面積)とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合:通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は56mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合:通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は70mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。
多発性骨髄腫に対する効能又は効果において、デキサメタゾンの用法及び用量は、「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量する」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

【食事の影響】

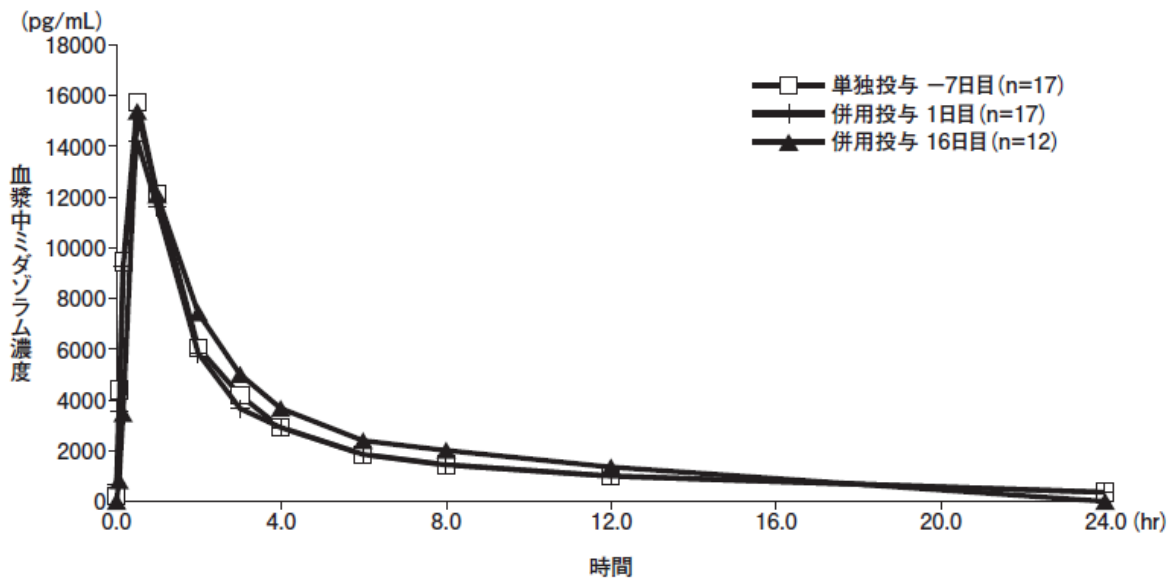
該当資料なし

【併用薬の影響】

1) CYP3A の活性に及ぼす影響（外国人データ）⁴²⁾

固形がん患者に、本剤投与開始 7 日前（-7 日目）に CYP3A の典型的な基質であるミダゾラム 2mg を経口投与し、本剤 27mg/m² を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注、1 及び 16 日目の本剤投与直後にミダゾラム 2mg を経口投与して、ミダゾラムの薬物動態を検討した。血漿中ミダゾラム濃度推移及び薬物動態パラメータの比較結果を以下に示す。

血漿中ミダゾラム濃度の推移



ミダゾラム単独投与時と本剤併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較

	単独投与（-7日目）に対する比較	幾何平均値の比 [90%信頼区間] (%)
C _{max}	併用投与（1日目）	98.95 [82.85, 118.18]
	併用投与（16日目）	98.12 [80.05, 120.25]
AUC _{0-∞}	併用投与（1日目）	95.24 [84.67, 107.12]
	併用投与（16日目）	108.16 [94.07, 124.36]

(注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) CYP3A の活性に及ぼす影響⁴³⁾

本剤 27mg/m² を超える用量での薬物相互作用については PBPK モデルに基づくシミュレーションにより検討し（使用ソフトウェア：Simcyp® Version 14）、本剤が CYP3A 基質に及ぼす影響を考察した。

ミダゾラム単独投与時と本剤併用時のミダゾラムの C_{max} 比及び AUC 比の予測値を以下に示した。シミュレーションの結果、本剤 27mg/m² を 1 日 1 回、1、2、8、9、15 及び 16 日目に 2 分かけて静脈内投与したとき、ミダゾラム単独投与に対する本剤併用時のミダゾラムの C_{max} 比及び AUC 比は 1.01 であり、本剤（27mg/m²）はミダゾラムの C_{max} 及び AUC に影響を与えないと予測された。また、本剤 56 又は 70mg/m² を 1 日 1 回、1、2、8、9、15 及び 16 日目に 30 分かけて静脈内投与したとき、ミダゾラム単独投与に対する本剤併用時のミダゾラムの C_{max} 比及び AUC 比は 1.02～1.03 と予測された。

本剤とミダゾラムの薬物相互作用のシミュレーション

CFZ 用量 ^{a)}	27 mg/m ² (2 分間投与)	56 mg/m ² (30 分間投与)	70 mg/m ² (30 分間投与)
ミダゾラムの C _{max} 比	1.01 (1.00, 1.12) ^{b)} (1.00, 1.02) ^{c)}	1.02 (1.00, 1.15) ^{b)} (1.01, 1.04) ^{c)}	1.02 (1.01, 1.19) ^{b)} (1.01, 1.05) ^{c)}
ミダゾラムの AUC 比	1.01 (1.00, 1.15) ^{b)} (1.00, 1.04) ^{c)}	1.02 (1.01, 1.26) ^{b)} (1.01, 1.08) ^{c)}	1.03 (1.01, 1.33) ^{b)} (1.01, 1.11) ^{c)}

CFZ：カルフィルゾミブ
ミダゾラムの投与量は 2mg

ミダゾラムの C_{max} 比及び AUC 比は、ミダゾラム単独投与に対する本剤併用時（16 日目）の幾何平均値の比の予測値を示す。

a) 本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与

b) 最小値及び最大値

c) 5 及び 95 パーセンタイル値

(注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 27mg/m²（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週 2 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 56mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週 1 回投与の場合：通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20mg/m²（体表面積）、それ以降は 70mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、1、2、8、9、15及び16日目に本剤を単独で1日1回、10分かけて点滴静注（15、20、20/27mg/m²）したときの1日目及び16日目のCLは、105～132L/hrの範囲内であった。⁷⁾

(5) 分布容積

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、1、2、8、9、15及び16日目に本剤を単独で1日1回、10分かけて点滴静注（15、20、20/27mg/m²）したときの1日目及び16日目の分布容積（V_{ss}）は、8.5～15.2Lの範囲内であった。⁴¹⁾

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析⁴⁴⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析には、2-コンパートメントモデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因

国際共同第Ⅲ相試験（2011-003/ONO-7057-03 試験及び 20140355/ONO-7057-06 試験）及び海外臨床試験（PX-171-003-A1 試験、PX-171-004 試験、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、PX-171-007 試験、PX-171-009 試験、CFZ001 試験、CFZ002 試験、20130403 試験）で得られたデータ（解析対象：747 例、5560 時点）に基づき、本剤の母集団薬物動態解析を実施した。解析対象における本剤の用量の範囲は、15～88mg/m²であった。

本剤の PK プロファイルは、2 コンパートメントモデルで表現した。薬物動態パラメータに対する共変量候補として、体重、身長、体表面積、BMI、性別、年齢、人種、日本人と外国人の別、がんの種類（多発性骨髄腫又は固形がん）、肝機能（AST、ALT、血清アルブミン、総ビリルビン、NCI-ODWG 分類に基づく肝機能分類）、腎機能（Ccr、Ccr に基づく腎機能分類）、及び併用薬剤（レナリドミド、デキサメタゾン）を検討した結果、最終モデルでは、CL に対して体表面積のみが有意な共変量として組み込まれた。

母集団薬物動態解析において推定された本剤の CL は、体表面積が中央値（1.87m²）の被験者と比較して、体表面積が最小値（1.1m²）の被験者で 47%の低値、最大値（2.82m²）の被験者で 64%の高値を示したが、本剤の投与量は各被験者の体表面積に基づいており、本剤の投与量の更なる調整は不要とみなされた。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに、妊娠 6 日から 17 日までカルフィルゾミブを 2mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回反復静脈内急速投与し、最終投与後 1 時間の母体及び胎児血液中におけるプロテアソーム活性の阻害作用を検討することにより、カルフィルゾミブの胎児移行性を評価した。カルフィルゾミブ投与群の母体血液中のプロテアソーム活性は、媒体投与群に比べて低く、プロテアソーム活性の阻害が確認された。一方、胎児血液中のプロテアソーム活性は、カルフィルゾミブ投与群と媒体投与群で同程度であり、プロテアソーム活性の阻害は確認されなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉⁴⁵⁾

ラット（雄 1 例／時点）に ³H-カルフィルゾミブを 2mg/kg で単回静脈内急速投与したときの組織中放射能濃度を評価した。投与後 0.5 時間から 24 時間における脳脊髄液の放射能濃度は、1,770～3,650ng eq./g であったが、投与後 72 時間、168 時間では検出されなかった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉⁴⁵⁾

ラット（雄 1 例／時点）に ³H-カルフィルゾミブを 2mg/kg で単回静脈内急速投与したときの組織中放射能濃度を評価した。投与後の放射能は広範囲の組織に分布し、ほぼすべての組織で放射能濃度は投与後 24 時間までに最高値を示した。投与後 0.5 時間に高い放射能濃度が認められた組織は、吸収及び排泄に関わる消化管内容物、尿及び胆汁を除くと、濃度が高い順に脾臓、膀胱、胃粘膜であり、その濃度は 10,700～15,800ng eq./g であった。投与後 24 時間に高い放射能濃度が認められた組織は、下垂体、骨髄、甲状腺、肺、小腸、脾臓、副腎、眼窩外涙腺、松果体、肝臓であり、その濃度は 5,650～7,820ng eq./g であった。投与放射能に占める割合が高い組織は、肝臓（4.45～18.0%）、筋肉（28.1～44.0%）、皮膚（7.10～15.2%）、小腸（0.966～9.23%）であった。ほとんどの組織で、投与後 168 時間まで放射能が認められ、脳及び脊髄を除く組織における放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁶⁾

ヒト血漿における本剤（0.4～4 μ mol/L）の平衡透析法による血漿蛋白結合率は、96.9～97.3%であった。（*in vitro*）

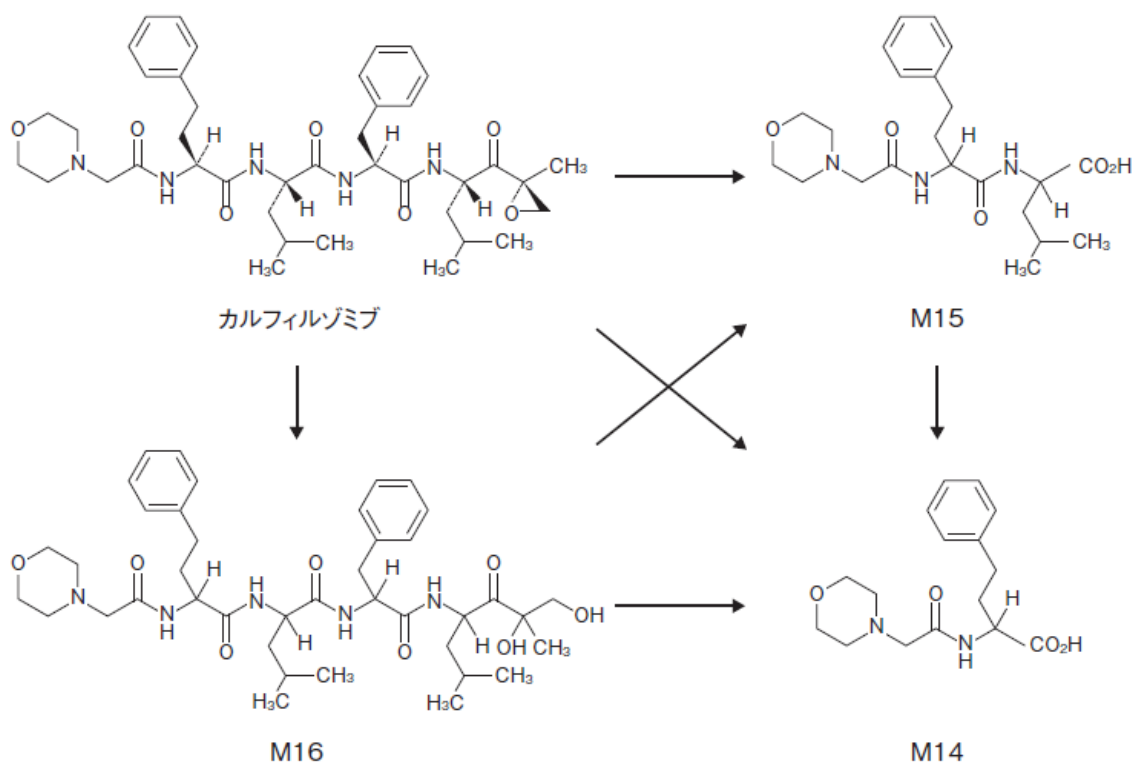
ヒト血液における本剤（0.4～10 μ mol/L）の血液／血漿中濃度比は、0.408～0.621 であった。（*in vitro*）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{47, 48)}

海外第 I 相試験（対象：血液がん患者）において得られた血漿及び尿を用いて、LC/MS/MS 法により代謝物の構造を推定した。血漿中の主要な代謝物は M14 であり、M15 及び M16 も多かった。尿中の主要な代謝物は M14 であり、次いで M15 が多く、M16 はわずかであった。代謝物の構造より、主要な代謝経路は以下に示すエポキシド及びペプチド結合の加水分解であると考えられた。（外国人データ）

カルフィルゾミブの主要代謝経路



（注）本剤の効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」である。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

カルフィルゾミブ ($1\mu\text{mol/L}$) を各 CYP 分子種の阻害薬存在下のヒト肝細胞懸濁液中でインキュベートした。CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の阻害薬はカルフィルゾミブの消失速度にほとんど影響を及ぼさなかったことから、カルフィルゾミブの代謝への CYP の関与は小さかった。(in vitro) ⁴⁹⁾

また、ヒト肝ミクロソームでの CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の酵素活性に対するカルフィルゾミブ ($0.01\sim 10\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を評価した。カルフィルゾミブは CYP3A4/5 (ミダゾラム 1'-水酸化活性) を競合阻害し、 K_i 値は $1.7\mu\text{mol/L}$ であり、その他の CYP 分子種を阻害しなかった。⁵⁰⁾

更に、ヒト新鮮肝細胞での CYP1A2 及び CYP3A4 の酵素活性に対するカルフィルゾミブ ($0.1\sim 2.5\mu\text{mol/L}$) の誘導作用を評価した。カルフィルゾミブは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった。(in vitro) ⁵¹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

該当資料なし

(参考)

主要な代謝物である M14、M15 及び M16 はプロテアソーム活性を阻害しなかった。⁵⁾

7. 排泄

カルフィルゾミブ及び主要代謝物の尿中及び糞中排泄率 ((下表) 参照) より、カルフィルゾミブの主要な排泄経路は M14 としての尿中排泄であると考えられた。(外国人データ)

固形がん患者に本剤 27mg/m^2 を点滴静注したときのカルフィルゾミブ及び主要代謝物の尿中及び糞中排泄率を以下に示す。(外国人データ) ⁴²⁾

	n	カルフィルゾミブ	主要代謝物		
			M14	M15	M16
尿中排泄率 (%)	15	0.308	25.3	1.87	ND
糞中排泄率 (%)	9	定量下限未満	0.752	定量下限未満	定量下限未満

平均値

排泄率はカルフィルゾミブ濃度に換算後、カルフィルゾミブ投与量に対する排泄率として算出した。

(注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ 20mg/m^2 (体表面積)、それ以降は 27mg/m^2 (体表面積) とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ 20mg/m^2 (体表面積)、それ以降は 56mg/m^2 (体表面積) とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ 20mg/m^2 (体表面積)、それ以降は 70mg/m^2 (体表面積) とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

カルフィルゾミブは P-gp の基質であり、 $3\mu\text{mol/L}$ の濃度において P-gp の輸送活性を 25%、BCRP の輸送活性を 22.9%阻害した。⁵¹⁾

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

(1) 腎機能障害時の薬物動態（外国人データ）

1) 2～10 分間点滴静注時^{28、29)}

腎機能障害患者を含む外国人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 50 例*に、本剤 15mg/m^2 を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 1 日 1 回、2～10 分かけて点滴静注したときの 1 日目及び 15 日目の薬物動態パラメータを以下に示す。Cmax 及び AUClast は腎機能低下の影響を受けなかった。ペプチド結合の開裂した代謝物である M14 及び M15 の AUC は腎機能障害の重症度に応じて上昇した。

また、軽度、中等度、重度腎機能障害患者及び血液透析患者におけるカルフィルゾミブの血漿蛋白結合率はそれぞれ 97.6、98.3、98.2 及び 97.9%であった。

*腎機能の程度の定義と症例数

腎機能の程度	クレアチンクリアランス (Ccr)	症例数
正常	$80\text{mL/分} < \text{Ccr}$	12
軽度	$50\text{mL/分} \leq \text{Ccr} \leq 80\text{mL/分}$	12
中等度	$30\text{mL/分} \leq \text{Ccr} < 50\text{mL/分}$	10
重度	$\text{Ccr} < 30\text{mL/分}$	8
血液透析	血液透析を必要とする	8

Ccr は Cockcroft-Gault 式を用いて血清クレアチニンから推定した。

2～10 分間点滴静注時のカルフィルゾミブ（未変化体）の薬物動態パラメータ*

試験日	腎機能	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)
1日目	正 常 (n=8)	2545.6±1406.37	219.68±116.66
	軽 度 (n=9)	2226.87±1353.04	220.01± 91.35
	中 等 度 (n=5)	2233.6±1245.29	240.52±129.10
	重 度 (n=5)	1604.8± 799.32	152.98± 72.49
	血液透析 (n=8)	2070.9±1995.56	232.7±165.88
15日目	正 常 (n=7)	2549.6±1683.04	227.89±133.53
	軽 度 (n=8)	2672.5±1351.57	333.4±217.97
	中 等 度 (n=5)	2718.0± 704.68	413.5±218.13
	重 度 (n=4)	2335.3±1311.48	374.9±175.82
	血液透析 (n=6)	3396.7±1211.56	281.4±105.71

平均値±標準偏差

*50 例のうち、適正な薬物動態データを有する 35 例を薬物動態解析の対象とした。

2～10 分間点滴静注時のカルフィルゾミブ代謝物（M14、M15、M16）の薬物動態パラメータ*

試験日	腎機能	M14		M15		M16	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・hr/mL)
1日目	正 常 (n=8)	92.19 ±18.88	275.0 ±97.40	14.78 ±3.48	25.16 ±7.26	150.5 ±36.36	66.85 ±18.94
	軽 度 (n=9)	96.16 ±16.38	278.2 ±108.20	15.53 ±3.79	23.60 ±5.24	139.24 ±59.71	59.31 ±17.54
	中 等 度 (n=5)	130.16 ±51.42	682.6 ±329.26	16.38 ±2.94	35.65 ±9.31	138.56 ±39.38	68.50 ±31.15
	重 度 (n=5)	150.2 ±25.66	835.9 ±293.45	17.262 ±8.78	41.05 ±21.93	163.40 ±107.55	72.93 ±28.96
	血液透析 (n=8)	164.56 ±49.71	1991.7 ±811.41	17.79 ±6.12	57.29 ±57.58	113.05 ±48.75	59.33 ±32.04
15日目	正 常 (n=7)	105.50 ±37.47	358.3 ±160.11	16.96 ±4.78	26.29 ±7.07	179.4 ±26.79	75.61 ±12.27
	軽 度 (n=8)	98.48 ±14.13	308.1 ±118.00	15.29 ±2.68	24.30 ±3.92	165.9 ±49.57	67.23 ±7.22
	中 等 度 (n=5)	124.60 ±48.49	728.2 ±373.58	15.70 ±1.38	33.63 ±10.29	148.54 ±48.81	74.19 ±30.45
	重 度 (n=4)	142.28 ±30.17	1090.9 ±375.09	18.15 ±2.55	40.79 ±11.05	149.5 ±26.36	83.80 ±19.85
	血液透析 (n=6)	189.85 ±63.43	1849.1 ±847.48	17.70 ±3.20	39.98 ±11.96	142.67 ±39.35	70.12 ±23.56

平均値±標準偏差

*50 例のうち、適正な薬物動態データを有する 35 例を薬物動態解析の対象とした。

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。また、用法及び用量に関連する注意には、「7.5クレアチニンクリアランス（Cr）が15mL/分未満となった場合には、本剤を休薬すること。Crが15mL/分以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として20mg/m²を超えないこととし、また透析後に投与すること。」と記載されている。

2) 30 分間点滴静注時^{30, 31)}

正常腎機能（クレアチニンクリアランス 75mL/分以上、13 例）と血液透析を要する末期腎疾患（ESRD：10 例）を有する外国人の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象に 28 日間を 1 サイクルとし、1 サイクル目の 1、2 日目は 20mg/m²、8、9、15 及び 16 日目は 27mg/m²、2 サイクル目の 1、2、8、9、15 及び 16 日目は 56mg/m²の本剤を 30 分かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータを以下に示す。C_{max}、AUC_{last} 及び CL について、腎機能障害患者と正常腎機能患者との間に明らかな違いは認められなかった。ペプチド結合の開裂した代謝物である M14 及び M15 の AUC は腎機能障害患者において上昇した。正常腎機能患者と比較して、ESRD を有する患者における本剤の AUC_{last} は約 33~40%、AUC_{inf} は約 34~38%高値を示したものの、腎機能障害による AUC_{last} 及び AUC_{inf} の上昇は変動係数（幾何 CV%、AUC_{last}：24.8~143.9%、AUC_{inf}：26.3~144.7%）の範囲内であり、腎機能障害は本剤の AUC に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

30 分間点滴静注時のカルフィルゾミブ及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	測定 対象	腎機能	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)
27 ^{*1}	CFZ	正常 (n=13)	851±250	353±90.2	358±96.0 ^{a)}	0.358±0.152 ^{a)}	147±32.9 ^{a)}
		ESRD (n=9)	1078±343	504±154	518±214 ^{b)}	3.52±6.09 ^{b)}	114±56.3 ^{b)}
	M14	正常 (n=13)	158±38.2	336±109	365±88.7 ^{c)}	1.43±0.246 ^{c)}	—
		ESRD (n=9)	434±161	1561±579	—	—	—
	M15	正常 (n=13)	22.4±9.32	37.1±16.4	40.2±17.7	1.06±0.237	—
		ESRD (n=9)	27.9±11.3	59.0±23.4	72.1±28.7 ^{d)}	1.45±0.192 ^{d)}	—
	M16	正常 (n=13)	100±38.9	92.2±42.8	93.7±42.9	0.681±0.155	—
		ESRD (n=9)	98.9±44.4	94.3±43.3	96.9±43.2	0.813±0.287	—
56 ^{*2}	CFZ	正常 (n=10)	1432±364	605±248	605±248	0.335±0.130	190±71.7
		ESRD (n=8)	2037±1121	1018±635	1028±647	1.41±0.992	264±454
	M14	正常 (n=10)	306±56.2	592±104	665±153	1.20±0.274	—
		ESRD (n=8)	762±363	2700±1329	—	—	—
	M15	正常 (n=10)	42.7±15.0	65.9±27.2	69.6±28.5	0.989±0.130	—
		ESRD (n=8)	58.0±32.0	126±80.6	138±48.9 ^{e)}	1.30±0.168 ^{e)}	—
	M16	正常 (n=10)	192±75.6	162±70.9	163±70.8	0.614±0.0442	—
		ESRD (n=8)	192±84.9	175±82.1	177±82.6	0.687±0.127	—

算術平均値±標準偏差、—：算出せず、CFZ：カルフィルゾミブ ESRD：血液透析を要する末期腎疾患
^{*1}：1 サイクル目の 16 日目 ^{*2}：2 サイクル目の 1 日目
a) n = 11、b) n = 6、c) n = 10、d) n = 7、e) n = 5

正常腎機能患者に対する ESRD を有する患者の AUC_{last} 及び AUC_{inf} の比較

投与量 (mg/m ²)	パラメータ	幾何平均値 (幾何 CV%) (ng·hr/mL)		幾何平均値の比と その 90%信頼区間 (%)
		正常腎機能	ESRD	ESRD / 正常腎機能
27	AUC _{last}	n=13 344 (24.8)	n=9 480 (36.0)	139.72 (112.41, 173.66)
	AUC _{inf}	n=11 347 (26.3)	n=6 479 (46.6)	138.09 (102.77, 185.54)
56	AUC _{last}	n=10 563 (41.9)	n=8 747 (143.9)	132.75 (70.60, 249.63)
	AUC _{inf}	n=10 563 (41.8)	n=8 752 (144.7)	133.62 (70.93, 251.73)

(注) 本剤の用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は27mg/m² (体表面積)とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は56mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は70mg/m² (体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。また、用法及び用量に関連する注意には、「7.5 クレアチニンクリアランス (Ccr) が15mL/分未満となった場合には、本剤を休薬すること。Ccr が15mL/分以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として20mg/m²を超えないこととし、また透析後に投与すること。」と記載されている。

(2) 肝機能障害時の薬物動態 (外国人データ)³²⁾

正常肝機能、軽度、中等度、重度肝機能障害*を有する進行性悪性腫瘍患者に28日間を1サイクルとし、1サイクル目の1及び2日目は20mg/m²、8、9、15及び16日目は27mg/m²、2サイクル目の1、2、8、9、15及び16日目は56mg/m²の本剤を30分かけて点滴静注したときの1サイクル目の16日目及び2サイクル目の1日目における薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

正常肝機能患者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者におけるAUC_{last}は、それぞれ約40～44及び5.5～23%高値を示したが、肝機能障害によるAUC_{last}の上昇は概ね変動係数(33.1～100.5%)の範囲内であり、肝機能障害の重症度に応じたAUC_{last}の上昇は認められなかった。

なお、重度肝機能障害を有する患者は4例組み入れられたが、敗血症性ショック(1例)、多臓器不全(1例)、急性肝不全(1例)による死亡、及び急性腎障害による本剤の投与中止(1例)(4例とも本剤との因果関係は否定された)により薬物動態解析のための採血を実施することはできず、重度肝機能障害患者の組み入れを中止した。

*NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類

肝機能の程度	基準
正常	ビリルビン及びASTが基準値上限以下
軽度	ビリルビンが基準値上限を超えるが1.5倍以下、又はASTが基準値上限を超えるがビリルビンが基準値上限以下
中等度	ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えるが3倍以下
重度	ビリルビンが基準値上限の3倍を超える

肝機能障害の程度別のカルフィルゾミブ及び主要代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	測定 対象	肝機能	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)
27* ¹	CFZ	正常(n=10)	1090±796	405±164	366±118 ^{a)}	0.479±0.101 ^{a)}	164±56.0 ^{a)}
		軽度(n=14)	1424±700	584±227	568±234 ^{b)}	0.725±0.855 ^{b)}	95.9±45.3 ^{b)}
		中等度(n=9)	1107±503	500±170	530±196 ^{c)}	1.29±2.34 ^{c)}	111±49.8 ^{c)}
	M14	正常(n=10)	198±70.8	500±211	405±76.7 ^{d)}	1.43±0.140 ^{d)}	—
		軽度(n=14)	203±43.7	434±124	450±131 ^{e)}	1.21±0.158 ^{e)}	—
		中等度(n=9)	207±57.1	398±120	459±170 ^{a)}	1.28±0.228 ^{a)}	—
	M15	正常(n=10)	29.1±10.4	54.1±26.6	62.1±33.5	1.36±0.250	—
		軽度(n=14)	35.3±10.2	59.5±19.0	63.6±20.0 ^{f)}	1.26±0.165 ^{f)}	—
		中等度(n=9)	47.8±13.1	90.1±29.9	99.5±38.9 ^{a)}	1.24±0.214 ^{a)}	—
	M16	正常(n=10)	150±45.1	129±34.9	131±35.6	0.793±0.107	—
		軽度(n=14)	172±66.9	147±60.4	150±61.3	0.745±0.162	—
		中等度(n=9)	278±115	241±86.6	250±91.4 ^{a)}	0.678±0.0899 ^{a)}	—
56* ²	CFZ	正常(n=8)	2055±1029	951±546	740±355 ^{g)}	0.581±0.401 ^{g)}	262±321 ^{g)}
		軽度(n=8)	3190±1818	1328±852	1329±852	0.682±0.318	113±81.0
		中等度(n=5)	2308±1102	1003±470	1008±478	1.30±1.84	129±51.1
	M14	正常(n=8)	385±60.1	863±236	835±51.6 ^{d)}	1.34±0.204 ^{d)}	—
		軽度(n=8)	353±76.7	778±206	792±190 ^{g)}	1.32±0.210 ^{g)}	—
		中等度(n=5)	524±116	798±146	859±172	1.08±0.144	—
	M15	正常(n=8)	61.3±15.2	111±33.9	123±40.7	1.20±0.263	—
		軽度(n=8)	69.4±20.9	126±41.8	141±48.8	1.24±0.129	—
		中等度(n=5)	105±20.8	175±31.2	189±34.5	1.08±0.156	—
	M16	正常(n=8)	330±118	285±74.4	289±75.9	0.766±0.168	—
		軽度(n=8)	371±131	334±135	337±136	0.683±0.0721	—
		中等度(n=5)	558±122	473±103	475±103	0.603±0.0492	—

算術平均値±標準偏差、—：算出せず、CFZ：カルフィルゾミブ

*1：1 サイクル目の16日目 *2：2 サイクル目の1日目

a) n = 8、b) n = 12、c) n = 7、d) n = 4、e) n = 11、f) n = 13、g) n = 6

肝機能正常患者に対する肝機能障害患者のAUC_{last}及びAUC_{inf}の比較

投与量 (mg/m ²)	パラメータ	幾何平均値(幾何CV%) (ng·h/mL)			幾何平均値の比と その90%信頼区間*(%)	
		正常	軽度	中等度	軽度/正常	中等度/正常
27	AUC _e	n=10 378 (40.8)	n=14 546 (39.2)	n=9 477 (33.1)	144.43 (111.48, 187.12)	126.08 (94.59, 168.06)
	AUC _{inf}	n=8 348 (35.4)	n=12 529 (40.3)	n=7 500 (38.4)	151.84 (113.59, 202.96)	143.53 (103.28, 199.45)
56	AUC _{last}	n=8 765 (100.5)	n=8 1107 (73.7)	n=5 927 (45.8)	144.65 (79.20, 264.20)	121.10 (60.93, 240.67)
	AUC _{inf}	n=6 609 (99.6)	n=8 1108 (73.7)	n=5 929 (46.2)	181.90 (96.40, 343.24)	152.59 (74.87, 310.96)

*自然対数変換した値を用いて算出した最小二乗平均値の各肝機能障害群と肝機能正常群の差を逆対数変換して算出した。

(注) 本剤の効能又は効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」であり、用法及び用量は、「<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は27mg/m²(体表面積)とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。<デキサメタゾン併用>週2回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は56mg/m²(体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。週1回投与の場合：通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は70mg/m²(体表面積)とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状

態により適宜減量する。」である。また、特定の背景を有する患者に関する注意において「9.3.1 重度の肝機能障害のある患者」に対して記載されている。

11. その他

該当しない

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、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

(解説)

本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきと考え設定した。なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要があるために設定した。

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として記載した。
- 2.2 動物実験において、臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性が認められたため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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」を参照すること。

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 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]
- 8.3 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 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。[11.1.6 参照]
- 8.5 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与前にデキサメタゾンの経口又は静脈内投与を考慮すること。[11.1.8 参照]

(解説)

- 8.1 本剤投与後に肝機能障害が発現することがあり、注意喚起のため設定した。
- 8.2 本剤投与後に骨髄抑制が発現することがあり、注意喚起のため設定した。
- 8.3 本剤投与後に QT 期間が延長することがあり、注意喚起のため設定した。
- 8.4 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群が発現することがあり、注意喚起のため設定した。
- 8.5 本剤投与後に Infusion reaction が発現することがあり、注意喚起のため設定した。

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 心障害を合併している患者又はその既往歴がある患者

症状が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤投与後に心障害の増悪報告があることから、注意喚起のため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。(「VII. 10. (1) 腎機能障害時の薬物動態」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

肝機能障害を有する進行性悪性腫瘍患者を対象に薬物動態を検討する試験が実施され、重度肝機能障害を有する患者は4例組入れられたが、敗血症性ショック(1例)、多臓器不全(1例)、急性肝不全(1例)による死亡、及び急性腎障害による本剤の投与中止(1例)(4例とも本剤との因果関係は否定された)により薬物動態解析のための採血を実施することはできず、重度肝機能障害患者の組入れを中止した。

(解説)

重度の肝機能障害のある患者での使用経験が少ないため設定した。(「VII. 10. (2) 肝機能障害時の薬物動態」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

(解説)

妊娠ウサギでの所見及び染色体異常試験の結果に基づき、注意喚起のため設定した。「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号)に基づき、妊娠可能な女性においては、6ヵ月間の避妊期間を設定し、パートナーが妊娠する可能性のある男性においては、3ヵ月間の避妊期間を設定した。

(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。

(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投与しないこと。妊娠ウサギの器官形成期に臨床用量を下回る用量のカルフィルゾミブ 0.8mg/kg (9.6mg/m²) を投与したところ、胚・胎児死亡率の増加及び生存胎児体重の減少が認められた。[2.2、9.4.1 参照]

(解説)

妊娠ウサギでの所見に基づき、注意喚起のため設定した。「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。ヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

本剤の乳汁中への移行は検討されていないことから、注意喚起のため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、注意喚起のため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいことから、注意喚起のため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

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 心障害

心不全（3.4%）、心筋梗塞（0.2%）、QT 間隔延長（0.1%）、心嚢液貯留（0.1%未満）、心膜炎（頻度不明）等の心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患（1.1%）（肺臓炎（0.5%）、間質性肺炎（0.6%）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）、急性呼吸不全（頻度不明）等）があらわれることがある。

11.1.3 肺高血圧症（0.8%）

呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝不全、肝機能障害

肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.0%）があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.5 急性腎障害（1.9%）

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（1.0%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩水、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。[8.4 参照]

11.1.7 骨髄抑制

血小板減少（26.4%）、貧血（20.8%）、好中球減少（16.3%）、リンパ球減少（6.9%）、白血球減少（5.2%）、発熱性好中球減少（1.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.8 Infusion reaction

発熱、悪寒、関節痛、筋痛、顔面潮紅、顔面浮腫、嘔吐、脱力、息切れ、低血圧、失神、胸部絞扼感、狭心症等を含む Infusion reaction（頻度不明）があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.9 血栓性微小血管症

血栓性血小板減少性紫斑病（0.2%）、溶血性尿毒症症候群（0.1%未満）等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 可逆性後白質脳症症候群（0.3%）、脳症（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群、脳症が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 高血圧（14.4%）、高血圧クリーゼ（0.1%）

血圧の推移等に十分注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（2.4%）、肺塞栓症（1.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.13 出血

胃腸出血（0.3%）、頭蓋内出血（0.1%未満）等の出血があらわれることがある。

11.1.14 感染症

肺炎（7.5%）、敗血症（1.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.15 消化管穿孔（0.1%未満）

(解説)

11.1.1 心障害

国内外の臨床試験の併合解析において、心不全、心筋梗塞、QT 間隔延長、心嚢液貯留、心膜炎等の心障害が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても心膜炎を含む心障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 間質性肺疾患

国内外の臨床試験の併合解析において、肺臓炎、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群等の間質性肺疾患が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても急性呼吸不全を含む間質性肺疾患が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 肺高血圧症

国内外の臨床試験の併合解析において、肺高血圧症が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても肺高血圧症が報告されている。患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝不全、肝機能障害

国内外の臨床試験の併合解析において、肝不全、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 急性腎障害

国内外の臨床試験の併合解析において、急性腎障害が認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群

国内外の臨床試験の併合解析において、腫瘍崩壊症候群が認められている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩水、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。

11.1.7 骨髄抑制

国内外の臨床試験の併合解析において、血小板減少、貧血、好中球減少、リンパ球減少、白血球減少、発熱性好中球減少等の骨髄抑制が認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 Infusion reaction

国内外の臨床試験の併合解析において、Infusion reaction が認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 血栓性微小血管症

国内外の臨床試験の併合解析において、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても血栓性微小血管症が報告されている。患者の状態を十分に観察し、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 可逆性後白質脳症症候群、脳症

国内外の臨床試験の併合解析において、可逆性後白質脳症症候群が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても可逆性後白質脳症症候群及び脳症が報告されている。患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群、脳症が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 高血圧、高血圧クリーゼ

国内外の臨床試験の併合解析において、高血圧、高血圧クリーゼが認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても高血圧、高血圧クリーゼが報告されている。血圧の推移等に十分注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 静脈血栓塞栓症

国内外の臨床試験の併合解析において、深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても静脈血栓塞栓症が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.13 出血

国内外の臨床試験の併合解析において、胃腸出血、頭蓋内出血等の出血が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても出血が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.14 感染症

国内外の臨床試験の併合解析において、肺炎、敗血症等の重篤な感染症が認められている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.15 消化管穿孔

国内外の臨床試験の併合解析において、消化管穿孔が認められている。また、その他の国内外臨床試験及び海外市販後の集積においても消化管穿孔が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。				
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、リンパ球増加、骨髄球数増加、好酸球増加、単球増加、単球減少、溶血、リンパ節痛、播種性血管内凝固、FDP増加、血小板増加、血小板粘着性減少、大赤血球症	
心臓障害		動悸、頻脈	心房細動、徐脈、大動脈弁石灰化、心室性不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心房粗動	
耳及び迷路障害		回転性めまい	耳鳴、難聴	
内分泌障害		クッシング様症状	副腎機能不全、アジソン病、甲状腺障害、ステロイド離脱症候群、アミラーゼ増加	
眼障害		霧視、白内障、視力障害	眼乾燥、失明、眼刺激、眼瞼浮腫、眼窩浮腫、緑内障、角膜炎、流涙増加、夜盲、視神経乳頭浮腫、網膜剥離、視力低下、硝子体浮遊物、眼圧上昇、眼瞼炎	
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、便秘	胃炎、腹痛、腹部膨満、消化不良、口内炎	腹部不快感、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、歯痛、便習慣変化、変色便、おくび、唾腺腫大、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、消化管運動障害、心窩部不快感、膝炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口内乾燥、口腔障害、歯肉腫脹、変色歯、呼気臭	
全身障害	疲労（17.9%）、無力症、末梢性浮腫、発熱	注射部位反応（炎症、疼痛、硬結、腫脹等）、倦怠感、悪寒、浮腫、胸痛	粘膜の炎症、疼痛、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、顔面浮腫、溢出、潰瘍、末梢腫脹	多臓器不全
肝胆道系障害			急性胆嚢炎、胆汁うっ滞	
免疫系障害		低γグロブリン血症	薬物過敏症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症	
代謝及び栄養障害	高血糖	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症	
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮	筋力低下、四肢痛、関節痛、筋肉痛、ミオパチー	骨痛、背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、単徑部痛、関節滲出液、関節腫脹、頸部痛、変形性関節症、骨壊死、肩回旋筋腱板症候群、腱障害、筋骨格硬直、四肢不快感	

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系障害	不眠症 (16.2%)、末梢性ニューロパチー、頭痛	浮動性めまい、振戦、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、多発ニューロパチー、激越、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	記憶障害、傾眠、睡眠障害、錯乱状態、片頭痛、嗜眠、譫妄、平衡障害、脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、異常行動、精神障害	
腎及び尿路障害			腎機能障害、頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、排尿困難、血尿、尿失禁、蛋白尿、BUN減少、血中クレアチニン減少	
生殖系及び乳房障害			骨盤痛、勃起不全、血中テストステロン減少	
呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、しゃっくり	口腔咽頭痛、胸水、慢性閉塞性肺疾患、咯血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏、くしゃみ	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、紅斑、そう痒症、多汗症	斑状丘疹状皮膚疹、皮膚炎、日光角化症、急性熱性好中球性皮膚症、脱毛症、多毛症、間擦疹、寝汗、冷汗、ざ瘡、脂肪織炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、全身性皮膚疹、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚乾燥、顔面腫脹、蕁麻疹、紫斑、爪の障害、紅色症、毛髪成長異常	
血管障害		ほてり、低血圧、潮紅、静脈炎	リンパ浮腫、血管痛、静脈瘤、血管脆弱化、蒼白、充血、血腫	
その他		体重増加、体重減少、LDH増加	挫傷、骨折、急性骨髄性白血病、結腸腺癌、基底細胞癌、骨髄異形成症候群、良性副甲状腺腫瘍、扁平上皮癌、睪新生物、皮膚血管腫、CRP増加、血中CK増加	

(解説)

海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003/ONO-7057-03 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (20140355/ONO-7057-06 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (20160275/ONO-7057-07 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (ONO-7057-05 試験) の成績に基づき設定した。なお、海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003/ONO-7057-03 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (20140355/ONO-7057-06 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (20160275/ONO-7057-07 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (ONO-7057-05 試験) 以外の臨床試験、自発報告、海外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用 (PX-171-009 試験)〉

解析対象集団 : SAF

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
N	392	
全体	332 (84.7)	263 (67.1)
血液およびリンパ系障害	189 (48.2)	136 (34.7)
貧血	100 (25.5)	33 (8.4)
発熱性好中球減少症	11 (2.8)	8 (2.0)
溶血	1 (0.3)	0
溶血性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	0
白血球増加症	1 (0.3)	0
白血球減少症	20 (5.1)	10 (2.6)
リンパ球減少症	11 (2.8)	10 (2.6)
好中球減少症	134 (34.2)	106 (27.0)
好中球増加症	1 (0.3)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板減少症	88 (22.4)	56 (14.3)
心臓障害	22 (5.6)	9 (2.3)
狭心症	3 (0.8)	1 (0.3)
心房細動	2 (0.5)	2 (0.5)
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)
徐脈	1 (0.3)	0
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)
うっ血性心不全	3 (0.8)	2 (0.5)
動悸	8 (2.0)	1 (0.3)
洞性徐脈	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)
頻脈	2 (0.5)	1 (0.3)
心室性不整脈	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0
左室機能不全	1 (0.3)	0
大動脈弁石灰化	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	8 (2.0)	0
回転性めまい	8 (2.0)	0
内分泌障害	11 (2.8)	2 (0.5)
アジソン病	1 (0.3)	0
副腎機能不全	3 (0.8)	0
クッシング症候群	2 (0.5)	0
クッシング様症状	4 (1.0)	2 (0.5)
甲状腺障害	1 (0.3)	0
眼障害	50 (12.8)	9 (2.3)
失明	2 (0.5)	0
白内障	17 (4.3)	8 (2.0)
眼乾燥	7 (1.8)	0
眼刺激	2 (0.5)	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0
緑内障	1 (0.3)	0
角膜炎	1 (0.3)	0
流涙増加	1 (0.3)	0
夜盲	1 (0.3)	0
眼窩浮腫	2 (0.5)	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.3)	0
網膜剥離	1 (0.3)	0
霧視	11 (2.8)	0
視力低下	1 (0.3)	0
視力障害	7 (1.8)	0
硝子体浮遊物	2 (0.5)	1 (0.3)
胃腸障害	146 (37.2)	18 (4.6)
腹部不快感	7 (1.8)	2 (0.5)
腹部膨満	9 (2.3)	0
腹痛	10 (2.6)	3 (0.8)
下腹部痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	14 (3.6)	0
腹部圧痛	1 (0.3)	0
アフタ性口内炎	1 (0.3)	0
便習慣変化	1 (0.3)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
便秘	36 (9.2)	1 (0.3)
下痢	73 (18.6)	6 (1.5)
口内乾燥	5 (1.3)	0
消化不良	11 (2.8)	0
嚥下障害	1 (0.3)	0
変色便	1 (0.3)	0
放屁	3 (0.8)	0
排便回数増加	1 (0.3)	0
胃炎	5 (1.3)	0
胃食道逆流性疾患	4 (1.0)	0
胃腸障害	4 (1.0)	1 (0.3)
歯肉腫脹	1 (0.3)	0
血便排泄	1 (0.3)	0
痔核	1 (0.3)	0
胃排出不全	2 (0.5)	0
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇乾燥	1 (0.3)	0
口唇腫脹	1 (0.3)	0
悪心	37 (9.4)	1 (0.3)
食道炎	2 (0.5)	1 (0.3)
口腔内不快感	2 (0.5)	0
急性腭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	8 (2.0)	0
歯痛	1 (0.3)	0
嘔吐	14 (3.6)	0
下部消化管出血	1 (0.3)	0
心窩部不快感	2 (0.5)	0
口の錯感覚	1 (0.3)	0
胃腸毒性	2 (0.5)	1 (0.3)
排便回数減少	1 (0.3)	0
好中球減少性大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
吐き戻し	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	170 (43.4)	40 (10.2)
無力症	41 (10.5)	10 (2.6)
胸部不快感	1 (0.3)	0
胸痛	3 (0.8)	1 (0.3)
悪寒	9 (2.3)	0
顔面浮腫	4 (1.0)	1 (0.3)
疲労	88 (22.4)	23 (5.9)
異常感	1 (0.3)	0
熱感	1 (0.3)	0
びくびく感	1 (0.3)	0
歩行障害	2 (0.5)	1 (0.3)
全身性浮腫	2 (0.5)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	0
注射部位反応	1 (0.3)	0
倦怠感	5 (1.3)	0
粘膜の炎症	7 (1.8)	1 (0.3)
浮腫	9 (2.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	36 (9.2)	2 (0.5)
疼痛	5 (1.3)	0
発熱	30 (7.7)	1 (0.3)
圧痛	1 (0.3)	0
末梢腫脹	9 (2.3)	1 (0.3)
限局性浮腫	1 (0.3)	0
全身健康状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)
注入部位硬結	1 (0.3)	0
注入部位疼痛	5 (1.3)	0
注入部位腫脹	1 (0.3)	0
注入部位炎症	1 (0.3)	0
早期満腹	1 (0.3)	0
炎症	1 (0.3)	0
医薬品副作用	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	2 (0.5)	1 (0.3)
医療機器関連の血栓症	1 (0.3)	0
注入部位血管外漏出	1 (0.3)	0
注入部位小水疱	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	11 (2.8)	5 (1.3)
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0
中毒性肝炎	4 (1.0)	1 (0.3)

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝細胞損傷	2 (0.5)	0
肝毒性	2 (0.5)	2 (0.5)
高ビリルビン血症	3 (0.8)	2 (0.5)
免疫系障害	6 (1.5)	3 (0.8)
薬物過敏症	2 (0.5)	1 (0.3)
過敏症	1 (0.3)	0
低 γ グロブリン血症	2 (0.5)	1 (0.3)
サイトカイン放出症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	119 (30.4)	41 (10.5)
急性副鼻腔炎	2 (0.5)	0
細気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)
気管支炎	19 (4.8)	1 (0.3)
気管支肺炎	2 (0.5)	1 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.5)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (0.8)	2 (0.5)
結膜炎	3 (0.8)	0
膀胱炎	1 (0.3)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)	1 (0.3)
精巣上体炎	1 (0.3)	0
丹毒	1 (0.3)	0
毛包炎	1 (0.3)	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0
せつ	1 (0.3)	0
胃腸炎	1 (0.3)	0
消化管感染	1 (0.3)	0
菌肉炎	1 (0.3)	0
带状疱疹	2 (0.5)	0
感染	3 (0.8)	1 (0.3)
インフルエンザ	4 (1.0)	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.3)	0
大葉性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
下気道感染	4 (1.0)	2 (0.5)
鼻咽頭炎	13 (3.3)	0
食道カンジダ症	1 (0.3)	0
爪真菌症	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	3 (0.8)	0
精巣炎	1 (0.3)	0
骨髄炎	1 (0.3)	0
中耳炎	1 (0.3)	0
急性中耳炎	2 (0.5)	0
咽頭炎	2 (0.5)	0
肺炎	30 (7.7)	23 (5.9)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
進行性多巣性白質脳症	1 (0.3)	0
敗血症	3 (0.8)	2 (0.5)
敗血症性ショック	2 (0.5)	2 (0.5)
副鼻腔炎	7 (1.8)	1 (0.3)
菌膿瘍	1 (0.3)	0
上気道感染	38 (9.7)	6 (1.5)
尿路感染	7 (1.8)	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	0
外陰部膣カンジダ症	1 (0.3)	0
創傷感染	2 (0.5)	0
口腔感染	1 (0.3)	0
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
単径部膿瘍	1 (0.3)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性上気道感染	1 (0.3)	0
細菌性咽頭炎	1 (0.3)	0
感染性嚢腫	1 (0.3)	0
サルモネラ性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
白癬感染	1 (0.3)	0
アデノウイルス感染	1 (0.3)	0
肺感染	2 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0
軟部組織感染	1 (0.3)	0
気道感染	14 (3.6)	4 (1.0)
細菌性中耳炎	1 (0.3)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
ウイルス性消化管感染	2 (0.5)	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1 (0.3)	0
カンジダ感染	3 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (2.8)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
皮下血腫	1 (0.3)	0
挫傷	5 (1.3)	0
注入に伴う反応	2 (0.5)	0
血管確保合併症	1 (0.3)	0
眼窩周囲出血	1 (0.3)	0
臨床検査	80 (20.4)	35 (8.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (2.8)	7 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.5)	4 (1.0)
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	5 (1.3)	0
血中クロール増加	2 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	8 (2.0)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	3 (0.8)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	0
血圧上昇	2 (0.5)	1 (0.3)
血中テストステロン減少	1 (0.3)	0
血中尿素減少	1 (0.3)	0
C-反応性蛋白増加	2 (0.5)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	7 (1.8)	1 (0.3)
心電図QT延長	1 (0.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	5 (1.3)	3 (0.8)
眼圧上昇	2 (0.5)	0
好中球数減少	13 (3.3)	8 (2.0)
血小板数減少	13 (3.3)	9 (2.3)
体重減少	5 (1.3)	0
体重増加	3 (0.8)	0
白血球数減少	2 (0.5)	2 (0.5)
血中リン減少	1 (0.3)	1 (0.3)
打聴診音減弱	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0
心臓負荷試験異常	1 (0.3)	1 (0.3)
トロポニン増加	1 (0.3)	0
全身健康状態異常	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
眼圧検査	1 (0.3)	0
腎機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)
カンピロバクター検査陽性	1 (0.3)	0
カンジダ検査陽性	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	124 (31.6)	59 (15.1)
アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)
脱水	4 (1.0)	0
糖尿病	3 (0.8)	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)
水分過負荷	1 (0.3)	1 (0.3)
体液貯留	4 (1.0)	0
痛風	1 (0.3)	0
高血糖	40 (10.2)	19 (4.8)
高リン酸塩血症	1 (0.3)	0
高尿酸血症	2 (0.5)	0
低アルブミン血症	3 (0.8)	1 (0.3)
低カルシウム血症	18 (4.6)	4 (1.0)
低血糖症	1 (0.3)	0
低カリウム血症	43 (11.0)	14 (3.6)
低マグネシウム血症	13 (3.3)	3 (0.8)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0
低リン酸血症	28 (7.1)	20 (5.1)
低蛋白血症	1 (0.3)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	0
テタニー	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.8)	3 (0.8)
食欲減退	21 (5.4)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
高クレアチニン血症	1 (0.3)	0
2型糖尿病	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	104 (26.5)	13 (3.3)
関節痛	11 (2.8)	1 (0.3)
関節炎	1 (0.3)	0
背部痛	2 (0.5)	0
骨痛	5 (1.3)	0
単径部痛	1 (0.3)	0
関節滲出液	1 (0.3)	0
関節腫脹	1 (0.3)	0
筋痙縮	72 (18.4)	3 (0.8)
筋力低下	22 (5.6)	5 (1.3)
筋骨格痛	1 (0.3)	0
筋肉痛	6 (1.5)	0
ミオパチー	6 (1.5)	3 (0.8)
頸部痛	1 (0.3)	0
変形性関節症	2 (0.5)	0
骨壊死	1 (0.3)	0
四肢痛	11 (2.8)	2 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
腱障害	1 (0.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0
筋骨格硬直	1 (0.3)	0
四肢不快感	3 (0.8)	0
筋拘縮	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	9 (2.3)	5 (1.3)
急性骨髄性白血病	2 (0.5)	2 (0.5)
結腸腺癌	1 (0.3)	0
基底細胞癌	2 (0.5)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う膀胱癌	1 (0.3)	1 (0.3)
良性副甲状腺腫瘍	1 (0.3)	0
扁平上皮癌	1 (0.3)	0
膝新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	115 (29.3)	21 (5.4)
味覚消失	1 (0.3)	0
無嗅覚	1 (0.3)	1 (0.3)
失声症	1 (0.3)	0
反射消失	1 (0.3)	0
灼熱感	2 (0.5)	0
馬尾症候群	1 (0.3)	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)
注意力障害	3 (0.8)	0
浮動性めまい	24 (6.1)	0
体位性めまい	1 (0.3)	0
異常感覚	3 (0.8)	0
味覚異常	11 (2.8)	0
本態性振戦	1 (0.3)	1 (0.3)
頭蓋内出血	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	19 (4.8)	1 (0.3)
筋緊張亢進	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	8 (2.0)	0
記憶障害	5 (1.3)	0
神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	20 (5.1)	6 (1.5)
錯感覚	16 (4.1)	1 (0.3)
不全対麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (4.6)	2 (0.5)
多発ニューロパチー	13 (3.3)	2 (0.5)
精神運動亢進	1 (0.3)	0
傾眠	5 (1.3)	1 (0.3)
失神	1 (0.3)	1 (0.3)
振戦	20 (5.1)	2 (0.5)
視野欠損	1 (0.3)	0
認知障害	2 (0.5)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0
中毒性ニューロパチー	1 (0.3)	0
言語障害	1 (0.3)	0
精神障害	88 (22.4)	22 (5.6)
感情障害	1 (0.3)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
激越	8 (2.0)	2 (0.5)
不安	11 (2.8)	1 (0.3)
錯乱状態	4 (1.0)	2 (0.5)
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)
うつ病	9 (2.3)	5 (1.3)
失見当識	3 (0.8)	0
転導性	1 (0.3)	0
多幸気分	1 (0.3)	0
不眠症	56 (14.3)	11 (2.8)
易刺激性	8 (2.0)	2 (0.5)
リビドー亢進	1 (0.3)	0
躁病	1 (0.3)	1 (0.3)
気分変化	8 (2.0)	0
気分動揺	1 (0.3)	1 (0.3)
神経過敏	2 (0.5)	0
人格変化	1 (0.3)	1 (0.3)
落ち着きのなさ	8 (2.0)	3 (0.8)
睡眠障害	3 (0.8)	0
異常行動	1 (0.3)	0
精神病性障害	1 (0.3)	1 (0.3)
精神的機能代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	13 (3.3)	6 (1.5)
高窒素血症	1 (0.3)	1 (0.3)
夜間頻尿	1 (0.3)	0
腎不全	3 (0.8)	2 (0.5)
腎機能障害	4 (1.0)	1 (0.3)
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎障害	4 (1.0)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害	5 (1.3)	0
骨盤痛	1 (0.3)	0
前立腺炎	1 (0.3)	0
勃起不全	3 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (23.2)	26 (6.6)
カタル	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
咳嗽	13 (3.3)	1 (0.3)
発声障害	11 (2.8)	0
呼吸困難	28 (7.1)	6 (1.5)
労作性呼吸困難	13 (3.3)	1 (0.3)
好酸球性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻出血	6 (1.5)	0
咯血	1 (0.3)	0
しゃっくり	7 (1.8)	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
肺障害	2 (0.5)	1 (0.3)
鼻閉	1 (0.3)	0
胸膜障害	1 (0.3)	0
胸水	1 (0.3)	0
肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)
湿性咳嗽	3 (0.8)	1 (0.3)
肺塞栓症	11 (2.8)	11 (2.8)
肺水腫	3 (0.8)	2 (0.5)
呼吸不全	2 (0.5)	1 (0.3)
頻呼吸	1 (0.3)	0
咽喉絞扼感	1 (0.3)	0
口腔咽頭痛	6 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	86 (21.9)	6 (1.5)
日光角化症	1 (0.3)	0
急性熱性好中球性皮膚症	1 (0.3)	0
脱毛症	3 (0.8)	0
皮膚炎	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	5 (1.3)	0
斑状出血	1 (0.3)	0
紅斑	14 (3.6)	0
毛髪成長異常	1 (0.3)	0
男性型多毛症	1 (0.3)	0
多汗症	11 (2.8)	0
多毛症	1 (0.3)	0
間擦疹	1 (0.3)	0
寝汗	3 (0.8)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0
点状出血	1 (0.3)	0
そう痒症	14 (3.6)	0
発疹	25 (6.4)	2 (0.5)
紅斑性皮疹	3 (0.8)	0
全身性皮疹	2 (0.5)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (2.0)	2 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0
皮膚変色	1 (0.3)	0
皮膚剥脱	2 (0.5)	0
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0
顔面腫脹	2 (0.5)	0
蕁麻疹	2 (0.5)	1 (0.3)
血管性紫斑病	1 (0.3)	0
爪破損	1 (0.3)	0
全身性そう痒症	1 (0.3)	0
紅色症	2 (0.5)	0
皮膚毒性	2 (0.5)	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.3)	0
機械性蕁麻疹	1 (0.3)	0
爪床障害	1 (0.3)	0
血管障害	91 (23.2)	18 (4.6)
潮紅	9 (2.3)	0
高血圧	24 (6.1)	3 (0.8)
低血圧	7 (1.8)	1 (0.3)
リンパ浮腫	1 (0.3)	0
起立性低血圧	2 (0.5)	0
静脈炎	5 (1.3)	0
表在性静脈炎	2 (0.5)	0
血栓性静脈炎	5 (1.3)	2 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	7 (1.8)	0
血栓症	5 (1.3)	1 (0.3)
静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
血栓後症候群	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	22 (5.6)	7 (1.8)
ほてり	8 (2.0)	3 (0.8)
塞栓症	3 (0.8)	0
四肢静脈血栓症	4 (1.0)	0

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.18.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

(承認時集計)

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用 (ONO-7057-05 試験)〉

解析対象集団 : SAF

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
N	26	
全体	26 (100.0)	17 (65.4)
血液およびリンパ系障害	2 (7.7)	1 (3.8)
貧血	2 (7.7)	1 (3.8)
心臓障害	1 (3.8)	0
うっ血性心不全	1 (3.8)	0
眼障害	1 (3.8)	0
角膜炎	1 (3.8)	0
胃腸障害	12 (46.2)	0
腹部不快感	1 (3.8)	0
便秘	6 (23.1)	0
下痢	3 (11.5)	0
悪心	3 (11.5)	0
嘔吐	2 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (23.1)	0
無力症	1 (3.8)	0
注射部位疼痛	1 (3.8)	0
発熱	4 (15.4)	0
肝胆道系障害	2 (7.7)	1 (3.8)
肝機能異常	2 (7.7)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	7 (26.9)	2 (7.7)
気管支炎	1 (3.8)	0
結膜炎	1 (3.8)	0
咽頭炎	2 (7.7)	0
肺炎	3 (11.5)	2 (7.7)
足部白癬	1 (3.8)	0
上気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
臨床検査	24 (92.3)	11 (42.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)	2 (7.7)
アミラーゼ増加	1 (3.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (15.4)	1 (3.8)
血中ビリルビン増加	4 (15.4)	0
血中コレステロール増加	3 (11.5)	0
血中クレアチニン増加	1 (3.8)	0
血圧上昇	1 (3.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (11.5)	1 (3.8)
リンパ球数減少	11 (42.3)	8 (30.8)
好中球数減少	4 (15.4)	3 (11.5)
好中球数増加	4 (15.4)	0
血小板数減少	12 (46.2)	4 (15.4)
白血球数減少	4 (15.4)	1 (3.8)
白血球数増加	5 (19.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.8)	0
代謝および栄養障害	18 (69.2)	7 (26.9)
体液貯留	1 (3.8)	0
高血糖	10 (38.5)	3 (11.5)
高カリウム血症	3 (11.5)	0
高ナトリウム血症	1 (3.8)	0
高リン酸塩血症	1 (3.8)	0
低血糖症	1 (3.8)	0
低カリウム血症	3 (11.5)	1 (3.8)
低ナトリウム血症	3 (11.5)	0
低リン酸血症	5 (19.2)	3 (11.5)
高脂血症	1 (3.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (23.1)	0
筋痙縮	6 (23.1)	0
骨粗鬆症	1 (3.8)	0
神経系障害	6 (23.1)	0
味覚異常	3 (11.5)	0
頭痛	1 (3.8)	0
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)	0
精神障害	3 (11.5)	1 (3.8)
譫妄	1 (3.8)	1 (3.8)

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
不眠症	2 (7.7)	0
腎および尿路障害	1 (3.8)	0
腎機能障害	1 (3.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (30.8)	0
咳嗽	1 (3.8)	0
発声障害	1 (3.8)	0
呼吸困難	1 (3.8)	0
鼻出血	1 (3.8)	0
しゃっくり	2 (7.7)	0
上気道の炎症	3 (11.5)	0
口腔咽頭痛	1 (3.8)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (34.6)	1 (3.8)
紅斑	3 (11.5)	0
そう痒症	1 (3.8)	0
発疹	7 (26.9)	1 (3.8)
血管障害	5 (19.2)	0
潮紅	2 (7.7)	0
高血圧	3 (11.5)	0

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.18.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。
(承認時集計)

〈デキサメタゾン併用 (2011-003/ONO-7057-03 試験)〉

解析対象集団 : SAF

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
N	463	
全体	404 (87.3)	248 (53.6)
血液およびリンパ系障害	173 (37.4)	71 (15.3)
貧血	106 (22.9)	35 (7.6)
血小板減少症	83 (17.9)	32 (6.9)
好中球減少症	18 (3.9)	7 (1.5)
リンパ球減少症	14 (3.0)	10 (2.2)
白血球減少症	10 (2.2)	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	3 (0.6)	3 (0.6)
溶血	2 (0.4)	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.2)	0
大球性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	0
ハインツ小体	1 (0.2)	0
リンパ節痛	1 (0.2)	0
リンパ球増加症	1 (0.2)	1 (0.2)
汎血球減少症	1 (0.2)	0
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	49 (10.6)	22 (4.8)
動悸	11 (2.4)	0
心不全	10 (2.2)	7 (1.5)
洞性頻脈	6 (1.3)	0
頻脈	5 (1.1)	0
左室機能不全	4 (0.9)	2 (0.4)
狭心症	3 (0.6)	3 (0.6)
心房細動	3 (0.6)	2 (0.4)
急性冠動脈症候群	2 (0.4)	2 (0.4)
心房粗動	2 (0.4)	0
心障害	2 (0.4)	0
急性心不全	2 (0.4)	2 (0.4)
うっ血性心不全	2 (0.4)	0
心筋症	2 (0.4)	1 (0.2)
心毒性	2 (0.4)	2 (0.4)
慢性心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心肺不全	1 (0.2)	0
肝頸静脈逆流	1 (0.2)	0
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
右室不全	1 (0.2)	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	12 (2.6)	1 (0.2)
回転性めまい	8 (1.7)	0
耳鳴	3 (0.6)	0
難聴	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0
突発難聴	1 (0.2)	1 (0.2)
内分泌障害	10 (2.2)	3 (0.6)
クッシング様	6 (1.3)	1 (0.2)
ステロイド離脱症候群	2 (0.4)	1 (0.2)
副腎機能不全	1 (0.2)	0
クッシング症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0
眼障害	33 (7.1)	2 (0.4)
霧視	12 (2.6)	1 (0.2)
白内障	10 (2.2)	1 (0.2)
視力障害	7 (1.5)	0
眼瞼炎	2 (0.4)	0
眼瞼浮腫	2 (0.4)	0
失明	1 (0.2)	0
結膜出血	1 (0.2)	0
眼乾燥	1 (0.2)	0
緑内障	1 (0.2)	0
強膜出血	1 (0.2)	0
視力低下	1 (0.2)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	157 (33.9)	20 (4.3)
下痢	69 (14.9)	10 (2.2)
悪心	57 (12.3)	6 (1.3)
嘔吐	39 (8.4)	3 (0.6)
便秘	21 (4.5)	0
消化不良	17 (3.7)	3 (0.6)
腹部膨満	14 (3.0)	0
腹痛	10 (2.2)	2 (0.4)
上腹部痛	9 (1.9)	0
口内炎	5 (1.1)	0
腹部不快感	4 (0.9)	0
胃食道逆流性疾患	4 (0.9)	1 (0.2)
口内乾燥	3 (0.6)	0
胃炎	3 (0.6)	0
おくび	2 (0.4)	0
消化管運動障害	2 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	0
口腔内痛	2 (0.4)	0
下腹部痛	1 (0.2)	0
アフタ性口内炎	1 (0.2)	0
呼気臭	1 (0.2)	0
大腸炎	1 (0.2)	0
嚥下障害	1 (0.2)	0
鼓腸	1 (0.2)	0
びらん性胃炎	1 (0.2)	0
胃腸出血	1 (0.2)	0
歯肉出血	1 (0.2)	0
食道炎	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔障害	1 (0.2)	0
腭炎	1 (0.2)	0
唾液腺腫大	1 (0.2)	0
変色歯	1 (0.2)	0
歯痛	1 (0.2)	0
上部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	226 (48.8)	43 (9.3)
疲労	97 (21.0)	20 (4.3)
無力症	55 (11.9)	13 (2.8)
末梢性浮腫	55 (11.9)	3 (0.6)
発熱	47 (10.2)	5 (1.1)
胸痛	12 (2.6)	0
倦怠感	12 (2.6)	1 (0.2)
悪寒	11 (2.4)	0
顔面浮腫	8 (1.7)	0
浮腫	7 (1.5)	2 (0.4)
全身性浮腫	5 (1.1)	0
注入部位疼痛	5 (1.1)	0
限局性浮腫	5 (1.1)	0
胸部不快感	4 (0.9)	0
薬物不耐性	4 (0.9)	1 (0.2)
易刺激性	4 (0.9)	0
インフルエンザ様疾患	3 (0.6)	0
粘膜の炎症	3 (0.6)	0
溢出	2 (0.4)	0
注射部位反応	2 (0.4)	0
疼痛	2 (0.4)	0
捻髪音	1 (0.2)	0
不快感	1 (0.2)	0
熱感	1 (0.2)	0
歩行障害	1 (0.2)	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	0
高熱	1 (0.2)	0
硬結	1 (0.2)	0
注入部位炎症	1 (0.2)	0
注入部位反応	1 (0.2)	0
注射部位疼痛	1 (0.2)	0
局所腫脹	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
腫脹	1 (0.2)	0
温度変化不耐症	1 (0.2)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
潰瘍	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	8 (1.7)	4 (0.9)
高ビリルビン血症	3 (0.6)	0
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1 (0.2)
肝不全	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)	0
中毒性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)
肝毒性	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	4 (0.9)	2 (0.4)
低γグロブリン血症	3 (0.6)	2 (0.4)
免疫不全症	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	82 (17.7)	34 (7.3)
上気道感染	22 (4.8)	2 (0.4)
肺炎	12 (2.6)	10 (2.2)
気管支炎	8 (1.7)	2 (0.4)
下気道感染	6 (1.3)	2 (0.4)
鼻咽頭炎	6 (1.3)	0
尿路感染	6 (1.3)	3 (0.6)
気管支肺炎	5 (1.1)	2 (0.4)
気道感染	5 (1.1)	2 (0.4)
口腔ヘルペス	4 (0.9)	0
感染	3 (0.6)	1 (0.2)
肺感染	3 (0.6)	3 (0.6)
副鼻腔炎	3 (0.6)	0
憩室炎	2 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	2 (0.4)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	2 (0.4)	0
鼻炎	2 (0.4)	0
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0
急性扁桃炎	1 (0.2)	0
異型肺炎	1 (0.2)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0
膀胱炎	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	1 (0.2)
赤痢	1 (0.2)	0
耳感染	1 (0.2)	0
感染性脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)
丹毒	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)
熱性感染症	1 (0.2)	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.2)	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0
せつ	1 (0.2)	0
真菌性性器感染	1 (0.2)	0
带状疱疹	1 (0.2)	0
注入部位蜂巣炎	1 (0.2)	0
腎感染	1 (0.2)	1 (0.2)
大葉性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
メタニューモウイルス感染	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0
咽頭炎	1 (0.2)	0
歯髄炎	1 (0.2)	0
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0
軟部組織感染	1 (0.2)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.2)	0
気管炎	1 (0.2)	0
細菌性尿路感染	1 (0.2)	0
水痘	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (2.8)	2 (0.4)
注入に伴う反応	10 (2.2)	2 (0.4)
挫傷	2 (0.4)	0
寛骨臼骨折	1 (0.2)	0
臨床検査	139 (30.0)	60 (13.0)
血小板数減少	49 (10.6)	15 (3.2)
リンパ球数減少	35 (7.6)	24 (5.2)

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
血中クレアチニン増加	19 (4.1)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.8)	5 (1.1)
好中球数減少	13 (2.8)	7 (1.5)
白血球数減少	13 (2.8)	3 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (2.4)	0
体重増加	11 (2.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.7)	1 (0.2)
血中尿素増加	8 (1.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1.7)	7 (1.5)
駆出率減少	7 (1.5)	3 (0.6)
体重減少	7 (1.5)	0
血中ビリルビン増加	5 (1.1)	0
血中ブドウ糖増加	5 (1.1)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	5 (1.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.9)	0
血中リン増加	4 (0.9)	0
C-反応性蛋白増加	4 (0.9)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	4 (0.9)	2 (0.4)
白血球数増加	4 (0.9)	0
血中重炭酸塩減少	3 (0.6)	0
血中カルシウム減少	2 (0.4)	0
血圧上昇	2 (0.4)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (0.4)	0
二酸化炭素減少	2 (0.4)	0
心拍数増加	2 (0.4)	0
好中球数増加	2 (0.4)	0
振動検査異常	2 (0.4)	0
血中コレステロール増加	1 (0.2)	0
血中コレチゾール減少	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クレアチン増加	1 (0.2)	0
血中クレアチニン減少	1 (0.2)	0
血中乳酸脱水素酵素	1 (0.2)	0
血中乳酸脱水素酵素異常	1 (0.2)	0
血中リン減少	1 (0.2)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
血中尿素	1 (0.2)	0
血中尿酸増加	1 (0.2)	0
心電図異常T波	1 (0.2)	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0
フィブリンDダイマー増加	1 (0.2)	0
フィブリン分解産物増加	1 (0.2)	0
グロブリン減少	1 (0.2)	0
耐糖能上昇	1 (0.2)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0
心拍数不整	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫グロブリン減少	1 (0.2)	0
眼圧上昇	1 (0.2)	0
単球数減少	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0
骨髄球数増加	1 (0.2)	0
トロポニンT増加	1 (0.2)	1 (0.2)
尿量減少	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	114 (24.6)	39 (8.4)
高血糖	42 (9.1)	16 (3.5)
食欲減退	22 (4.8)	4 (0.9)
低カリウム血症	14 (3.0)	3 (0.6)
糖尿病	10 (2.2)	4 (0.9)
体液貯留	7 (1.5)	2 (0.4)
高尿酸血症	7 (1.5)	1 (0.2)
低リン酸血症	6 (1.3)	5 (1.1)
低カルシウム血症	5 (1.1)	1 (0.2)
高カリウム血症	4 (0.9)	1 (0.2)
高リン酸塩血症	3 (0.6)	0
高トリグリセリド血症	3 (0.6)	1 (0.2)
食欲亢進	3 (0.6)	0
腫瘍崩壊症候群	3 (0.6)	2 (0.4)
低血糖症	2 (0.4)	1 (0.2)
脱水	1 (0.2)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0
高カルシウム血症	1 (0.2)	0
高脂血症	1 (0.2)	0
高ナトリウム血症	1 (0.2)	0
血液量増加症	1 (0.2)	0
低アルブミン血症	1 (0.2)	0
低マグネシウム血症	1 (0.2)	0
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)
2型糖尿病	1 (0.2)	0
体重変動	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	94 (20.3)	12 (2.6)
筋痙縮	44 (9.5)	1 (0.2)
筋力低下	24 (5.2)	6 (1.3)
筋肉痛	10 (2.2)	1 (0.2)
四肢痛	9 (1.9)	1 (0.2)
関節痛	6 (1.3)	0
ミオパチー	6 (1.3)	0
背部痛	5 (1.1)	0
骨痛	4 (0.9)	1 (0.2)
筋骨格痛	2 (0.4)	0
筋萎縮症	1 (0.2)	0
関節腫脹	1 (0.2)	0
運動性低下	1 (0.2)	1 (0.2)
筋萎縮	1 (0.2)	0
筋拘縮	1 (0.2)	0
筋攣縮	1 (0.2)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0
骨壊死	1 (0.2)	1 (0.2)
骨粗鬆症	1 (0.2)	1 (0.2)
多発性関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)
重感	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.6)	0
基底細胞癌	1 (0.2)	0
皮膚血管腫	1 (0.2)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.2)	0
神経系障害	127 (27.4)	16 (3.5)
頭痛	34 (7.3)	3 (0.6)
末梢性ニューロパチー	26 (5.6)	4 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	19 (4.1)	1 (0.2)
錯感覚	18 (3.9)	0
浮動性めまい	15 (3.2)	1 (0.2)
味覚異常	12 (2.6)	1 (0.2)
感覚鈍麻	10 (2.2)	1 (0.2)
神経痛	7 (1.5)	3 (0.6)
振戦	6 (1.3)	0
振動覚低下	5 (1.1)	0
多発ニューロパチー	4 (0.9)	0
健忘	3 (0.6)	0
平衡障害	3 (0.6)	0
灼熱感	3 (0.6)	0
注意力障害	3 (0.6)	0
過眠症	2 (0.4)	0
反射減弱	2 (0.4)	0
嗜眠	2 (0.4)	0
可逆性後白質脳症症候群	2 (0.4)	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	2 (0.4)	0
傾眠	2 (0.4)	1 (0.2)
味覚消失	1 (0.2)	0
失声症	1 (0.2)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0
異常感覚	1 (0.2)	0
味覚減退	1 (0.2)	0
記憶障害	1 (0.2)	0
片頭痛	1 (0.2)	0
筋痙直	1 (0.2)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.2)	0
睡眠の質低下	1 (0.2)	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0
反射異常	1 (0.2)	0
感覚消失	1 (0.2)	0
精神障害	123 (26.6)	14 (3.0)
不眠症	93 (20.1)	7 (1.5)
激越	13 (2.8)	0
気分変化	13 (2.8)	2 (0.4)
不安	8 (1.7)	0
うつ病	8 (1.7)	0
錯乱状態	5 (1.1)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	5 (1.1)	2 (0.4)
睡眠障害	5 (1.1)	0
精神障害	3 (0.6)	2 (0.4)
攻撃性	1 (0.2)	0
精神緩慢	1 (0.2)	0
譫妄	1 (0.2)	0
失見当識	1 (0.2)	1 (0.2)
幻覚	1 (0.2)	0
心気症	1 (0.2)	0
軽躁	1 (0.2)	0
躁病	1 (0.2)	0
精神状態変化	1 (0.2)	0
気分動揺	1 (0.2)	0
神経過敏	1 (0.2)	0
精神病的障害	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	28 (6.0)	9 (1.9)
急性腎障害	11 (2.4)	4 (0.9)
腎機能障害	4 (0.9)	1 (0.2)
蛋白尿	3 (0.6)	2 (0.4)
腎不全	3 (0.6)	1 (0.2)
夜間頻尿	2 (0.4)	0
アルブミン尿	1 (0.2)	1 (0.2)
排尿困難	1 (0.2)	0
血尿	1 (0.2)	0
頻尿	1 (0.2)	0
慢性腎不全	1 (0.2)	0
尿失禁	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	4 (0.9)	0
勃起不全	2 (0.4)	0
骨盤痛	1 (0.2)	0
腔出血	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	114 (24.6)	29 (6.3)
呼吸困難	71 (15.3)	15 (3.2)
咳嗽	10 (2.2)	0
肺塞栓症	6 (1.3)	5 (1.1)
労作性呼吸困難	5 (1.1)	0
しゃっくり	5 (1.1)	0
発声障害	4 (0.9)	0
鼻出血	4 (0.9)	2 (0.4)
肺障害	3 (0.6)	0
口腔咽頭痛	3 (0.6)	0
肺高血圧症	3 (0.6)	1 (0.2)
肺水腫	3 (0.6)	2 (0.4)
急性肺水腫	2 (0.4)	2 (0.4)
間質性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)
胸水	2 (0.4)	0
肺臓炎	2 (0.4)	2 (0.4)
呼吸不全	2 (0.4)	1 (0.2)
喘鳴	2 (0.4)	0
喘息	1 (0.2)	0
気管支痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻閉	1 (0.2)	0
閉塞性気道障害	1 (0.2)	0
湿性咳嗽	1 (0.2)	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)
気道うっ血	1 (0.2)	0
気道の炎症	1 (0.2)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
気道潰瘍	1 (0.2)	0
鼻漏	1 (0.2)	0
低音性連続性ラ音	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	45 (9.7)	5 (1.1)
発疹	7 (1.5)	1 (0.2)
紅斑	5 (1.1)	0
多汗症	5 (1.1)	0
そう痒症	5 (1.1)	0
脱毛症	4 (0.9)	0
寝汗	3 (0.6)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.4)	0
点状出血	2 (0.4)	1 (0.2)
紫斑	2 (0.4)	1 (0.2)
顔面腫脹	2 (0.4)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0
冷汗	1 (0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0
薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	1 (0.2)	0
結節性紅斑	1 (0.2)	0
紅色症	1 (0.2)	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	0
爪の障害	1 (0.2)	0
脂肪織炎	1 (0.2)	0
紅斑性皮疹	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0
皮膚病変	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ滞性皮膚炎	1 (0.2)	0
蕁麻疹	1 (0.2)	0
社会環境	1 (0.2)	0
日常生活動作障害者	1 (0.2)	0
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)
ステロイド療法	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	108 (23.3)	29 (6.3)
高血圧	59 (12.7)	23 (5.0)
潮紅	20 (4.3)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	8 (1.7)	1 (0.2)
静脈炎	5 (1.1)	0
表在性血栓性静脈炎	4 (0.9)	0
ほてり	3 (0.6)	0
低血圧	3 (0.6)	0
血栓性静脈炎	3 (0.6)	1 (0.2)
血栓症	3 (0.6)	0
四肢静脈血栓症	3 (0.6)	1 (0.2)
血管障害	2 (0.4)	0
静脈痛	2 (0.4)	0
本態性高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)
血腫	1 (0.2)	0
充血	1 (0.2)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)
高血圧緊急症	1 (0.2)	0
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)
蒼白	1 (0.2)	0
表在性静脈炎	1 (0.2)	0
血栓後症候群	1 (0.2)	0
静脈瘤	1 (0.2)	0
血管脆弱化	1 (0.2)	0
静脈血栓症	1 (0.2)	0
不明*	5 (1.1)	2 (0.4)
Cognitive impairment at status post pres	1 (0.2)	0
Inestability	1 (0.2)	0
Influenza virus type b	1 (0.2)	1 (0.2)
Negative outlook on sexuality and self-image	1 (0.2)	0
Plexusneuritis and radiculitis, lumbosacral, bilateral but predominantloy left site	1 (0.2)	1 (0.2)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.15.1 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

(承認時集計)

* 不明: MedDRA でコーディングできなかった事象

〈デキサメタゾン併用 (20140355/ONO-7057-06 試験)〉

解析対象集団 : SAF

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)			
	週1回投与群 (20/70mg/m ²) N=238		週2回投与群 (20/27mg/m ²) N=235	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全体	173 (72.7)	97 (40.8)	173 (73.6)	77 (32.8)
血液およびリンパ系障害	51 (21.4)	32 (13.4)	41 (17.4)	22 (9.4)
貧血	24 (10.1)	12 (5.0)	23 (9.8)	8 (3.4)
大球性貧血	0	0	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	3 (1.3)	3 (1.3)	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
白血球減少症	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)
好中球減少症	15 (6.3)	13 (5.5)	12 (5.1)	8 (3.4)
汎血球減少症	1 (0.4)	0	0	0
血小板減少症	18 (7.6)	6 (2.5)	13 (5.5)	8 (3.4)
血小板増加症	4 (1.7)	2 (0.8)	0	0
血栓性微小血管症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
悪性疾患下の貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心臓障害	13 (5.5)	8 (3.4)	17 (7.2)	10 (4.3)
急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
不整脈	0	0	1 (0.4)	0
心房細動	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
心房粗動	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心不全	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.7)	3 (1.3)
急性心不全	3 (1.3)	2 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.9)
慢性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
動悸	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0
洞性頻脈	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
上室性頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.4)	0	0	0
左室機能不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ストレス心筋症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
副腎機能不全	1 (0.4)	0	0	0
クッシング症候群	1 (0.4)	0	0	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.4)	0
高コルチコイド症	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	13 (5.5)	3 (1.3)	12 (5.1)	6 (2.6)
白内障	5 (2.1)	3 (1.3)	8 (3.4)	6 (2.6)
眼乾燥	3 (1.3)	0	0	0
眼出血	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	1 (0.4)	0	0	0
緑内障	1 (0.4)	0	0	0
流涙増加	1 (0.4)	0	0	0
羞明	0	0	1 (0.4)	0
霧視	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
視力低下	0	0	1 (0.4)	0
視力障害	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
脈絡膜滲出	0	0	1 (0.4)	0
胃腸障害	55 (23.1)	4 (1.7)	43 (18.3)	2 (0.9)
腹部不快感	1 (0.4)	0	0	0
腹痛	1 (0.4)	0	0	0
上腹部痛	5 (2.1)	1 (0.4)	0	0
便秘	5 (2.1)	0	6 (2.6)	0
下痢	20 (8.4)	0	16 (6.8)	1 (0.4)
口内乾燥	0	0	1 (0.4)	0
消化不良	4 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.7)	0
嚥下障害	0	0	1 (0.4)	0
鼓腸	2 (0.8)	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.4)	0
胃炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	週1回投与群 (20/70mg/m ²) N=238		週2回投与群 (20/27mg/m ²) N=235	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (0.9)	0	
悪心	24 (10.1)	1 (0.4)	16 (6.8)	0	
腭炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
口内炎	0	0	1 (0.4)	0	
歯痛	0	0	1 (0.4)	0	
嘔吐	12 (5.0)	0	4 (1.7)	0	
肛門出血	0	0	1 (0.4)	0	
心窩部不快感	0	0	2 (0.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (26.5)	14 (6.0)	62 (26.4)	9 (3.8)	
無力症	12 (5.0)	2 (0.8)	14 (6.0)	2 (0.9)	
胸部不快感	2 (0.8)	0	0	0	
胸痛	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
死亡	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
溢出	0	0	4 (1.7)	1 (0.4)	
顔面浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
疲労	25 (10.5)	9 (3.8)	22 (9.4)	3 (1.3)	
冷感	1 (0.4)	0	0	0	
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
注射部位刺激感	1 (0.4)	0	0	0	
注射部位疼痛	1 (0.4)	0	0	0	
注射部位反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
倦怠感	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	
粘膜の炎症	1 (0.4)	0	0	0	
浮腫	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	
末梢性浮腫	9 (3.8)	0	17 (7.2)	2 (0.9)	
発熱	21 (8.8)	1 (0.4)	9 (3.8)	1 (0.4)	
末梢腫脹	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	
薬物耐性上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
注入部位疼痛	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	
薬物不耐性	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	
注入部位刺激感	0	0	1 (0.4)	0	
肝胆道系障害	7 (2.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	
胆汁うっ滞	1 (0.4)	0	0	0	
肝機能異常	5 (2.1)	1 (0.4)	0	0	
肝毒性	1 (0.4)	0	0	0	
高ビリルビン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
肝障害	0	0	1 (0.4)	0	
免疫系障害	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	
過敏症	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	
低γグロブリン血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
感染症および寄生虫症	43 (18.1)	21 (8.8)	42 (17.9)	10 (4.3)	
気管支炎	8 (3.4)	0	6 (2.6)	0	
気管支肺炎アスペルギルス症	0	0	1 (0.4)	0	
蜂巣炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0	
結膜炎	2 (0.8)	0	0	0	
膀胱炎	0	0	1 (0.4)	0	
丹毒	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
真菌感染	0	0	1 (0.4)	0	
胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0	
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	
带状疱疹	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	
感染	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	
インフルエンザ	3 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	
下気道感染	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	
爪カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0	
上咽頭炎	2 (0.8)	0	2 (0.9)	0	
口腔カンジダ症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	
咽頭炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	
肺炎	11 (4.6)	10 (4.2)	9 (3.8)	7 (3.0)	
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	週1回投与群 (20/70mg/m ²) N=238		週2回投与群 (20/27mg/m ²) N=235	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
敗血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	
敗血症性ショック	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
副鼻腔炎	3 (1.3)	0	2 (0.9)	0	
上気道感染	4 (1.7)	0	9 (3.8)	0	
尿路感染	0	0	3 (1.3)	0	
ウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.4)	0	
口腔感染	0	0	1 (0.4)	0	
歯感染	0	0	1 (0.4)	0	
熱性感染症	0	0	1 (0.4)	0	
シェードモナス菌性肺感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
細菌性肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	
感染性関節炎	0	0	1 (0.4)	0	
肺感染	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	
R S ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	
気道感染	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)	
カンジダ感染	0	0	1 (0.4)	0	
鼻ヘルペス	1 (0.4)	0	0	0	
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.9)	2 (0.8)	5 (2.1)	1 (0.4)	
圧迫骨折	0	0	1 (0.4)	0	
転倒	0	0	2 (0.9)	0	
大腿骨頸部骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
挫傷	3 (1.3)	0	0	0	
注入に伴う反応	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	
四肢損傷	0	0	1 (0.4)	0	
ストーマ部出血	1 (0.4)	0	0	0	
臨床検査	41 (17.2)	20 (8.4)	38 (16.2)	15 (6.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	
血中ビリルビン増加	3 (1.3)	0	0	0	
血中クレアチン増加	1 (0.4)	0	0	0	
血中クレアチニン増加	6 (2.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	
血圧上昇	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
血中尿酸増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
C-反応性蛋白増加	2 (0.8)	0	0	0	
毛細血管脆弱性異常	0	0	1 (0.4)	0	
腎クレアチニン・クリアランス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4)	0	0	0	
心電図異常	1 (0.4)	0	0	0	
フィブリンDダイマー増加	0	0	1 (0.4)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	3 (1.3)	0	0	
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	0	0	
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	
リンパ球数減少	3 (1.3)	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	
好中球数減少	11 (4.6)	6 (2.5)	3 (1.3)	0	
血小板粘着性減少	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	
血小板数異常	1 (0.4)	0	0	0	
血小板数減少	20 (8.4)	8 (3.4)	14 (6.0)	7 (3.0)	
総蛋白増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
赤血球数減少	1 (0.4)	0	0	0	
体重減少	1 (0.4)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	
体重増加	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
白血球数減少	6 (2.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	
血中リン減少	0	0	2 (0.9)	1 (0.4)	
駆出率減少	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.4)	0	0	0	
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	0	0	

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	週1回投与群 (20/70mg/m ²) N=238		週2回投与群 (20/27mg/m ²) N=235	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	0	
腎機能検査異常	0	0	1 (0.4)	0	
細胞マーカー増加	1 (0.4)	0	0	0	
R S ウイルス検査陽性	0	0	1 (0.4)	0	
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
代謝および栄養障害	29 (12.2)	11 (4.6)	21 (8.9)	6 (2.6)	
糖尿病	4 (1.7)	1 (0.4)	6 (2.6)	2 (0.9)	
体液貯留	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
高血糖	9 (3.8)	2 (0.8)	5 (2.1)	4 (1.7)	
高カリウム血症	1 (0.4)	0	0	0	
高尿酸血症	1 (0.4)	0	0	0	
低アルブミン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
低血糖	1 (0.4)	0	0	0	
低カリウム血症	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	
低ナトリウム血症	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	
低リン酸血症	0	0	1 (0.4)	0	
食欲亢進	0	0	1 (0.4)	0	
腫瘍崩壊症候群	6 (2.5)	6 (2.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	
食欲減退	3 (1.3)	0	5 (2.1)	1 (0.4)	
高脂血症	1 (0.4)	0	0	0	
筋骨格系および結合組織障害	27 (11.3)	2 (0.8)	22 (9.4)	1 (0.4)	
背部痛	1 (0.4)	0	0	0	
骨痛	1 (0.4)	0	0	0	
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
筋痙縮	12 (5.0)	0	12 (5.1)	1 (0.4)	
筋力低下	7 (2.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	
筋肉痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
ミオパチー	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.9)	0	
頸部痛	1 (0.4)	0	0	0	
四肢痛	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	
病的骨折	1 (0.4)	0	0	0	
斜頸	1 (0.4)	0	0	0	
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)	0	
顎骨壊死	0	0	1 (0.4)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
形質細胞性骨髄腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
神経系障害	25 (10.5)	0	32 (13.6)	4 (1.7)	
認知症	0	0	1 (0.4)	0	
注意力障害	0	0	2 (0.9)	0	
浮動性めまい	2 (0.8)	0	2 (0.9)	0	
異常感覚	0	0	1 (0.4)	0	
味覚異常	0	0	2 (0.9)	0	
頭痛	10 (4.2)	0	10 (4.3)	1 (0.4)	
感覚鈍麻	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	
嗜眠	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	
記憶障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
片頭痛	0	0	1 (0.4)	0	
神経痛	1 (0.4)	0	0	0	
末梢性ニューロパチー	5 (2.1)	0	7 (3.0)	1 (0.4)	
錯感覚	4 (1.7)	0	0	0	
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.4)	0	
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	
多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
精神運動亢進	0	0	1 (0.4)	0	
傾眠	1 (0.4)	0	0	0	
振戦	2 (0.8)	0	0	0	
パーキンソン病	0	0	1 (0.4)	0	
精神障害	42 (17.6)	3 (1.3)	50 (21.3)	3 (1.3)	
激越	2 (0.8)	0	4 (1.7)	0	

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	週1回投与群 (20/70mg/m ²) N=238		週2回投与群 (20/27mg/m ²) N=235	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
不安	2 (0.8)	0	0	0	
錯乱状態	0	0	5 (2.1)	1 (0.4)	
抑うつ気分	0	0	1 (0.4)	0	
うつ病	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
現実感消失	0	0	1 (0.4)	0	
失見当識	1 (0.4)	0	0	0	
幻覚	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
不眠症	29 (12.2)	2 (0.8)	41 (17.4)	0	
易刺激性	4 (1.7)	0	4 (1.7)	1 (0.4)	
躁病	0	0	1 (0.4)	0	
気分変化	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.9)	0	
神経過敏	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	
落ち着きのなさ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
緊張	0	0	1 (0.4)	0	
抑うつ症状	0	0	1 (0.4)	0	
腎および尿路障害	12 (5.0)	3 (1.3)	3 (1.3)	0	
排尿困難	0	0	1 (0.4)	0	
血尿	1 (0.4)	0	0	0	
頻尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	
尿失禁	1 (0.4)	0	0	0	
尿閉	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
急性腎障害	7 (2.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	
骨髄腫円柱腎症	1 (0.4)	0	0	0	
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
骨盤痛	1 (0.4)	0	0	0	
精巣腫脹	0	0	1 (0.4)	0	
陰出血	0	0	1 (0.4)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (11.3)	7 (2.9)	28 (11.9)	2 (0.9)	
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
咳嗽	3 (1.3)	0	10 (4.3)	0	
発声障害	1 (0.4)	0	3 (1.3)	0	
呼吸困難	9 (3.8)	1 (0.4)	10 (4.3)	1 (0.4)	
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
鼻出血	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (1.7)	0	
しゃっくり	1 (0.4)	0	0	0	
胸水	0	0	1 (0.4)	0	
肺臓炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
肺うっ血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
肺塞栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	
肺高血圧症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	
肺水腫	0	0	1 (0.4)	0	
呼吸不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	
くしゃみ	0	0	1 (0.4)	0	
喘鳴	1 (0.4)	0	0	0	
気管支肺症	1 (0.4)	0	0	0	
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.4)	0	0	0	
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
急性肺損傷	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	
皮膚および皮下組織障害	10 (4.2)	0	12 (5.1)	0	
紅斑	0	0	2 (0.9)	0	
多形紅斑	1 (0.4)	0	0	0	
皮下出血	0	0	2 (0.9)	0	
多汗症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	
そう痒症	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0	
乾癬	1 (0.4)	0	0	0	
発疹	2 (0.8)	0	4 (1.7)	0	
レッドマン症候群	1 (0.4)	0	0	0	
皮膚変色	1 (0.4)	0	0	0	
顔面腫脹	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	
血管障害	40 (16.8)	10 (4.2)	44 (18.7)	11 (4.7)	
潮紅	4 (1.7)	0	4 (1.7)	0	
高血圧	35 (14.7)	10 (4.2)	32 (13.6)	9 (3.8)	

副作用 (MedDRA による SOC・PT 分類)	副作用発現症例数 (%)			
	週1回投与群 (20/70mg/m ²) N=238		週2回投与群 (20/27mg/m ²) N=235	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低血圧	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)	0
静脈炎	0	0	1 (0.4)	0
血栓性静脈炎	0	0	2 (0.9)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血管痛	1 (0.4)	0	2 (0.9)	0
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver. 21.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。
(承認時集計)

〈ダラツムマブ及びデキサメタゾン併用 (20160275/ONO-7057-07 試験)〉

解析対象集団 : SAF

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全体	260 (84.4)	187 (60.7)	129 (84.3)	74 (48.4)	
血液およびリンパ系障害	129 (41.9)	83 (26.9)	58 (37.9)	32 (20.9)	
貧血	56 (18.2)	23 (7.5)	23 (15.0)	8 (5.2)	
大球性貧血	0	0	1 (0.7)	0	
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
溶血	2 (0.6)	0	4 (2.6)	0	
溶血性貧血	0	0	1 (0.7)	0	
内出血発生の増加傾向	2 (0.6)	0	0	0	
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
白血球減少症	19 (6.2)	8 (2.6)	5 (3.3)	2 (1.3)	
リンパ球減少症	26 (8.4)	20 (6.5)	10 (6.5)	9 (5.9)	
大赤血球症	3 (1.0)	0	0	0	
好中球減少症	30 (9.7)	16 (5.2)	5 (3.3)	3 (2.0)	
血小板障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
血小板無力症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
血小板減少症	102 (33.1)	64 (20.8)	32 (20.9)	17 (11.1)	
血小板増加症	2 (0.6)	0	0	0	
血栓性血小板減少性紫斑病	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	
低グロブリン血症	0	0	1 (0.7)	0	
心臓障害	46 (14.9)	20 (6.5)	23 (15.0)	14 (9.2)	
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
狭心症	5 (1.6)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
不整脈	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
冠動脈攣縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
心房細動	7 (2.3)	5 (1.6)	1 (0.7)	0	
心房粗動	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
心不全	8 (2.6)	4 (1.3)	6 (3.9)	5 (3.3)	
急性心不全	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	
慢性心不全	2 (0.6)	0	0	0	
うっ血性心不全	5 (1.6)	2 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
心筋症	0	0	1 (0.7)	0	
期外収縮	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
心筋梗塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
心筋虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	
動悸	4 (1.3)	0	2 (1.3)	0	
洞性頻脈	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (1.3)	0	
頻脈	5 (1.6)	0	4 (2.6)	0	
心室性不整脈	1 (0.3)	0	0	0	
心室性頻脈	1 (0.3)	0	0	0	
心毒性	1 (0.3)	0	0	0	
左室機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
心室壁運動低下	1 (0.3)	0	0	0	
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
拡張機能障害	2 (0.6)	0	0	0	
僧帽弁疾患	0	0	1 (0.7)	0	
耳および迷路障害	2 (0.6)	0	0	0	
回転性めまい	1 (0.3)	0	0	0	
聴力低下	1 (0.3)	0	0	0	
内分泌障害	5 (1.6)	0	7 (4.6)	1 (0.7)	
副腎機能不全	1 (0.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
クッシング症候群	1 (0.3)	0	0	0	
クッシング様症状	1 (0.3)	0	4 (2.6)	0	
ステロイド離脱症候群	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
眼障害	32 (10.4)	5 (1.6)	7 (4.6)	2 (1.3)	
白内障	11 (3.6)	4 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	
複視	0	0	1 (0.7)	0	
ドライアイ	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
眼痛	1 (0.3)	0	0	0	

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
眼部腫脹	1 (0.3)	0	0	0	
眼瞼浮腫	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
緑内障	2 (0.6)	0	0	0	
角膜炎	1 (0.3)	0	0	0	
流涙増加	2 (0.6)	0	0	0	
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	0	0	
羞明	2 (0.6)	0	0	0	
霧視	7 (2.3)	0	0	0	
視力低下	2 (0.6)	0	0	0	
視力障害	2 (0.6)	0	0	0	
眼部不快感	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
結膜障害	1 (0.3)	0	0	0	
結膜弛緩症	0	0	1 (0.7)	0	
眼瞼発疹	1 (0.3)	0	0	0	
胃腸障害	93 (30.2)	7 (2.3)	18 (11.8)	2 (1.3)	
腹部膨満	2 (0.6)	0	0	0	
腹痛	4 (1.3)	0	2 (1.3)	0	
上腹部痛	4 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
便秘	4 (1.3)	0	1 (0.7)	0	
下痢	46 (14.9)	5 (1.6)	6 (3.9)	1 (0.7)	
消化不良	5 (1.6)	0	3 (2.0)	0	
嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0	
腸炎	0	0	1 (0.7)	0	
胃炎	3 (1.0)	0	0	0	
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	0	0	
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)	0	2 (1.3)	0	
胃腸障害	0	0	1 (0.7)	0	
悪心	33 (10.7)	0	7 (4.6)	1 (0.7)	
嚥下痛	1 (0.3)	0	0	0	
口腔内不快感	1 (0.3)	0	0	0	
消化性潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	
直腸出血	0	0	1 (0.7)	0	
口内炎	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
上部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
嘔吐	23 (7.5)	0	4 (2.6)	0	
逆流性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	117 (38.0)	34 (11.0)	47 (30.7)	14 (9.2)	
無力症	21 (6.8)	7 (2.3)	9 (5.9)	3 (2.0)	
胸部不快感	5 (1.6)	0	0	0	
胸痛	4 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
悪寒	9 (2.9)	0	1 (0.7)	0	
顔面浮腫	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	
疲労	46 (14.9)	20 (6.5)	19 (12.4)	7 (4.6)	
異常感	1 (0.3)	0	0	0	
全身性浮腫	0	0	1 (0.7)	0	
高体温症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
インフルエンザ様疾患	3 (1.0)	0	0	0	
注射部位皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	
注射部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0	
注射部位反応	2 (0.6)	0	0	0	
倦怠感	6 (1.9)	0	1 (0.7)	0	
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
粘膜潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	
浮腫	6 (1.9)	1 (0.3)	7 (4.6)	1 (0.7)	
末梢性浮腫	22 (7.1)	0	6 (3.9)	0	
疼痛	5 (1.6)	2 (0.6)	0	0	
発熱	27 (8.8)	4 (1.3)	9 (5.9)	1 (0.7)	
腫脹	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
顔面腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
末梢腫脹	1 (0.3)	0	0	0	
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.7)	0	
分泌物分泌	1 (0.3)	0	0	0	
注入部位疼痛	2 (0.6)	0	0	0	

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
炎症	1 (0.3)	0	0	0	
医薬品副作用	1 (0.3)	0	0	0	
非心臓性胸痛	2 (0.6)	0	0	0	
カテーテル留置部位刺激感	1 (0.3)	0	0	0	
投与部位炎症	0	0	1 (0.7)	0	
投与部位漏出	1 (0.3)	0	0	0	
肝胆道系障害	13 (4.2)	4 (1.3)	6 (3.9)	1 (0.7)	
胆嚢炎	1 (0.3)	0	0	0	
肝機能異常	5 (1.6)	3 (1.0)	1 (0.7)	0	
脂肪肝	0	0	1 (0.7)	0	
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
肝脾腫大	1 (0.3)	0	0	0	
高ビリルビン血症	4 (1.3)	0	0	0	
肝障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
静脈閉塞性肝疾患	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
肝胆道系疾患	0	0	1 (0.7)	0	
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	
免疫系障害	13 (4.2)	0	0	0	
過敏症	3 (1.0)	0	0	0	
低γグロブリン血症	8 (2.6)	0	0	0	
免疫不全症	2 (0.6)	0	0	0	
感染症および寄生虫症	81 (26.3)	40 (13.0)	28 (18.3)	13 (8.5)	
細気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	
気管支炎	12 (3.9)	2 (0.6)	6 (3.9)	1 (0.7)	
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	
結膜炎	1 (0.3)	0	0	0	
丹毒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	
胃腸炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
単純ヘルペス	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
帯状疱疹	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
麦粒腫	0	0	1 (0.7)	0	
感染	2 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
インフルエンザ	7 (2.3)	6 (1.9)	0	0	
喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0	
下気道感染	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	
上咽頭炎	4 (1.3)	0	0	0	
口腔カンジダ症	3 (1.0)	0	0	0	
中耳炎	1 (0.3)	0	0	0	
咽頭炎	4 (1.3)	0	0	0	
肺炎	27 (8.8)	18 (5.8)	6 (3.9)	5 (3.3)	
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	
鼻炎	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
敗血症	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0	
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
副鼻腔炎	4 (1.3)	2 (0.6)	3 (2.0)	0	
皮膚感染	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
化膿性血栓静脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
気管炎	1 (0.3)	0	0	0	
上気道感染	23 (7.5)	3 (1.0)	8 (5.2)	1 (0.7)	
ウイルス感染	2 (0.6)	0	0	0	
外陰部腔カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	
中咽頭カンジダ症	1 (0.3)	0	0	0	
アシネトバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
ウイルス性気管支炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
細菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	
細菌性上気道感染	1 (0.3)	0	0	0	
感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
口腔真菌感染	2 (0.6)	0	0	0	
肺炎球菌感染	1 (0.3)	0	0	0	

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0	0	0	
気道感染	5 (1.6)	1 (0.3)	3 (2.0)	0	
医療機器関連感染	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.3)	0	0	0	
傷害、中毒および処置合併症	26 (8.4)	2 (0.6)	2 (1.3)	0	
転倒	1 (0.3)	0	0	0	
挫傷	2 (0.6)	0	0	0	
注入に伴う反応	24 (7.8)	2 (0.6)	2 (1.3)	0	
皮膚裂傷	2 (0.6)	0	0	0	
眼挫傷	1 (0.3)	0	0	0	
臨床検査	37 (12.0)	13 (4.2)	21 (13.7)	2 (1.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.3)	0	0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.3)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.7)	0	
血中コレステロール増加	1 (0.3)	0	0	0	
血中クレアチン増加	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	0	2 (1.3)	0	
血圧上昇	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0	
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0	
心電図異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
心電図QT延長	1 (0.3)	0	0	0	
努力呼気量減少	1 (0.3)	0	0	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	
ヘモグロビン異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
ハプトグロビン減少	0	0	1 (0.7)	0	
心拍数増加	1 (0.3)	0	0	0	
眼圧上昇	0	0	1 (0.7)	0	
単球数減少	1 (0.3)	0	0	0	
好中球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
好中球数増加	1 (0.3)	0	0	0	
血小板数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
体重減少	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (1.3)	0	
体重増加	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
心電図異常P波	1 (0.3)	0	0	0	
駆出率減少	1 (0.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (1.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
肝酵素異常	1 (0.3)	0	0	0	
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.3)	0	2 (1.3)	0	
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
代謝および栄養障害	55 (17.9)	21 (6.8)	18 (11.8)	5 (3.3)	
脱水	1 (0.3)	0	0	0	
糖尿病	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
水分過負荷	0	0	1 (0.7)	0	
体液貯留	3 (1.0)	0	1 (0.7)	0	
高コレステロール血症	1 (0.3)	0	0	0	
高血糖	23 (7.5)	12 (3.9)	10 (6.5)	4 (2.6)	
高カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	0	0	
高尿酸血症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0	
低血糖	0	0	1 (0.7)	0	
低カリウム血症	3 (1.0)	0	4 (2.6)	0	
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
低ナトリウム血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
低リン酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
鉄欠乏	0	0	1 (0.7)	0	
腫瘍崩壊症候群	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	
食物嫌悪	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
脂質異常症	1 (0.3)	0	0	0	
食欲減退	14 (4.5)	3 (1.0)	2 (1.3)	0	
高脂血症	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
2型糖尿病	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	0	0	0	
ステロイド糖尿病	1 (0.3)	0	0	0	
筋骨格系および結合組織障害	52 (16.9)	5 (1.6)	20 (13.1)	2 (1.3)	
関節痛	4 (1.3)	0	0	0	
背部痛	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
骨痛	2 (0.6)	0	0	0	
関節硬直	1 (0.3)	0	0	0	
筋痙縮	26 (8.4)	2 (0.6)	12 (7.8)	2 (1.3)	
筋力低下	8 (2.6)	3 (1.0)	4 (2.6)	0	
筋骨格痛	1 (0.3)	0	0	0	
筋肉痛	10 (3.2)	0	4 (2.6)	0	
ミオパチー	3 (1.0)	0	0	0	
四肢痛	3 (1.0)	0	0	0	
筋肉疲労	1 (0.3)	0	0	0	
筋骨格系胸痛	3 (1.0)	0	0	0	
神経系障害	72 (23.4)	12 (3.9)	20 (13.1)	1 (0.7)	
味覚消失	1 (0.3)	0	0	0	
無嗅覚	1 (0.3)	0	0	0	
意識レベルの低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
注意力障害	2 (0.6)	0	0	0	
浮動性めまい	8 (2.6)	2 (0.6)	3 (2.0)	0	
異常感覚	0	0	1 (0.7)	0	
味覚不全	7 (2.3)	0	0	0	
頭痛	19 (6.2)	2 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.7)	
嗜眠	7 (2.3)	1 (0.3)	2 (1.3)	0	
記憶障害	0	0	1 (0.7)	0	
精神的機能障害	1 (0.3)	0	0	0	
不随意性筋収縮	2 (0.6)	0	0	0	
筋痙直	1 (0.3)	0	0	0	
神経痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
末梢性ニューロパチー	18 (5.8)	0	2 (1.3)	0	
錯感覚	0	0	1 (0.7)	0	
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	13 (4.2)	0	2 (1.3)	0	
多発ニューロパチー	5 (1.6)	2 (0.6)	4 (2.6)	0	
失神寸前の状態	1 (0.3)	0	0	0	
昏迷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
振戦	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
頸髄神経根障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
嗅覚減退	1 (0.3)	0	0	0	
可逆性後白質脳症候群	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	
精神障害	66 (21.4)	19 (6.2)	25 (16.3)	4 (2.6)	
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	1 (0.7)	0	
感情障害	1 (0.3)	0	0	0	
激越	10 (3.2)	7 (2.3)	4 (2.6)	2 (1.3)	
不安	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	
錯乱状態	2 (0.6)	0	0	0	
譫妄	1 (0.3)	0	0	0	
抑うつ気分	1 (0.3)	0	0	0	
うつ病	3 (1.0)	0	0	0	
軽躁	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
不眠症	51 (16.6)	12 (3.9)	16 (10.5)	3 (2.0)	
躁病	0	0	1 (0.7)	0	
気分変化	8 (2.6)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
気分動揺	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経過敏	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.7)	0	
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0	0	1 (0.7)	0	
感情不安定	0	0	1 (0.7)	0	
精神障害	0	0	1 (0.7)	0	
異常行動	1 (0.3)	0	0	0	
精神症状	1 (0.3)	0	0	0	
精神病性障害	1 (0.3)	0	0	0	
腎および尿路障害	16 (5.2)	6 (1.9)	10 (6.5)	6 (3.9)	
糖尿	0	0	1 (0.7)	0	
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
頻尿	0	0	1 (0.7)	0	
蛋白尿	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	
腎機能障害	3 (1.0)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	
慢性腎臓病	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0	
急性腎障害	5 (1.6)	1 (0.3)	4 (2.6)	2 (1.3)	
生殖系および乳房障害	3 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
月経過多	1 (0.3)	0	0	0	
性器浮腫	1 (0.3)	0	0	0	
精巣腫脹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
勃起不全	1 (0.3)	0	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89 (28.9)	25 (8.1)	37 (24.2)	8 (5.2)	
気管支痙攣	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
咳嗽	13 (4.2)	0	6 (3.9)	0	
発声障害	10 (3.2)	0	1 (0.7)	0	
呼吸困難	47 (15.3)	10 (3.2)	26 (17.0)	4 (2.6)	
労作性呼吸困難	7 (2.3)	0	2 (1.3)	0	
鼻出血	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
喀血	1 (0.3)	0	0	0	
しゃっくり	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
肺障害	1 (0.3)	0	0	0	
鼻閉	0	0	1 (0.7)	0	
胸水	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	
肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
湿性咳嗽	5 (1.6)	0	1 (0.7)	0	
肺塞栓症	5 (1.6)	3 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	
肺線維症	1 (0.3)	0	0	0	
肺高血圧症	4 (1.3)	2 (0.6)	2 (1.3)	0	
肺水腫	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	
肺血栓症	0	0	1 (0.7)	0	
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0	
鼻漏	3 (1.0)	0	0	0	
副鼻腔痛	0	0	1 (0.7)	0	
くしゃみ	3 (1.0)	0	0	0	
喀痰増加	1 (0.3)	0	0	0	
咽喉刺激感	1 (0.3)	0	0	0	
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (0.7)	0	
閉塞性気道障害	1 (0.3)	0	0	0	
肺毒性	0	0	1 (0.7)	0	
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
器質性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
皮膚および皮下組織障害	27 (8.8)	1 (0.3)	5 (3.3)	0	
脱毛症	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6)	0	0	0	
皮膚乾燥	3 (1.0)	0	0	0	
紅斑	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
多汗症	3 (1.0)	0	1 (0.7)	0	

副作用 (MedDRAによる SOC・PT分類)	副作用発現症例数 (%)				
	N	DKd群 N=308		Kd群 N=153	
		全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪の障害	1 (0.3)	0	0	0	
皮膚疼痛	0	0	1 (0.7)	0	
そう痒症	4 (1.3)	0	1 (0.7)	0	
発疹	5 (1.6)	0	1 (0.7)	0	
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0	0	0	
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	
皮膚萎縮	1 (0.3)	0	0	0	
皮膚病変	1 (0.3)	0	0	0	
皮膚反応	1 (0.3)	0	0	0	
蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	
皮膚灼熱感	1 (0.3)	0	0	0	
化学療法時の中毒性紅斑	1 (0.3)	0	0	0	
血管障害	91 (29.5)	45 (14.6)	42 (27.5)	17 (11.1)	
大動脈狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	
高血圧	76 (24.7)	42 (13.6)	34 (22.2)	15 (9.8)	
高血圧クリーゼ	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	
低血圧	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.7)	0	
静脈炎	7 (2.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	
血栓性静脈炎	2 (0.6)	0	0	0	
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
血管痛	2 (0.6)	0	1 (0.7)	0	
血管炎	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	
静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	
深部静脈血栓症	3 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	
ほてり	3 (1.0)	0	3 (2.0)	0	
四肢静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver. 22.1J で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。
(承認時集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。

14.1.2 溶解時は泡立つため、注射用水をバイアルの内壁に当てながら緩徐に注入し、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で 2mg/mL の濃度にて溶解すること。

14.1.3 バイアルを緩やかに転倒混和し、泡立ちが生じた場合には、泡が消えるまで約 2～5 分間バイアルを静置すること。

14.1.4 体表面積から計算した必要量を 5%ブドウ糖液にて希釈すること。

14.1.5 他剤との混注はしないこと。

14.1.6 バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

(解説)

14.1.1 室温における長時間の安定性は確保できていないことから設定した。

14.1.2 及び 14.1.3 臨床試験における本剤の希釈方法及び調製方法を参考に設定した。

14.1.4 5%ブドウ糖以外で希釈した場合の安定性は確保できていないことから設定した。

14.1.5 他剤との配合変化のデータがないため設定した。

14.1.6 希釈後溶液の長期間の安定性は確保できていないことから設定した。また、安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残存液は廃棄し、再使用や保存を避けるために設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、40ng/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。[9.4.1、9.4.2 参照]

(解説)

非臨床試験において、染色体異常誘発性を示したことから、注意喚起のため設定した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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^{52~54)}

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性別・動物数)	投与量	試験結果
神経行動学的検査	カニクイザル (雌雄・各2)	1、2、3mg/kg 単回静脈内急速投与	影響なし
	カニクイザル (雌雄・各5)	0.5、1、2*mg/kg [1ヵ月間反復投与毒性試験]	
	カニクイザル (雌雄・各4~6)	0.5、1、2mg/kg [9ヵ月間反復投与毒性試験]	
FOB法	ラット (雌雄・各10~13)	0.5、1、2、4、6mg/kg [1ヵ月間反復投与毒性試験]	影響なし
	ラット (雌雄・各25)	1、2、4mg/kg [6ヵ月間反復投与毒性試験]	

*1 サイクル目 (1 サイクル: 5 日間連日静脈内急速投与+9 日間休薬) の死亡又は切迫剖検により、2 サイクル目は休薬した。

2) 心血管系に対する作用

試験項目	動物種/系統 (性別・動物/標本数)	投与量	試験結果
<i>hERG</i> チャネル電流 に対する作用	<i>hERG</i> 遺伝子導入 HEK293細胞 (3~4/濃度)	0.7、1.5、2.2 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	IC ₅₀ 値: 2.1 μ mol/L (1500ng/mL)
血圧、心拍数及び心 電図、血清トロポニン T	カニクイザル (雌雄・各2)	1、2、3mg/kg 単回静脈内急速投与	2mg/kg以下: 無影響 3mg/kg雄: 血圧低下、 心拍数増加、PR、QRS、 QT間隔短縮、ST上昇、 T波増高、トロポニンT高 値、心室性期外収縮の増加

3) 呼吸器系に対する作用

試験項目	動物種 (性別・動物数)	投与量	試験結果
呼吸数、1回換気量及び 分時換気量	カニクイザル (雌雄・各2)	1、2、3mg/kg 単回静脈内急速投与	影響なし

(3) その他の薬理試験 ^{55~57)}

1) プロテアソーム以外の各種プロテアーゼに対する作用 (*in vitro*) (参考情報)

プロテアソーム以外の 21 種のプロテアーゼに対するカルフィルゾミブの阻害作用を検討した。

カルフィルゾミブは 10 μ mol/L の濃度で検討したいずれのプロテアーゼに対しても阻害率 50%を超える阻害作用を示さなかった。

2) 各種受容体及び酵素に対する作用 (*in vitro*) (参考情報)

67 種類の受容体、イオンチャネルへのリガンド結合及び 16 種類の酵素に対するカルフィルゾミブの阻害作用を検討した。カルフィルゾミブは 10 μ mol/L の濃度で NK₁ 及び NK₂ 受容体並びにナトリウムチャネル (Site 2) のリガンドとの結合を 50%以上阻害し、その阻害率はそれぞれ 61、120 及び 51%であった。NK₁ 及び NK₂ 受容体に対するカルフィルゾミブの IC₅₀ 値は、それぞれ 22 及び 0.7 μ mol/L であった。また、ウサギ肺動脈を用いた試験でカルフィルゾミブの NK₂ 受容体拮抗作用が確認された。

3) 神経細胞及びセリンプロテアーゼに対する作用 (*in vitro*) (参考情報)

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y を神経細胞に分化させた後、10nmol/L のカルフィルゾミブを含む培地で 1 時間培養し、細胞中のキモトリプシン様活性を測定した。また、24 時間培養後に細胞数及び神経突起の長さを画像解析により測定した。カルフィルゾミブはプロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害したが、細胞の生存数及び神経突起の長さに影響を与えなかった。

各種セリンプロテアーゼ (カテプシン A、カテプシン G、キマーゼ、DPP II 及び HtrA2/Omi) に対するカルフィルゾミブの阻害作用を検討した。カルフィルゾミブは 10 μ mol/L の濃度でいずれのセリンプロテアーゼも阻害しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{58, 59)}

単回毒性試験結果

動物種 (性別・動物数)	投与方法	投与量	概略の致死量
ラット (雄・6~32)	静脈内急速投与	8mg/kg	8mg/kg (48mg/m ²)
	10分間静脈内持続投与	8mg/kg	8mg/kg (48mg/m ²)
	30分間静脈内持続投与	8、10、12mg/kg	10mg/kg (60mg/m ²)
カニクイザル (雄・2~3)	静脈内急速投与	1、1.16、2、4mg/kg	4mg/kg (48mg/m ²)

(2) 反復投与毒性試験⁵³⁾

1) ラット1ヵ月間反復投与毒性試験

雌雄ラット(各群10~13)にカルフィルゾミブ0、0.5、1、2、4及び6mg/kgを5日間連日静脈内急速投与し9日間休薬するサイクルを2回繰り返した。死亡例が1mg/kg以上でみられ、心筋症、肺の間質性炎症が認められた。

MTD(死亡が認められず、忍容性のある最大投与量)は0.5mg/kg(3mg/m²)であった。

2) ラット6ヵ月間反復投与毒性試験

雌雄ラット(各群25)にカルフィルゾミブ0、1、2及び4mg/kgを週2日間の連日投与で3週間静脈内急速投与し1週間休薬するサイクルを6回繰り返した。死亡例又は切迫剖検例が2mg/kg以上でみられ、心臓の線維化、うっ血、出血、心筋の変性及び壊死、尿細管壊死、糸球体腎症、血栓、胃腸管の出血及び壊死が認められた。生存例では1mg/kg以上で血小板数、AST、ALTの低値、ヘモグロビン、ヘマトクリット、好中球数、単球数、フィブリノーゲンの高値、2mg/kg以上で網赤血球数の高値、アルブミンの低値、4mg/kgで赤血球数の低値、クレアチニン、血中尿素窒素の高値が認められた。また、生存例では心臓、腎臓(慢性進行性腎症)、肝臓(肝細胞肥大、空胞化)、脾臓(細胞密度減少)、骨髄(細胞密度増加)などに変化が認められた。8週間の回復期間後に、新たに慢性進行性腎症に伴うタンパク尿及び顆粒円柱、赤血球数、総ビリルビン、AST及びALTの高値並びに網赤血球数の低値が認められた。また、ヘモグロビン及びヘマトクリットの高値並びに小葉周辺性肝細胞肥大を除くその他の変化には回復又は回復傾向が認められた。MTDは1mg/kg(6mg/m²)であった。

3) カニクイザル1ヵ月間反復投与毒性試験

雌雄カニクイザル(各群5)にカルフィルゾミブ0、0.5、1及び2mg/kgを5日間連日静脈内急速投与し9日間休薬するサイクルを2回繰り返した。死亡例又は切迫剖検例が2mg/kgでみられ、心筋の急性炎症及び出血、肺の出血及び水腫が認められた。

MTDは1mg/kg(12mg/m²)であった。

4) カニクイザル9ヵ月間反復投与毒性試験

雌雄カニクイザル(各群4~6)にカルフィルゾミブ0、0.5、1及び2mg/kgを週2日間の連日投与で3週間静脈内急速投与し1週間休薬するサイクルを9回繰り返した。死亡例が2mg/kgでみられ、心臓の炎症細胞浸潤、心筋の肥大及び変性、肺の間質性炎症及び水腫、腎臓の間質性炎症、糸球体腎症が認められた。また、切迫剖検例が2mg/kgでみられ、ヘマトクリット及びアルブミンの顕著な低値が認められた。生存例では0.5mg/kg以上で赤血球数の低値、血尿、1mg/kg以上で好中球数、単球数、フィブリノーゲン、血中尿素窒素の高値、アルブミンの低値、タンパク尿、2mg/kgでクレアチニンの高値が認められた。また、生存例では心臓、肺、腎臓、骨髄(細胞密度増加)などに変化が認められた。8週間の回復期間後にアルブミンの低値、タンパク尿、血尿、腎臓の腫大及び退色を除くその他の毒性所見には回復が認められた。

MTDは1mg/kg(12mg/m²)であった。

(3) **遺伝毒性試験 (in vitro、マウス)** ⁶⁰⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、40ng/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)が認められた。マウスを用いた小核試験において、小核誘発能は認められなかった。

(4) **がん原性試験**

該当資料なし

(5) **生殖発生毒性試験**

1) **胚・胎児発生に関する試験 (ラット)** ⁶¹⁾

妊娠ラット(各群22)にカルフィルゾミブ0、0.5、1及び2mg/kgを妊娠6~17日まで連日静脈内急速投与した。母体では2mg/kgで死亡例がみられた。また、1mg/kg以上で立毛及び円背、体重及び摂餌量の減少が認められ、2mg/kgで自発運動減少、会陰部汚染、蒼白及び労作性呼吸が認められた。また、本試験では胚・胎児に対しては影響は認められなかった。

母体の一般毒性に関する無毒性量は0.5mg/kg(3mg/m²)、胚・胎児発生に関する無毒性量は2mg/kg(12mg/m²)であった。

2) **胚・胎児発生に関する試験 (ウサギ)** ⁶²⁾

妊娠ウサギ(各群8)にカルフィルゾミブ0、0.2、0.4及び0.8mg/kgを妊娠6~19日まで連日静脈内急速投与した。母体では0.8mg/kgで死亡例がみられ、蒼白、体重及び摂餌量の減少も認められた。胚・胎児に対しては0.8mg/kgで胚・胎児死亡率の上昇及び生存胎児体重の低値が認められた。

母体の一般毒性及び胚・胎児に関する無毒性量は0.4mg/kg(4.8mg/m²)であった。

(6) **局所刺激性試験 (ラット、サル)** ⁶³⁾

局所刺激性試験として独立した試験は実施していないが、反復投与毒性試験において投与部位における局所刺激性を評価した。ラットの1ヵ月間及び6ヵ月間の試験では、投与液濃度2mg/mLまで投与部位及びその周囲組織への影響は認められなかった。サルの1ヵ月間及び9ヵ月間の試験では、投与液濃度0.5mg/mLで影響は認められなかったが、1mg/mL以上で投与部位及びその周囲組織に刺激性変化が認められた。

(7) **その他の特殊毒性**

リポ多糖の忍容性に及ぼす影響 (マウス) ⁶⁴⁾

マウスにリポ多糖(LPS)を腹腔内処置し、LPS処置前又は処置後にカルフィルゾミブを単回静脈内急速投与して生存率、血液化学的検査及びサイトカイン産生に対する影響を検討した。カルフィルゾミブをLPS処置後24時間に投与したとき死亡例はみられなかったが、LPS処置前又は処置後1時間に投与したとき死亡例がみられた。このときALT、AST、CK及び血中尿素窒素の高値、LPSにより誘導される炎症性サイトカイン(RANTES, MCP-1, IL-6, IL-1 β , IFN- γ 及びIL-17)の高値が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤： カイプロリス®点滴静注用 10mg 毒薬、処方箋医薬品^{注)}
カイプロリス®点滴静注用 40mg 毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：カルフィルゾミブ（毒薬）

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

（解説）

本剤の有効成分は光に不安定であるため設定した。

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項（10 ページ）参照）

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：カイプロリス®治療日誌

高額療養費制度について

カイプロリス®による多発性骨髄腫の治療を受けられる患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド、ポマリドミド、パノビノスタット、エロツズマブ、イキサゾミブ、ダラツムマブ

7. 国際誕生年月日

2012年7月20日、米国

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

	カイプロリス®点滴静注用 10mg	カイプロリス®点滴静注用 40mg
製造販売承認年月日	2016年7月4日	2016年7月4日
承認番号	22800AMX00429000	22800AMX00430000
薬価基準収載年月日	2016年8月31日	2016年8月31日
販売開始年月日	2016年8月31日	2016年8月31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

追加年月日：2017年5月18日

[用法・用量]：変更箇所（=部分）、追加箇所（_部分）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

~~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1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

デキサメタゾン併用の場合：

通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

追加年月日：2019年11月22日

[用法及び用量]：変更箇所（=部分）、追加箇所（_部分）

<レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合= >

通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は27mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<デキサメタゾン併用の場合= >

週2回投与の場合：

通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

週1回投与の場合：

通常、成人には1日1回、本剤を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は70mg/m²（体表面積）とし、30分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

10年：2016年7月4日～2026年7月3日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
カイプロリス®点滴静注用 10mg	1250954010101	4291433D1026	622509501
カイプロリス®点滴静注用 40mg	1250961010101	4291433D2022	622509601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Bennett M.K. et al. : *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 11 : 616, 2008. (PMID : 18729013)
- 2) Demo S.D. et al. : *Cancer Res.*, 67 : 6383, 2007. (PMID : 17616698)
- 3) Kuhn D.J. et al. : *Blood.*, 110 : 3281, 2007. (PMID : 17591945)
- 4) Parlati F. et al. : *Blood.*, 114 : 3439, 2009. (PMID : 19671918)
- 5) Yang J. et al. : *Drug Metab. Dispos.*, 39 : 1873, 2011. (PMID : 21752943)
- 6) Suzuki E. et al. : *PLoS One.*, 6 : e27996, 2011. (PMID : 22216088)
- 7) Watanabe T. et al. : *Br. J. Haematol.*, 172 : 745, 2016. (PMID : 26732066)
- 8) 小野薬品工業 : 国内第 I 相 (ONO-7057-05) 試験成績 (社内資料) (CTD2.7.6.15)
- 9) Suzuki K. et al. : *Cancer Sci.*, 108 : 461, 2017. (PMID : 28092421)
- 10) 小野薬品工業 : 海外第 I 相 (PX-171-002 試験 part 1) 試験成績 (社内資料) (CTD2.7.6.6)
- 11) Melissa A. et al. : *Clin Cancer Res.*, 18 : 4830, 2012. (PMID : 22761464)
- 12) 小野薬品工業 : 海外第 I 相 (PX-171-002 試験 part 2) 試験成績 (社内資料) (CTD2.7.6.7)
- 13) 小野薬品工業 : 海外第 I 相 (PX-171-006) 試験成績 (社内資料) (CTD2.7.6.13)
- 14) Ruben N. et al. : *Clin Cancer Res.*, 19 : 2248, 2013. (PMID : 23447001)
- 15) 小野薬品工業 : 国内第 I 相 (ONO-7057-02) 試験成績 (社内資料)
- 16) Iida S. et al. : *Int J Hematol.*, 104 : 596, 2016. (PMID : 27460677)
- 17) Maruyama D. et al. : *Cancer Sci.*, 109 : 3245, 2018. (PMID : 30058108)
- 18) 小野薬品工業 : 海外第 I b/II 相 (PX-171-007) 試験成績 (社内資料)
- 19) Papadopoulos KP. et al. : *J Clin Oncol.*, 33 : 732, 2015. (PMID : 25225420)
- 20) 小野薬品工業 : 海外第 I /II 相試験 (20130403) 試験成績 (社内資料)
- 21) Berenson JR. et al. : *Blood.*, 127 (26) : 3360-8, 2016. (PMID : 27207788)
- 22) 小野薬品工業 : 海外第 III 相 (PX-171-009) 試験成績 (社内資料) (CTD2.7.6.2)
- 23) Stewart A.K. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 372 : 142, 2015. (PMID : 25482145)
- 24) 小野薬品工業 : 国際共同第 III 相 (2011-003/ONO-7057-03) 試験成績 (社内資料)
- 25) Dimopoulos M.A. et al. : *Lancet Oncol.*, 17 : 27, 2016. (PMID : 26671818)
- 26) 小野薬品工業 : 国際共同第 III 相試験 (20140355/ONO-7057-06) 試験成績 (社内資料)
- 27) Moreau P, et al. : *Lancet Oncol.*, 19 : 953, 2018. (PMID : 29866475)
- 28) 小野薬品工業 : 海外第 II 相 (PX-171-005) 試験成績 (社内資料) (CTD2.7.6.12)
- 29) AZ Badros. et al. : *Leukemia.*, 27 : 1707, 2013. (PMID : 23364621)
- 30) 小野薬品工業 : 海外第 I 相 (CFZ001) 試験成績 (社内資料)
- 31) Quach H. et al. : *Cancer Chemother Pharmacol.*, 79(6) : 1067, 2017 (PMID : 28424963)
- 32) 小野薬品工業 : 海外第 I 相 (CFZ002) 試験成績 (社内資料)
- 33) 小野薬品工業 : 国際共同第 III 相試験 (20160275/ONO-7057-07) 試験成績 (社内資料)
- 34) Dimopoulos M, et al. : *Lancet.*, 396 : 186, 2020.
- 35) Kortuem K.M. et al. : *Blood.*, 121 : 893, 2013. (PMID : 23393020)
- 36) 小野薬品工業 : プロテアソーム阻害作用 (社内資料) (CTD2.6.2.2.1.1)
- 37) 小野薬品工業 : 細胞死誘導機序 (社内資料) (CTD2.6.2.2.2.1)
- 38) 小野薬品工業 : 多発性骨髄腫細胞株に対する細胞傷害作用 (社内資料) (CTD2.6.2.2.2.2)

- 39) 小野薬品工業：ボルテゾミブ耐性細胞株に対する細胞傷害作用（社内資料）（CTD2.6.2.2.2.4）
- 40) 小野薬品工業：ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM.1S 皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果（社内資料）（CTD2.6.2.2.3.1）
- 41) 小野薬品工業：国内第 I / II 相（ONO-7057-01）試験成績 薬物動態解析の結果（社内資料）（CTD2.7.6.4）
- 42) 小野薬品工業：海外第 I b 相（PX-171-008）試験成績 薬物動態解析の結果（社内資料）（CTD2.7.6.1）
- 43) 小野薬品工業：CYP3A 基質との薬物相互作用に関する PBPK 解析（社内資料）
- 44) 小野薬品工業：母集団薬物動態解析（社内資料）
- 45) 小野薬品工業：ラットにおける組織への移行性（社内資料）（CTD2.6.4.4.1）
- 46) 小野薬品工業：in vitro 血漿蛋白結合・血球移行（社内資料）（CTD2.6.4.4.2~3）
- 47) 小野薬品工業：ヒト血漿及び尿中代謝物の検索（社内資料）（CTD2.7.2.2.1.7）
- 48) Wang Z. et al. : Drug Metab Dispos., 41 : 230, 2013. (PMID : 23118326)
- 49) 小野薬品工業：in vitro 代謝（社内資料）（CTD2.6.4.5.5）
- 50) 小野薬品工業：CYP 阻害作用・誘導作用（社内資料）（CTD2.6.4.7.1~2）
- 51) 小野薬品工業：P-gp・BCRP に関する検討（社内資料）（CTD2.6.4.7.3~4）
- 52) 小野薬品工業：in vivo 安全性薬理試験（社内資料）（CTD2.6.2.4）
- 53) 小野薬品工業：反復投与毒性試験（サル・ラット）（社内資料）（CTD2.6.6.3.4~5, 7~8）
- 54) 小野薬品工業：in vitro 安全性薬理試験（社内資料）（CTD2.6.2.4）
- 55) 小野薬品工業：各種プロテアーゼに対する作用（社内資料）（CTD2.6.2.3）
- 56) 小野薬品工業：各種受容体及び酵素に対する作用（社内資料）（CTD2.6.2.3）
- 57) Arastu-Kapur S. et al. : Clin. Cancer Res., 17 : 2734, 2011. (PMID : 21364033)
- 58) 小野薬品工業：単回投与毒性試験（ラット）（社内資料）（CTD2.6.6.2）
- 59) 小野薬品工業：単回投与毒性試験（サル）（社内資料）（CTD2.6.6.2）
- 60) 小野薬品工業：遺伝毒性試験（社内資料）（CTD2.6.6.4, 2.6.6.8.3）
- 61) 小野薬品工業：生殖発生毒性試験（ラット）（社内資料）（CTD2.6.6.6）
- 62) 小野薬品工業：生殖発生毒性試験（ウサギ）（社内資料）（CTD2.6.6.6）
- 63) 小野薬品工業：局所刺激性試験（社内資料）（CTD2.6.6.7）
- 64) 小野薬品工業：LPS 処置下における忍容性試験（社内資料）（CTD2.6.6.8.2.1）

2. その他の参考文献

「I.1.開発の経緯」に関する参考資料 Role of proteasomes in cellular regulation.

- 1) Konstantinova I.M. et al. : Int. Rev. Cell Mol. Biol., 267 : 59, 2008. (PMID : 18544497)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 (2024年1月現在)

国名	米国																																																																																																				
販売名	KYPROLIS™																																																																																																				
剤形・規格	凍結乾燥塊又は粉末 10、30、60mg/バイアル																																																																																																				
承認年月	2012年7月																																																																																																				
効能・効果	<p>Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kyprolis is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one to three lines of therapy in combination with: <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide and dexamethasone; or • Dexamethasone; or • Daratumumab and dexamethasone; or • Daratumumab and hyaluronidase-fihj and dexamethasone; or • Isatuximab and dexamethasone. • Kyprolis is indicated as a single agent for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one or more lines of therapy. 																																																																																																				
用法・用量	<p><u>Once Weekly 20/70 mg/m² (30-minute infusion)</u></p> <p>Kyprolis once weekly 20/70 mg/m² administered in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • dexamethasone (Kd), • daratumumab plus dexamethasone (DKd), or • daratumumab and hyaluronidase-fihj plus dexamethasone (DKd). <p>The recommended starting dosage of Kyprolis is 20 mg/m² on Cycle 1, Day 1. If tolerated, escalate the dose to 70 mg/m² on Cycle 1, Day 8. Administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion on Days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity as shown in Table 1 [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. Administer dexamethasone 30 minutes to 4 hours before Kyprolis and 1 to 3 hours before daratumumab or daratumumab and hyaluronidase-fihj. For dosage instructions of combination agents with Kyprolis, see Clinical Studies sections 14.2 (Kd) and 14.3 (DKd). Refer to the Prescribing Information for dexamethasone, intravenous daratumumab, and subcutaneous daratumumab and hyaluronidase-fihj for additional dosage information.</p> <p>Table 1: Kyprolis 20/70 mg/m² Once Weekly (30-Minute Infusion)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="12">Cycle 1</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Week 1</th> <th colspan="3">Week 2</th> <th colspan="3">Week 3</th> <th colspan="3">Week 4</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Days 3-7</th> <th>Day 8</th> <th>Day 9</th> <th>Days 10-14</th> <th>Day 15</th> <th>Day 16</th> <th>Days 17-21</th> <th>Day 22</th> <th>Day 23</th> <th>Days 24-28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kyprolis (mg/m²)</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>70</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>70</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="12">Cycles 2 and later</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Week 1</th> <th colspan="3">Week 2</th> <th colspan="3">Week 3</th> <th colspan="3">Week 4</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Days 3-7</th> <th>Day 8</th> <th>Day 9</th> <th>Days 10-14</th> <th>Day 15</th> <th>Day 16</th> <th>Days 17-21</th> <th>Day 22</th> <th>Day 23</th> <th>Days 24-28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kyprolis (mg/m²)</td> <td>70</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>70</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>70</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Twice Weekly 20/56 mg/m² (30-minute infusion)</u></p> <p>Kyprolis twice weekly 20/56 mg/m² administered as monotherapy or in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • dexamethasone (Kd), • daratumumab plus dexamethasone (DKd), • daratumumab and hyaluronidase-fihj plus dexamethasone (DKd), or • isatuximab plus dexamethasone (Isa-Kd). <p>The recommended starting dosage of Kyprolis is 20 mg/m² on Cycle 1, Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 56 mg/m² on Cycle 1, Day 8. Administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of each 28-day cycle</p>		Cycle 1												Week 1			Week 2			Week 3			Week 4			Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28	Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-		Cycles 2 and later												Week 1			Week 2			Week 3			Week 4			Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28	Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
	Cycle 1																																																																																																				
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4																																																																																											
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28																																																																																									
Kyprolis (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-																																																																																									
	Cycles 2 and later																																																																																																				
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4																																																																																											
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28																																																																																									
Kyprolis (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-																																																																																									

as shown in Table 2 until disease progression or unacceptable toxicity [see *Clinical Studies (Section 14)*]. If given as monotherapy, administer 8 mg dexamethasone orally or intravenously 30 minutes to 4 hours before Kyprolis then as needed to minimize infusion-related reactions [see *Dosage and Administration (2.1)*]. Kyprolis given as monotherapy may be omitted on Days 8 and 9 of cycle 13 onward. For dosage instructions of combination agents administered with Kyprolis, see Clinical Studies sections 14.2 (Kd), 14.3 (DKd), 14.4 (Isa-Kd), and 14.5 (Monotherapy). Refer to the Prescribing Information for dexamethasone, intravenous daratumumab, subcutaneous daratumumab and hyaluronidase-fihj, and isatuximab for additional dosage information.

Table 2: Kyprolis 20/56 mg/m² Twice Weekly (30-Minute Infusion)

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis ^a (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
	Cycles 2 and later											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-

^a As monotherapy, dexamethasone premedication is required for each Kyprolis dose in Cycle 1.

Twice Weekly 20/27 mg/m² (10-minute infusion)

Kyprolis twice weekly 20/27mg/m² is administered as monotherapy or in combination with lenalidomide and dexamethasone (KRd).

The recommended starting dosage of Kyprolis is 20 mg/m² in Cycle 1 on Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 27 mg/m² on Day 8 of Cycle 1 and thereafter. Administer Kyprolis intravenously as a 10-minute infusion [see *Clinical Studies (14.4)*]. In Cycles 1 through 12, administer Kyprolis on Days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 of each 28-day cycle as shown in Table 3. From Cycle 13, administer Kyprolis on Days 1, 2, 15 and 16 of each 28-day cycle. If given as monotherapy, premedicate with dexamethasone 4 mg orally or intravenously 30 minutes to 4 hours before each Kyprolis dose in Cycle 1, then as needed to minimize infusion-related reactions [see *Dosage and Administration (2.1)*]. Continue Kyprolis with the regimens shown in Table 3 until disease progression or unacceptable toxicity occurs. When combined with lenalidomide and dexamethasone, discontinue Kyprolis after Cycle 18 and continue lenalidomide and dexamethasone until disease progression or unacceptable toxicity occurs. For dosage instructions of combination agents with Kyprolis, see Clinical Studies sections 14.1 (KRd) and 14.5 (Monotherapy). Refer to the Prescribing Information for dexamethasone and lenalidomide for additional dosage information.

Table 3: Kyprolis 20/27 mg/m² Twice Weekly (10-Minute Infusion)

	Cycle 1										
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4	
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Days 22-28	
Kyprolis (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	
	Cycles 2 to 12										
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4	
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Days 22-28	
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	
	Cycles 13 and later ^b										
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4	
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Days 22-28	
Kyprolis (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	

	<p>^a Dexamethasone premedication is required for each Kyprolis dose in Cycle 1.</p> <p>^b When administered in combination with lenalidomide and dexamethasone, discontinue Kyprolis after Cycle 18.</p> <p>最新の情報は、FDA の医薬品の承認情報、添付文書等の情報検索ページで確認してください。</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

国名	欧州																																																																																																																																																																																												
販売名	Kyprolis																																																																																																																																																																																												
剤形・規格	凍結乾燥塊又は粉末 10、30、60mg/バイアル																																																																																																																																																																																												
承認年月	2015年11月																																																																																																																																																																																												
効能・効果	Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone, with lenalidomide and dexamethasone, or with dexamethasone alone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy (see section 5.1).																																																																																																																																																																																												
用法・用量	<p><u>Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone</u></p> <p>When combined with lenalidomide and dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 10 minute infusion, on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16), followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 1. Each 28-day period is considered one treatment cycle.</p> <p>Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m² (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 27 mg/m² (maximum dose 60 mg). From cycle 13, the day 8 and 9 doses of Kyprolis are omitted.</p> <p>Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.</p> <p>Treatment with Kyprolis combined with lenalidomide and dexamethasone for longer than 18 cycles should be based on an individual benefit/risk assessment, as the data on the tolerability and toxicity of carfilzomib beyond 18 cycles are limited (see section 5.1). In combination with Kyprolis, lenalidomide is administered as 25 mg orally on days 1-21 and dexamethasone is administered as 40 mg orally or intravenously on days 1, 8, 15, and 22 of the 28-day cycles. Appropriate dose reduction for the starting dose of lenalidomide should be considered according to the recommendations in the current lenalidomide summary of product characteristics, for example for patients with baseline renal impairment. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.</p> <p>Table 1. Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="11">Cycle 1</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Week 1</th> <th colspan="3">Week 2</th> <th colspan="3">Week 3</th> <th colspan="2">Week 4</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Days 3-7</th> <th>Day 8</th> <th>Day 9</th> <th>Days 10-14</th> <th>Day 15</th> <th>Day 16</th> <th>Days 17-21</th> <th>Day 22</th> <th>Days 23-28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kyprolis (mg/m²)^a</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone (mg)</td> <td>40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomide</td> <td colspan="10">25 mg daily</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="11">Cycles 2-12</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Week 1</th> <th colspan="3">Week 2</th> <th colspan="3">Week 3</th> <th colspan="2">Week 4</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Days 3-7</th> <th>Day 8</th> <th>Day 9</th> <th>Days 10-14</th> <th>Day 15</th> <th>Day 16</th> <th>Days 17-21</th> <th>Day 22</th> <th>Days 23-28</th> </tr> <tr> <td>Kyprolis (mg/m²)^a</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone (mg)</td> <td>40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>40</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomide</td> <td colspan="10">25 mg daily</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="11">Cycles 13 on</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Week 1</th> <th colspan="3">Week 2</th> <th colspan="3">Week 3</th> <th colspan="2">Week 4</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Day 2</th> <th>Days 3-7</th> <th>Day 8</th> <th>Day 9</th> <th>Days 10-14</th> <th>Day 15</th> <th>Day 16</th> <th>Days 17-21</th> <th>Day 22</th> <th>Days 23-28</th> </tr> <tr> <td>Kyprolis (mg/m²)^a</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>27</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Cycle 1											Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Days 23-28	Kyprolis (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	Lenalidomide	25 mg daily										-	-		Cycles 2-12											Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Days 23-28	Kyprolis (mg/m ²) ^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	Lenalidomide	25 mg daily										-	-		Cycles 13 on											Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Days 23-28	Kyprolis (mg/m ²) ^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
	Cycle 1																																																																																																																																																																																												
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4																																																																																																																																																																																			
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Days 23-28																																																																																																																																																																																		
Kyprolis (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-																																																																																																																																																																																		
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-																																																																																																																																																																																		
Lenalidomide	25 mg daily										-	-																																																																																																																																																																																	
	Cycles 2-12																																																																																																																																																																																												
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4																																																																																																																																																																																			
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Days 23-28																																																																																																																																																																																		
Kyprolis (mg/m ²) ^a	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-																																																																																																																																																																																		
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-																																																																																																																																																																																		
Lenalidomide	25 mg daily										-	-																																																																																																																																																																																	
	Cycles 13 on																																																																																																																																																																																												
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4																																																																																																																																																																																			
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Days 23-28																																																																																																																																																																																		
Kyprolis (mg/m ²) ^a	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-																																																																																																																																																																																		

Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg daily									-	-

a. Infusion time is 10 minutes and remains consistent throughout the regimen

Kyprolis in combination with dexamethasone

When combined with dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 30 minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 2. Each 28-day period is considered one treatment cycle.

Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m² (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 56 mg/m² (maximum dose 123 mg).

Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.

When Kyprolis is combined with dexamethasone alone, dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of the 28-day cycles. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.

Table 2. Kyprolis in combination with dexamethasone alone

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cycle 2 and all subsequent cycles											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

a. Infusion time is 30 minutes and remains consistent throughout the regimen

Kyprolis in combination with daratumumab and dexamethasone

When combined with daratumumab and dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 30-minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 3. Each 28-day period is considered one treatment cycle.

Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m² (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 56 mg/m² (maximum dose 123 mg).

Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.

Dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 and 40 mg orally or intravenously on day 22 of each 28 day cycle. For patients > 75 years of age, administer 20 mg of dexamethasone orally or intravenously weekly after the first week. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.

Daratumumab can be administered intravenously or subcutaneously.

If given intravenously, daratumumab is given at a dose of 16 mg/kg actual body weight; with a split dose of 8 mg/kg in cycle 1 on days 1 and 2. Afterwards, daratumumab is administered as 16 mg/kg once weekly on days 8, 15 and 22 of cycle 1 and days 1, 8, 15 and 22 of cycle 2, then every 2 weeks for 4 cycles (cycles 3 to 6) and then every 4 weeks for the remaining cycles or until disease progression.

Alternatively, daratumumab can be given subcutaneously at a dose of 1800 mg on days 1, 8, 15 and 22 of cycle 1 and days 1, 8, 15 and 22 of cycle 2, then every 2 weeks for 4 cycles (cycles 3 to 6) and then every 4 weeks for the remaining cycles or until disease

progression.

Refer to the daratumumab summary of product characteristics for additional information regarding the use of the subcutaneous formulation.

On days when more than one of these medicines is administered, the recommended order of administration is as follows: dexamethasone, pre-infusion medications for daratumumab (see section *Concomitant medicinal products*), carfilzomib, daratumumab, and post-infusion medications for daratumumab (see section *Concomitant medicinal products*).

Refer to the daratumumab and dexamethasone summary of product characteristics for additional details on administration.

Table 3. Kyprolis in combination with dexamethasone and daratumumab

	Cycle 1											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravenous OR Subcutaneous)												
IV administration (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
SC administration (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Cycle 2											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravenous OR Subcutaneous)												
IV administration (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
SC administration (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Cycles 3-6											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravenous OR Subcutaneous)												
IV administration (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
SC administration (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Cycles 7 and all subsequent cycles											
	Week 1			Week 2			Week 3			Week 4		
	Day 1	Day 2	Days 3-7	Day 8	Day 9	Days 10-14	Day 15	Day 16	Days 17-21	Day 22	Day 23	Days 24-28
Kyprolis (mg/m ²) ^a	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexamethasone (mg) ^b	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (Intravenous OR Subcutaneous)												
IV administration (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SC administration (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

	<p>a. Infusion time is 30 minutes and remains consistent throughout the regimen</p> <p>b. For patients > 75 years of age, dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously weekly after the first week.</p> <p><u>最新の情報は、EMA の医薬品の承認情報、添付文書等の情報検索ページで確認してください。</u></p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ただし、_____部の効能・効果、用法・用量については本邦の承認事項と異なる。

上記以外にイスラエル、アルゼンチン、メキシコ、クウェート、タイ、コロンビア、スイス、韓国、カナダ、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタイン、ロシア、レバノン、カタール、ブラジル、UAE、トルコ、バーレーン、香港、マカオ、オーストラリア及びインド等 70 以上の国・地域で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦における電子添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

9.5 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こと。妊娠ウサギの器官形成期に臨床用量を下回る用量のカルフィルゾミブ 0.8mg/kg (9.6mg/m²) を投与したところ、胚・胎児死亡率の増加及び生存胎児体重の減少が認められた。[2.2、9.4.1 参照]

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。ヒト乳汁中への移行は不明である。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年6月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>Kyprolis can cause fetal harm based on findings from animal studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available data on Kyprolis use in pregnant women to evaluate for drug-associated risks. Kyprolis caused embryo-fetal lethality in rabbits at doses lower than the clinical dose (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>Carfilzomib administered intravenously to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis was not teratogenic at doses up to 2 mg/kg/day in rats and 0.8 mg/kg/day in rabbits. In rabbits, there was an increase in pre-implantation loss at ≥ 0.4 mg/kg/day and an increase in early resorptions and post-implantation loss and a decrease in fetal weight at the maternally toxic dose of 0.8 mg/kg/day. The doses of 0.4 and 0.8 mg/kg/day in rabbits are approximately 20% and 40%, respectively, of the recommended dose in humans of 27 mg/m² based on BSA.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of Kyprolis in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with Kyprolis and for 2 weeks after treatment.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Based on its mechanism of action and findings in animals, Kyprolis can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations</i></p>

	<p>(8.1)].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Conduct pregnancy testing on females of reproductive potential prior to initiating Kyprolis treatment.</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Kyprolis and for at least 6 months following the final dose.</p> <p><i>Males</i> Advise males with female sexual partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Kyprolis and for at least 3 months following the final dose.</p> <p><u>Infertility</u> Based on the mechanism of action, Kyprolis may have an effect on either male or female fertility [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>, <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. There are no data on the effect of Kyprolis on human fertility.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 (2023年3月)	<p><u>Use in pregnancy</u> (Pregnancy Category: C) There are no data on the use of carfilzomib in pregnant women. Female patients of child bearing potential treated with Kyprolis, and/or their partners, must use effective contraception measures during and for one month following treatment. Male patients must use effective contraception measures during and for 3 months following treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and not using effective contraception. If Kyprolis is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus. Kyprolis should only be used during pregnancy if the potential benefits to the mother outweigh the potential risks. It is not known if the efficacy of oral contraceptives may be reduced during Kyprolis treatment. In addition, due to an increased risk of venous thrombosis associated with Kyprolis, patients currently using oral contraceptives or a hormonal method of contraception that is associated with a risk of thrombosis should consider an alternative method of effective contraception. Based on its mechanism of action and findings in animals, Kyprolis can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Carfilzomib caused embryo-fetal toxicity in pregnant rabbits at doses that were lower than in patients receiving the recommended dose. Carfilzomib administered during the period of organogenesis was not teratogenic at doses up to 2 mg/kg/day in rats and 0.8 mg/kg/day in rabbits. The doses of 2 mg/kg/day in rats and 0.8 mg/kg/day in rabbits are approximately 20%, respectively, of the recommended dose in humans of 56 mg/m² based on body surface area.</p> <p>Use of Kyprolis with lenalidomide Lenalidomide (Pregnancy Category: X) is associated with risk of fetal harm, including severe life-threatening birth defects. Refer to the lenalidomide Product Information for additional information. When Kyprolis is used in combination with lenalidomide and dexamethasone, patients should adhere to the lenalidomide pregnancy prevention programme.</p> <p><u>Use in lactation</u> It is unknown whether carfilzomib or its metabolites are excreted in human milk.</p>

	Kyprolis should not be administered to women who are breastfeeding. As the risk to newborns or infants cannot be excluded, either breastfeeding should be discontinued, or treatment with Kyprolis should be discontinued or withheld, with consideration given to the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy to the mother.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

小児等への投与に関する海外情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載と同様である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年6月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Kyprolis in pediatric patients have not been established.

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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

RMP に追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド

参照先 URL <https://www.ono-oncology.jp/medical>

