

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ゾレア皮下注用75 mg、同皮下注用150 mg、同皮下注75 mgシリンジ及び同皮下注150 mgシリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品トルツ皮下注80 mgシリンジ及び同皮下注80 mgオートインジェクターの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 チラブルチニブ塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題4 ポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 テポチニブ塩酸塩水和物を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品テセントリク点滴静注1200 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品イブランス錠25 mg及び同錠125 mgの製造販売承認について
- 議題3 医薬品エムプリシティ点滴静注用300 mg及び同点滴静注用400 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品カイプロリス点滴静注用10 mg及び同点滴静注用40 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(グリベック錠100 mg)
(シナジス筋注液50 mg及び同筋注液100 mg)
(プリジスタ錠600 mg及びプリジスタナイーブ錠800 mg)

4. その他

議題1 最適使用推進ガイドラインについて

議題2 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉会

令和元年10月31日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	ソレア皮下注用75 mg 同 皮下注用150 mg 同 皮下注75 mgシリンジ 同 皮下注150 mgシリンジ	ノバルティス ファーマ㈱	製販 製販 製販	一 変 一 変 一 変	オマリズマブ (遺伝子組換え)	季節性アレルギー性鼻炎(既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	審議	トルツ皮下注80 mgシリンジ 同 皮下注80 mgオートインジェクター	日本イーライリ リー㈱	製販 製販	一 変 一 変	イクセキズマブ (遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	残余 (令和6 年7月3 日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
1	報告	テセントリク点滴静注1200 mg	中外製薬㈱	製販	一 変	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を効能・効果とする新用量医薬品	-	残余 (令和6 年1月 18日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
2	報告	イブランス錠25 mg 同 錠125 mg	ファイザー㈱	製販 製販	承認 承認	バルボシクリ ブ	ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌とする新効能・新剤形医薬品	-	残余 (令和7 年9月 26日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	報告	エムプリシディ点滴静注用300 mg 同 点滴静注用400 mg	ブリストル・マイ ヤーズスクイブ ㈱	製販 製販	一 変 一 変	エロツズマブ (遺伝子組換え)	再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (令和8 年9月 27日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
4	報告	カイプロリス点滴静注用10 mg 同 点滴静注用40 mg	小野薬品工業 ㈱	製販 製販	一 変 一 変	カルフィルゾ ムブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果とする新用量医薬品	希少疾病 用医薬品	残余 (令和8 年7月3 日まで)	原体:毒薬 (指定済み) 製剤:毒薬 (指定済み)

申請者	販売名	新規/一部変更
ノバルティスファーマ㈱	①ゾレア皮下注用 75 mg、同皮下注用 150 mg ②ゾレア皮下注 75 mg シリンジ、同皮下注 150 mg シリンジ	一部変更
一般名	オマリズマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	<p>1. 気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)</p> <p>2. 季節性アレルギー性鼻炎 (既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る)</p> <p>3. 特発性の慢性蕁麻疹 (既存治療で効果不十分な患者に限る)</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
用法・用量	<p>1. 気管支喘息 通常、オマリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 75~600 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。</p> <p>2. 季節性アレルギー性鼻炎 (既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る) 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 75~600 mg を 2 又は 4 週間毎に皮下に注射する。1 回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総 IgE 濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。</p> <p style="text-align: center;">投与量換算表 省略</p> <p>3. 特発性の慢性蕁麻疹 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはオマリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300 mg を 4 週間毎に皮下に注射する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	4 年	
審査等経過	・承認申請 (①平成 30 年 12 月 6 日、②平成 31 年 4 月 26 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概要

【対象疾患】

・花粉症は、植物花粉による季節性アレルギー性鼻炎 (主な症状: 発作性反復性のくしゃみ、[水様性] 鼻漏、鼻閉) 及び季節性アレルギー性結膜炎 (主な症状: 目のかゆみ、涙目) で、IgE を介する I 型アレルギー性疾患であり、2008 年に実施された全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象とした調査では花粉症の有病率は 29.8%とされている。

<ul style="list-style-type: none"> 花粉症の治療は、抗原の除去と回避を基本とし、対症療法として薬物療法が行われる他、アレルギー免疫療法や手術療法が行われることもある。薬物療法は重症度や病型を基に薬剤が選択され、第2世代抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂受容体拮抗薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬等が用いられるが、これらの既存治療によっても症状を十分にコントロールできない患者が一定数存在する。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本邦においては、2001年より本剤の花粉症に係る臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体であり、血中遊離 IgE の定常領域にある Cε3 部位に結合し、肥満細胞、好塩基球等の表面上の高親和性 IgE 受容体と IgE の結合を阻害することにより、アレルギーカスケードの初期反応を阻害する。 季節性アレルギー性鼻炎に対する初の生物製剤である。
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> 現在、抗ヒスタミン薬等の既存治療で効果不十分な季節性アレルギー性鼻炎に対する薬剤は承認されていない。 <p>アレルギー性鼻炎治療薬（ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬）</p> <ul style="list-style-type: none"> アレグラ錠 30 mg 他（フェキソフェナジン塩酸塩）など <p>アレルギー性鼻炎治療薬（鼻噴霧用ステロイド薬）</p> <ul style="list-style-type: none"> フルナーゼ点鼻液 50 μg 28 噴霧用他（フルチカゾンプロピオン酸エステル）など
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は 2019 年 8 月現在、気管支喘息又は慢性蕁麻疹の効能・効果で欧米を含む 90 以上の国又は地域で承認されている（米国、欧州とも両効能・効果で承認されている）。

申請者	販売名	新規/一部変更
日本イーライリリー (株)	トルツ皮下注 80 mg シリンジ、同皮下注 80 mg オートインジェクター	一部変更
一般名	イクセキズマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 <u>強直性脊椎炎</u> (下線部追加)	
用法・用量	<u><尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症></u> 通常、成人にはイクセキズマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。 <u><強直性脊椎炎></u> 通常、成人にはイクセキズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余 (令和 6 年 7 月 3 日まで)	
審査等経過	・承認申請 (平成 31 年 1 月 17 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概要

【対象疾患】強直性脊椎炎 (AS)

- ・脊椎と仙腸関節を主な病変部位とする慢性炎症性疾患。病変部位では靭帯と骨の付着部位に炎症が起こり、疼痛、腫脹、運動制限等が認められ、進行すると組織の石灰化や骨化を来し、脊椎強直に至る。
- ・疼痛軽減や炎症鎮静を期待して非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が第一選択薬として使用されている。NSAIDs 不応例又は忍容不良な AS 患者に対しては、腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬による治療が推奨されている。
- ・TNF 阻害薬を投与しても十分な効果が得られない又は忍容不良の AS 患者が 20~40%存在することが報告されており (Lancet 2011; 377: 2127-37)、抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブ (遺伝子組換え) も使用されている。
- ・本邦における有病率は 0.0065%と推計されている (J Rheumatol 2001; 28: 554-9)。
- ・平成 27 年 5 月 13 日付け厚生労働省告示第 266 号にて難病に指定されている (告示番号 271)。

【開発の経緯】

- ・本剤の有効成分であるイクセキズマブ (遺伝子組換え) は、ヒト IL-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

・IL-17 経路の腱付着部炎及び骨リモデリング異常への寄与が示唆されていること (Mod Rheumatol 2009; 19: 316-22、Arthritis Rheum 2012; 64: 110-20)、AS 患者では血中や関節組織等で IL-17 濃度や IL-17 産生細胞数が上昇していること (Joint Bone Spine 2007; 74: 304-5、Arthritis Rheum 2009; 60: 1647-56 等)、IL-17A を中和することで AS 発症に関与する細胞レベルでの反応が阻害されるとともに AS 患者での疾患活動性が低下することが示されていること (Lancet 2013; 382: 1705-13、N Engl J Med 2015; 373: 2534-48 等) 等を踏まえ、AS に対する本剤の有効性が期待され、開発が進められた。

・今般、国内外の臨床試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

【作用機序・特徴】

・炎症性サイトカインである IL-17A と結合し、IL-17A の IL-17 受容体への結合を阻害することで、IL-17A の生理活性を阻害する。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

既存治療で効果不十分な AS の効能・効果を有する抗 IL-17A 抗体製剤

・コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ他 (セクキヌマブ (遺伝子組換え))

既存治療で効果不十分な AS の効能・効果を有する薬剤 (TNF 阻害薬だが、同様の位置付け)

・ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他 (アダリムマブ (遺伝子組換え))

・レミケード点滴静注用 100 (インフリキシマブ (遺伝子組換え))

【海外の開発状況】

・AS に対して、米国では 2019 年 8 月に承認された。

申請者	販売名	新規/一部変更
中外製薬㈱	テセントリク点滴静注 1200 mg	一部変更
一般名	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌 (変更なし)	
用法・用量	<p>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ (遺伝子組換え)他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200 mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</p> <p>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合 通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200 mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</p> <p>進展型小細胞肺癌患者の場合 カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200 mg を60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</p> (取消線部削除、下線部追加)	
申請区分	(6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余期間 (令和8年1月18日まで)	
審査等経過	・承認申請 (平成31年1月23日)	
承認条件	RMP	
その他	・最適使用推進 GL 作成対象医薬品	

概 要

【対象疾患】

- 化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC」）患者（当該患者における治療体系は、ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子の活性型変異、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子等の有無、programmed cell death-ligand 1（以下、「PD-L1」）の発現状況により大別され、当該遺伝子等の検査が陰性、PD-L1 の発現が 50%以下又は不明の患者に対しては、白金系抗悪性腫瘍剤（以下、「白金製剤」）を含む併用化学療法が行われる）。
- 本邦における、肺癌の年間罹患数は約 125,100 人、死亡数は約 77,500 人と推計されており（国立がん研究センターがん対策情報センター、2018 年のがん統計予測）、肺癌と診断される患者のうち 85～90%が NSCLC である（Ann Oncol 2016; 27: 1-27）。

【開発の経緯】

- アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラス のヒト化モノクローナル抗体である。

【作用機序・特徴】

- PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と programmed cell death-1（PD-1）との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- | |
|--|
| 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC に対する主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる） |
|--|

製剤名	一般名
ランダ注	シスプラチン
パラプラチン注射液	カルボプラチン
キイトルーダ点滴静注	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
アブラキサン点滴静注用	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
アリムタ注射用	ペメトレキセドナトリウム水和物
タキゾール注射用	パクリタキセル
アバスチン点滴静注用	ベバシズマブ（遺伝子組換え）

【海外の開発状況】

- 2019 年 7 月時点において、本薬は、本薬、白金製剤（カルボプラチン（以下、「CBDCA」）又はシスプラチン）及びペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与の用法・用量にて承認されている国又は地域はなく、本薬、CBDCA 及びパクリタキセル（アブラキサン懸濁型）の併用投与の用法・用量にて 6 カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
ファイザー (株)	イブランス錠 25 mg、同錠 125 mg	新規
一般名	パルボシクリブ	
効能・効果	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	
用法・用量	内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回 125 mg を3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品*、1- (5) 新剤形医薬品 *：パルボシクリブを有効成分とする「イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg」は「手術不能又は再発乳癌」の効能・効果で承認されている。	
再審査期間	残余期間（令和7年9月26日まで）	
審査等経過	・承認申請（平成31年1月29日）	
承認条件	RMP	
その他	特になし	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性かつヒト上皮増殖因子受容体2型（以下、「HER2」）陰性の手術不能又は再発乳癌患者。 ・本邦における乳癌の年間罹患数は約90,000人（がんの統計2017年版（公益財団法人がん研究振興財団））である。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パルボシクリブ（以下、「本薬」）は、サイクリン依存性キナーゼ4及び6（以下、「CDK4/6」）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。 ・本邦において、本薬のカプセル剤（イブランスカプセル 25 mg、同カプセル 125 mg）が、2017年9月に承認されている。 ・食後投与が必要なカプセル剤に対して、食事の摂取状況にかかわらず投与可能な製剤として、錠剤が開発された。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- HR 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対して使用される薬剤

製剤名	一般名
ベージニオ錠	アペマシクリブ
フェマーラ錠	レトロゾール
フェソロデックス筋注	フルベストラント
アリミデックス錠	アナストロゾール
アフィニトール錠	エベロリムス

【海外の開発状況】

- ・米国及び EU では、本薬は承認されていない。

申請者	販売名	新規/一部変更
ブリistol・マイヤーズスクイブ(株)	エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg	一部変更
一般名	エロツズマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 (変更なし)	
用法・用量	<p>〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉 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、成人にはエロツズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回 (1、8、15、22 日目)、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回 (1、15 日目) 点滴静注する。</p> <p>〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用〉 通常、成人にはエロツズマブ (遺伝子組換え) として 28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 (1、8、15、22 日目)、3 サイクル以降は 1 回 20 mg/kg を 4 週間間隔 (1 日目) で点滴静注する。 (下線部追加、取消線部削除)</p>	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	残余 (令和 8 年 9 月 27 日まで)	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請 (平成 31 年 4 月 5 日) 	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> RMP 	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 27 年 11 月 19 日付け薬生審査発 1119 第 1 号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の多発性骨髄腫 (以下、「MM」) 患者。 本邦における MM の患者数は約 18,000 人と推定され (厚生労働省 平成 26 年患者調査)、再発又は難治性の MM の患者数はさらに限定される。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> エロツズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、ヒト CD319 (signaling lymphocyte activation molecule family member 7、以下、「SLAMF7」) に対する免疫グロブリン G (IgG) 1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、主に MM 細胞の細胞膜上に発現する SLAMF7 に結合し、MM 細胞に対して、Fc 受容体を介したナチュラルキラー細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

• MM に対する主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）

製剤名	一般名
ベルケイド注射用	ボルテゾミブ
カイトロリス点滴静注用	カルフィルゾミブ
ニンラーロカプセル	イキサゾミブクエン酸エステル
ダラザレックス点滴静注	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
レブラミドカプセル	レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）
ポマリストカプセル	ポマリドミド
レナデックス錠	デキサメタゾン（以下、「DEX」）

【海外の開発状況】

2019年10月時点において、再発又は難治性のMMに対する本薬、ポマリドミド及びDEXの併用投与に係る用法・用量は、米国とEUで承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
小野薬品工業㈱	カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg	一部変更
一般名	カルフィルゾミブ	
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 (変更なし)	
用法・用量	<p>〈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20 mg/m²（体表面積）、それ以降は27 mg/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。</p> <p>〈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20 mg/m²（体表面積）、それ以降は56 mg/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。</p> <p>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20 mg/m²（体表面積）、それ以降は70 mg/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。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加、取消線部削除）</p>	
申請区分	1- (6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品	
再審査期間	残余（令和8年7月3日まで）	
審査等経過	<ul style="list-style-type: none"> 承認申請（平成31年3月19日） 	
承認条件	RMP	
その他	希少疾病用医薬品（平成27年8月20日付け薬食審査発0820第1号）	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者。 本邦におけるMMの患者数は約18,000人と推定され（厚生労働省 平成26年患者調査）、再発又は難治性のMMの患者数はさらに限定される。

【開発の経緯】

- カイプロリス（以下、「本薬」）は、プロテアソーム阻害剤である。

【作用機序・特徴】

- 本薬は、ユビキチン-プロテアソーム系の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位に結合し、20S プロテアソーム活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

- **プロテアソーム阻害薬（本薬と効能・効果の一部が異なる）**

製剤名	一般名
ベルケイド注射用	ボルテゾミブ
ニンラーロカプセル	イキサゾミブクエン酸エステル

- **MM に対するその他の主な治療薬（本薬と作用機序及び効能・効果の一部が異なる）**

製剤名	一般名
エムブリシディ点滴静注用	エロツズマブ（遺伝子組換え）
ダラザレックス点滴静注	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
レブラミドカプセル	レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）
ボマリストカプセル	ボマリドミド
レナデックス錠	デキサメタゾン（以下、「DEX」）

【海外の開発状況】

- 2019 年 7 月時点において、本薬は、再発又は難治性の MM に対する本薬と DEX との併用投与における本薬の週 1 回投与に係る用法・用量にて、8 カ国で承認されている。なお、米国では 2018 年 9 月に承認された。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	チラブルチニブ塩酸塩
申 請 者	小野薬品工業株式会社
予定される効能・効果	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
疾 病 の 概 要	リンパ形質細胞リンパ腫 (LPL) は成熟 B 細胞を起源とする悪性リンパ腫の病型の一つ腫瘍である。LPL のうち、骨髄浸潤及び免疫グロブリン M (IgM) 蛋白血症を呈するものが原発性マクログロブリン血症 (WM) である。WM 及び LPL は、リンパ節、脾臓、肝臓又は末梢血へ高頻度に浸潤し、WM/LPL 患者で認められる症状には B 症状 (発熱、盗汗、体重減少)、貧血による倦怠感リンパ節腫大や脾腫の出現がある。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省における平成 29 年患者調査によると、悪性リンパ腫の総患者数は 70000 人と報告され、悪性リンパ腫に占める LPL の割合は約 0.69%と報告されていることから、本邦における WM を含む LPL の患者数は約 480 人と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ WM 及び LPL に対する初回治療として、リツキシマブ、アルキル化剤、プリンアナログ又はボルテゾミブによる治療が行われる、再発又は難治性の WM 及び LPL に対しても一次治療と同様の治療が実施されているが、いずれの治療においても延命効果等を示す十分な治療成績は得られておらず、新たな治療薬の開発が望まれている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国内第Ⅱ相試験において、本剤投与による有効性が期待される。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）
申 請 者	中外製薬株式会社
予定される効能・効果	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
疾 病 の 概 要	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）は成熟 B 細胞を起源とする悪性リンパ腫の病型の一つである。DLBCL 患者で認められる全身症状には、発熱、寝汗、体重減少などがある。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省における平成 29 年度患者調査によると、本邦における悪性リンパ腫患者は 70000 人と報告され、DLBCL 患者の割合 33.3～45.3% であることから、本邦における DLBCL 患者数は約 23000～32000 人と推測される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療 DLBCL に対する標準的治療は R-CHOP（リツキシマブ + シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用療法）であるが多くの患者で再発する。再発又は難治性 DLBCL 患者では自家造血幹細胞移植（ASCT）が推奨されているものの、半数の患者は ASCT の適応とはならず、ASCT の実施が困難な患者に対する標準的治療は確立されていない。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国際第Ⅲ相試験を実施中である。 ・ 海外臨床試験における結果から、本薬の有効性が期待される。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	テポチニブ塩酸塩水和物
申 請 者	メルクバイオフーマ株式会社
予定される効能・効果	MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌
疾 病 の 概 要	間葉上皮転換因子（以下、「MET」）遺伝子のエクソン 14 にスキッピング変異（以下、「MET ex14 スキッピング変異」）は、癌細胞の増殖及び生存に関与する MET を介したシグナル伝達経路を亢進させること等から、MET ex14 スキッピング変異を有する腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与すると考えられている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生労働省における平成 29 年度患者調査によると、本邦における肺癌の総患者数は 169,000 人と報告され、非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者の割合は約 85%であること、及び MET ex14 スキッピング変異を有する患者は NSCLC 患者の約 3.3%と報告されていることから、本邦における MET ex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者数は約 5,000 人と推測される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現時点では、切除不能な進行・再発の NSCLC に対しては、MET ex14 スキッピング変異の有無によって治療体系に差異はなく、MET ex14 スキッピング変異陰性の NSCLC 患者と同一の化学療法等が行われているが、依然として予後不良な疾患である。 ・ MET ex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC に係る効能・効果で承認された抗悪性腫瘍剤は存在しておらず、本剤は癌の生物学的特性に基づいた、新たな特徴を有する薬剤である。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同試験における結果から、本剤の有効性が確認されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

令和元年10月31日医薬品第二部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	グリベック錠100mg	ノバルティスファーマ株式会社	イマチニブメシル酸塩	1. 慢性骨髄性白血病 2. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	1-(a). 平成13年11月21日（「グリベックカプセル100mg」としての承認） 1-(b). 平成17年3月9日（「グリベック錠100mg」としての承認） 2. 平成19年1月31日	1-(a). 10年 1-(b). 1-(a)の残余期間（平成17年3月9日～平成23年11月20日） 2. 1-(a). の残余期間（平成19年1月31日～平成23年11月20日）	カテゴリー1	—
2	① シナジス筋注液50mg ② シナジス筋注液100mg	アッヴィ合同会社	バリビズマブ（遺伝子組換え）	・ 24カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 ・ 24カ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児	平成25年8月20日	4年	カテゴリー1	—
3	① プリジスタ錠600mg ② プリジスタナイーブ錠800mg	ヤンセンファーマ株式会社	ダルナビルエタノール付加物	HIV 感染症	① 平成26年12月26日 ② 平成25年7月9日	① 平成26年12月26日から平成29年11月21日 ② 平成25年7月9日から平成29年11月21日	カテゴリー1	—

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

1. 販 売 名： ブスルフェクス点滴静注用 60 mg

一 般 名： ブスルファン

予定される適応： 悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注2)}
貯法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

テセントリク®点滴静注840mg
テセントリク®点滴静注1200mg
TECENTRIQ®
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

	テセントリク 点滴静注840mg	テセントリク 点滴静注1200mg
承認番号	30100AMX00261	23000AMX00014
薬価収載		2018年4月
販売開始		2018年4月
効能追加	—	2019年8月
国際誕生	2016年5月	



【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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症例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すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	テセントリク点滴静注840mg	テセントリク点滴静注1200mg
内容量	14.0mL	20.0mL
有効成分	アテゾリズマブ（遺伝子組換え） ^{注3)} 840mg	アテゾリズマブ（遺伝子組換え） ^{注3)} 1200mg
添加物	L-ヒスチジン43.4mg、氷酢酸11.5mg、精製白糖575.1mg、ポリソルベート20 5.6mg	L-ヒスチジン62.0mg、氷酢酸16.5mg、精製白糖821.6mg、ポリソルベート20 8.0mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する無色～帯褐色の液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧比	0.45～0.80	

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

＜テセントリク点滴静注1200mgの場合＞

- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 進展型小細胞肺癌

＜テセントリク点滴静注840mgの場合＞

- PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は

注1) PD-L1: Programmed Death-Ligand 1
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

再発乳癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
1. 化学療法未治療の扁平上皮癌の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

進展型小細胞肺癌

臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: *cerB-2*）

【用法・用量】

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

進展型小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発

乳癌患者の場合

パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回840mgを60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、併用する他の抗悪性腫瘍剤は【臨床成績】の項の内容を熟知し選択すること。
- 2.化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 3.進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては【臨床成績】の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。
- 4.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び進展型小細胞肺癌の場合、投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 5.PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合、投与時には本剤14mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- 6.本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	Grade 2（AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍の増加）が5日を超えて継続する場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上（AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加）の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
膵炎	Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 Grade 2又は3の膵炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の膵炎	本剤を中止する。

内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 2又は3の下垂体炎 Grade 2又は3の下垂体機能低下症	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の下垂体炎 Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。

	Grade 3の再発又はGrade 4の場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

GradeはNCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者【免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。】
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者【間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。】

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う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期間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（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体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期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）等を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。

- (5) アナフィラキシーを含むInfusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (6) 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（OAK試験）で本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において、390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱50例（8.2%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった。（承認時）

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験

（IMpower150試験）で本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与されたB群393例（日本人36例を含む）において286例（72.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢65例（16.5%）、疲労64例（16.3%）、悪心53例（13.5%）、発疹50例（12.7%）、関節痛41例（10.4%）、食欲減退41例（10.4%）、甲状腺機能低下症39例（9.9%）、無力症38例（9.7%）等であった。また、B群の日本人36例において4例（11.1%）に発熱性好中球減少症が認められた。（承認時）

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験

（IMpower132試験）で本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド）が投与された291例（日本人48例を含む）において214例（73.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、無力症47例（16.2%）、貧血43例（14.8%）、悪心39例（13.4%）、ALT (GPT) 増加33例（11.3%）、下痢32例（11.0%）、AST (GOT) 増加32例（11.0%）、疲労30例（10.3%）等であった。（承認時）

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第III相臨床試験（IMpower130試験）で本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+パクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下、nab-パクリタキセル））が投与された473例において354例（74.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労117例（24.7%）、下痢108例（22.8%）、悪心80例（16.9%）、血小板減少67例（14.2%）、貧血66例（14.0%）、好中球減少64例（13.5%）、食欲減退55例（11.6%）等であった。（承認時）

<進展型小細胞肺癌>

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/III相臨床試験（IMpower133試験）で本剤とカルボプラチン+エトポシドが投与された198例（日本人20例を含む）において128例（64.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労24例（12.1%）、好中球減少23例（11.6%）、食欲減退22例（11.1%）、血小板減少19例（9.6%）、悪心18例（9.1%）、甲状腺機能低下症18例（9.1%）、貧血17例（8.6%）、下痢12例（6.1%）、便秘12例（6.1%）、発疹12例（6.1%）等であった。（承認時）

<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌>

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（IMpassion130試験）で本剤とnab-パクリタキセルが投与された452例（日本人34例を含む）において368例（81.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労126例（27.9%）、悪心105例（23.2%）、下痢78例（17.3%）、甲状腺

機能低下症57例 (12.6%)、貧血54例 (11.9%)、発疹51例 (11.3%)、発熱47例 (10.4%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (2.9%) があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、肝炎：AST (GOT) 増加 (4.7%)、ALT (GPT) 増加 (5.2%)、ALP増加 (1.7%)、γ-GTP増加 (0.7%)、ビリルビン増加 (0.4%) 等を伴う肝機能障害、肝炎 (0.9%) があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎 (1.2%)、重度の下痢 (1.7%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4) 肺炎：肺炎 (0.1%) があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) 1型糖尿病：1型糖尿病 (0.1%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- 6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症 (7.9%)、甲状腺機能亢進症 (2.7%)、甲状腺炎 (0.7%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 7) 副腎機能障害：副腎機能不全 (0.4%)、急性副腎皮質機能不全 (0.1%未満) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 8) 下垂体機能障害：下垂体炎 (0.3%) 等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 9) 脳炎、髄膜炎：脳炎 (0.1%)、髄膜炎 (0.1%) があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 10) 神経障害：末梢性ニューロパチー (3.8%)、多発ニューロパチー (0.4%)、ギラン・バレー症候群 (0.2%) 等の神経障害があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11) 重症筋無力症：重症筋無力症 (頻度不明^{※4)}) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。
- 12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明^{※4)})、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明^{※4)})、多形紅斑 (0.2%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 13) 腎機能障害：急性腎障害 (0.5%)、腎不全 (0.4%)、尿管間質性腎炎 (0.3%)、腎炎 (0.2%) 等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められ

た場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎 (0.1%)、横紋筋融解症 (0.1%) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 15) 心筋炎：心筋炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、胸痛、CK (CPK) 上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 16) Infusion reaction：アナフィラキシーを含む Infusion reaction (1.7%) があらわれることがあるので、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投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 17) 発熱性好中球減少症：本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ (遺伝子組換え) との併用において、発熱性好中球減少症 (2.8%^{※5)}) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯覚	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神
眼		眼乾燥	結膜炎、霧視、流涙増加
消化器	悪心、下痢、食欲減退、便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥	消化不良、嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
循環器			高血圧、低血圧、頻脈、ほてり、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	鼻炎、発声障害、しゃっくり、胸水、口腔咽頭痛、喀血、低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗
筋骨格系	関節痛	筋骨格痛、筋肉痛	筋力低下、筋痙攣
泌尿器		高クレアチニン血症	尿路感染、蛋白尿
血液	貧血、好中球減少、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少	
代謝		低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、脱水、高血糖	血中甲状腺刺激ホルモン増加、低アルブミン血症、低カルシ

(4)

			ウム血症、低リン酸血症、 <u>血中甲状腺刺激ホルモン減少</u> 、高カリウム血症
その他	疲労、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	腫脹、胸痛、疼痛、過敏症、血中乳酸脱水素酵素増加

注4)各事象の発現頻度は、OAK試験、IMpower150試験、IMpower132試験、IMpower130試験、IMpower133試験及びIMpassion130試験から集計し、これらの試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

注5)発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を視察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、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一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1)調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 2)調製時は静かに転倒混和すること。
- 3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

(2) 投与時:

- 1)0.2又は0.22 µmのインラインフィルターを使用すること。
- 2)点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。
- 3)他剤との混注をしないこと。

8. その他の注意

- (1)国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2)カンクイザルに本剤50 mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

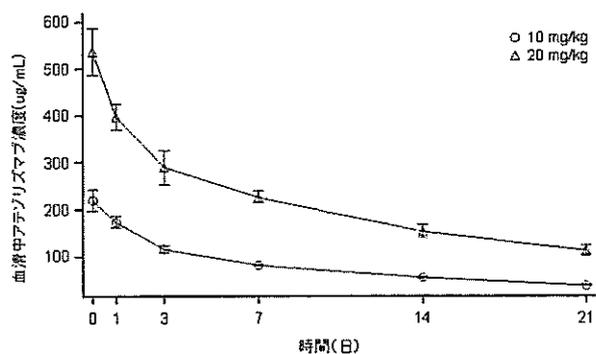
1. 血中濃度

(1) 単回投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg^{注6)}を90分(±15分)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注6) 承認された用法・用量: 1200 mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移 (各用量N=3、平均値±標準偏差)



単回投与時の薬物動態パラメータ (各用量 N=3、平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	C _{max} * (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	V _d ** (L)	CL (L/day)	t _{1/2} (day)
10	220±21.9	2290±101	3.72±1.14	0.236±0.0572	11.7±0.969
20	536±49.4	6630±668	3.82±0.718	0.213±0.0609	13.0±1.32

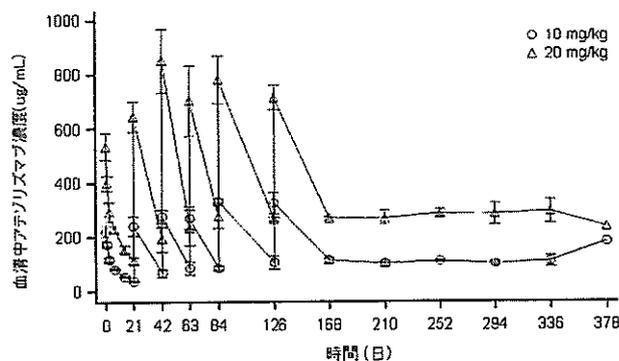
*C_{max}: 初回投与時 (Cycle 1 Day 1) の投与後30分の採血

(2) 反復投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20 mg/kg^{注6)}を3週間間隔で90分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25~3.06であった。

注6) 承認された用法・用量: 1200 mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移 (各用量 N=1~3、平均値±標準偏差)



(3) 反復投与（日本人における成績）²⁾

非小細胞肺癌患者613例(日本人患者56例)を対象に本剤1200 mgを3週間間隔で60分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。(1サイクル: 21日)

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度 (平均値 ± 標準偏差 (例数))

サイクル	採血時点	血清中濃度(µg/mL)
Cycle1 Day1	投与30分後	452 ± 107 (N=56)
Cycle2 Day1	投与前	98.2 ± 32.4 (N=46)
Cycle3 Day1	投与前	162 ± 40.8 (N=40)
Cycle4 Day1	投与前	188 ± 55.6 (N=35)
Cycle8 Day1	投与前	224 ± 99.1 (N=18)

(4) 反復投与（日本人における成績）³⁾

乳癌患者 451 例（日本人患者 34 例）を対象に本剤 840 mg を 2 週間間隔で 60 分（±15 分、初回投与における忍容性が確認された場合、2 回目を以降 30 分（±10 分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。（1 サイクル：28 日）

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度(μg/mL)
Cycle1 Day1	投与 30 分後	411 ± 98.9 (N=34)
Cycle2 Day1	投与前	178 ± 67.5 (N=32)
Cycle3 Day1	投与前	264 ± 95.0 (N=32)
Cycle4 Day1	投与前	293 ± 116 (N=29)
Cycle8 Day1	投与前	316 ± 162 (N=17)

【臨床成績】

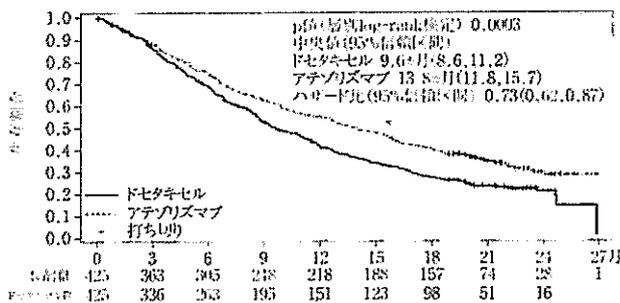
<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 国際共同第 III 相臨床試験（OAK 試験）⁴⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴⁵⁾のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第 III 相試験を実施した。本剤 1200 mg 又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.73 [0.62, 0.87]、P=0.0003 [層別 log-rank 検定]）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 13.8 [11.8, 15.7] カ月、ドセタキセル群で 9.6 [8.6, 11.2] カ月であった。

注 7) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団）



2. 国際共同第 III 相臨床試験（IMpower150 試験）⁵⁾

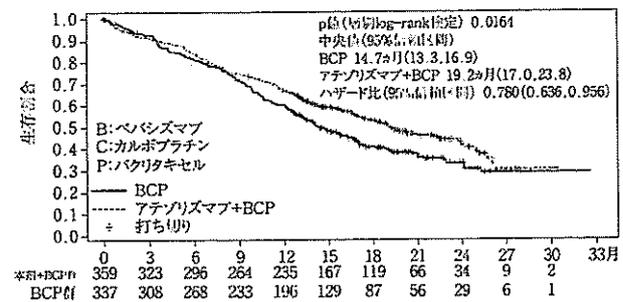
化学療法歴のない⁶⁾、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+パクリタキセル [A 群、402 例]、又はカルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ（遺伝子組換え）[B 群、400 例]）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ（遺伝子組換え）[C 群、400 例]）と比較する第 III 相試験を実施した⁷⁾。2018 年 1 月 22 日の中間解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除く 1045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.780 [0.636, 0.956]、P=0.0164 [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.0184）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群 B 群で 19.2 [17.0, 23.8] カ月、対照群 C 群で 14.7 [13.3, 16.9] カ月であった。なお、本剤併用群（A 群 349 例）は

対照群 C 群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった。また、日本人患者における ITT-WT 集団の全生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤併用群（B 群 32 例）で 19.8 [14.1, 24.2] カ月、対照群（C 群 14 例）で推定不能 [13.2, 推定不能] であった（ハザード比 [95%信頼区間]：1.311 [0.498, 3.446]）。

注 8) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注 9) 本剤 1200 mg、カルボプラチン AUC 6、パクリタキセル 200 mg/m²、ペバシズマブ（遺伝子組換え）15 mg/kg を 3 週間間隔で 4 又は 6 サイクル投与後、本剤及びペバシズマブ（遺伝子組換え）を 3 週間間隔で投与した。

IMpower150 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT-WT 集団）

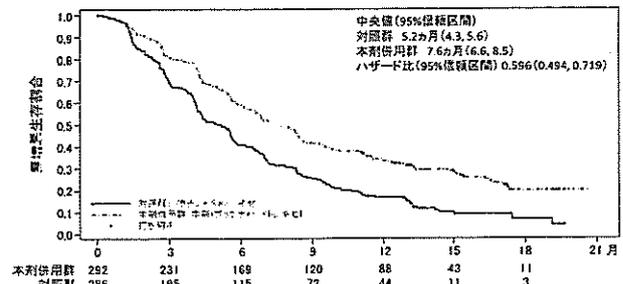


3. 国際共同第 III 相臨床試験（IMpower132 試験）⁶⁾

化学療法歴のない⁸⁾、扁平上皮癌を除く、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 578 例（日本人 101 例を含む）を対象に、本剤 1200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド [本剤併用群 292 例]）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド [対照群 286 例]）と比較する第 III 相試験を実施した⁹⁾。全患者集団において、本剤併用群で対照群と比較して主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間]：0.596 [0.494, 0.719]、P<0.0001 [層別 log-rank 検定]）、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で 7.6 [6.6, 8.5] カ月、対照群で 5.2 [4.3, 5.6] カ月であった。

注 10) 本剤 1200 mg、カルボプラチン AUC 6 又はシスプラチン 75 mg/m²、ペメトレキセド 500 mg/m² を 3 週間間隔で 4 又は 6 サイクル投与後、本剤及びペメトレキセドを 3 週間間隔で投与した。

IMpower132 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団）



4. 海外第 III 相臨床試験（IMpower130 試験）⁷⁾

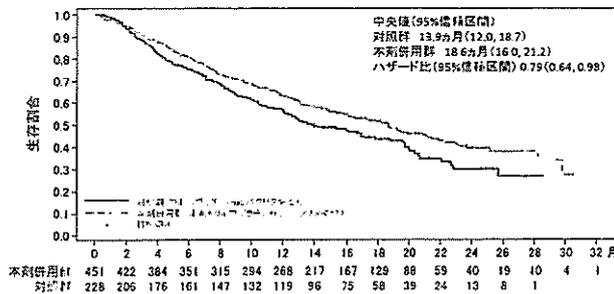
化学療法歴のない¹⁰⁾、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 724 例を対象に、本剤 1200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン+nab-パクリタキセル、[本剤併用群 484 例]）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン+nab-パクリタキセル、[対照群 240 例]）と比較する第 III 相試験を実施した¹¹⁾。中間解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除く 679 例の ITT-WT 集団に

において、本剤併用群（451例）で対照群（228例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] 0.791 [0.637, 0.982]、 $P=0.0331$ [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.0425)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群で 18.6 [16.0, 21.2] カ月、対照群で 13.9 [12.0, 18.7] カ月であった。

注 11) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注 12) 本剤 1200 mg 及びカルボプラチン AUC 6 を各サイクルの 1 日目に、nab-パクリタキセル 100 mg/m² を各サイクルの 1、8、15 日目に 3 週間間隔で 4 又は 6 サイクル投与後、本剤を 3 週間間隔で投与した。

IMpower130 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT-WT 集団)



<進展型小細胞肺癌>

5. 国際共同第 I/III 相臨床試験 (IMpower133 試験) ²⁾

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者 ²⁾ 403 例 (日本人 42 例を含む) を対象に、本剤 1200 mg とカルボプラチン+エトポシドの併用療法 (本剤群、201 例) の 3 週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン+エトポシドの併用療法 (プラセボ群、202 例) と比較する第 I/III 相ランダム化試験を実施した ²⁾。

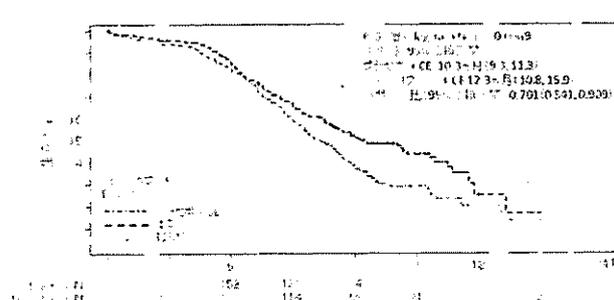
中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.701 [0.541, 0.909]、 $P=0.0069$ [層別 log-rank 検定]、有意水準両側 0.0193)、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 12.3 [10.8, 15.9] カ月、プラセボ群で 10.3 [9.3, 11.3] カ月であった。

注 13) 進展型の基準は Veterans Administration Lung Study

Group (VALG) staging system for SCLC に基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的放射線療法 (CRT) を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又は CRT から 6 カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注 14) 本剤 1200 mg (又はプラセボ) 及びカルボプラチン AUC 5 を各サイクルの 1 日目に、エトポシド 100 mg/m² を各サイクルの 1、2、3 日目に 3 週間間隔で 4 サイクル投与後、本剤 1200 mg (又はプラセボ) を 3 週間間隔で投与した。

IMpower133 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全患者集団)



<PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は

再発乳癌>

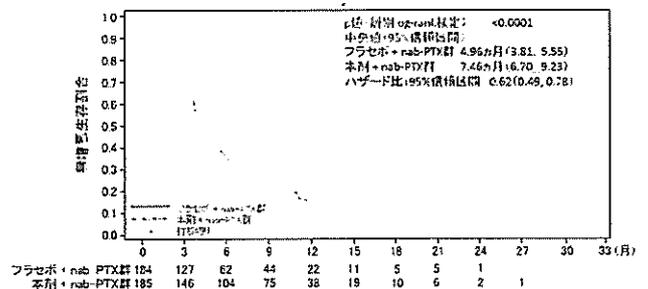
6. 国際共同第 III 相臨床試験 (IMpassion130 試験) ²⁾

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌患者 902 例 (日本人 65 例を含む) を対象に、本剤 + nab-パクリタキセル併用療法 (本剤群 451 例) とプラセボ + nab-パクリタキセル併用療法 (プラセボ群 451 例) の有効性及び安全性を比較する第 III 相試験を実施した。本剤 840mg は 2 週間間隔、nab-パクリタキセル 100mg/m² は週 1 回 (28 日を 1 サイクルとし、第 1、8、15 日目に投与) で点滴静注した。なお、本剤群では、有害事象又はその他の理由によりどちらかの薬剤を中止した後は、本剤又は nab-パクリタキセルを同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ランダム化された患者のうち、PD-L1 陽性患者集団 ²⁾ 369 例 (日本人 25 例を含む) において、本剤群 (185 例) でプラセボ群 (184 例) と比較して主要評価項目 ²⁾ の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間] : 0.62 [0.49, 0.78]、 $P<0.0001$ [層別 log-rank 検定])、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 7.46 [6.70, 9.23] カ月、プラセボ群で 4.96 [3.81, 5.55] カ月であった。

注 15) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているペンタナ OptiView PD-L1(SP142)を用いて検査された。

注 16) 主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及び PD-L1 陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

IMpassion130 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性患者集団)



【薬効薬理】 ^{10, 11)}

アテゾリズマブは、ヒト PD-L1 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1 とその受容体である PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え)

(Atezolizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸 214 個の L 鎖 2 本とアミノ酸 448 個の H 鎖 2 本からなるタンパク質

分子式：H 鎖 (C₂₁₉₁H₃₃₆₂N₅₆₀O₆₆₅S₁₅)

L 鎖 (C₁₀₃₂H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₄S₆)

分子量：144,610.56

【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。

<化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【包装】

テセントリク点滴静注840mg：14mL×1バイアル
テセントリク点滴静注1200mg：20mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) Mizugaki H et al.: Invest New Drugs, 34: 596, 2016
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書（OAK試験）
- 3) 社内資料：薬物動態解析報告書（IMpassion130試験）
- 4) Rittmeyer A et al.: Lancet, 389: 255, 2017（OAK試験）
- 5) Socinski MA et al.: N Engl J Med, 378: 2288, 2018（IMpower150試験）
- 6) 社内資料：国際共同第III相臨床試験成績（IMpower132試験）
- 7) West H et al.: Lancet Oncol, 20: 924, 2019（IMpower130試験）
- 8) Horn L et al.: N Engl J Med, 379: 2220, 2018（IMpower133試験）
- 9) Schmid P et al.: N Engl J Med, 379: 2108, 2018（IMpassion130試験）
- 10) 社内資料：In vitro 結合性及び結合阻害活性の評価
- 11) 社内資料：マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1



® F. Hoffmann-L Roche社（スイス）登録商標

創薬、処方医薬品TM
イブランス錠 25mg
イブランス錠 125mg
IBRANCE 錠
バルボシクリブ錠

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

	25mg	125mg
承認番号	—	—
薬価収載	—	—
販売開始	—	—
国際誕生	2015年2月	

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例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すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の前認及び胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	イブランス錠 25 mg	イブランス錠 125 mg
成分	バルボシクリブ 25 mg	バルボシクリブ 125 mg
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、黄色三산화鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、三酸化鉄

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
イブランス錠 25 mg		Pfizer PBC 25	淡緑色フィルムコーティング錠
イブランス錠 125 mg		Pfizer PBC 125	淡緑色フィルムコーティング錠

【効能・効果】

ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはバルボシクリブとして1日1回125mgを3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 併用する内分泌療法剤等について、【臨床成績】の項の内容を

- 熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択を行うこと。
2. 本剤の血中濃度が上昇すると報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]
 3. 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は75 mg/日未満に減量しないこと。

(1) 減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125 mg/日
一次減量	100 mg/日
二次減量	75 mg/日

(2) 好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade 2 以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade 3 の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルで Grade 3 の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade 3 好中球減少に付随して 38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。
Grade 4	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。

Grade は CTCAE ver. 4.0 に準ずる。

(3) 非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続する。
Grade 3 以上 治療しても症状が継続する場合	Grade 1 以下又は Grade 2 で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1レベル減量し投与を再開する。

Grade は CTCAE ver. 4.0 に準ずる。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
 - (1) 重度の肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。] 用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
 - (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質

性肺疾患が増悪するおそれがある。〔警告〕、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。〔重大な副作用〕の項参照〕
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。〔警告〕、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、*in vitro* 試験より、主に CYP3A 及び硫酸転移酵素 (SULT) 2A1 によって代謝され、CYP3A に対して時間依存的な阻害作用を示す。また、*in vivo* 試験より、本剤は CYP3A に対して弱い阻害作用を示す。〔薬物動態〕の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 コピシタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイウオトギリソウ含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された 444 例（日本人 32 例を含む）中 428 例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 348 例（78.4%）、白血球減少症 171 例（38.5%）、脱毛症 140 例（31.5%）、疲労 134 例（30.2%）、口内炎 103 例（23.2%）、悪心 96 例（21.6%）、関節痛 87 例（19.6%）、貧血 85 例（19.1%）、感染症 85 例（19.1%）、ほてり 79 例（17.8%）、下痢 66 例（14.9%）、血小板減少症 65 例（14.6%）、無力症 55 例（12.4%）、発疹 48 例（10.8%）等であった。〔パルボシクリブ（カプセル剤）の承認時までの集計〕

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された 345 例（日本人 27 例を含む）中 325 例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 285 例（82.6%）、白血球減少症 198 例（57.4%）、疲労 114 例（33.0%）、貧血 96 例（27.8%）、悪心 87 例（25.2%）、血小板減少症 80 例（23.2%）、口内炎 70 例（20.3%）、脱毛症 57 例（16.5%）、感染症 50 例（14.5%）、下痢 45 例（13.0%）、ほてり 45 例（13.0%）、発疹 40 例（11.6%）等であった。〔パルボシクリブ（カプセル剤）の承認時までの集計〕

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制

好中球減少（80.2%）、白血球減少（46.8%）、貧血（22.9%）、血小板減少（18.4%）、発熱性好中球減少症（1.5%）等があらわれ

ることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照〕

2) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに適切な処置を行うこと。〔警告〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	頻度不明
皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥	
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥	
代謝			食欲減退	
神経系			味覚異常	
呼吸器			鼻出血	
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐	
腎臓				腎機能障害（血中クレアチニン増加等）
その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎等）	無力症、発熱、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	

発現頻度は、2つの国際共同第 III 相試験に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）において催奇形性（短指）等が認められている²⁾。また、動物実験（ラット及びイヌ）において精巢毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕
- (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔ヒト乳汁への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した²⁾。

- (2) 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった⁹⁾。
- (3) ラットの2年間がん原性試験において、雄の30 mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率の増加が認められ、本試験の雄における無作用量は10 mg/kg/日 (AUCに基づくヒト曝露量の約2倍)であった⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与 (日本人データ)⁹⁾

健康成人14例にバルボシクリブ (カプセル剤) 75、100、125及び150 mg^(注1)を食後に単回投与したとき、投与後6時間でC_{max}に達した。消失半減期は約23時間であり、C_{max}及びAUC_{inf}は用量に比例して増加した。

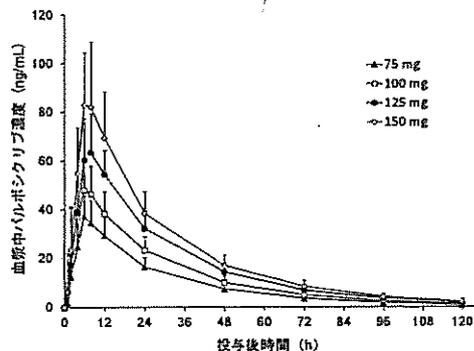
単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00 (6.00-8.02)	23.4 (16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00-8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N: 4用量すべて投与完了した例数、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{inf}: 0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

T_{max}は中央値 (最小値、最大値)、それ以外は幾何平均値 (幾何変動係数%)

図1 単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



(2) 反復投与 (日本人データ)⁹⁾

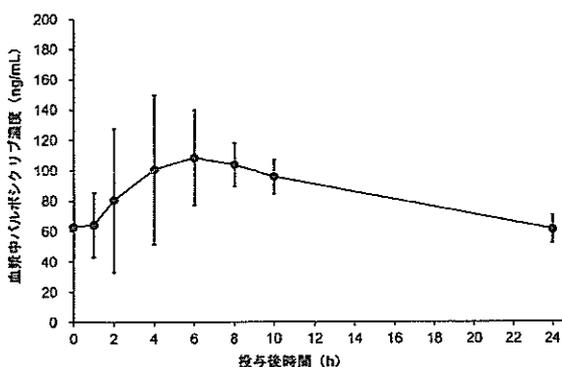
進行乳癌患者6例にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを食後に反復投与したときのサイクル1第15日 (定常状態時)の薬物動態パラメータを以下に示す。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	C _{trough} (ng/mL)
125	6	124.7 (26)	1979 (16)	4.90 (2.00-8.20)	59.75 (38)

N: 例数、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{24h}: 0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{trough}: トラフ血漿中濃度、C_{max}、C_{trough}及びAUC_{24h}は幾何平均値 (変動係数%)、T_{max}は中央値 (最小値、最大値)

図2 反復投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



進行固形癌患者6例にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時反復投与したときの累積係数は1.9であり、t_{1/2}から予測される値と一致した。

(3) バイオアベイラビリティ (外国人データ)⁷⁾

健康成人14例にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時単回経口投与及びバルボシクリブ50 mgを単回静脈内投与^(注2)したときの絶対的バイオアベイラビリティは46%であった。

(4) 食事の影響 (外国人データ)⁸⁾

健康成人44例に本剤125 mgを単回経口投与したとき、AUC_{inf}及びC_{max}は、空腹時と比較して高脂肪食^(注3)後にそれぞれ23%及び26%増加し、中程度の脂肪食^(注3)後に単回経口投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}は、それぞれ9%及び10%増加した。

(5) 生物学的同等性 (外国人データ)⁹⁾

健康成人44例に本剤又はカプセル剤125 mgを中程度の脂肪食^(注3)後に単回経口投与したとき、カプセル剤に対する本剤のAUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ0.992 [0.964, 1.02] 及び1.00 [0.959, 1.05]であり、いずれも生物学的同等性の判定基準範囲内 (0.8~1.25)であった。

2. 分布 (外国人データ)¹⁰⁾

健康成人14例にバルボシクリブ50 mg^(注1)を空腹時単回静脈内投与^(注1)したとき、分布容積の平均値 (変動係数) は1008 L (29%)であった。癌患者にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時反復経口投与したときの定常状態時の見かけの分布容積 (変動係数) は2583 L (26%)であった。

*in vitro*試験より、バルボシクリブのヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、蛋白結合率は500~5000 ng/mLの範囲では薬物濃度に依存しなかった。

3. 代謝 (外国人データ)¹¹⁾

*in vitro*及び*in vivo*試験より、バルボシクリブはヒトにおいて主に肝代謝を受け、主にCYP3A及びSULT2A1により代謝されることが示された。*in vivo*試験より、ヒトにおける主な代謝経路は酸化及び硫酸化であり、マイナーな経路としてアシル化及びグルクロン酸抱合が認められた。

また、健康成人6例に¹⁴Cで標識したバルボシクリブ125 mgを空腹時単回経口投与したとき、ヒト血漿中では主に未変化体として存在し (血漿中総放射能の23.3%)、主要な代謝物はグルクロン酸抱合体 (血漿中総放射能の14.8%)であった。

4. 排泄 (外国人データ)¹²⁾

健康成人6例に¹⁴Cで標識したバルボシクリブ125 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、バルボシクリブは主に代謝物として排泄された。

5. 薬物相互作用

(1) イトラコナゾール (外国人データ)¹³⁾

健康成人12例にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを食後にイトラコナゾール (200 mg 1日1回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、バルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ87%及び34%増加した。

(2) リファンピシン (外国人データ)¹⁴⁾

健康成人15例にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを空腹時にリファンピシン (600 mg 1日1回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、バルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ85%及び70%減少した。

(3) モダフィニル (外国人データ)¹⁵⁾

健康成人14例にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mgを食後にモダフィニル (400 mg 反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、バルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ32%及び11%減少した。

(4) 制酸薬 (外国人データ)¹⁶⁾

健康成人12例に本剤125 mgを空腹時にラベプラゾール (40 mg 反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、バルボシクリブのAUC_{inf}は6%増加し、C_{max}は3%減少した。

(5) ミダゾラム (外国人データ)¹⁷⁾

健康成人26例にミダゾラム2 mgを空腹時にバルボシクリブ (カプセル剤) 125 mg 反復投与) と併用投与したとき、単

独投与時と比べ、ミダゾラムの AUC_{inf}及び C_{max}はそれぞれ 61%及び 37%増加した。

(6) タモキシフェン (外国人データ)¹⁸⁾

健康成人 25 例にパルボシクリブ (カプセル剤) 125 mg を空腹時にタモキシフェン (20 mg 1 日 1 回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 13%及び 20%増加した。

(7) *In vitro* 試験¹⁹⁾

パルボシクリブは *in vitro* 試験において、消化管の P-gp 及び BCRP、並びに OCT1 に対し阻害作用を示した。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)²⁰⁾

正常肝機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者 28 例に、パルボシクリブ (カプセル剤) 75 mg²¹⁾ を単回投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めた AUC_{inf} は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 A) では 17%減少し、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 34%及び 77%増加した。また、パルボシクリブの非結合型濃度から求めた C_{max} は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ 7%、38%及び 72%増加した。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)²¹⁾

正常腎機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者 31 例に、パルボシクリブ (カプセル剤) 125 mg を単回投与したときのパルボシクリブの AUC_{inf} は、正常腎機能 (クレアチニンクリアランス \geq 90 mL/min) の被験者と比較して、軽度 (60 mL/min \leq クレアチニンクリアランス $<$ 90 mL/min)、中等度 (30 mL/min \leq クレアチニンクリアランス $<$ 60 mL/min) 及び重度 (クレアチニンクリアランス $<$ 30 mL/min) の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%、42%及び 31%増加した。本薬の C_{max} は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 17%、12%及び 15%増加した。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。

注 1) 本剤の承認用法・用量は 1 日 1 回 125 mg を経口投与する。(「用法・用量」の項参照)

注 2) 総カロリー約 800~1000 kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む

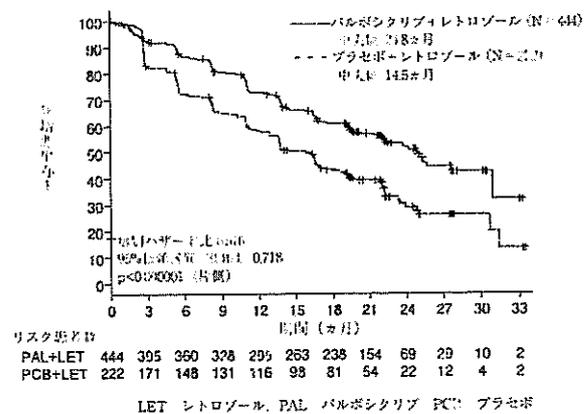
注 3) 総カロリー約 500~700 kcal のうち脂質を約 35%の割合で含む

【臨床成績】

1. HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験²²⁾

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 666 例 (日本人 46 例を含む) を対象に、パルボシクリブ+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第 III 相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬し、レトロゾールは 2.5 mg を 1 日 1 回連続投与した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+レトロゾール群で 24.8 ヶ月、プラセボ+レトロゾール群で 14.5 ヶ月であり、ハザード比 0.576 (95%信頼区間: 0.463, 0.718; 片側層別ログランク検定 $p<0.000001$) でパルボシクリブ+レトロゾール群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

図 3 治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全解析対象集団)

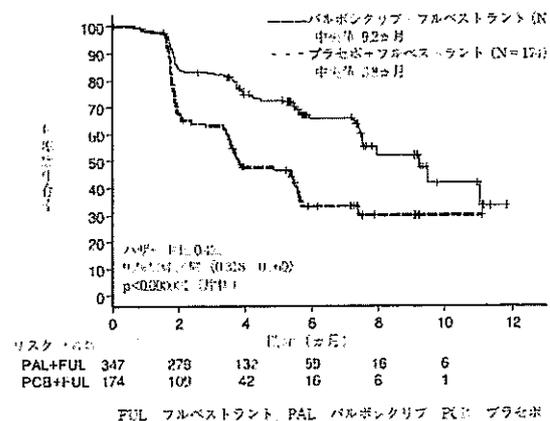


2. HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験²³⁾

HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者 (閉経状態を問わない) 521 例 (日本人 35 例を含む) を対象に、パルボシクリブ+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第 III 相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤 125 mg を 1 日 1 回 3 週間連続経口投与後 1 週間休薬し、フルベストラントは 500 mg を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセリンを併用投与した。

中間解析時点 (2014 年 12 月 5 日カットオフ) において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント群で 9.2 ヶ月、プラセボ+フルベストラント群で 3.8 ヶ月であり、ハザード比 0.422 (95%信頼区間: 0.318, 0.560; 片側層別ログランク検定 $p<0.000001$) でパルボシクリブ+フルベストラント群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

図 4 治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全解析対象集団)



【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果²⁴⁾

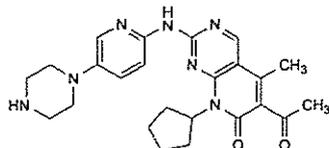
パルボシクリブは、ヒト乳癌由来 T47D 及び MCF7 細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来 ZR-75-1 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。

2. 作用機序²⁵⁾

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 及び 6 に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6 とサイクリン D の複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞種 (Rb) タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： パルボシクリブ (Palbociclib)
 化学名： 6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one
 分子式： $C_{24}H_{29}N_7O_2$
 分子量： 447.53
 構造式：



性状： パルボシクリブは黄色～橙色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数 (log D)： 0.99 (pH7.4、1-オクタノール/水)

【包装】

イブランス[®]錠 25mg : 30 錠 (10 錠×3 PTP)
 イブランス[®]錠 125mg : 7 錠 (7 錠×1 PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験 [L20170116026]
- 2) 社内資料：ラット・イヌにおける反復投与毒性試験 [L20170116031]
- 3) 社内資料：遺伝毒性試験 [L20170116033]
- 4) 社内資料：がん原性試験 [L20191001002]
- 5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与） [L20170116042]
- 6) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（反 [L20170116041]

復投与)

- 7) 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20170116027]
- 8) 社内資料：食事の影響 [L20191001003]
- 9) 社内資料：生物学的同等性 [L20191001004]
- 10) 社内資料：分布 [L20170116048]
- 11) 社内資料：代謝関連資料 [L20170116040]
- 12) 社内資料：排泄経路 [L20170116043]
- 13) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 [L20170116024]
- 14) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 [L20170116032]
- 15) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用 [L20170116029]
- 16) 社内資料：制酸薬の影響 [L20191002001]
- 17) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [L20170116028]
- 18) 社内資料：タモキシフェンとの薬物相互作用 [L20170721009]
- 19) 社内資料：トランスポーター阻害能 [L20170116025]
- 20) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態 [L20170116034]
- 21) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態 [L20170116038]
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-2） [L20170116035]
- 23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-3） [L20170116036]
- 24) 社内資料：薬効薬理試験 抗腫瘍効果 (*in vitro*) [L20170116045]
- 25) 社内資料：薬効薬理試験 作用機序 (*in vitro*) [L20170116047]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
 ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

【製造販売（輸入）】
 ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木 3-22-7

貯法: 凍結を避け,
2~8°Cで保存

有効期間: 36箇月

生物由来製品, 劇薬, 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

	300mg	400mg
承認番号	22800AMX00698000	22800AMX00699000
販売開始	2016年11月	2016年11月

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体

エロツズマブ (遺伝子組換え) 製剤

エムプリシティ®点滴静注用 300mg

エムプリシティ®点滴静注用 400mg

EMPLICITI® for I.V. INFUSION

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・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		エムプリシティ点滴 静注用 300mg	エムプリシティ点滴 静注用 400mg
成分		1バイアル中の分量	
有効成分	エロツズマブ (遺伝子組換え)	340mg	440mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	16.6mg	21.5mg
	クエン酸水和物	2.44mg	3.17mg
	精製白糖	510mg	660mg
	ポリソルベート80	3.40mg	4.40mg

本剤はマウスミエローマ (NS0) 細胞を用いて製造される。本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからエロツズマブ (遺伝子組換え) 300mg 又は 400mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エムプリシティ点滴 静注用 300mg	エムプリシティ点滴 静注用 400mg
外観	白色~微黄白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)	
pH	5.7~6.3 (25mg/mL 日局注射用水)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.5 (25mg/mL 日局注射用水)	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 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。特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

6. 用法及び用量

<レナリドミド及びデキサメタゾン併用>

~~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、成人にはエロツズマブ (遺伝子組換え) として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回 (1, 8, 15, 22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回 (1, 15日目) 点滴静注する。~~

<ポマリドミド及びデキサメタゾン併用>

通常、成人にはエロツズマブ (遺伝子組換え) として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回 (1, 8, 15, 22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔 (1日目) で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤**ポマリドミド及びデキサメタゾン**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。
- 7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- ~~7.3 **ポマリドミド及びデキサメタゾン**以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。~~
- 7.3 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）、H₂受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与（28mg を本剤投与の3～24時間前に投与）と静脈内投与（**デキサメタゾンリン酸エステル 8mg（デキサメタゾンとして 6.6mg）**）を本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。[8.1, 11.1.1, 17.1.1, 17.1.2 参照]
- 7.4 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は5mL/分を超えないこと。

10mg/kg 投与時の投与速度

投与時期		投与速度 (mL/分)		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降		5		

20mg/kg 投与時の投与速度（ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時、第3サイクル以降）

投与時期	投与速度 (mL/分)	
	投与開始 0～30分	投与開始 30分以降
1回目投与	3	4
2回目投与以降	5	

- 7.5 本剤投与により infusion reaction が発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。[8.1, 11.1.1 参照]

NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。原則、再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

* : NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

- 7.6 デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。[11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 7.5, 11.1.1 参照]
- 8.2 リンパ球減少等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。[11.1.3 参照]

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

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 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。生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト SLAMF7 特異的で動物実験が実施できないため）。[2.2, 9.4 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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (42.9%)

発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがある。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 7.5, 7.6, 8.1 参照]

11.1.2 感染症

肺炎 (7.9%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 リンパ球減少 (9.8%)

[8.2 参照]

11.1.4 間質性肺疾患 (0.8%)

11.2 その他の副作用

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明
全身	疲労 (25.9%), 末梢性浮腫, 発熱, 無力症	胸痛	
消化器	下痢, 便秘, 悪心		
免疫系		過敏症	
血液	好中球減少 (27.2%), 血小板減少, 貧血		
眼	白内障	白内障	
精神・神経系	不眠症	気分変化, 感覚鈍麻	
感染症		带状疱疹, 鼻咽頭炎, 上気道感染	
代謝	高血糖		
皮膚		寝汗	
筋骨格	筋痙攣		
呼吸器		咳嗽, 湿性咳嗽	湿性咳嗽
その他		体重減少, 皮膚有棘細胞癌, 基底細胞癌	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、ヒト化 IgGκ モノクローナル抗体であることから、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgGκ 型の多発性骨髄腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 18G 以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300mg 製剤の場合は 13mL、400mg 製剤の場合は 17mL の注射用水で溶解し、25mg/mL の濃度とすること。
- 14.1.2 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。
- 14.1.3 完全に溶解した後、5~10 分間静置する。溶解液は無色~微黄色の澄明~乳白光を呈する液である。

溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

- 14.1.4 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常、230mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈すること。

体重	希釈液量
50kg 未満	150mL
50kg~90kg	250mL
90kg 超	350mL

- 14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 14.2.2 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (CA204004 試験) 及び国際共同第 2 相試験 (CA204125 試験) において、本剤に対する結合抗体がそれぞれ 299 例中 45 例 (15.1%)、53 例中 19 例 (35.8%) で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち中和抗体の発現がそれぞれ 19 例 (持続陽性は 2 例)、2 例で中和抗体の発現が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

多発性骨髄腫患者 8 例に本剤 10mg/kg をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの血清中濃度推移及び血清中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す¹⁾ (外国人における成績)。

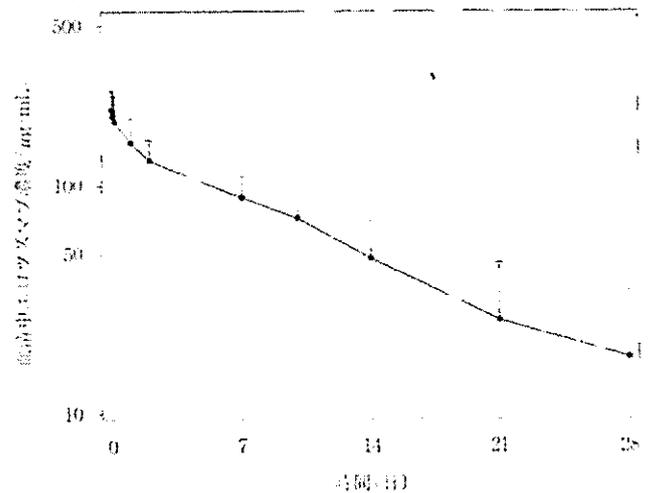


図 1: 単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移 (平均値+標準偏差)

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} ^a (μg/mL)	T _{max} ^b (h)	AUC(0-T) ^a (μg·h/mL)	AUC(INF) ^a (μg·h/mL)	T- HALF ^a (h)	CLT ^a (mL/h/kg)	V _z ^a (mL/kg)
217 (24)	3.23 (2.9- 4.9)	39559 (28)	46401 (39)	147 (66)	0.215 (46)	59.4 (30)

a：幾何平均値（変動係数%），b：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの血清内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度推移を以下に示す²⁾。

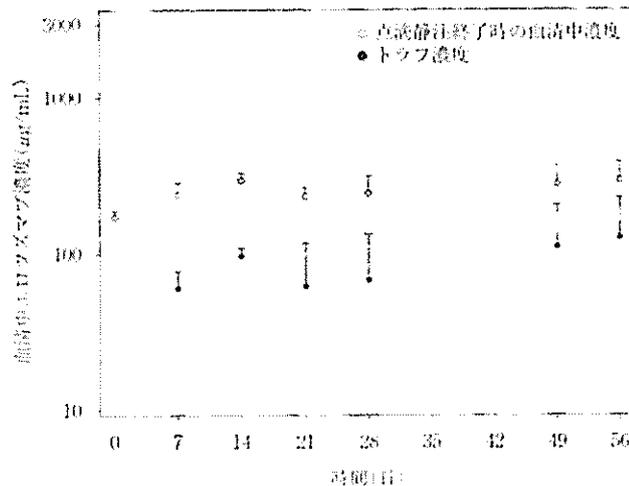


図2：反復投与時の血清中エロズマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多発性骨髄腫患者で腎機能が正常（CrCl 90mL/min以上）な患者8例，重度腎機能障害（CrCl 30mL/min未満）患者7例及び末期腎不全（CrCl 30mL/min未満で血液透析を実施）患者8例に，本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果，腎機能が正常な患者と，重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に，臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった¹⁾（外国人における成績）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（CA204004試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注1)}646例（日本人患者60例を含む）を対象とし，本剤^{注2)}及びレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}（E-Ld群）とレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}（Ld群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び奏効割合【修正EBMT（欧州血液骨髄移植グループ）基準により部分奏効以上の効果を示した患者の割合】であり，独立評価委員会による評価を行った。その結果，PFSの中央値は，E-Ld群で19.4ヵ月，Ld群で14.9ヵ月であり，E-Ld群はLd群に比べてPFSが有意に延長した【ハザード比0.70，97.61%信頼区間：0.55，0.88，層別log-rank検定p=0.0004（有意水準0.0239）】。奏効割合は，E-Ld群で78.5%（252/321例，95%信頼区間：73.6，82.9），Ld群で65.5%（213/325例，95%信頼区間：60.1，70.7）であり，E-Ld群はLd群に比べて奏効割合が有意に改

善した【共通オッズ比1.94（99.5%信頼区間：1.17，3.23），Cochran-Mantel-Haenszel検定p=0.0002（有意水準0.005）】³⁾。（2014年10月29日データカットオフ）また，副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析の結果，OSの中央値はE-Ld群で43.7ヵ月（95%信頼区間：40.3，推定不可），Ld群で39.6ヵ月（95%信頼区間：33.3，推定不可）であり，統計学的に有意な延長は認められていない【ハザード比：0.77，98.6%信頼区間：0.58，1.03，層別log-rank検定p=0.0257（有意水準=0.014）】。（2015年10月29日データカットオフ）

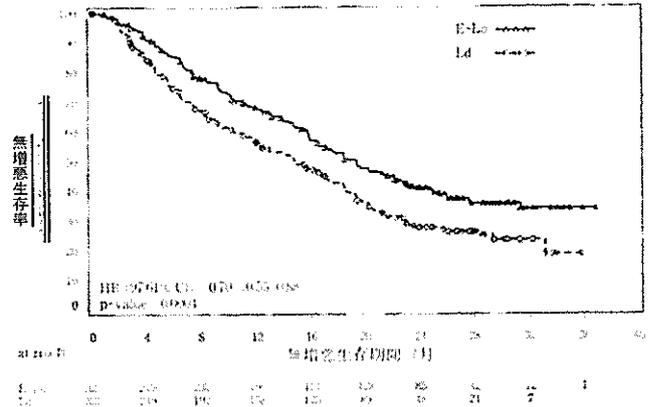


図1：CA204004試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

- 注1) レナリドミドの前治療歴を有する場合は，次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること，②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと，③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下，かつレナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がないこと。
- 注2) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1回10mg/kgを，最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15及び22日目），3サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）静脈内投与する。
- 注3) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1日1回25mgを21日間経口投与した後，7日間休薬する。
- 注4) デキサメタゾンの用法及び用量：E-Ld群では，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1，8，15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は，分割投与を1及び15日目（本剤投与日）に行い，1日1回40mgを8及び22日目に経口投与する。
Ld群では，28日間を1サイクルとし，1日1回40mgを1，8，15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は，E-Ld群で92.1%（293/318例）であった。主な副作用は，疲労28.9%（92/318例），好中球減少28.3%（90/318例），血小板減少20.8%（66/318例），下痢18.6%（59/318例），血小板減少17.6%（56/318例），筋痙攣16.4%（52/318例），不眠症16.0%（51/318例），貧血15.1%（48/318例），便秘14.5%（46/318例），末梢性浮腫14.5%（46/318例），高血糖13.8%（44/318例），発熱12.6%（40/318例），悪心12.3%（39/318例），無力症11.6%（37/318例）であった。

17.1.2 国際共同第2相試験（CA204125試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン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^{注5)} 117例 (日本人患者20例を含む) を対象とし、本剤^{注6)} 及びポマリドミド^{注7)} +デキサメタゾン^{注8)} (E-Pd群) とポマリドミド^{注7)} +デキサメタゾン^{注8)} (Pd群) との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第2相試験を実施した。主要評価項目は治験責任医師の評価による無増悪生存期間 (PFS) とした。その結果、PFSの中央値は、E-Pd群で10.25ヵ月、Pd群で4.67ヵ月であった [ハザード比: 0.54, 95%信頼区間: 0.34, 0.86, 層別 log-rank 検定 p=0.0078 (有意水準0.2)]⁴⁾。(2018年2月21日データカットオフ)
 全生存期間 (OS) の中間評価の結果では、OSの中央値はE-Pd群で未到達 (95%信頼区間: 24.94, 推定不可)、Pd群で17.41ヵ月 (95%信頼区間: 13.83, 推定不可) であった (ハザード比: 0.54, 95%信頼区間: 0.30, 0.96)。(2018年11月29日データカットオフ)

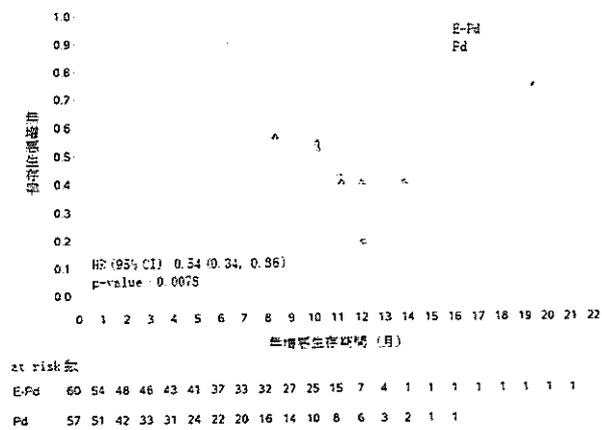


図2: CA204125 試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線

- 注5) 次の①及び②の条件を満たす患者を対象とした。
 ①直近の治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた患者、②次のいずれかを満たす患者
 (i) レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた、(ii) レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの、6ヵ月以内に疾患進行が認められた。
- 注6) 本剤の用法及び用量: 28日を1サイクルとし、1回10mg/kgを最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1, 8, 15及び22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを1日目に静脈内投与する。
- 注7) ポマリドミドの用法及び用量: 28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間経口投与した後、7日間休薬する。
- 注8) デキサメタゾンの用法及び用量: E-Pd群では、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与(28mgの経口投与と8mgの静脈内投与、75歳を超える患者には8mgの経口投与と8mgの静脈内投与。)を1, 8, 15及び22日目(本剤投与日)に行う。3サイクル以降は、分割投与を1日目(本剤投与日)に行い、1日1回40mg(75歳を超える患者には20mg)を8, 15及び22日目に経口投与する。
 Pd群では、28日間を1サイクルとし、1日1回40mg(75歳を超える患者には20mg)を1, 8, 15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は、E-Pd群で78.3% (47/60例) であった。主な副作用は、好中球減少21.7% (13/60例)、高血糖18.3% (11/60例)、血小板減少13.3% (8/60例)、発熱

11.7% (7/60例)、便秘11.7% (7/60例)、不眠症11.7% (7/60例)、疲労10.0% (6/60例)、無力症10.0% (6/60例)、貧血10.0% (6/60例)、リンパ球減少10.0% (6/60例) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エロツズマブは、ヒト Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7 (SLAMF7) に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。SLAMF7 は多発性骨髄腫細胞に高発現することが報告されている。エロツズマブは骨髄腫細胞膜上の SLAMF7 に結合し、Fc 受容体を介したナチュラルキラー (NK) 細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる^{2), 3)}。また、エロツズマブは NK 細胞に発現する SLAMF7 との結合により NK 細胞を直接活性化作用を有することが報告されている²⁾。

18.2 抗腫瘍作用

エロツズマブはヒト骨髄腫由来 OPM2 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: エロツズマブ (遺伝子組換え)

Elotuzumab (Genetical Recombination)

本質: エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈エムプリシティ点滴静注用 300mg〉

1 バイアル

〈エムプリシティ点滴静注用 400mg〉

1 バイアル

23. 主要文献

- 社内資料: 海外第 1b 相臨床試験 (C204-007) (平成 28 年 9 月 28 日承認, CTD2.7.2)
- 社内資料: 国内第 1 相臨床試験 (C204-005) (平成 28 年 9 月 28 日承認, CTD2.7.2)
- Lonial S, et al.: N Engl J Med. 2015; 373 (7): 621-631.
- Dimopoulos MA, et al.: N Engl J Med. 2018;379(19): 1811-1822.

- 5) Hsi ED, et al. : Clin Cancer Res. 2008 ; 14 (9) : 2775-2784.
6) Tai YT, et al. : Blood. 2008 ; 112 (4) : 1329-1337.
7) Collins SM, et al. : Cancer Immunol Immunother. 2013 ; 62 : 1841-1849.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1
(TEL) 0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿 6-5-1

⊗ : 登録商標

20XX年XX月改訂（第1版、用法及び用量変更）
 貯法：2～8℃で保存
 有効期間：3年

—抗悪性腫瘍剤—
 プロテアソーム阻害剤
 カルフィルゾミブ製剤

日本標準商品分類番号874291

	カイプロリス 点滴静注用10mg	カイプロリス 点滴静注用40mg
承認番号	22800AMX00429	22800AMX00430
販売開始	2016年8月	

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

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カイプロリス 点滴静注用10mg	カイプロリス 点滴静注用40mg
有効成分	カルフィルゾミブ	
含量 ⁽¹⁾ (1バイアル中)	10mg	40mg
添加剤 ⁽²⁾ (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

注1) 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。

注2) 過量充填した実充填量を示している。

3.2 製剤の性状

販売名	カイプロリス 点滴静注用10mg	カイプロリス 点滴静注用40mg
剤形	凍結乾燥注射剤（バイアル）	
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)
性状	白色～灰白色の粉末又は塊	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 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。

6. 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。

7. 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 レナリドミド又はデキサメタゾンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 7.3 レナリドミド又はデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 7.4 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。
- 7.5 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。
- 7.6 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^(a)の血小板減少、リンパ球減少、貧血又はGrade3^(a)以上の好中球減少）又はGrade3^(a)以上の非血液毒性（脱毛症又はGrade3^(a)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〉

7.7 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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]
- 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。
- 9.4 生殖能を有する者
- 9.4.1 妊娠可能な女性においては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性においては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害

心不全（2.7%）、心筋梗塞（0.2%）、QT間隔延長（0.1%未満）、心臓液貯留（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（0.9%）（肺炎（0.4%）、間質性肺炎（0.3%）、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（0.6%）

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（7.1%）があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.5 急性腎障害（2.0%）

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（1.1%）

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（24.5%）、貧血（21.5%）、好中球減少（18.1%）、リンパ球減少（6.5%）、白血球減少（4.9%）、発熱性好中球減少（1.5%）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（0.1%未満）、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（0.2%）、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（11.3%）、高血圧クリーゼ（0.2%）

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（2.8%）、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 (6.3%)、敗血症 (1.2%) 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)

11.2 その他の副作用

	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	
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	腹痛、腹部膨満、腹部不快感、消化不良、口内炎	胃炎、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、唾液腺腫大、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、脾炎、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、呼吸臭	
全身障害	疲労 (18.8%)、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、顔面浮腫、末梢腫脹、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、早期離床、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、溢し、潰瘍	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			薬物過敏症、低γグロブリン血症、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、低カリウム血症	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、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、血中重碳酸塩減少、血液量増加症	

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙攣	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、肩関節痛、関節嚢出血、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	
精神・神経系障害	不眠症 (16.1%)、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、転倒性、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、鼻漏、鼻出血、喉痛、喉嚢炎、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏	
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、痱汗、冷汗、さ瘡、脂肪織炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、全身性皮疹、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚乾燥、顔面腫脹、癬疹、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、静脈痛、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、薛新生物、皮膚血管腫、CRP 増加、血中CK 増加	

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。

15. その他の注意

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。
[9.4.2 参照]

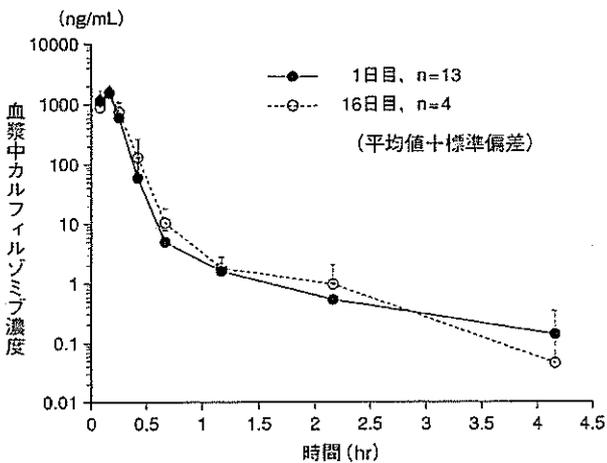
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単独投与

(1) 10 分間点滴静注時

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、カルフィルゾミブ 15mg/m² 注¹⁾、20mg/m² 又は 20/27mg/m² を 10 分かけて点滴静注した²⁾ ときの 1 日目と 16 日目の薬物動態パラメータを以下に示す。また、20mg/m² における 1 日目と 16 日目の血漿中濃度推移を以下に示す。血漿中カルフィルゾミブ濃度は点滴静注後速やかに低下し、消失半減期 (T_{1/2}) は 1 時間以内であった。反復投与による蓄積性は認められず、16 日目の C_{max} 及び AUC_{last} は用量に比例して増加した³⁾。

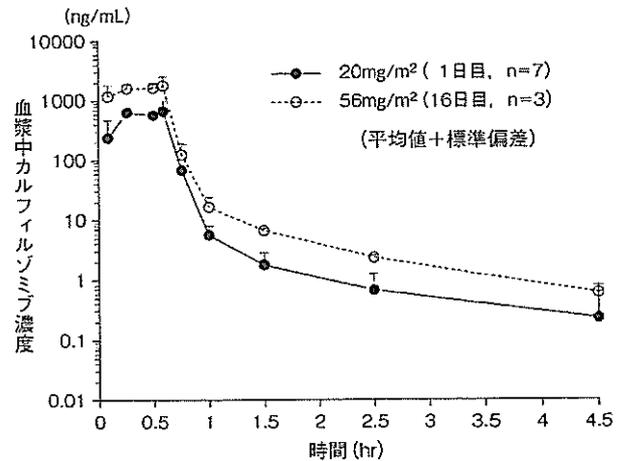


試験日 (日)	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	V _{ss} (L)
1	15mg/m ² (n=4)	1010 ±99.0	212 ±40.4	0.571 ±0.139	119 ±33.4	13.3 ±4.64
	20mg/m ² (n=13)	1530 ±407	306 ±69.9	0.706 ±0.248	110 ±24.4	11.9 ±4.56
16	15mg/m ² (n=4)	1030 ±453	211 ±81.8	0.484 ±0.0794	132 ±59.2	15.2 ±7.55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

平均値±標準偏差

(2) 30 分間点滴静注時

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、カルフィルゾミブ 20/45mg/m² 注¹⁾ 又は 20/56mg/m² を 30 分かけて点滴静注した²⁾ ときの 1 日目と 16 日目の薬物動態パラメータを以下に示す。また、20mg/m² (1 日目) 及び 56mg/m² (16 日目) における血漿中濃度推移を以下に示す。血漿中カルフィルゾミブ濃度は点滴静注後速やかに低下し、消失半減期 (T_{1/2}) は 1 時間以内であった²⁾。

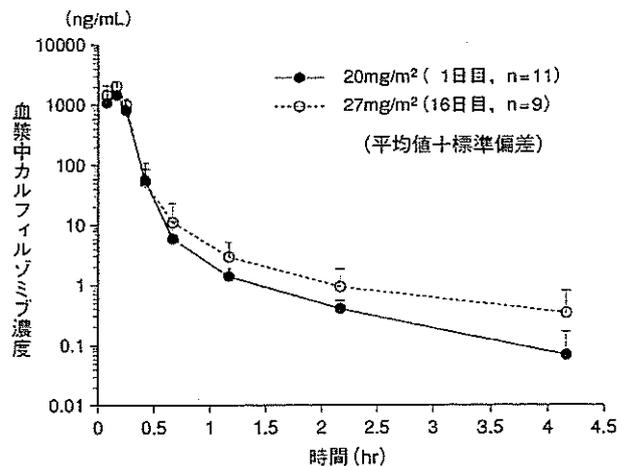


試験日 (日)	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	V _{ss} (L)
1	20mg/m ² (n=7)	856 ±155	369 ±50.1	0.797 ±0.319	88.8 ±11.0	15.7 ±5.41
	45mg/m ² (n=3)	2070 ±1040	790 ±162	0.784 ±0.119	98.8 ±8.81	20.6 ±2.80
16	56mg/m ² (n=3)	2110 ±587	1040 ±180	0.892 ±0.132	83.6 ±21.5	13.7 ±6.09

平均値±標準偏差

16.1.2 レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、カルフィルゾミブを 1、2 日目は 20mg/m²、8、9、15、16 日目は 27mg/m² で 1 日 1 回、10 分かけて点滴静注し、レナリドミド 25mg を 1~21 日目に経口投与し、デキサメタゾン 40mg を 1、8、15、22 日目に経口又は静脈内投与したとき、カルフィルゾミブの 1 日目と 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。薬物動態パラメータの値は単独投与時と同様であった³⁾。



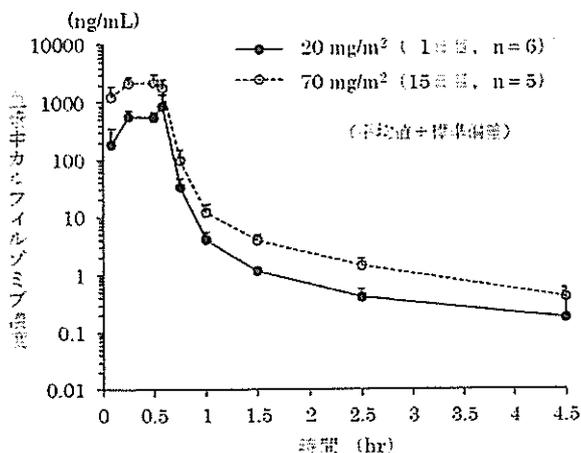
試験日 (日)	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL (L/hr)	V _{ss} (L)
1	20mg/m ² (n=11)	1540 ±391	326 ±73.5	0.580 ±0.260	102 ±27.3	10.9 ±4.39
16	27mg/m ² (n=9)	2030 ±282	444 ±56.0	0.740 ±0.272	98.8 ±16.1	11.7 ±5.40

平均値±標準偏差

16.1.3 デキサメタゾンとの併用投与

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、カルフィルゾミブを 1 日目は 20mg/m²、8 及び 15 日目は 70mg/m² で 1 日 1

回、30分かけて点滴静注し、デキサメタゾン 40mg を 1、8、15、22 日目に経口又は静脈内投与したとき、カルフィルゾミブの 1 日目と 15 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²⁾。



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

平均値±標準偏差

16.3 分布

カルフィルゾミブのヒト血漿中蛋白結合率は 96.9~97.3%、ヒト血液/血漿中濃度比は 0.408~0.621 であった (*in vitro*)。

16.4 代謝

カルフィルゾミブの主な代謝経路はエポキシド及びペプチド結合の加水分解であり、CYP の関与は少ない。

16.5 排泄

固形がん患者 (15 例) にカルフィルゾミブ 27mg/m² を点滴静注したとき、未変化体の尿中への排泄は投与量の 1%未満であった。投与量の約 30%がペプチド結合の開裂した代謝物である M14 及び M15 として尿中に排泄された。未変化体及び代謝物の糞中への排泄は 1%未満であった (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

- 正常腎機能 (C_{cr}: >80mL/分、8 例)、軽度腎機能障害 (C_{cr}: 50~80mL/分、9 例)、中等度腎機能障害 (C_{cr}: 30~<50mL/分、5 例)、重度腎機能障害 (C_{cr}: <30mL/分、5 例)、血液透析が必要な腎機能障害 (8 例) を有する多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブ 15mg/m²^{注1)} を点滴静注したとき、カルフィルゾミブの C_{max} 及び AUC 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 (外国人データ)。
- 正常腎機能 (C_{cr}: ≥75mL/分、13 例)、血液透析が必要な腎機能障害 (10 例) を有する多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブ 20mg/m²、27mg/m² 又は 56mg/m² を 30 分かけて点滴静注したとき、正常腎機能患者と比較して、血液透析が必要な腎機能障害患者における AUC_{last} は約 33~40%高値を示したものの、腎機能障害による AUC_{last} の上昇は概ね変動係数 (24.8~143.9%) の範囲内であった。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 (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

正常肝機能、軽度、中等度、重度肝機能障害^{注)} 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、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 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を以下に示す。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%高値を示したものの、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、重度肝機能障害患者では薬物動態データは得られなかった (外国人データ)。

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

試験日 (日)	投与量	肝機能	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·hr/mL)
(第 1 サイクル) 16	27mg/m ²	正常 (n=10)	1090 ± 796	405 ± 164
		軽度 (n=14)	1424 ± 700	584 ± 227
		中等度 (n=9)	1107 ± 503	500 ± 170
(第 2 サイクル) 1	56mg/m ²	正常 (n=8)	2055 ± 1029	951 ± 546
		軽度 (n=8)	3190 ± 1818	1328 ± 852
		中等度 (n=5)	2308 ± 1102	1003 ± 470

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

カルフィルゾミブは CYP3A を阻害し、K_i 値は 1:7 μmol/L であった。その他の CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6) を阻害せず、CYP1A2 及び 3A を誘導しなかった (*in vitro*)。固形がん患者 (17 例) に CYP3A の基質であるミダゾラム 2mg とカルフィルゾミブ 27mg/m² を併用投与したとき、カルフィルゾミブはミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった (外国人データ)。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、下記の通りである。

〈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。

〈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。

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。

- 注 2) 15、20mg/m² は 1、2、8、9、15、16 日目に 15 又は 20mg/m² を 1 日 1 回、10 分かけて点滴静注した。20/27mg/m² は 1、2 日目は 20mg/m²、8、9、15、16 日目は 27mg/m² を 1 日 1 回、10 分かけて点滴静注した。
- 注 3) 20/45、20/56mg/m² は 1、2 日目は 20mg/m²、8、9、15、16 日目は 45 又は 56mg/m² を 1 日 1 回、30 分かけて点滴静注した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

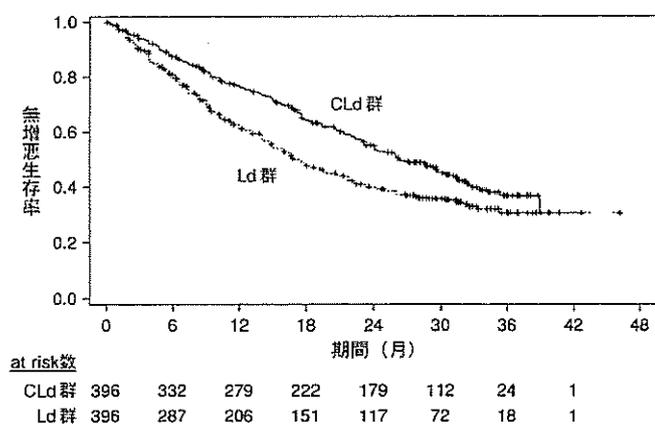
17.1.1 国内第 I 相試験 (ONO-7057-05 試験)

前治療歴が 1 回以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 26 例に、本剤^{注1)}、レナリドミド^{注2)} 及びデキサメタゾン^{注3)} を併用投与した。奏効率は、88.5% [90%信頼区間: 72.8~96.8%] (完全奏効 1 例、最良部分奏効 5 例、部分奏効 17 例 (国際骨髄腫ワーキンググループ基準に基づく治験責任医師判定))

であった。なお、事前に設定した閾値は 66.7%であった。また、安全性評価対象となった 26 例中 26 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた³⁾。主な副作用 (10%以上) は、血小板減少 12 例 (46.2%)、リンパ球減少 11 例 (42.3%)、高血糖 10 例 (38.5%)、ALT 増加 7 例 (26.9%)、発疹 7 例 (26.9%)、便秘 6 例 (23.1%)、筋痙縮 6 例 (23.1%)、低リン酸血症 5 例 (19.2%)、白血球増加 5 例 (19.2%)、AST 増加 4 例 (15.4%)、好中球減少 4 例 (15.4%)、好中球増加 4 例 (15.4%)、発熱 4 例 (15.4%)、末梢性ニューロパチー 4 例 (15.4%)、血中ビリルビン増加 4 例 (15.4%)、白血球減少 4 例 (15.4%)、高カリウム血症 3 例 (11.5%)、低カリウム血症 3 例 (11.5%)、悪心 3 例 (11.5%)、高血圧 3 例 (11.5%)、下痢 3 例 (11.5%)、肺炎 3 例 (11.5%)、上気道の炎症 3 例 (11.5%)、味覚異常 3 例 (11.5%)、紅斑 3 例 (11.5%)、血中コレステロール増加 3 例 (11.5%)、ヘモグロビン減少 3 例 (11.5%) 及び低ナトリウム血症 3 例 (11.5%) であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (PX-171-009 試験)

前治療歴が 1~3 回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{註4)} 792 例 (各群 396 例) に対して、レナリドミド^{註2)} 及びデキサメタゾン^{註3)} の併用 (Ld レジメン) と Ld レジメンに本剤^{註1)} を上乗せした CLd レジメンを比較した。主要評価項目である無増悪生存期間の結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、CLd 群で 26.3 [23.3~30.5] ヵ月、Ld 群で 17.6 [15.0~20.6] ヵ月であり、Ld 群に対して CLd 群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.69 [95%信頼区間: 0.57~0.83], $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 16 日データカットオフ)。



また、副次評価項目である全生存期間の中間解析結果 (中央値) は、CLd 群、Ld 群いずれも未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない (ハザード比 0.787 [95%信頼区間: 0.628~0.985], $p = 0.0182$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 6 月 16 日データカットオフ)。また、安全性評価対象となった 392 例中 332 例 (84.7%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用 (10%以上) は、好中球減少 142 例 (36.2%)、貧血 104 例 (26.5%)、血小板減少 99 例 (25.3%)、疲労 88 例 (22.4%)、下痢 74 例 (18.9%)、筋痙縮 72 例 (18.4%)、不眠症 56 例 (14.3%)、気道感染 50 例 (12.8%)、低カリウム血症 43 例 (11.0%)、高血糖 41 例 (10.5%) 及び無力症 41 例 (10.5%) であった⁴⁾。

1 回、1、8、15、22 日目に経口投与した。デキサメタゾンの投与日が本剤と同日の場合、本剤投与の 4 時間~30 分前に投与した。

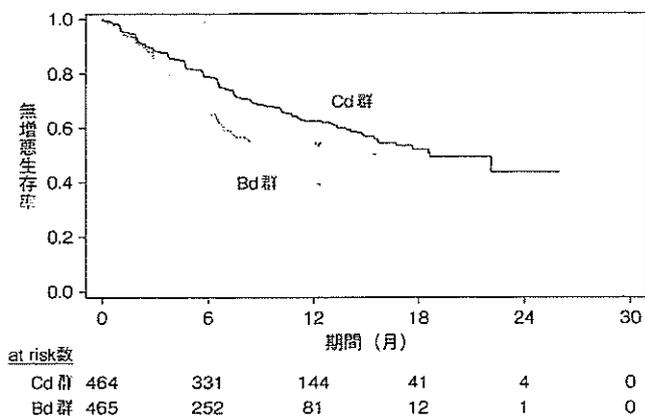
なお、国内第 I 相試験 (ONO-7057-05 試験) では、第 1 サイクルのカルフィルゾミブの投与日のうち、デキサメタゾン 40mg を投与しない投与日については、カルフィルゾミブの投与前にデキサメタゾン 4mg を経口又は静脈内投与した。また、第 1 サイクルにカルフィルゾミブに関連する発熱、悪寒、寒気又は息切れなどが認められた場合は、原則としてデキサメタゾン 4mg の投与を第 2 サイクル以降も継続することとし、第 2 サイクル以降で、デキサメタゾンを使用していない間にこれらの症状が発現した場合は、原則としてデキサメタゾン 4mg の投与を再開することとした。

注 4) ①ボルテゾミブによる治療中に疾患進行が認められた患者、②レナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与による治療開始後 3 ヶ月以内に疾患進行が認められた患者並びに③レナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与による直近の治療中に疾患進行が認められた患者は除外された。

〈デキサメタゾン併用〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (2011-003 試験)

前治療歴が 1~3 回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{註5)} 929 例 (日本人患者 44 例を含む。Cd 群 464 例、Bd 群 465 例) に対して、ボルテゾミブ^{註6)} 及びデキサメタゾン^{註7)} の併用 (Bd レジメン) と本剤^{註5)} 及びデキサメタゾン^{註9)} の併用 (Cd レジメン) を比較した。主要評価項目である無増悪生存期間の結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、Cd 群で 18.7 [15.6~NE^{註10)}] ヵ月、Bd 群で 9.4 [8.4~10.4] ヵ月であり、Bd 群に対して Cd 群で統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.53 [95%信頼区間: 0.437~0.651], $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 11 月 10 日データカットオフ)。



また、副次評価項目である全生存期間の中間解析結果 (中央値) は、Cd 群で未到達、Bd 群で 24.3 [24.34~NE^{註10)}] ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない (ハザード比 0.786 [95%信頼区間: 0.575~1.075], $p = 0.065$ [層別 log-rank 検定]、2014 年 11 月 10 日データカットオフ)。また、安全性評価対象となった 463 例 (日本人 22 例含む) 中 404 例 (87.3%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用 (10%以上) は、血小板減少 126 例 (27.2%)、貧血 107 例 (23.1%)、疲労 97 例 (21.0%)、不眠症 93 例 (20.1%)、呼吸困難 74 例 (16.0%)、下痢 69 例 (14.9%)、高血圧 62 例 (13.4%)、悪心 57 例 (12.3%)、無力症 55 例 (11.9%)、末梢性ニューロパチー 49 例 (10.6%)、リンパ球減少 48 例 (10.4%)、発熱 48 例 (10.4%) 及び高血糖 47 例 (10.2%) であった⁵⁾。

注 1) 本剤の用法及び用量: 28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回、1、2、8、9、15、16 日目に点滴静注した。投与量は、1 サイクル目の 1、2 日目のみ 20mg/m² (体表面積)、それ以降は 27mg/m² (体表面積) で点滴静注し 12 サイクルまで繰り返した。13 サイクル目以降は、27mg/m² を 1 日 1 回、1、2、15、16 日目に点滴静注した。なお、18 サイクルを超える投与は許容されなかった。

注 2) レナリドミドの用法及び用量: 28 日間を 1 サイクルとし、25mg を 1 日 1 回、21 日間経口投与した。

注 3) デキサメタゾンの用法及び用量: 28 日間を 1 サイクルとし、40mg を 1 日

注 5) ①ボルテゾミブによる治療中に奏効が認められなかった患者、②ボルテゾミブによる治療に不耐容であった患者並びに③ボルテゾミブの最終投与から治験薬の初回投与までの期間が 6 ヶ月未満の患者は除外された。

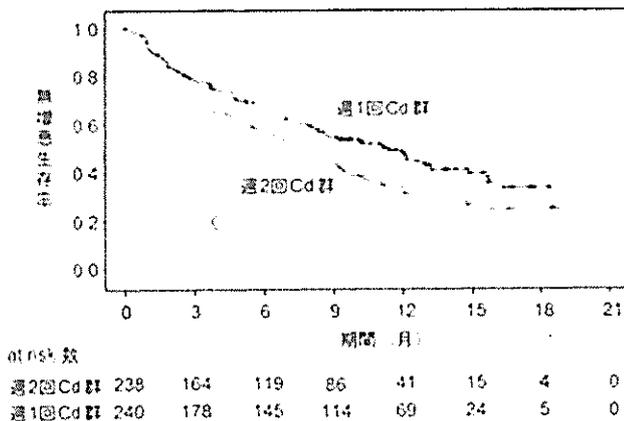
注 6) ボルテゾミブの用法及び用量: 21 日間を 1 サイクルとし、1.3mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回、1、4、8、11 日目に静脈内又は皮下投与した。

注 7) デキサメタゾンの用法及び用量: 21 日間を 1 サイクルとし、20mg を 1 日 1 回、1、2、4、5、8、9、11、12 日目に経口投与した。デキサメタゾンの投与日がボルテゾミブと同日の場合、ボルテゾミブ投与の 4 時間~30 分前に投与した。

- 注8) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は56mg/m² (体表面積) で点滴静注した。
- 注9) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1日1回、1、2、8、9、15、16、22、23日目に経口投与した。デキサメタゾンの投与日が本剤と同日の場合、本剤投与の4時間～30分前に投与した。
- 注10) NEは推定不能

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (20140355 試験)

前治療歴が2～3回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者478例(日本人患者40例を含む)。週1回投与群240例、週2回投与群238例に対して、本剤及びデキサメタゾン^{注11)}の併用(Cdレジメン)における週1回投与^{注12)}と週2回投与^{注13,14)}を比較した。主要評価項目である無増悪生存期間の結果(中央値[95%信頼区間])は、週1回投与群で11.2[8.6～13.0]ヵ月、週2回投与群で7.6[5.8～9.2]ヵ月であり、週2回投与群に対して週1回投与群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.693[95%信頼区間:0.544～0.883]、p=0.0014[層別log-rank検定]、2017年6月15日データカットオフ)。



また、副次評価項目である全生存期間の結果(中央値)は、週1回投与群、週2回投与群いずれも未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない(ハザード比0.800[95%信頼区間:0.563～1.138]、p=0.1070[層別log-rank検定]、2017年6月15日データカットオフ)。また、安全性評価対象となった238例(日本人26例含む)中173例(72.7%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用(10%以上)は、血小板減少37例(15.5%)、高血圧35例(14.7%)、不眠症29例(12.2%)、好中球減少26例(10.9%)、貧血25例(10.5%)、疲労25例(10.5%)及び悪心24例(10.1%)であった⁶⁾。

- 注11) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1日1回、1、8、15、22日目に経口又は静脈内投与し、9サイクルまで繰り返した。10サイクル目以降は40mgを1日1回、1、8、15日目に経口又は静脈内投与した。デキサメタゾンの投与日が本剤と同日の場合、本剤投与の4時間～30分前に投与した。
- 注12) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、8、15日目に点滴静注した。投与量は、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) で点滴静注した。
- 注13) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m² (体表面積)、それ以降は27mg/m² (体表面積) で点滴静注した。
- 注14) デキサメタゾン併用時における本剤の承認された用法及び用量とは異なる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制する¹²⁾。

18.2 抗腫瘍効果

- 18.2.1 カルフィルゾミブは、*in vitro* 試験において、ヒト多発性骨髄腫由来MM.1S及びRPMI-8226細胞株の増殖を抑制した。また、デキサメタゾンに耐性となったMM.1S及びメルファランに耐性となったRPMI-8226細胞株の増殖を抑制した¹²⁾。
- 18.2.2 カルフィルゾミブは、MM.1S細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：カルフィルゾミブ (Carfilzomib)

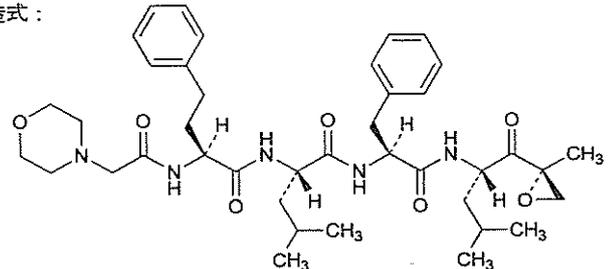
化学名：N-((2S)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl)-L-leucyl-L-phenylalanin-N'-((2S)-4-methyl-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl)amide

分子式：C₄₀H₅₇N₃O₇

分子量：719.91

性状：本品は白色～灰白色の固体であり、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリル又は2-プロパノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

22. 包装

〈カイクロリス点滴静注用10mg〉

1バイアル

〈カイクロリス点滴静注用40mg〉

1バイアル

23. 主要文献

- 1) Watanabe T. et al. : Br. J. Haematol. 2016 ; 172 : 745-756 (ONO-7057-01 試験)
- 2) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相 (ONO-7057-02) 試験成績 (社内資料)
- 3) Suzuki K. et al. : Cancer Sci. 2017 ; 108 : 461-468 (ONO-7057-05 試験)
- 4) 小野薬品工業：海外第Ⅲ相 (PX-171-009, ASPIRE 試験) 試験成績 (社内資料；2016年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 5) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (2011-003, ENDEAVOR 試験) 試験成績 (社内資料)

- 6) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（20140355、A. R. R. O. W. 試験）試験成績（社内資料）
- 7) Demo S. D. et al. : Cancer Res. 2007 ; 67 : 6383-6391
- 8) Kuhn D. J. et al. : Blood. 2007 ; 110 : 3281-3290
- 9) Parlati F. et al. : Blood. 2009 ; 114 : 3439-3447
- 10) 小野薬品工業：カルフィルゾミブの抗腫瘍効果（社内資料；2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26.2 提携

AMGEN

®：登録商標