

適正使用ガイド

再発又は難治性の多発性骨髄腫

抗悪性腫瘍剤/プロテアソーム阻害剤

薬価基準収載

カイプロリス[®] 点滴静注用
10mg, 40mg

カルフィルゾミブ製剤

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

Kyprolis
(carfilzomib)

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]

カイプロリスの適正使用情報は、下記ホームページでもご確認いただけます。

<https://www.ono-oncology.jp/medical/products/kyprolis/>

製造販売



小野薬品工業株式会社

適正使用のお願い

カイプロリス[®]点滴静注用(一般名:カルフィルゾミブ、以下、本剤)は、プロテアソーム阻害剤です。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することで抗腫瘍効果を示します。

本剤は、国内及び海外における臨床試験の結果並びに海外における市販後の使用経験より、心障害、間質性肺疾患、肺高血圧症、肝不全・肝機能障害、急性腎障害、腫瘍崩壊症候群、血液毒性、Infusion reaction、血栓性微小血管症、可逆性後白質脳症症候群、高血圧・高血圧クリーゼ、静脈血栓塞栓症、出血、感染症等の重大な副作用が報告されており、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本適正使用ガイドでは、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療において、本剤による治療を適正に実施していただくために、投与患者の適格性、投与方法、治療中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の製品電子添文、本適正使用ガイドを熟読いただきますようお願い致します。また、他剤との併用に際しては他剤の電子添文等を熟読いただきますようお願い致します。

目次

1. 効能又は効果	3
2. 用法及び用量	5
2.1 投与スケジュール	7
2.2 休薬、減量及び中止基準	8
2.3 主な臨床試験におけるレナリドミド及びデキサメタゾンの用量調節基準と ダラツムマブの投与延期及び投与再開の基準	9
3. 特に注意を要する副作用とその対策	12
3.1 心障害	12
3.2 間質性肺疾患	17
3.3 肺高血圧症	20
3.4 肝不全・肝機能障害	22
3.5 急性腎障害	26
3.6 腫瘍崩壊症候群	28
3.7 血液毒性	30
3.8 Infusion reaction	34
3.9 血栓性微小血管症	37
3.10 可逆性後白質脳症症候群	39
3.11 高血圧・高血圧クリーゼ	40
3.12 静脈血栓塞栓症	43
3.13 出血	46
3.14 感染症	49
4. Q&A	53

1. 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。

参考

海外第Ⅲ相試験(PX-171-009: ASPIRE)、国際共同第Ⅲ相試験(2011-003: ENDEAVOR及び20160275試験: CANDOR)は前治療歴が1~3回、国際共同第Ⅲ相試験(20140355: A.R.R.O.W.)は前治療歴が2~3回ある多発性骨髄腫患者を対象に実施しました。表1にPX-171-009試験、表2に2011-003試験、表3に20140355試験、表4に20160275試験、それぞれにおける前治療に関する選択基準及び除外基準を、表5にPX-171-009試験、2011-003試験、20140355試験及び20160275試験に組み入れられた患者の前治療歴及び前治療に抵抗性を示した患者の割合を示します。

表1: PX-171-009試験の前治療に関する選択基準及び除外基準

KRd

選択基準	除外基準 ^{*2}
<ul style="list-style-type: none"> 前治療歴が1~3回 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(直近の治療に対して難治性であった患者は適格とする^{*1}) 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蛋白又は総蛋白の25%以上の減少) 	<ul style="list-style-type: none"> ボルテゾミブによる前治療歴(単独又は併用)がある場合、治療中に病勢進行がみられた患者 過去にRd^{*3}療法による前治療歴がある場合 <ul style="list-style-type: none"> - 治療開始後3カ月以内に病勢進行がみられた患者 - 直近の前治療がRd療法であった場合、治療中に病勢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除外不要)

※1: ボルテゾミブ、レナリドミド又はデキサメタゾンに対して難治性であった場合を除いています。

※2: 除外基準に該当する例(ボルテゾミブ難治例等)に対して、有用性を評価した試験成績はありません。

※3: Rd; レナリドミド+デキサメタゾン

表2: 2011-003試験の前治療に関する選択基準及び除外基準

Kd 56mg/m²

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none"> 前治療歴が1~3回 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(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回の前治療でPR以上が認められている患者。PRの記録は治験担当医師の評価に基づくものでよい。 ボルテゾミブ又はカルフィルゾミブによる前治療歴がある場合 <ul style="list-style-type: none"> - 治療中に奏効が認められた患者 - 毒性により中止とならなかった患者 - ボルテゾミブ又は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の期間が6カ月以上ある患者 	<ul style="list-style-type: none"> 無作為化前14日以内にグルココルチコイド療法(30mg/日を超えるプレドニゾン又は同等薬)を受けた患者 無作為化前21日以内に既承認又は治験中の抗悪性腫瘍薬を用いた化学療法を受けた患者 無作為化前21日以内に免疫療法を受けた患者

表3：20140355試験の前治療に関する選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none"> 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"> 直近の治療が無効(治療中のSD又はPD) 直近の治療中止後60日以内にPD 前治療が2～3回 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PR以上が認められている患者 	<ul style="list-style-type: none"> 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日以内に累積投与量がデキサメタゾン160mg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"> 無作為化前7日以内の局所放射線療法 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

表4：20160275試験の前治療に関する選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも1回の前治療でPR以上が認められている患者 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 前治療が1～3回 カルフィルゾミブ前治療歴がある患者：直近のカルフィルゾミブ治療にPR以上、毒性による中止なし、カルフィルゾミブ投与終了後60日以内に再発なし、最終投与から初回試験薬投与までに6ヵ月以上のカルフィルゾミブ無治療期間(プロテアソーム阻害剤及びCD38抗体以外による維持療法は可)を有する CD38抗体前治療歴がある患者：直近のCD38抗体による治療にPR以上、毒性による中止なし、CD38抗体の集中治療(隔週投与以上)終了後60日以内に再発なし、最終投与から初回試験薬投与までに6ヵ月以上のCD38抗体無治療期間を有する 	<ul style="list-style-type: none"> 無作為化前21日以内に抗骨髄腫作用を有する免疫療法を受けた患者 無作為化前21日以内に既承認又は試験中の抗悪性腫瘍薬による化学療法を受けた患者 無作為化前14日以内に累積投与量がデキサメタゾン160mg(又は他のコルチコステロイドの場合は等価量)を超えるグルココルチコイド療法を受けた患者 無作為化前7日以内に局所放射線療法を受けた患者。無作為化前21日以内に大量の骨髄を含む広範囲の放射線療法を受けた患者(照射野が骨髄の30%未満であること)

表5：PX-171-009試験、2011-003試験、20140355試験及び20160275試験に組み入れられた患者の前治療歴及び前治療に抵抗性^{*4}を示した患者の割合

前治療の内容	PX-171-009試験		2011-003試験		20140355試験		20160275試験	
	KRd群 (N=392) n(%)	Rd群 (N=389) n(%)	Kd群 (N=464) n(%)	Vd群 (N=465) n(%)	週1回投与群 (N=240) n(%)	週2回投与群 (N=238) n(%)	DKd群 (N=312) n(%)	Kd群 (N=154) n(%)
ボルテゾミブの前治療歴を有する患者	261(65.9)	260(65.7)	250(53.9)	252(54.2)	236(98.3)	237(99.6)	287(92.0)	134(87.0)
ボルテゾミブの前治療に抵抗性を示した患者	60(15.2)	58(14.6)	15(3.2)	19(4.1)	111(46.3)	90(37.8)	88(28.2)	47(30.5)
レナリドミドの前治療歴を有する患者	79(19.9)	78(19.7)	177(38.1)	177(38.1)	207(86.3)	194(81.5)	123(39.4)	74(48.1)
レナリドミドの前治療に抵抗性を示した患者	29(7.3)	28(7.1)	—	—	186(77.5)	170(71.4)	99(31.7)	55(35.7)
サリドマイドの前治療歴を有する患者	176(44.4)	171(43.2)	211(45.5)	247(53.1)	119(49.6)	119(50.0)	—	—
サリドマイドの前治療に抵抗性を示した患者	61(15.4)	65(16.4)	—	—	39(16.3)	49(20.6)	—	—

※4：治療期間中の病勢進行、治療中止後60日以内の病勢進行又は治療時の効果が最小奏効(MR)未滿と定義しており、除外基準とは異なります。
 KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン Rd：レナリドミド+デキサメタゾン Kd：本剤+デキサメタゾン Vd：ボルテゾミブ+デキサメタゾン
 週1回投与群：本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン(1サイクル目の1日目のみ20mg/m²、それ以降は70mg/m²)
 週2回投与群：本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン(1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m²、それ以降は27mg/m²)
 DKd：グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

2. 用法及び用量

<電子添文>

<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。

参考：投与量・投与方法についての注意

本剤は併用薬剤により投与量・投与方法が異なります。本剤投与に際しては電子添文をご確認の上、十分ご注意ください。ワンショットによる急速静注や、各規定投与時間未満の静脈内投与は避けていただくようお願いします。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用

KRd

本剤の投与量		本剤の投与方法
1サイクル目 Day 1, 2: 20mg/m ² Day 8, 9, 15, 16: 27mg/m ²	2~12サイクル目 Day 1, 2, 8, 9, 15, 16: 27mg/m ² 13サイクル目以降 Day 1, 2, 15, 16: 27mg/m ²	10分かけて点滴静注

デキサメタゾン併用(週2回投与の場合)

Kd 56mg/m²

DKd

本剤の投与量		本剤の投与方法
1サイクル目 Day 1, 2: 20mg/m ² Day 8, 9, 15, 16: 56mg/m ²	2サイクル目以降 Day 1, 2, 8, 9, 15, 16: 56mg/m ²	30分かけて点滴静注

デキサメタゾン併用(週1回投与の場合)

wKd 70mg/m²

本剤の投与量		本剤の投与方法
1サイクル目 Day 1: 20mg/m ² Day 8, 15: 70mg/m ²	2サイクル目以降 Day 1, 8, 15: 70mg/m ²	30分かけて点滴静注

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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 2.2m^2 を超える患者では、体表面積 2.2m^2 として投与量を算出すること。
- 7.4 クレアチニンクリアランス(Ccr)が $15\text{mL}/\text{分}$ 未満となった場合には、本剤を休薬すること。Ccrが $15\text{mL}/\text{分}$ 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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 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(Grade 4^{注)}の血小板減少、リンパ球減少、貧血又はGrade 3^{注)}以上の好中球減少)又はGrade 3^{注)}以上の非血液毒性(脱毛症又はGrade 3^{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。(詳細についてはP.8をご参照ください)

注)NCI-CTCAE v4.0

レナリドミド及びデキサメタゾン併用

KRd

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
$27\text{mg}/\text{m}^2$	$20\text{mg}/\text{m}^2$
$20\text{mg}/\text{m}^2$	$15\text{mg}/\text{m}^2$
$15\text{mg}/\text{m}^2$	投与中止

デキサメタゾン併用(週2回投与の場合)

Kd $56\text{mg}/\text{m}^2$

DKd

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

デキサメタゾン併用(週1回投与の場合)

wKd $70\text{mg}/\text{m}^2$

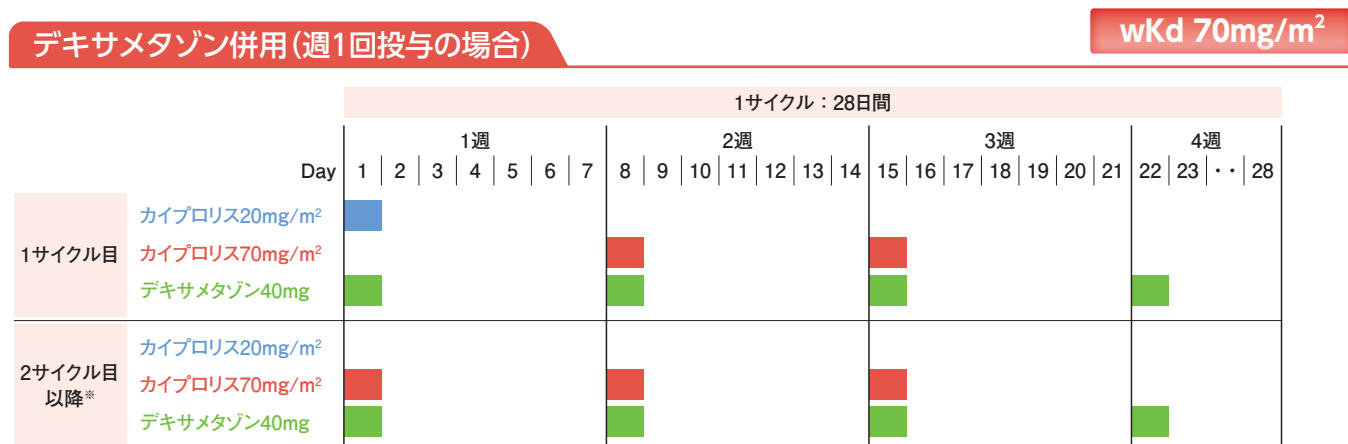
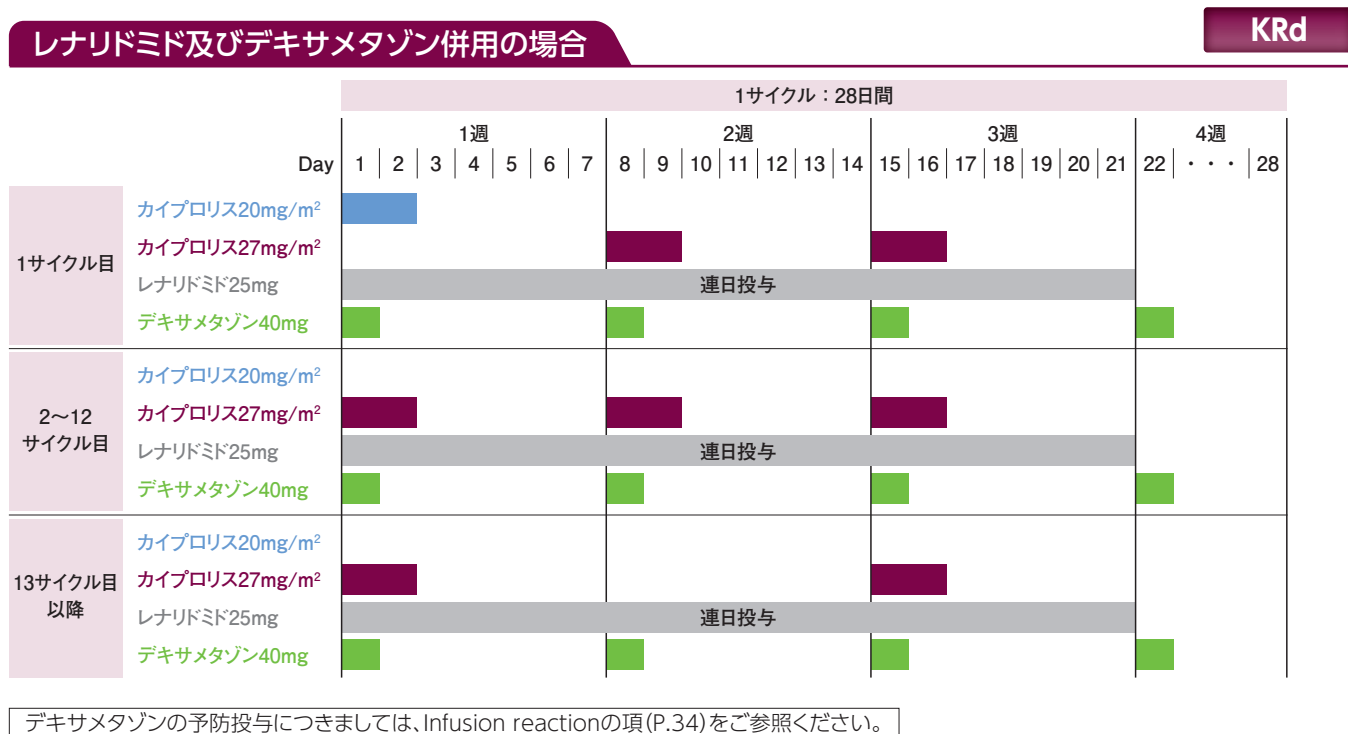
副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
$70\text{mg}/\text{m}^2$	$56\text{mg}/\text{m}^2$
$56\text{mg}/\text{m}^2$	$45\text{mg}/\text{m}^2$
$45\text{mg}/\text{m}^2$	$36\text{mg}/\text{m}^2$
$36\text{mg}/\text{m}^2$	投与中止

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

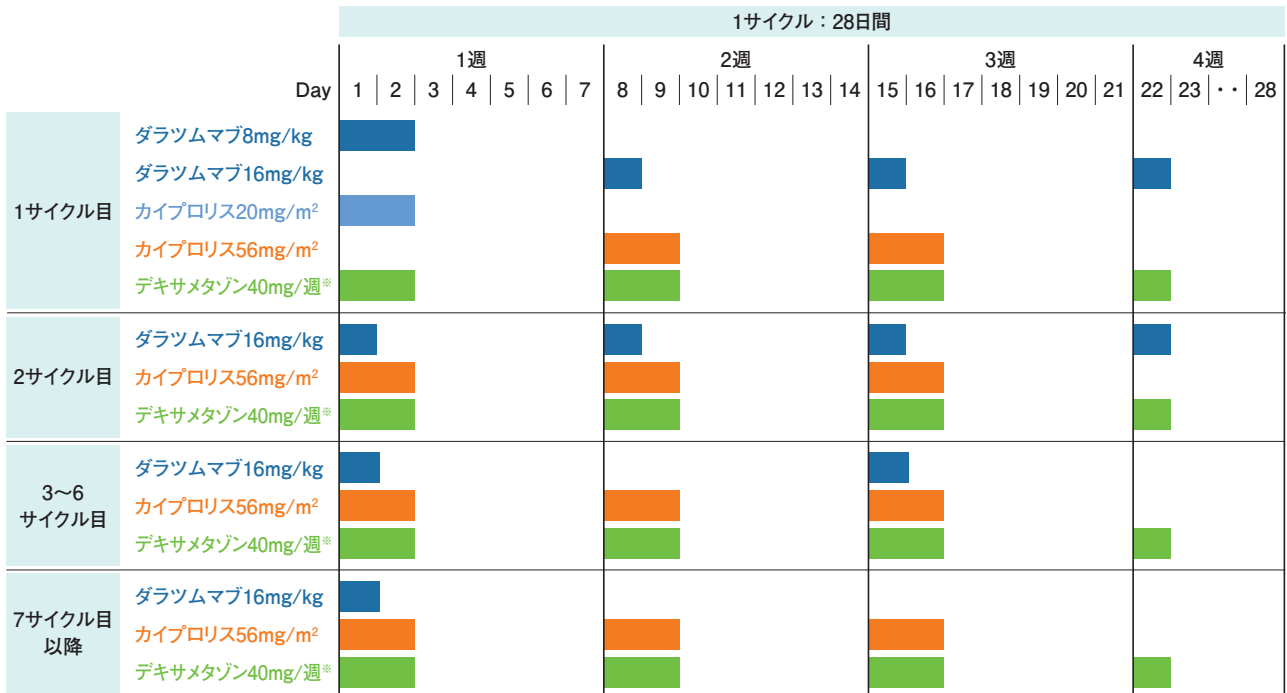
- 7.6 本剤を18サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

2.1 投与スケジュール

本剤の投与スケジュールは以下の通りとなります。



※：20140355試験では、デキサメタゾン40mgは10サイクル以降 1、8、15日目に投与。



※：20160275試験では、4週目はデキサメタゾン40mgを22日目に投与。また、76歳以上の場合、1サイクル目の1、2、8、15、22日目に20mg、9、16日目に8mgを、2サイクル目の1、8、15、22日目に20mgを、3~6サイクル目の1、15、22日目に20mg、8日目に12mg、9日目に8mgを、7サイクル目以降は1、22日目に20mg、8、15日目に12mg、9、16日目に8mgを投与。

2.2 休薬、減量及び中止基準

副作用が認められた場合は、副作用の症状、程度に応じて以下の基準を参考に本剤の休薬や減量、中止を検討してください。

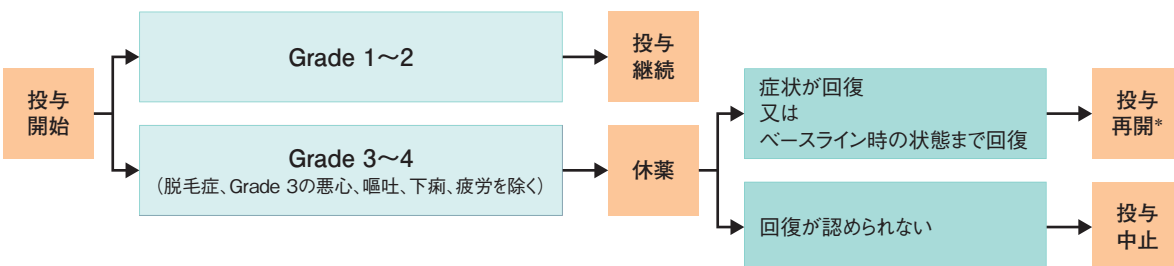
腎機能障害

→「急性腎障害(P.26)」参照

貧血、血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少

→「血液毒性(P.30)」参照

その他の副作用(非血液毒性)



*医師の判断で適宜減量して投与を再開する。減量後の投与量は、用法及び用量に関する注意7.5を参照(P.6)

レナリドミド及びデキサメタゾンの用量調節基準についてはP.9~10をご確認ください。

2.3 主な臨床試験におけるレナリドミド及びデキサメタゾンの用量調節基準とドラツムマブの投与延期及び投与再開の基準

参考：各併用療法で実施した臨床試験

KRd PX-171-009試験、ONO-7057-05試験 **Kd** 2011-003試験 **wKd** 20140355試験 **DKd** 20160275試験
 海外第Ⅲ相試験(PX-171-009：ASPIRE)及び国内第Ⅰ相試験(ONO-7057-05)におけるレナリドミドの用量調節基準と、その2試験及び国際共同第Ⅲ相試験(2011-003：ENDEAVOR、20140355：A.R.R.O.W.及び20160275：CANDOR)におけるデキサメタゾンの用量調節基準を以下に示します。なお、いずれの試験においてもレナリドミド及びデキサメタゾンの1日の投与回数についての規定はしておりません。

<PX-171-009試験及びONO-7057-05試験におけるレナリドミドの用量調節基準>

レナリドミド

KRd

用量調節基準

用量調節基準に従い、レナリドミドを減量したときの用量を表5-1に示す。

表5-1 レナリドミドの減量

用量	1段階	2段階	3段階
25mg	15mg	10mg	5mg

血液毒性による用量調節

血小板減少症及び好中球減少症に対するレナリドミドの用量調節基準をそれぞれ表5-2及び表5-3に示す。

表5-2 血小板減少症に対する用量調節基準(レナリドミド)

血小板数	レナリドミド
30,000/mm ³ 未満*	投与を中断し、全血球血算を確認する。 抗血栓薬の予防的投与を中断する。 30,000/mm ³ 以上に回復後、1段階下の用量で再開する。
30,000/mm ³ 未満*(2回目以降の発現時)	投与を中断し、全血球血算を確認する。 抗血栓薬の予防的投与を中断する。 30,000/mm ³ 以上に回復後、2段階下の用量で再開する。

* スクリーニング時の骨髓における骨髓腫細胞の浸潤が50%を超える患者の場合、レナリドミド減量の基準値を20,000/mm³未満としてもよい。

表5-3 好中球減少症に対する用量調節基準(レナリドミド)

好中球数	レナリドミド
750/mm ³ 未満	投与を中断し、G-CSF製剤又はGM-CSF製剤を投与する。全血球血算を確認する。 750/mm ³ 以上に回復後、中断前の用量で再開する。
750/mm ³ 未満(2回目以降の発現時)	投与を中断し、G-CSF製剤又はGM-CSF製剤を投与する。全血球血算を確認する。 750/mm ³ 以上に回復後、1段階下の用量で再開する。

非血液毒性による用量調節

非血液毒性に対する用量調節基準を表5-4に示す。因果関係が否定できない非血液毒性が発現した場合、治験責任医師又は治験分担医師は本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの因果関係を可能な限り判定する。レナリドミドに起因する可能性が高いと判断された場合、表5-4に示す推奨される処置を行う。

表5-4 非血液毒性に対する用量調節基準(レナリドミド)

	レナリドミド
Ccrが30mL/分以上かつ50mL/分未満	10mg(1日1回投与)まで減量
Ccrが15mL/分以上かつ30mL/分未満	投与を中断する。 Ccrが投与前値まで回復した場合、1段階下の用量で再開する。投与再開後、顕著なCcr減少が再発した場合、15mg/48時間まで減量する。患者の状態に応じて、更なる用量調節を実施してもよい。
Ccrが15mL/分未満	投与を中断する。 Ccrが投与前値まで回復した場合、1段階下の用量で再開する。 投与再開後、顕著なCcr減少が再発した場合、15mg/48時間まで減量する。透析を要する場合、5mg(1日1回投与、透析当日は透析後に投与)まで減量する。 患者の状態に応じて、更なる用量調節を実施してもよい。
因果関係が否定できないGrade 3以上のその他の非血液毒性	レナリドミドに起因する場合は投与を中断する。 有害事象がGrade 2以下又は投与前のGradeまで回復した場合、1段階下の用量で再開する。

<PX-171-009試験、ONO-7057-05試験、2011-003試験、20140355試験及び20160275試験におけるデキサメタゾンの用量調節基準>

デキサメタゾン

KRd

Kd

wKd

DKd

用量調節基準

デキサメタゾンの減量基準を表5-5に示す。

表5-5 デキサメタゾンの減量

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合、
デキサメタゾン併用(週1回投与の場合)

用量	1段階目	2段階目	3段階目
40mg	20mg	12mg	中止

デキサメタゾン併用(週2回投与の場合)

用量	1段階目	2段階目	3段階目
20mg	12mg	8mg	中止

グラツムマブ及びデキサメタゾン併用(週2回投与)の場合

年齢	用量	1段階目	2段階目	3段階目
75歳以下	40mg	20mg	12mg ^{*1}	8mg ^{*2}
76歳以上	20mg	12mg ^{*1}	8mg	中止

※1：2日に分けて投与する場合は、1日目に8mg、2日目に4mgを投与する。

※2：3回目の減量は、ステロイド不耐の75歳以下の患者が対象である。

デキサメタゾンに起因する可能性が高い毒性については、デキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象に対する用量調節基準(表5-6)を参照とする。

表5-6 デキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象に対する用量調節基準^{*3}

器官系	症状	推奨される処置
消化器系	<ul style="list-style-type: none"> 消化不良、胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は胃炎、Grade 1～2の消化器毒性^{*4※5※7} Grade 1～2の消化不良、胃炎、胃若しくは十二指腸潰瘍^{*6} 	<ul style="list-style-type: none"> H₂受容体拮抗薬、スクラルファート又はプロトンポンプ阻害薬を投与する。これらの処置にもかかわらず症状が持続する場合、デキサメタゾンを1段階減量する。^{*4※5※7} 医学的管理を実施して投与を継続し、症状が持続する場合には、1段階減量する。^{*6}
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上の消化器毒性^{*4※5} Grade 3以上の消化不良、胃炎、胃若しくは十二指腸潰瘍^{*6※7} 	<ul style="list-style-type: none"> 症状が十分コントロールされるまでデキサメタゾンを中断する。1段階下の用量で再開し、H₂受容体拮抗薬、スクラルファート又はプロトンポンプ阻害薬を投与する。これらの処置にもかかわらず症状が持続する場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4※5} 投与を中断し、症状がベースラインの状態に回復したとき、1段階減量して再開する。適切な医学的管理を実施しても症状が再発する場合には、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*6}
	急性膵炎	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾンを永続的に中止する。
心血管系 ^{*4※7}	Grade 3以上の浮腫	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて利尿薬を投与し、デキサメタゾンを1段階減量する。これらの処置にもかかわらず浮腫が持続する場合、用量を更に1段階減量する。2回目の全身障害の減量後も症状が持続する場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4※5※7} 投薬を中断して必要に応じて利尿薬を投与し、Grade 1以下又はベースラインまで回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}
全身障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上の浮腫[四肢の体積の差が30%を超え、解剖学的な輪郭の異常が著明である。身の回りの日常生活動作(ADL)の制限]^{*5※7} Grade 3以上の四肢、体幹の浮腫^{*6} 	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて利尿薬を投与し、デキサメタゾンを1段階減量する。これらの処置にもかかわらず浮腫が持続する場合、用量を更に1段階減量する。それでも症状が持続する場合、デキサメタゾン投与を永続的に中止する。
神経系	Grade 2以上の錯乱又は気分変化	<ul style="list-style-type: none"> 症状が消失するまで、デキサメタゾンを中断する。1段階下の用量で再開する。これらの処置にもかかわらず症状が持続する場合、デキサメタゾンを更に1段階減量する。^{*4※5※7} 投与を中断し、症状がベースラインの状態に回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}
筋骨格系 ^{*8}	Grade 2以上の筋力低下	<ul style="list-style-type: none"> 1段階減量する。筋力低下が持続する場合、用量を更に1段階減量する。それでも症状が持続する場合、デキサメタゾン投与を永続的に中止する。
代謝系 ^{*8}	Grade 3以上の高血糖	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じてインスリン又は経口の血糖降下薬を投与する。これらの処置にもかかわらずコントロールできない場合、十分な血糖コントロールが得られるまでデキサメタゾンを1段階減量する。^{*4} 血糖がGrade 2以下(250mg/dL未満)になるまでデキサメタゾンを中断し、必要に応じてインスリン又はその他の血糖降下薬により治療する。上記の方法を用いても管理できない場合には、Grade 2以下(250mg/dL未満)になるまで1段階ずつ減量する。^{*5※7}
その他	デキサメタゾンとの因果関係が否定できないGrade 3以上のその他の非血液毒性	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン投与を中断する。有害事象がGrade 2以下又は投与前値まで回復した場合、1段階下の用量で再開する。有害事象が再発した場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4※5※7} 投与を中断し、毒性がGrade 2以下に回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}

※3：ONO-7057-05試験においては、デキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象が発現した場合、治験担当医師の判断で実施医療機関の治療方針に従ってデキサメタゾンを漸減してもよい。2回の減量後にデキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象が更に発現した場合、デキサメタゾン投与を永続的に中止する。

※4：本項目はPX-171-009試験及びONO-7057-05試験における基準。

※5：本項目は2011-003試験における基準。

※6：本項目は20140355試験における基準。

※7：本項目は20160275試験における基準。

※8：20140355試験では、本項目に用量調節基準は規定されていない。

ダラツムマブの投与延期及び投与再開の基準を以下に示す。

有害事象によるダラツムマブの投与延期

以下の有害事象が発現した場合、回復するまで投与を中断する。

- ・ Grade 4の血液毒性(リンパ球減少症を除く)
- ・ Grade 3の出血を伴う血小板減少症
- ・ 全Gradeの発熱性好中球減少症
- ・ 感染症を伴う全Gradeの好中球減少症
- ・ 以下の場合を除く、Grade 3以上の非血液毒性
 - －制吐治療に対し7日以内に反応したGrade 3の悪心又は嘔吐
 - －止瀉治療に対し7日以内に反応したGrade 3の下痢
 - －ベースライン時に存在していたGrade 3の疲労又は無力症
 - －ダラツムマブ最終投与から症状継続が6日以下であるGrade 3の疲労又は無力症

Grade 2以下又はベースライン時の値に回復した場合、投与を再開できる。Grade 2の喉頭浮腫及び気管支痙攣は完全に回復するまで投与を中断する。

投与再開の基準

ダラツムマブの投与再開の基準とスケジュールを表5-7に示す。

表5-7 ダラツムマブの投与再開の基準とスケジュール

サイクル	投与頻度	投与中止日数	投与再開
1, 2	週1回	4日以上	次の投与予定日
3~6	2週に1回	8日以上	次の投与予定日
7以上	4週に1回	15日以上	次の投与予定日

Infusion reactionの管理

Infusion reactionが発現した場合、ダラツムマブの投与を中断し、適切な処置を行う。生命にかかわるInfusion reaction(肺又は心イベントを含む)又はアナフィラキシーが発現した場合、ダラツムマブの投与を中止する。

- ・ Grade 1~2のInfusion reaction
ダラツムマブの投与を中断し、状態をみながら投与再開を判断する。
全身療法に反応せず、発現から6時間以内に消失しないGrade 2以上の喉頭浮腫又はGrade 2以上の気管支痙攣が発現した場合は、ダラツムマブの投与を中止する。
- ・ Grade 3以上のInfusion reaction
Grade 3のInfusion reactionに関連する有害事象(喉頭浮腫及び気管支痙攣を除く)が発現した場合、投与を中断し、有害事象の消失又はGrade 1になった場合、状態をみながら投与再開を判断する。ダラツムマブ再開後に再度Grade 3まで悪化した場合、ダラツムマブの投与を中止する。Grade 4のInfusion reactionに関連する有害事象が発現した場合、ダラツムマブの投与を中止する。
- ・ Infusion reactionの再発
再開後に、ダラツムマブ投与中又はダラツムマブ投与後24時間以内にGrade 3のInfusion reaction(又はGrade 2以上の喉頭浮腫若しくは気管支痙攣)が再発した場合はダラツムマブの投与を中止する。

3. 特に注意を要する副作用とその対策

3.1 心障害

- ・心不全、心筋梗塞、QT間隔延長、心膜炎、心嚢液貯留等の心障害があらわれることがあります。
- ・心障害を合併している患者又はその既往歴がある患者は、症状が悪化又は再発するおそれがあるので、慎重に投与してください。

<治療中の注意事項>

- ・本剤の投与開始前及び治療中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- ・必要に応じて、電解質(カリウム、マグネシウム、リン等)を補正するとともに、QT間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- ・KRd療法と比較して、Kd療法では発現頻度が高くなる傾向が示唆されております。

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)心障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。心筋梗塞、心膜炎及び心嚢液貯留は認められませんでした。

	PX-171-009試験(ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心障害	15(3.8)	8(2.0)	16(4.1)	9(2.3)	1(3.8)	0
うっ血性心不全	3(0.8)	2(0.5)	3(0.8)	0	1(3.8)	0
心不全	0	0	1(0.3)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心電図QT延長	1(0.3)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1(0.3)	0	0	0

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd：レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

心障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。QT間隔延長及び心膜炎は認められませんでした。

	2011-003試験(ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)		全体集団(N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心障害	33(7.1)	23(5.0)	3(13.6)	2(9.1)	19(4.2)	11(2.4)
うっ血性心不全	2(0.4)	0	0	0	0	0
急性心不全	2(0.4)	2(0.4)	1(4.5)	1(4.5)	0	0
慢性心不全	1(0.2)	1(0.2)	1(4.5)	1(4.5)	0	0
右室不全	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
心肺不全	1(0.2)	0	0	0	0	0
肝頸静脈逆流	1(0.2)	0	0	0	0	0
心不全	10(2.2)	7(1.5)	2(9.1)	0	1(0.2)	1(0.2)
心筋梗塞	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
心嚢液貯留	1(0.2)	0	0	0	0	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン

Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

心障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。心膜炎、心嚢液貯留は認められませんでした。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心障害	10(4.2)	7(2.9)	5(19.2)	4(15.4)	11(4.7)	10(4.3)	2(14.3)	1(7.1)
急性心筋梗塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
心不全	2(0.8)	2(0.8)	1(3.8)	1(3.8)	4(1.7)	3(1.3)	2(14.3)	1(7.1)
急性心不全	3(1.3)	2(0.8)	2(7.7)	2(7.7)	2(0.9)	2(0.9)	0	0
慢性心不全	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
うっ血性心不全	1(0.4)	1(0.4)	1(3.8)	1(3.8)	3(1.3)	3(1.3)	0	0
心室性不整脈	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
駆出率減少	2(0.8)	1(0.4)	1(3.8)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
肺水腫	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0

週1回投与群: 本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群: 本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)
心障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。心膜炎及び心嚢液貯留は認められませんでした。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心障害	32(10.4)	16(5.2)	19(12.4)	15(9.8)
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)
冠動脈攣縮	1(0.3)	1(0.3)	0	0
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
心電図QT延長	1(0.3)	0	0	0
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)
肺水腫	4(1.3)	3(1.0)	3(2.0)	2(1.3)
心室性不整脈	1(0.3)	0	0	0
心室性頻脈	1(0.3)	0	0	0
駆出率減少	1(0.3)	0	2(1.3)	1(0.7)
急性冠動脈症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン
Kd: 本剤+デキサメタゾン

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における発現状況(2015年5月26日データカットオフ)

①心膜炎

心膜炎が4名に認められました。全例が重篤な事象であり、うち2名では、本剤との因果関係は否定できませんでした。いずれにおいても死亡例は認められませんでした。

②心嚢液貯留

心嚢液貯留が10名に認められました。8名が重篤であり7名が本剤との因果関係は否定できませんでした。いずれにおいても死亡例は認められませんでした。

発現時期

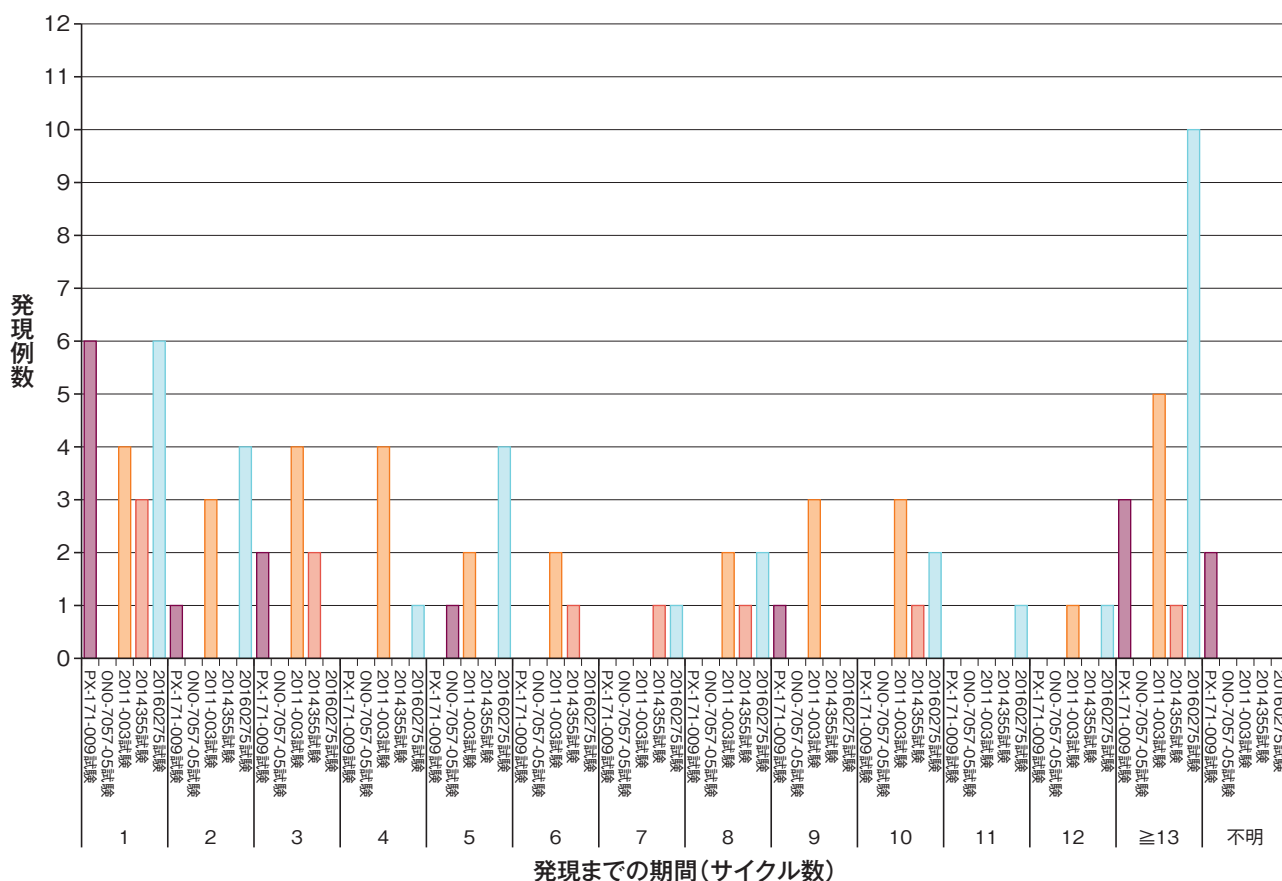
心障害の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
心障害	15	57.0(1-1018)	1	149.0(149-149)

	2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
心障害	33	123.0(2-515)	10	106.5(9-386)	32	187.5(1-584)

<サイクル別の初回発現状況>



副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には、2.2 休薬、減量及び中止基準(P.8)に従い、適切な処置を行ってください。

参考：本剤がQTc間隔に及ぼす影響

KRd

海外第Ⅲ相試験(PX-171-009：ASPIRE)及び国内第Ⅰ相試験(ONO-7057-05)における、十二誘導心電図検査の要約を表6に示します。

表6：PX-171-009試験及びONO-7057-05試験における十二誘導心電図検査の要約

	区分	PX-171-009試験(ASPIRE)		ONO-7057-05試験
		KRd群 (N=392) n(%)	Rd群 (N=389) n(%)	KRd療法 (N=26) n(%)
最終評価時点 ^{a)} におけるQTcFの実測値	450-480ms	47(12.0)	45(11.6)	3(11.5)
	481-500ms	7(1.8)	7(1.8)	0
	≥501ms	4(1.0)	0	0
投与後における最大QTcFの実測値	450-480ms	117(29.8)	109(28.0)	11(42.3)
	481-500ms	33(8.4)	29(7.5)	4(15.4)
	≥501ms	33(8.4)	14(3.6)	0
最終評価時点 ^{a)} におけるQTcF値のベースラインからの変化量	>30-60ms	28(7.1)	31(8.0)	1(3.8)
	>60ms	12(3.1)	8(2.1)	0
投与後における最大QTcF値のベースラインからの変化量	>30-60ms	119(30.4)	107(27.5)	12(46.2)
	>60ms	55(14.0)	36(9.3)	1(3.8)

a) 最終投与後30日目時点若しくはカットオフ時点まで最後の検査時点

3.2 間質性肺疾患

- ・ 間質性肺炎、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全等の間質性肺疾患があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- ・ 本剤投与による治療中は観察を十分に行ってください。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験) 間質性肺疾患及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。急性呼吸窮迫症候群及び急性呼吸不全は認められませんでした。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
間質性肺疾患	4(1.0)	4(1.0)	2(0.5)	2(0.5)	0	0
間質性肺疾患	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
細気管支炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
好酸球性肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
肺臓炎	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

間質性肺疾患及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。急性呼吸窮迫症候群及び急性呼吸不全は認められませんでした。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
間質性肺疾患	4(0.9)	3(0.6)	0	0	0	0
間質性肺疾患	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0
肺臓炎	2(0.4)	2(0.4)	0	0	0	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン

Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

間質性肺疾患及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
間質性肺疾患	4(1.7)	4(1.7)	3(11.5)	3(11.5)	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1(0.4)	1(0.4)	1(3.8)	1(3.8)	0	0	0	0
肺臓炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
急性肺損傷	2(0.8)	2(0.8)	2(7.7)	2(7.7)	0	0	0	0

週1回投与群：本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群：本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

間質性肺炎及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。急性呼吸窮迫症候群及び急性呼吸不全は認められませんでした。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
間質性肺疾患	4(1.3)	3(1.0)	1(0.7)	0
細気管支炎	1(0.3)	0	0	0
間質性肺疾患	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肺臓炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肺線維症	1(0.3)	0	0	0
肺毒性	0	0	1(0.7)	0
器質化肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0

DKd：グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

発現時期

間質性肺疾患の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
間質性肺疾患	4	234.5(99-509)	4	103.0(12-332)	4	57.5(6-484)	4	59.5(22-461)

副作用発現時の対処法¹⁾

間質性肺疾患を疑う異常所見が認められた場合には、速やかに本剤を休薬、減量又は中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。なお、感染症の可能性が除外できない場合は、抗菌薬などの使用を考慮してください。

急性呼吸不全・急性呼吸窮迫症候群^{2,3)}

以下の検査について、患者背景や治療歴に応じて本剤の投与前及び投与後の実施を検討してください。

- ①血液ガス分析：酸素飽和度(SpO₂)、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺泡気・動脈血ガス分圧較差(A-aDO₂)
- ②血液検査：白血球数、赤沈、CRP、LDH、好酸球数及びIgE、KL-6及びSP-D

急性呼吸不全・急性呼吸窮迫症候群が疑われる異常所見^{*1}が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置^{*2}を行ってください。

早期は上記の検査の実施を検討してください。

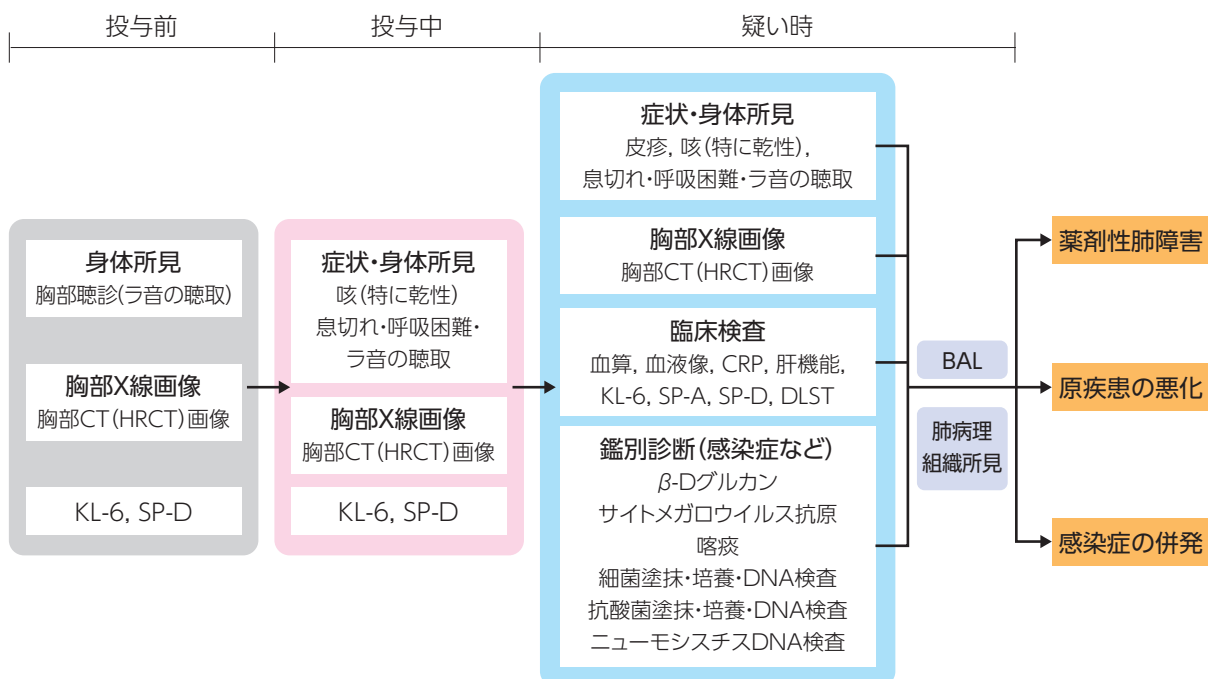
画像検査(胸部X線検査、胸部CT又は高分解能CT(HRCT))の実施を検討してください。

病理検査の実施を検討してください。

*1 異常所見：咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難、発熱、易疲労感などの症状、頻呼吸、胸部の聴診での捻髪音や水泡音の聴取などの身体所見。

*2 処置(参考)：呼吸不全のタイプに応じた、酸素の補給などの呼吸を補助する療法、副腎皮質ステロイドの投与、PMX-F(polymyxin B-immobilized fiber)を用いた血液浄化療法、PMMA(polymethyl methacrylate)膜による持続的血液濾過透析(CHDF:continuous hemodiafiltration)など。

参考：薬剤性肺障害の診断フロー¹⁾



3.3 肺高血圧症

- 肺高血圧症があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- 本剤の治療中は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、適切な処置を行ってください。
- KRd療法と比較して、Kd療法では発現頻度が高くなる傾向が示唆されております。

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Kd: 本剤+デキサメタゾン

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)肺高血圧症は認められませんでした。

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)肺高血圧症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験(ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)		全体集団(N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肺高血圧症	5(1.1)	3(0.6)	0	0	0	0
肺高血圧症	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン

Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)肺高血圧症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肺高血圧症	3(1.3)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
肺高血圧症	2(0.8)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
肺動脈性肺高血圧症	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0

週1回投与群: 本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群: 本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

肺高血圧症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肺高血圧症	5(1.6)	3(1.0)	3(2.0)	0
肺高血圧症	4(1.3)	2(0.6)	2(1.3)	0
肺動脈性肺高血圧症	1(0.3)	1(0.3)	1(0.7)	0

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd: 本剤+デキサメタゾン

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における発現状況(2016年2月17日データカットオフ)

肺高血圧症^{*}と考えられる有害事象は1,303名に認められました。そのうち臨床試験で認められた事象は816名であり、呼吸困難及び労作性呼吸困難を除く重篤な事象は16名に認められました。以下にその内訳を示します。

呼吸困難及び労作性呼吸困難を除く重篤な肺高血圧症関連事象(N=16)		
事象名	有害事象例数	副作用例数
肺高血圧症	12	10
右室不全	2	1
肺動脈性肺高血圧症	2	1

副作用12名のうち、心臓超音波検査又は心カテーテル検査の結果から、肺高血圧症と確定診断されたのは3名であり、以下にその概要を示します。

事象名	年齢	性別	発現時期(日目)	転帰	肺動脈平均圧(mmHg)	検査内容
肺高血圧症	56	女性	35	回復	60	心臓超音波検査
肺高血圧症	54	男性	114	未回復	41	心カテーテル検査
肺高血圧症	82	男性	不明	未回復	71	心臓超音波検査

※: 肺高血圧症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ(MedDRA/J ver.18.0)の「肺高血圧症(広域)」に該当する基本語(PT)を集計しました。

副作用発現時の対処法

呼吸困難、胸痛等の症状が認められた場合には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ってください。

<診断の流れ⁴⁾>

- 主な自覚症状及び身体所見の有無を確認してください。

主な自覚症状:

労作時呼吸困難、息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽、腹部膨満感など

主な身体所見:

右室肥大に伴う傍胸骨拍動、Ⅱ音肺動脈成分の亢進、三尖弁閉鎖不全症に伴う胸骨左縁下部での汎収縮期雑音(吸気時に増強しRivero-Carvalho徴候と呼ばれる)、肺動脈弁閉鎖不全症に伴う第Ⅱ肋間胸骨左縁での拡張早期雑音(Graham Steel雑音)、収縮期早期のclick音、右室由来のⅢ音及びⅣ音の聴取。進行例では、頸静脈怒張、肝腫大、下腿浮腫、腹水が認められる。

- 自覚症状・身体所見から肺高血圧症が疑われる場合は、胸部X線写真、心電図検査、心エコー検査などの肺高血圧症のスクリーニング検査を施行してください。
- 肺高血圧症の確定分類・重症度の判定には、右心カテーテル検査が必要です。

3.4 肝不全・肝機能障害

- 肝不全、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST(GOT)]増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT(GPT)]増加、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ[γ-GTP]増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- 本剤の投与開始前及び治療中は定期的に肝酵素検査を実施してください。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)肝不全・肝機能障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。肝不全は認められませんでした。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肝不全・肝機能障害	29(7.4)	14(3.6)	15(3.9)	4(1.0)	13(50.0)	3(11.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(2.8)	7(1.8)	8(2.1)	1(0.3)	7(26.9)	2(7.7)
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)	2(0.5)	0	4(15.4)	1(3.8)
抱合ビリルビン増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	5(1.3)	0	0	0	4(15.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0	2(7.7)	0
高ビリルビン血症	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0
肝酵素上昇	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd：レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

肝不全・肝機能障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験(ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)		全体集団(N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肝不全・肝機能障害	33(7.1)	17(3.7)	1(4.5)	0	19(4.2)	7(1.5)
肝不全	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13(2.8)	5(1.1)	0	0	10(2.2)	2(0.4)
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)	0	0	6(1.3)	0
血中ビリルビン増加	5(1.1)	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(1.7)	7(1.5)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
肝機能異常	1(0.2)	0	1(4.5)	0	1(0.2)	0
高ビリルビン血症	3(0.6)	0	0	0	1(0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	4(0.9)	2(0.4)	0	0	0	0
肝酵素上昇	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン

Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

肝不全・肝機能障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肝不全・肝機能障害	14(5.9)	6(2.5)	7(26.9)	4(15.4)	5(2.1)	2(0.9)	1(7.1)	0
胆汁うっ滞	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	5(2.1)	1(0.4)	5(19.2)	1(3.8)	0	0	0	0
肝毒性	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(7.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.8)	1(0.4)	1(3.8)	1(3.8)	2(0.9)	1(0.4)	0	0
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(3.8)	1(3.8)	1(0.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	3(1.3)	0	1(3.8)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(2.1)	3(1.3)	2(7.7)	2(7.7)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0

週1回投与群: 本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群: 本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

ダラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

肝不全・肝機能障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
肝不全・肝機能障害	26(8.4)	10(3.2)	12(7.8)	0
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
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
肝機能異常	5(1.6)	3(1.0)	1(0.7)	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
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2(1.3)	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
高トランスアミナーゼ血症	1(0.3)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1(0.3)	1(0.3)	0	0

DKd: ダラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd: 本剤+デキサメタゾン

発現時期

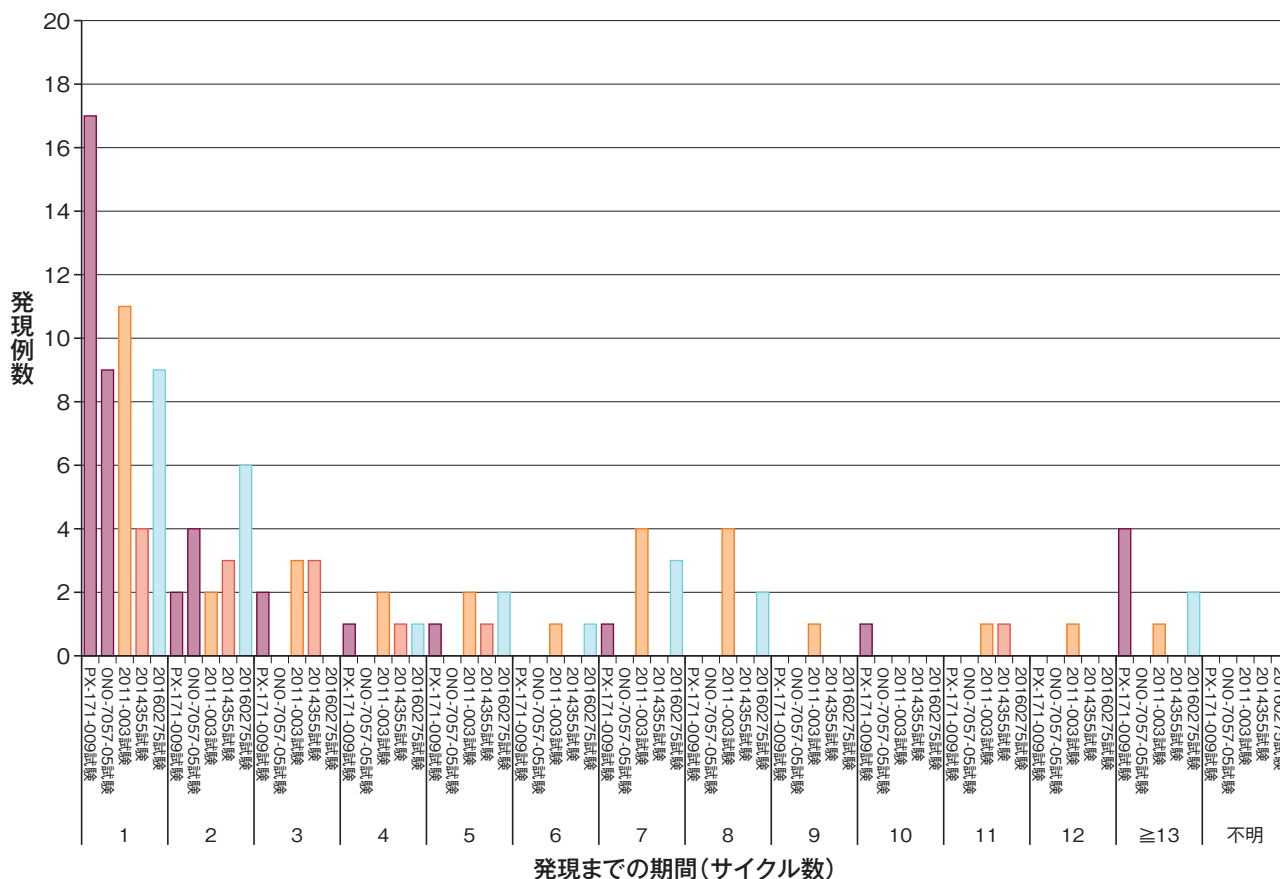
肝不全・肝機能障害の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
肝不全・肝機能障害	29	16.0(8-917)	13	12.0(2-42)

	2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
肝不全・肝機能障害	33	92.0(1-372)	14	45.5(9-141)	26	49.0(3-587)

<サイクル別の初回発現状況>



副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には、2.2 休薬、減量及び中止基準(P.8)に従い、適切な処置を行ってください。

3.5 急性腎障害*

- 急性腎障害があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- 本剤の投与開始前及び治療中はCcr測定を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)急性腎障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
急性腎障害	11 (2.8)	5 (1.3)	12 (3.1)	5 (1.3)	1 (3.8)	0
急性腎障害	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン
Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)急性腎障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
急性腎障害	17 (3.7)	6 (1.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (0.4)	0
急性腎障害	11 (2.4)	4 (0.9)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (0.4)	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン
Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)急性腎障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験 (A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団 (N=238)		日本人集団 (N=26)		全体集団 (N=235)		日本人集団 (N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
急性腎障害	7 (2.9)	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性腎障害	7 (2.9)	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

週1回投与群: 本剤を1, 8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン
週2回投与群: 本剤を1, 2, 8, 9, 15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

*厚生労働省2017年3月発行の医薬品・医療機器等安全情報N0.341に基づき、「急性腎不全」の用語を「急性腎障害」に変更

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)
急性腎障害及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
急性腎障害	9(2.9)	2(0.6)	5(3.3)	4(2.6)
腎不全	2(0.6)	1(0.3)	0	0
腎機能障害	3(1.0)	0	2(1.3)	2(1.3)
急性腎障害	5(1.6)	1(0.3)	4(2.6)	2(1.3)

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd: 本剤+デキサメタゾン

発現時期

急性腎障害の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

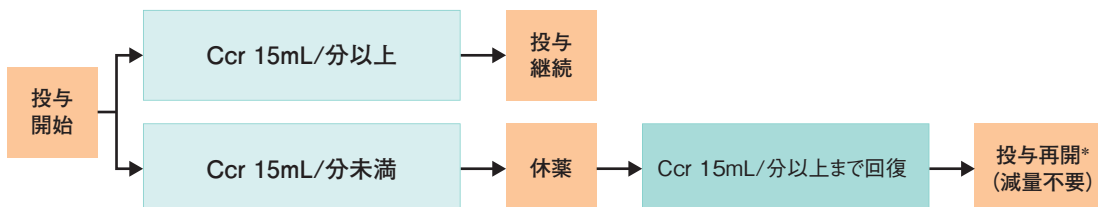
	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
急性腎障害	11	183.0(2-838)	1	2.0(2-2)

	2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
急性腎障害	17	36.0(1-318)	7	57.0(8-197)	9	65.0(9-479)

副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には、以下の休薬・減量基準に従い適切な処置を行ってください。

急性腎障害に対する休薬・減量基準



*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、また透析後に投与してください。減量後の投与量は、用法及び用量に関連する注意7.5を参照(P.6)してください。

レナリドミド及びデキサメタゾンの用量調節基準についてはP.9~10をご確認ください。

3.6 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- 腫瘍崩壊症候群が発現するリスクが高い場合、本剤投与前に高尿酸血症治療剤の投与を考慮してください。
- 本剤による治療中は血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)腫瘍崩壊症候群の副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン
Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

腫瘍崩壊症候群の副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腫瘍崩壊症候群	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	0	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン
Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

腫瘍崩壊症候群の副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験 (A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団 (N=238)		日本人集団 (N=26)		全体集団 (N=235)		日本人集団 (N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腫瘍崩壊症候群	6 (2.5)	6 (2.5)	4 (15.4)	4 (15.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0

週1回投与群: 本剤を1, 8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン
週2回投与群: 本剤を1, 2, 8, 9, 15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)
腫瘍崩壊症候群の副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
腫瘍崩壊症候群	2(0.6)	2(0.6)	1(0.7)	1(0.7)

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン
Kd: 本剤+デキサメタゾン

発現時期

腫瘍崩壊症候群の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
腫瘍崩壊症候群	3	2.0(1-24)	3	9.0(1-9)	6	9.0(3-31)	2	9.0(8-10)

副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

また、腫瘍崩壊症候群のリスクが高い患者は、学会のガイドライン^{5,6)}等を参考に、適正な予防措置(補液、アロプリノール、ラスブリカーゼ、フェブキソスタット、利尿薬等の投与)を考慮してください。

参考

KRd

Kd

海外第Ⅲ相試験(PX-171-009: ASPIRE)、国内第Ⅰ相試験(ONO-7057-05)及び国際共同第Ⅲ相試験(2011-003: ENDEAVOR及び20140355: A.R.R.O.W.)では、腫瘍崩壊症候群の予防を目的として本剤投与開始前より補液の実施が規定され、アロプリノールの投与が推奨されていました。以下に投与方法を示します。本剤投与期間中は患者を定期的に観察し、体液過剰の徴候がないかどうかを確認してください。

PX-171-009試験、ONO-7057-05試験及び2011-003試験における腫瘍崩壊症候群の予防措置

	48時間前～前日	本剤投与日		
		投与前	本剤投与 (KRd療法: 10分 Kd療法: 30分)	投与後
1サイクル目	hydration (p.o.) ・30mL/kg/Day ・Day 1のみ	hydration (i.v.) ・250~500mL ・生理食塩液又はその他の 適切な輸液製剤	カイロリス ・20mg/m ² (Day 1,2のみ) ・27mg/m ² (KRd療法時) ・56mg/m ² (Kd療法時)	hydration (i.v.) ・投与前と同様
2サイクル目 以降	hydration (p.o.) ^{※1} ・第1サイクルと同様	hydration (i.v.) ^{※2} ・第1サイクルと同様	カイロリス ・27mg/m ² (KRd療法時) ・56mg/m ² (Kd療法時)	hydration (i.v.) ^{※2} ・第1サイクルと同様

・腫瘍崩壊症候群の予防を目的として治験薬投与開始前よりアロプリノールの経口投与を行うことを推奨する^{※3}。アロプリノールの投与を行う場合は、予定されている本剤の初回投与の48時間以上前に開始し、第一サイクルの17日目まで継続する。

・20140355試験では、第1サイクルのカルフィルゾミブ各投与前に補液を行う。投与前の補液には、250~500mLの生理食塩液又はその他の適切な静脈内輸液を用いる。以降のサイクルでは、患者の状態、危険因子又はその両方により補液が必要な場合にのみ、本剤投与前に補液を行う。

・20160275試験では、腫瘍量が多く腫瘍崩壊症候群のリスクが高い被験者には既承認の尿酸降下薬(例: アロプリノール)を処方してもよい。腫瘍崩壊症候群及び腎機能低下のリスクを低減するために十分な補液を行う。グラツムマブ投与日のカルフィルゾミブ投与前の補液は不要である。

※1: 第1サイクル終了時に腫瘍崩壊症候群のリスクが消失していないと判断した場合に必要なに応じて実施。

※2: 第2サイクルの1日目にLDH値又は尿酸値が上昇している場合に実施。また、第1サイクル終了時に腫瘍崩壊症候群のリスクが消失していないと判断した場合は必要に応じて実施。

※3: 腫瘍崩壊症候群に対するアロプリノールの予防投与は国内で承認された効能・効果ではありません。

3.7 血液毒性

- リンパ球数減少、血小板数減少、貧血、好中球数減少、白血球数減少等の血液毒性があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- 本剤の投与開始前及び治療中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)血液毒性及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血液毒性	199(50.8)	147(37.5)	189(48.6)	128(32.9)	20(76.9)	10(38.5)
貧血	100(25.5)	33(8.4)	91(23.4)	35(9.0)	2(7.7)	1(3.8)
ヘモグロビン減少	5(1.3)	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)	3(11.5)	1(3.8)
白血球数減少	2(0.5)	2(0.5)	5(1.3)	3(0.8)	4(15.4)	1(3.8)
白血球減少症	20(5.1)	10(2.6)	19(4.9)	14(3.6)	0	0
好中球減少症	134(34.2)	106(27.0)	114(29.3)	91(23.4)	0	0
好中球数減少	13(3.3)	8(2.0)	17(4.4)	10(2.6)	4(15.4)	3(11.5)
発熱性好中球減少症	11(2.8)	8(2.0)	4(1.0)	3(0.8)	0	0
リンパ球数減少	0	0	2(0.5)	0	11(42.3)	8(30.8)
リンパ球減少症	11(2.8)	10(2.6)	11(2.8)	6(1.5)	0	0
血小板数減少	13(3.3)	9(2.3)	12(3.1)	8(2.1)	12(46.2)	4(15.4)
血小板減少症	88(22.4)	56(14.3)	70(18.0)	39(10.0)	0	0

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd：レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

血液毒性及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験(ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)		全体集団(N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血液毒性	190(41.0)	100(21.6)	17(77.3)	14(63.6)	144(31.6)	79(17.3)
貧血	106(22.9)	35(7.6)	4(18.2)	1(4.5)	69(15.1)	20(4.4)
大球性貧血	1(0.2)	1(0.2)	1(4.5)	1(4.5)	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.2)	0	0	0	0	0
白血球数減少	13(2.8)	3(0.6)	2(9.1)	0	6(1.3)	1(0.2)
白血球減少症	10(2.2)	1(0.2)	0	0	11(2.4)	2(0.4)
好中球減少症	18(3.9)	7(1.5)	0	0	13(2.9)	6(1.3)
好中球数減少	13(2.8)	7(1.5)	2(9.1)	0	9(2.0)	3(0.7)
発熱性好中球減少症	3(0.6)	3(0.6)	0	0	2(0.4)	2(0.4)
リンパ球数減少	35(7.6)	24(5.2)	11(50.0)	10(45.5)	16(3.5)	7(1.5)
リンパ球減少症	14(3.0)	10(2.2)	2(9.1)	2(9.1)	11(2.4)	8(1.8)
血小板数減少	49(10.6)	15(3.2)	9(40.9)	3(13.6)	32(7.0)	21(4.6)
血小板減少症	83(17.9)	32(6.9)	4(18.2)	2(9.1)	67(14.7)	37(8.1)

Kd: 本剤+デキサメタゾン

Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

血液毒性及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血液毒性	59(24.8)	38(16.0)	18(69.2)	13(50.0)	56(23.8)	30(12.8)	12(85.7)	7(50.0)
貧血	24(10.1)	12(5.0)	5(19.2)	3(11.5)	23(9.8)	8(3.4)	3(21.4)	2(14.3)
大球性貧血	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
発熱性好中球減少症	3(1.3)	3(1.3)	1(3.8)	1(3.8)	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	2(0.9)	1(0.4)	0	0
好中球減少症	15(6.3)	13(5.5)	4(15.4)	4(15.4)	12(5.1)	8(3.4)	1(7.1)	1(7.1)
血小板減少症	18(7.6)	6(2.5)	5(19.2)	2(7.7)	13(5.5)	8(3.4)	2(14.3)	1(7.1)
ヘマトクリット減少	1(0.4)	0	1(3.8)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.4)	0	1(3.8)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	3(1.3)	2(0.8)	3(11.5)	2(7.7)	3(1.3)	1(0.4)	3(21.4)	1(7.1)
好中球数減少	11(4.6)	6(2.5)	6(23.1)	4(15.4)	3(1.3)	0	0	0
血小板数減少	20(8.4)	8(3.4)	9(34.6)	1(3.8)	14(6.0)	7(3.0)	5(35.7)	2(14.3)
赤血球数減少	1(0.4)	0	1(3.8)	0	0	0	0	0
白血球数減少	6(2.5)	3(1.3)	4(15.4)	2(7.7)	2(0.9)	1(0.4)	2(14.3)	1(7.1)

週1回投与群: 本剤を1, 8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群: 本剤を1, 2, 8, 9, 15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)
血液毒性及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

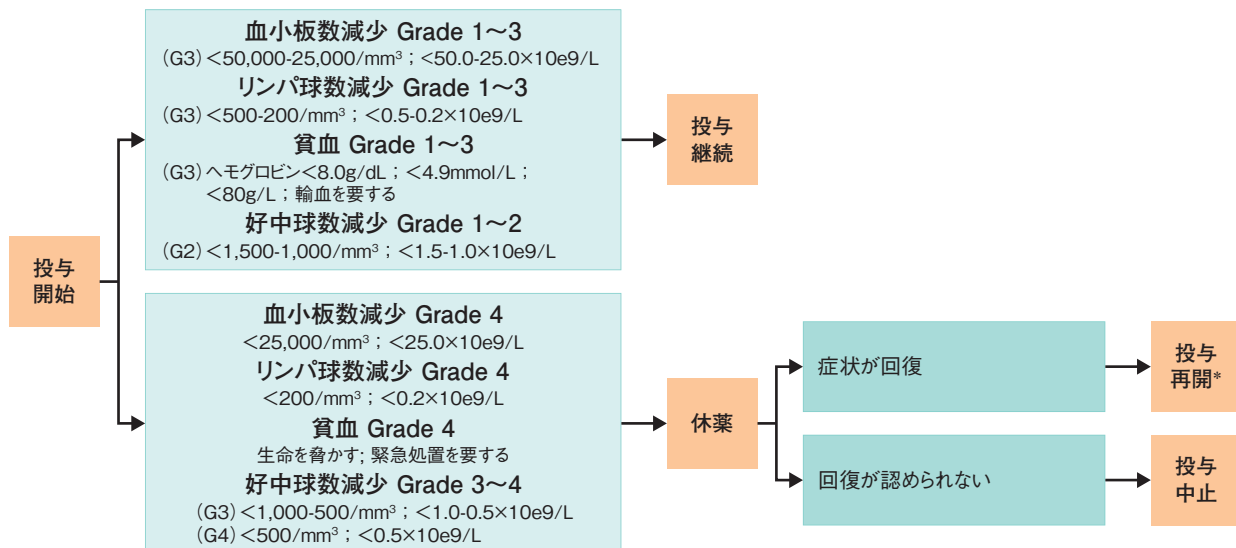
	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血液毒性	126(40.9)	85(27.6)	51(33.3)	29(19.0)
貧血	56(18.2)	23(7.5)	23(15.0)	8(5.2)
大球性貧血	0	0	1(0.7)	0
発熱性好中球減少症	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ヘモグロビン異常	1(0.3)	1(0.3)	0	0
白血球減少症	19(6.2)	8(2.6)	5(3.3)	2(1.3)
リンパ球減少症	26(8.4)	20(6.5)	10(6.5)	9(5.9)
単球数減少	1(0.3)	0	0	0
好中球減少症	30(9.7)	16(5.2)	5(3.3)	3(2.0)
好中球数減少	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血小板数減少	2(0.6)	1(0.3)	1(0.7)	0
血小板減少症	102(33.1)	64(20.8)	32(20.9)	17(11.1)

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン
Kd: 本剤+デキサメタゾン

副作用発現時の対処法

- ・異常が認められた場合には、以下の基準を参考にして、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- ・必要に応じて輸血やG-CSF製剤の投与を考慮してください。

血液毒性(血小板数減少、リンパ球数減少、貧血、好中球数減少)に対する休薬、減量及び中止基準

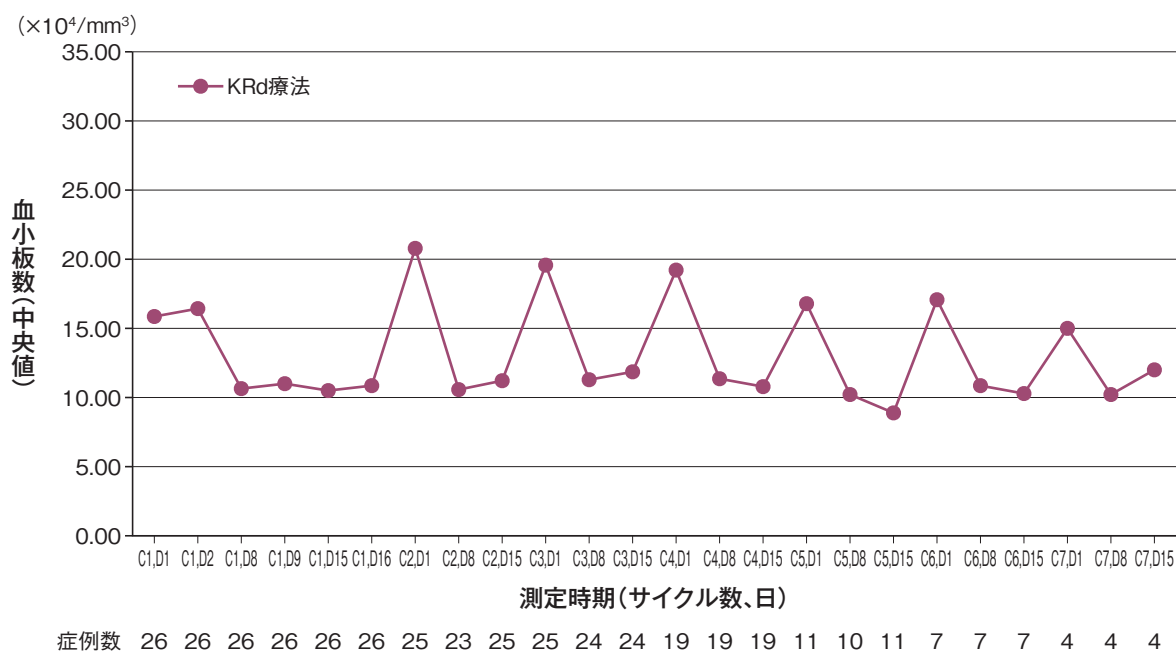


*初回発現時は本剤による有益性と危険性を慎重に検討した上で、慎重に減量を考慮してください。2回目以降の発現時は減量して投与を再開してください。減量後の投与量は、用法及び用量に関する注意7.5を参照(P.6)してください。

レナリドミド及びデキサメタゾンの用量調節基準についてはP.9~10をご確認ください。

参考：国内第I相試験(ONO-7057-05)の症例における血小板数の推移

血液毒性のうち、血小板減少症は28日間の各サイクルの8日目から15日目間に血小板数が最低値に至り、次のサイクル開始までにベースラインの血小板数まで回復していました。



3.8 Infusion reaction

- ・発熱、悪寒、関節痛、筋肉痛、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^{*1}があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- ・本剤投与前に、デキサメタゾン[®]を各臨床試験の結果を参考に経口又は静脈内投与することを考慮してください。
- ・本剤投与中は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に処置してください。
- ・KRd療法と比較して、Kd療法では発現頻度が高くなる傾向が示唆されております。

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(海外臨床試験及びONO-7057-05試験)

海外臨床試験(PX-171-009並びにPX-171-006^{*2})及び国内臨床試験(ONO-7057-05)において、次ページの参考の通り、デキサメタゾンの予防投与を規定していました。各試験におけるInfusion reaction^{*1}の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験(ASPIRE)		PX-171-006試験		ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		KRd療法 (N=52)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Infusion reaction	88(22.4)	7(1.8)	23(44.2)	1(1.9)	7(26.9)	0

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

Infusion reaction^{*1}の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験(ENDEAVOR)			
	Kd群			
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Infusion reaction	144(31.1)	18(3.9)	6(27.3)	0

Kd：本剤+デキサメタゾン

※1：本剤投与開始から24時間以内に発現したすべての有害事象のうち、臨床的判断によりInfusion reactionに関連すると考えた、「狭心症」、「不安定狭心症」、「関節痛」、「無力症」、「悪寒」、「呼吸困難」、「安静時呼吸困難」、「労作時呼吸困難」、「発作性夜間呼吸困難」、「顔面浮腫」、「潮紅」、「低血圧」、「筋肉痛」、「起坐呼吸」、「起立性低血圧」、「扁平呼吸」、「失神寸前の状態」、「プリンツメタル狭心症」、「発熱」、「失神」、「片側臥呼吸」、「嘔吐」、「夜間呼吸困難」、「喉頭障害による呼吸困難」、「拡張期低血圧」及び「輸血関連呼吸困難」

※2：再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ib相試験

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

Infusion reaction^{*}の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Infusion reaction	30(12.6)	1(0.4)	2(7.7)	0	25(10.6)	2(0.9)	1(7.1)	0

週1回投与群：本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群：本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

ダラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

Infusion reaction^{*}の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Infusion reaction	76(24.7)	12(3.9)	28(18.3)	4(2.6)

DKd：ダラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

※：本剤投与開始から24時間以内に発現したすべての有害事象のうち、臨床的判断によりInfusion reactionに関連すると考えた、「狭心症」、「不安定狭心症」、「関節痛」、「無力症」、「悪寒」、「呼吸困難」、「安静時呼吸困難」、「労作時呼吸困難」、「発作性夜間呼吸困難」、「顔面浮腫」、「潮紅」、「低血圧」、「筋肉痛」、「起坐呼吸」、「起立性低血圧」、「扁平呼吸」、「失神寸前の状態」、「プリンツメタル狭心症」、「発熱」、「失神」、「片側臥呼吸」、「嘔吐」、「夜間呼吸困難」、「喉頭障害による呼吸困難」、「拡張期低血圧」及び「輸血関連呼吸困難」

参考：各試験でのデキサメタゾンの併用及び予防投与

海外臨床試験(PX-171-009：ASPIRE並びにPX-171-006)、国内第I相試験(ONO-7057-05)及び国際共同第III相試験(2011-003：ENDEAVOR、20140355：A.R.R.O.W.及び20160275：CANDOR)では、本剤投与前にデキサメタゾンの投与が規定されていました。以下に投与法を示します。

各試験でのデキサメタゾンの設定

試験名	各試験でのデキサメタゾンについての規定
PX-171-006	デキサメタゾン40mg：各サイクルの1、8、15及び22日目の本剤投与4時間～30分前 デキサメタゾン4mg：各サイクルの2、9、16日目の本剤投与前
PX-171-009	デキサメタゾン40mg：各サイクルの1、8、15及び22日目の本剤投与4時間～30分前
ONO-7057-05	デキサメタゾン40mg：各サイクルの1、8、15及び22日目の本剤投与4時間～30分前 デキサメタゾン4mg：1サイクル目の2、9、16日目の本剤投与前 発熱、悪寒等の症状が持続する場合は、2サイクル目以降も継続
2011-003	デキサメタゾン20mg：各サイクルの1、2、8、9、15及び16日目の本剤投与4時間～30分前
20140355	デキサメタゾン40mg：各サイクルの1、8、15及び22日目の本剤投与4時間～30分前 22日目のデキサメタゾン投与は第1～9 サイクル
20160275	デキサメタゾン20mg：各サイクルの1、2、8、9、15及び16日目の本剤投与4時間～30分前及び ダラツムマブ投与の1～3時間以内に投与。 デキサメタゾン40mg：22日目のダラツムマブ投与1～3時間以内 76歳以上の場合、1サイクル目の1、2、8、15、22日目に20mg、9、16日目に8mgを、2サイクル目の1、8、15、22日目に20mgを、3～6サイクル目の1、15、22日目に20mg、8日目に12mg、9日目に8mg、7サイクル目以降は1、22日目に20mg、8、15日目に12mg、9、16日目に8mgを投与。

発現時期

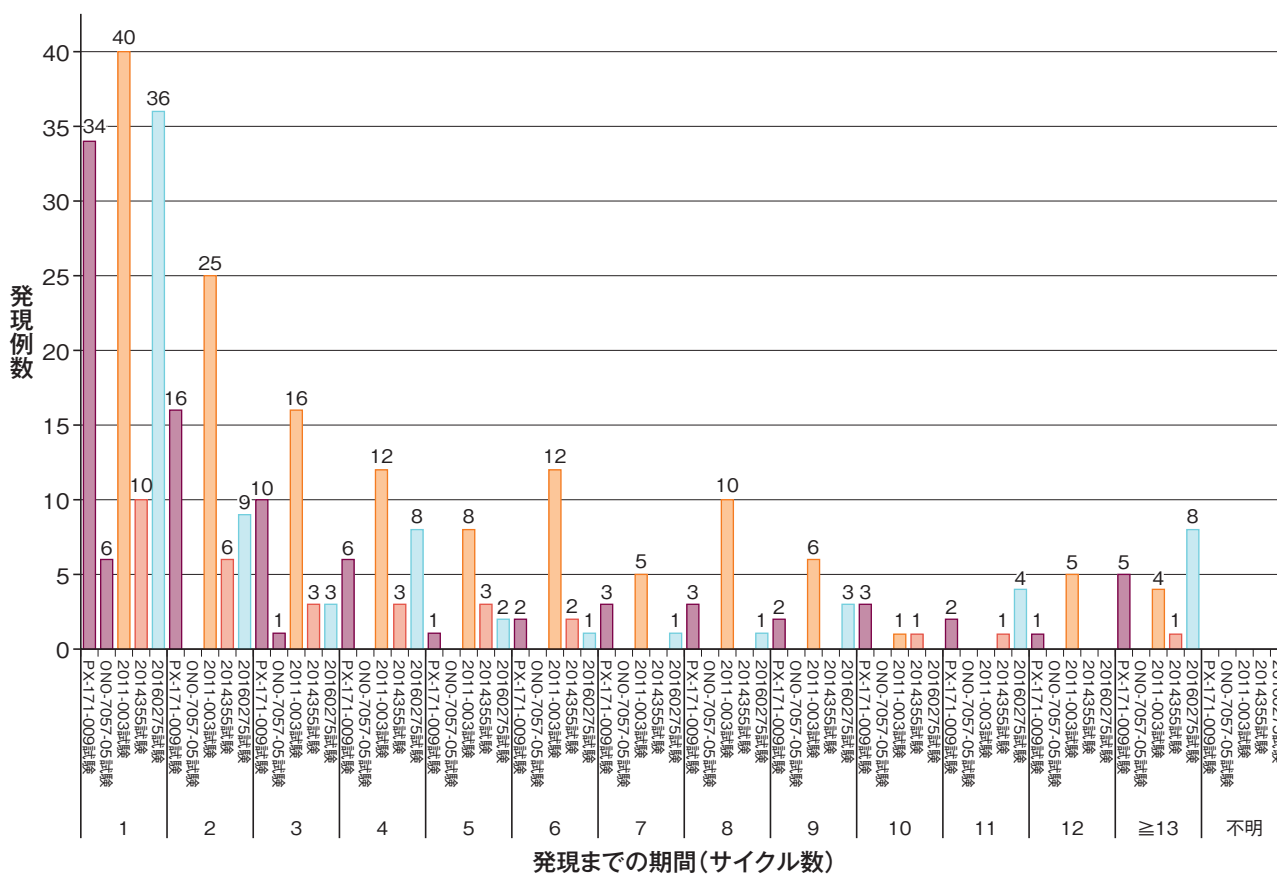
Infusion reactionの発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
Infusion reaction	88	42.0(1-478)	7	3.0(2-59)

	2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
Infusion reaction	144	58.0(1-519)	30	36.5(1-407)	76	30.0(1-554)

<サイクル別の初回発現状況>



副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には、2.2 休薬、減量及び中止基準(P.8)に従い、適切な処置を行ってください。

3.9 血栓性微小血管症

- ・血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)及び溶血性尿毒症症候群(HUS)等の血栓性微小血管症(TMA)があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- ・本剤の治療中はTMAの徴候及び症状のモニタリングを実施してください。
- ・KRd療法と比較して、Kd療法では発現頻度が高くなる傾向が示唆されております。

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験) TMAは認められていませんでした。

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験) TMA及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。HUSは認められませんでした。

	2011-003試験(ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)		全体集団(N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血栓性微小血管症	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0
血栓性微小血管症	1(0.2)	0	0	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0

Kd：本剤+デキサメタゾン

Vd：ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験) TMA及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。TTPは認められませんでした。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血栓性微小血管症	2(0.8)	2(0.8)	1(3.8)	1(3.8)	0	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
血栓性微小血管症	1(0.4)	1(0.4)	1(3.8)	1(3.8)	0	0	0	0

週1回投与群：本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群：本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

ダラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)
TMA及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。HUSは認められませんでした。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血栓性微小血管症	2(0.6)	2(0.6)	2(1.3)	2(1.3)
血栓性血小板減少性紫斑病	2(0.6)	2(0.6)	2(1.3)	2(1.3)

DKd: ダラツムマブ+本剤+デキサメタゾン
Kd: 本剤+デキサメタゾン

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における発現状況(2016年2月17日データカットオフ)

TMAが33名に認められ、死亡に至ったTMAは1名に認められました。死亡に至った事象の内訳は、TTP1名であり、本剤との因果関係は否定できませんでした。重篤なTMAは33名に認められ、重篤な事象の内訳は、TMA13名、TTP11名、HUS9名であり、うちTMA12名、TTP11名、HUS9名では、本剤との因果関係は否定できませんでした。なお、重篤なTMAの33名のうち、1名は国内第I/II相試験(ONO-7057-01)の20mg/m²投与例群で発現し、本剤との因果関係は否定できませんでした。

副作用発現時の対処法⁷⁾

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、投与を中止し適切な処置を行ってください。

- TMAの可能性が認められた場合は薬剤を中止し、早期の血漿交換療法、新鮮凍結血漿輸注等を行ってください。可能な限り新鮮凍結血漿輸注をまず行ってください。
- 血小板輸血は臨床状況を悪化させるため、TMAの対処法として原則禁忌とされています。

3.10 可逆性後白質脳症症候群

- 可逆性後白質脳症症候群(PRES)があらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- 本剤の治療中はPRESの症状・徴候(痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等)のモニタリングを実施してください。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)
PRESは認められませんでした。

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)
PRESの発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験(ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団(N=463)		日本人集団(N=22)		全体集団(N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
可逆性後白質脳症症候群	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0

Kd: 本剤+デキサメタゾン
Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)
PRESは認められませんでした。

DKd

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン+ダラツムマブ併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)
PRESの発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
可逆性後白質脳症症候群	2(0.6)	2(0.6)	0	0

DKd: ダラツムマブ+本剤+デキサメタゾン
Kd: 本剤+デキサメタゾン

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における発現状況(2016年9月30日データカットオフ)
PRESが15名に認められました。いずれも重篤例であり、本剤との因果関係は否定できませんでした。死亡例は認められませんでした。

副作用発現時の対処法¹¹⁾

PRESが疑われる場合には、本剤の投与を中止し、脳MRI検査を実施してください。また、神経内科専門医と相談し、PRESの診断及び血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行ってください。

3.11 高血圧・高血圧クリーゼ

- ・高血圧及び高血圧クリーゼがあらわれることがあります。

<治療中の注意事項>

- ・本剤による治療中は定期的に血圧を測定するなど、血圧の推移等に十分注意してください。
- ・KRd療法と比較して、Kd療法では発現頻度が高くなる傾向が示唆されております。

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)高血圧・高血圧クリーゼ及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
高血圧・高血圧クリーゼ	26 (6.6)	4 (1.0)	11 (2.8)	3 (0.8)	4 (15.4)	0
高血圧	24 (6.1)	3 (0.8)	10 (2.6)	3 (0.8)	3 (11.5)	0
血圧上昇	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (3.8)	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd：レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

高血圧・高血圧クリーゼ及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
高血圧・高血圧クリーゼ	63 (13.6)	26 (5.6)	3 (13.6)	2 (9.1)	18 (3.9)	5 (1.1)
高血圧	59 (12.7)	23 (5.0)	3 (13.6)	2 (9.1)	16 (3.5)	5 (1.1)
血圧上昇	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
本態性高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
高血圧緊急症	1 (0.2)	0	0	0	0	0

Kd：本剤+デキサメタゾン

Vd：ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

高血圧・高血圧クリーゼ及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
高血圧・高血圧クリーゼ	35(14.7)	10(4.2)	6(23.1)	3(11.5)	34(14.5)	9(3.8)	4(28.6)	1(7.1)
血圧上昇	1(0.4)	0	0	0	2(0.9)	0	0	0
高血圧	35(14.7)	10(4.2)	6(23.1)	3(11.5)	32(13.6)	9(3.8)	4(28.6)	1(7.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0

週1回投与群：本剤を1, 8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群：本剤を1, 2, 8, 9, 15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

高血圧及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
高血圧・高血圧クリーゼ	79(25.6)	43(14.0)	35(22.9)	16(10.5)
血圧上昇	4(1.3)	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)

DKd：グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における発現状況(2016年2月17日データカットオフ)

高血圧は650名に認められました。重篤な高血圧関連事象の発現状況は以下の通りです。なお、死亡例は高血圧1名に認められましたが、因果関係は否定されました。

重篤な高血圧関連事象(N=86)		
事象名	有害事象 例数	副作用 例数
高血圧	57	40
高血圧クリーゼ	10	8
血圧上昇	7	7
高血圧緊急症	4	1
高血圧脳症	2	1

発現時期

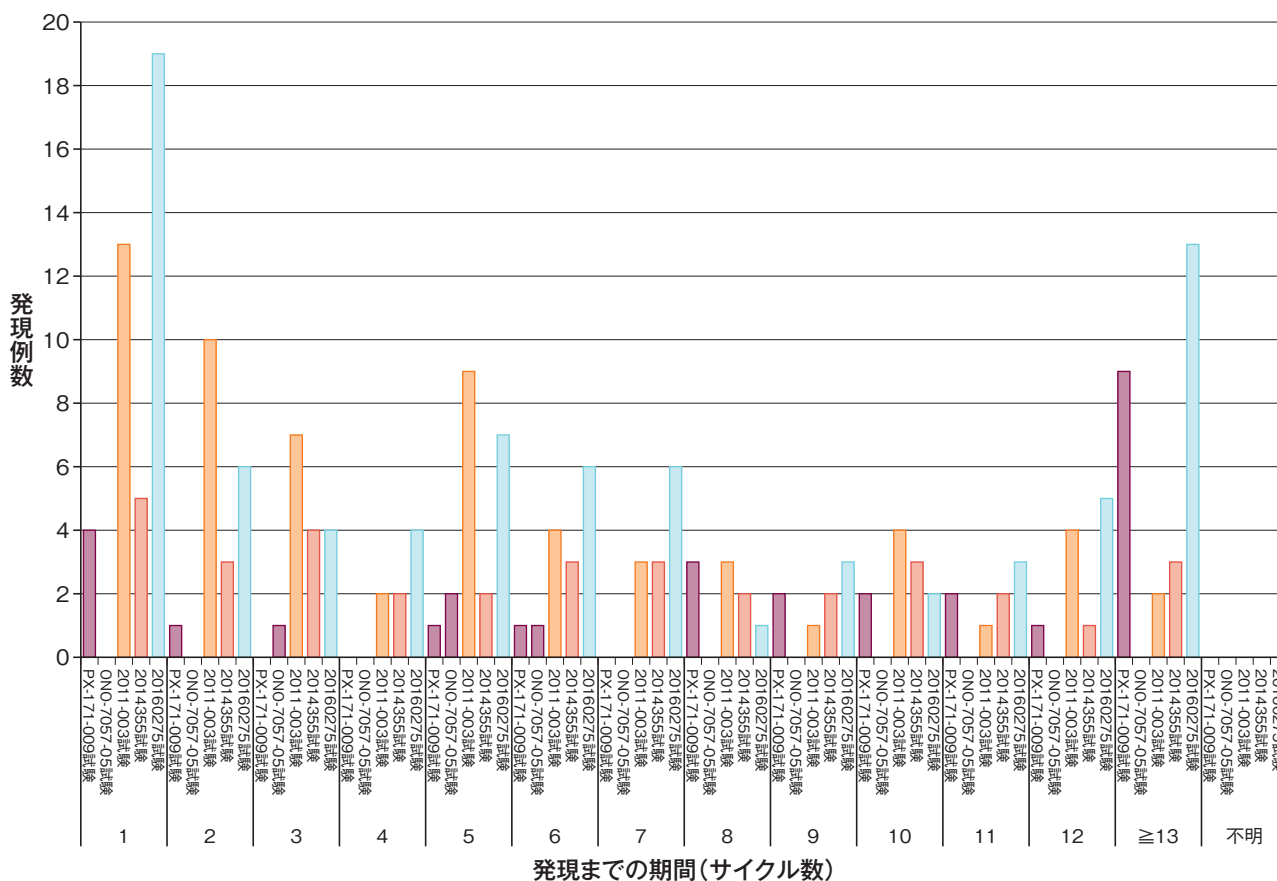
高血圧・高血圧クリーゼの発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
高血圧・高血圧クリーゼ	26	267.0(1-841)	4	130.0(71-153)

	2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
高血圧・高血圧クリーゼ	63	110.0(1-373)	35	148.0(1-485)	79	129.0(1-688)

<サイクル別の初回発現状況>



副作用発現時の対処法⁸⁾

高血圧クリーゼが疑われる異常所見^{*}が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行ってください。

- 高血圧クリーゼは単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく、血圧の高度の上昇(多くは180/120mmHg以上)によって、脳、心、腎、大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進行する病態です。
- 急激又は著しい血圧上昇があり、高血圧に伴う緊急症が疑われる場合は、直ちに循環器専門医に連絡してください。

^{*}異常所見：頭痛、視力障害、神経症状、悪心・嘔吐、胸・背部痛、心・呼吸器症状、乏尿、体重の変化など

3.12 静脈血栓塞栓症

- ・ 深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあります。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験) 静脈血栓塞栓症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
静脈血栓塞栓症	48(12.2)	21(5.4)	30(7.7)	14(3.6)	0	0
深部静脈血栓症	22(5.6)	7(1.8)	14(3.6)	4(1.0)	0	0
肺塞栓症	11(2.8)	11(2.8)	8(2.1)	8(2.1)	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)

静脈血栓塞栓症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
静脈血栓塞栓症	23(5.0)	8(1.7)	1(4.5)	0	3(0.7)	3(0.7)
深部静脈血栓症	8(1.7)	1(0.2)	1(4.5)	0	0	0
肺塞栓症	6(1.3)	5(1.1)	0	0	3(0.7)	3(0.7)

Kd: 本剤+デキサメタゾン

Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

静脈血栓塞栓症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験 (A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団 (N=238)		日本人集団 (N=26)		全体集団 (N=235)		日本人集団 (N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
静脈血栓塞栓症	3(1.3)	1(0.4)	0	0	5(2.1)	2(0.9)	0	0
肺塞栓症	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(0.9)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	1(0.4)	0	0	0	2(0.9)	2(0.9)	0	0

週1回投与群: 本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群: 本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

静脈血栓塞栓症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
静脈血栓塞栓症	10(3.2)	3(1.0)	7(4.6)	3(2.0)
肺塞栓症	5(1.6)	3(1.0)	2(1.3)	1(0.7)
肺血栓症	0	0	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
静脈閉塞性肝疾患	0	0	1(0.7)	1(0.7)
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)
四肢静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd: 本剤+デキサメタゾン

発現時期

静脈血栓塞栓症の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
静脈血栓塞栓症	48	140.0(3-870)	23	85.0(1-316)	3	190.0(85-295)	10	221.0(131-597)

副作用発現時の対処法

本剤投与に際しては、静脈血栓塞栓症の発現リスクを正しく評価したうえで、本剤投与による出血、血小板減少症も考慮し、必要に応じて、学会のガイドライン^{9,10)}等を参考に抗血栓薬又は抗凝固薬の投与を考慮してください。また、急激な片側下肢の腫脹・疼痛、胸痛、突然の息切れ、四肢の麻痺などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

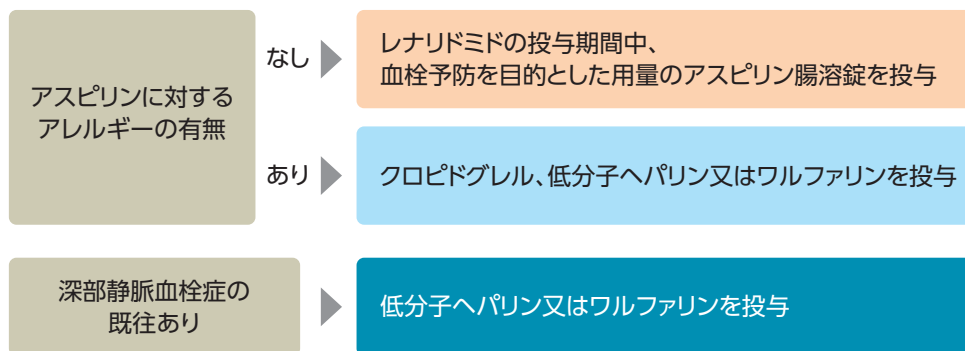
異常が認められた場合には、2.2 休薬、減量及び中止基準(P.8)に従い、適切な処置を行ってください。

参考

KRd

海外第Ⅲ相試験(PX-171-009:ASPIRE)及び国内第Ⅰ相試験(ONO-7057-05)では、抗血栓薬の予防投与が規定されていました。以下に投与法を示します。

PX-171-009試験及びONO-7057-05試験における抗血栓薬の予防投与の規定



血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以下かつ出血が認められた場合、抗血栓薬の投与を中断するよう規定されていました。

臨床試験における予防投与の規定：

2011-003試験：抗血栓薬の予防投与は規定されていませんでしたが、Kd群53.4%、Vd群44.7%の患者に抗血栓薬が投与されていました。

20140355試験：抗血栓薬の予防投与が考慮することと規定されていました。

20160275試験：抗凝固薬又は抗血小板薬の併用が推奨されました。

3.13 出血

- ・胃腸出血、頭蓋内出血等の出血があらわれることがあります。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)出血及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
出血	18(4.6)	1(0.3)	14(3.6)	3(0.8)	1(3.8)	0
頭蓋内出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	3(0.8)	1(0.3)	0	0
下部消化管出血	1(0.3)	0	0	0	0	0

KRd：本剤+レナリドミド+デキサメタゾン
Rd：レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)出血及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
出血	18(3.9)	5(1.1)	2(9.1)	0	19(4.2)	3(0.7)
胃腸出血	1(0.2)	0	0	0	2(0.4)	1(0.2)
上部消化管出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0

Kd：本剤+デキサメタゾン
Vd：ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)出血及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。胃腸出血、頭蓋内出血は認められませんでした。

	20140355試験 (A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団 (N=238)		日本人集団 (N=26)		全体集団 (N=235)		日本人集団 (N=14)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
出血	8(3.4)	1(0.4)	1(3.8)	0	7(3.0)	0	1(7.1)	0
眼出血	1(0.4)	0	1(3.8)	0	0	0	0	0
肛門出血	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
挫傷	3(1.3)	0	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腔出血	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
鼻出血	3(1.3)	1(0.4)	0	0	4(1.7)	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	2(0.9)	0	1(7.1)	0

週1回投与群：本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン
週2回投与群：本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

グラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

出血及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
出血	10(3.2)	3(1.0)	4(2.6)	2(1.3)
鼻出血	1(0.3)	0	1(0.7)	0
喀血	1(0.3)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	2(0.6)	0	0	0
月経過多	1(0.3)	0	0	0
直腸出血	0	0	1(0.7)	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)
上部消化管出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0
挫傷	2(0.6)	0	0	0
眼挫傷	1(0.3)	0	0	0

DKd: グラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd: 本剤+デキサメタゾン

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験における発現状況(2016年2月17日データカットオフ)

出血が1,066名に認められました。主な重篤な出血関連事象の発現状況は以下の通りです。

		重篤な出血関連事象 (N=233)		出血関連死亡事象 (N=40)	
		有害事象 例数	副作用 例数	有害事象 例数	副作用 例数
頭蓋内	頭蓋内出血	14	8	10	6
	硬膜下出血	13	4	8	2
	脳出血	7	4	3	1
	くも膜下出血	4	3	3	2
	出血性脳卒中	0	0	1	0
	脳血腫	0	0	1	0
胃腸	出血性十二指腸潰瘍	0	0	1	0
	胃腸出血	29	14	3	1
	吐血	6	4	2	1
	上部消化管出血	7	5	1	0
	胃出血	7	2	1	0
	直腸出血	15	6	0	0
	血便排泄	3	2	0	0
肺	肺出血	4	2	1	0
	喀血	7	5	0	0
その他	出血	4	2	2	0
	鼻出血	13	7	0	0
	血尿	10	3	0	0
	血腫	5	2	0	0

発現時期

出血の発現時期は以下の通りです。

投与開始から初回発現時までの期間(全Grade)

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
出血	18	161.5(4-989)	1	3.0(3-3)

	2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群		20140355試験 (A.R.R.O.W.) 週1回投与群		20160275試験 (CANDOR) DKd群	
	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)	例数	発現までの日数 中央値(範囲)
出血	18	72.5(8-597)	8	61.0(1-229)	10	182.5(3-551)

副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には、2.2 休薬、減量及び中止基準(P.8)に従い、適切な処置を行ってください。

3.14 感染症

- ・肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあります。

発現状況

KRd

本剤+レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(PX-171-009試験及びONO-7057-05試験)感染症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	119(30.4)	41(10.5)	100(25.7)	34(8.7)	7(26.9)	2(7.7)
肺炎	30(7.7)	23(5.9)	21(5.4)	15(3.9)	3(11.5)	2(7.7)
気管支肺炎	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
大葉性肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
敗血症	3(0.8)	2(0.5)	3(0.8)	2(0.5)	0	0
敗血症性ショック	2(0.5)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
尿路性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
サルモネラ性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン
Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

Kd 56mg/m²

本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(2011-003試験)感染症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	2011-003試験 (ENDEAVOR)					
	Kd群				Vd群	
	全体集団 (N=463)		日本人集団 (N=22)		全体集団 (N=456)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	82(17.7)	34(7.3)	9(40.9)	4(18.2)	93(20.4)	26(5.7)
肺炎	12(2.6)	10(2.2)	1(4.5)	1(4.5)	14(3.1)	9(2.0)
気管支肺炎	5(1.1)	2(0.4)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
大葉性肺炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
異型肺炎	1(0.2)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)
敗血症	0	0	0	0	1(0.2)	0
敗血症性ショック	2(0.4)	2(0.4)	2(9.1)	2(9.1)	1(0.2)	1(0.2)

Kd: 本剤+デキサメタゾン
Vd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

wKd 70mg/m²

本剤(週1回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20140355試験)

感染症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20140355試験(A.R.R.O.W.)							
	週1回投与群				週2回投与群			
	全体集団(N=238)		日本人集団(N=26)		全体集団(N=235)		日本人集団(N=14)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	43(18.1)	21(8.8)	10(38.5)	8(30.8)	42(17.9)	10(4.3)	5(35.7)	1(7.1)
肺炎	11(4.6)	10(4.2)	5(19.2)	4(15.4)	9(3.8)	7(3.0)	2(14.3)	1(7.1)
ヘモフィルス性肺炎	1(0.4)	1(0.4)	1(3.8)	1(3.8)	0	0	0	0
敗血症	2(0.8)	2(0.8)	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	2(0.8)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0

週1回投与群：本剤を1、8及び15日目に点滴静注+デキサメタゾン

週2回投与群：本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注+デキサメタゾン

DKd

ダラツムマブ+本剤(週2回投与)+デキサメタゾン併用療法で実施した臨床試験(20160275試験)

感染症及び主な副作用の発現状況は以下の通りです。

	20160275試験(CANDOR)			
	DKd群(N=308)		Kd群(N=153)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症	81(26.3)	40(13.0)	28(18.3)	13(8.5)
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
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
細菌性肺炎	0	0	1(0.7)	1(0.7)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1(0.3)	0	0	0

DKd：ダラツムマブ+本剤+デキサメタゾン

Kd：本剤+デキサメタゾン

副作用発現時の対処法

異常が認められた場合には、2.2 休薬、減量及び中止基準(P.8)に従い、適切な処置を行ってください。

参考

KRd

Kd

wKd

DKd

NCCN2016 ver.3(多発性骨髄腫)のガイドラインでは、本剤を投与する患者に対する带状疱疹の予防が推奨されています。海外第Ⅲ相試験(PX-171-009:ASPIRE)、国内第Ⅰ相試験(ONO-7057-05)及び国際共同第Ⅲ相試験(2011-003:ENDEAVOR、20140355:A.R.R.O.W.及び20160275:CANDOR)では、表7の通り、本剤投与前のアシクロビル又はバラシクロビル及び抗菌製剤の投与が規定されていました^{*1}。

アシクロビル(内服薬)については、令和元年9月30日保医発0930第2号「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」に、原則として「アシクロビル【内服薬】」を「カルフィルゾミブ使用時の带状疱疹の発症抑制」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認めるとされていることより、本剤治療中の带状疱疹予防目的のアシクロビルも保険審査上認めるとされています。PX-171-009試験及びONO-7057-05試験における抗ヘルペスウイルス製剤及び抗菌製剤の投与状況と関連する有害事象の発現状況を表8に、带状疱疹及び進行性多巣性白質脳症の発現状況を表9に示します。なお、PX-171-009試験及びONO-7057-05試験において、結核の再活性化及びウイルス性肝炎の再活性化は認められませんでした。

表7: **KRd** PX-171-009試験、ONO-7057-05試験、**Kd** 2011-003試験、**wKd** 20140355試験及び
DKd 20160275試験における抗ヘルペスウイルス製剤及び抗菌製剤の予防投与の規定

項目	PX-171-009試験 (ASPIRE)	ONO-7057-05試験	2011-003試験 (ENDEAVOR)	20140355試験 (A.R.R.O.W.)	20160275試験 (CANDOR)
抗ヘルペス ウイルス製剤	バラシクロビル500mg(又は同等の抗ウイルス製剤)を治験薬投与期間中に継続して投与する(治験担当医師の判断で追加の予防的投与を行ってもよい)。带状疱疹の既往歴がないRd群に割り付けられた患者には、バラシクロビルの予防投与は必須としない。	ヘルペス性感染症の既往のある患者にアシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス製剤を投与する。	バラシクロビル500mg(又は同等の抗ウイルス製剤)を治験薬投与期間中に継続して投与する(治験担当医師の判断で追加の予防的投与を行ってもよい)。	バラシクロビル500mg(又は同等の抗ウイルス製剤)を治験薬投与期間中に継続して投与する(治験担当医師の判断で追加の予防的投与を行ってもよい)。	アシクロビル、ファムシクロビル、又はバラシクロビルを治験薬投与期間中に継続して投与する ^{*2} 。
抗菌製剤	第1サイクルを通して、シプロフロキサシン500mg(治験担当医師の判断で同様のフルオロキノロン系薬剤、アモキシシリン又は他の適切な予防抗菌製剤)を投与する。	第1サイクルを通して、抗菌製剤(シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン系薬剤、アモキシシリン又はスルファメトキサゾール・トリメトプリムなど)を予防的に投与する。	—	—	—

※1: 带状疱疹に対するアシクロビル、バラシクロビル及びファムシクロビルの予防投与は国内で承認された効能・効果ではありません。

※2: 各薬剤は以下の1日用量又は施設基準に従って投与されました。アシクロビル: 400mg×3回又は800mg×2回、ファムシクロビル: 125mg×3回を3日間、バラシクロビル: 500mg×2回。初回投与から1週間以内に腎機能に応じた用量調節をした場合、本剤及び/又はグラツムマブによる治療期間は、同一用量にて投与しました。

表8: **KRd** PX-171-009試験及びONO-7057-05試験における抗ヘルペスウイルス製剤及び抗菌製剤の投与状況と関連する有害事象の発現状況

	PX-171-009試験 (ASPIRE)		ONO-7057-05試験
	KRd群 (N=392) n (%)	Rd群 (N=389) n (%)	KRd療法 (N=26) n (%)
抗ヘルペスウイルス製剤の投与*	371 (94.6)	260 (66.8)	26 (100)
ヘルペスウイルス感染症の発現	13 (3.3)	19 (4.9)	0
抗菌製剤の投与*	381 (97.2)	371 (95.4)	26 (100)
感染症の発現	64 (16.3)	71 (18.3)	5 (19.2)

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

※: 抗ヘルペスウイルス製剤及び抗菌製剤の投与目的に関する情報を収集していないため、予防投与であるかは特定できていません。

表9: **KRd** PX-171-009試験及びONO-7057-05試験における帯状疱疹及び進行性多巣性白質脳症の発現状況

	PX-171-009試験 (ASPIRE)		ONO-7057-05試験
	KRd群 (N=392) n (%)	Rd群 (N=389) n (%)	KRd療法 (N=26) n (%)
帯状疱疹	6 (1.5)	9 (2.3)	0
播種性帯状疱疹	0	1 (0.3)	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.3)	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

4. Q&A

Q1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は可能ですか？

- A. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤の投与は禁忌となります。妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床用量よりも低い用量で胚・胎児への影響が認められたことから、妊娠中の女性への本剤投与により胚・胎児に影響を及ぼす可能性があります。また、ウサギ胎児の内臓検査を実施していないことから、ウサギに対する催奇形性は不明であり、妊娠中の女性への本剤投与により催奇形性が認められる可能性は否定できません。

Q2. **KRd** レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法時の本剤の用法・用量において、1サイクル目の1及び2日目のみ20mg/m²でそれ以降は27mg/m²と増量する漸増法はどのような経緯で設定されましたか？

- A. 血液がん患者に対するカブプロリス単剤療法の週2回連日投与でのMTD等を評価する目的で実施したPX-171-002試験part 1^{*}の、27mg/m²コホートに登録された多発性骨髄腫患者において、60.0% (3/5名)に腫瘍崩壊に起因すると考えられる有害事象が認められました。この結果を踏まえ、PX-171-002試験part 2において、2段階(20/27mg)で増量する投与スケジュールを検討した結果、多発性骨髄腫患者28.6% (2/7名)に腫瘍崩壊に起因すると考えられる有害事象が認められました。

2段階で増量する投与スケジュールにより、腫瘍崩壊に起因すると考えられる有害事象の発現率の低下が認められたことから、以降に開始された臨床試験では2段階で増量する投与スケジュールが設定されました。

※：血液がん患者を対象とした海外第I相試験

Q3. 長期投与に対してはどのような安全性プロファイルですか？

- A. 国内外の臨床試験において、18サイクルを超えて本剤が投与された患者数は、PX-171-006試験に登録された本剤20/27mg/m²投与例の52名中13名、PX-171-006試験を完了した後にPX-171-010試験^{*}に登録された本剤15mg/m²投与例の1名でした。

PX-171-006試験の本剤20/27mg/m²投与例では、13名に18サイクルを超えて本剤が投与されており、2013年6月14日のデータカットオフ時点で、最長で45サイクルの投与が行われました。安全性に関して、18サイクルまでに認められず19サイクル以降に新たに認められた有害事象は、血腫、仙骨痛、浮腫、変形、日光角化症、眼瞼炎、外傷後疼痛、臀部痛、歯肉痛、消化管運動過剰、嚥下痛、膝手術、血胸、肺損傷、多発骨折、筋肉内出血、気胸、圧迫骨折、骨減少症、精液変色、勃起不全、腸雑音異常、呼吸音異常、心拡大、尿色調異常、腫瘍、注入部位発疹及び白内障手術でした。このうち、多発骨折については、重篤な有害事象として報告されましたが、本剤との因果関係は否定されました。

※：過去に本剤の臨床試験を完了した患者を対象とした海外第II相試験

Q4. 腎障害患者への投与に対してはどのような安全性プロファイルですか？

- A. PX-171-009試験及びONO-7057-05試験における腎機能別の有害事象の発現状況を次ページの表10及び表11に示します。PX-171-009試験において、対照群と比較した本剤群の有害事象発現率に、腎機能の程度に応じた一貫した関係性は認められず、腎機能の低下に伴う明らかな安全性プロファイルの変化は認められませんでした。

表10: KRd 腎機能別の有害事象の発現状況(PX-171-009試験)

ベースラインの Ccr (mL/min) 腎機能障害の程度	KRd群 (N=392 ^{a)})				Rd群 (N=389 ^{b)})			
	<30 重度 N=0 n(%)	30-<50 中等度 N=24 n(%)	50-<80 軽度 N=170 n(%)	80≤ 正常 N=197 n(%)	<30 重度 N=1 n(%)	30-<50 中等度 N=30 n(%)	50-<80 軽度 N=150 n(%)	80≤ 正常 N=203 n(%)
有害事象発現者数	0	23 (95.8)	167 (98.2)	189 (95.9)	1 (100.0)	30 (100.0)	145 (96.7)	199 (98.0)
治験薬と関連のある有害事象	0	22 (91.7)	148 (87.1)	161 (81.7)	1 (100.0)	26 (86.7)	129 (86.0)	171 (84.2)
Grade 3以上	0	22 (91.7)	151 (88.8)	154 (78.2)	1 (100.0)	24 (80.0)	125 (83.3)	161 (79.3)
Grade 5	0	1 (4.2)	26 (15.3)	9 (4.6)	0	4 (13.3)	21 (14.0)	11 (5.4)
Grade 5の病勢進行の有害事象	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (6.7)	4 (2.7)	1 (0.5)
重篤な有害事象発現者数	0	18 (75.0)	115 (67.6)	102 (51.8)	0	20 (66.7)	86 (57.3)	101 (49.8)
治験薬投与中止の原因となった有害事象発現者数	0	6 (25.0)	52 (30.6)	43 (21.8)	0	10 (33.3)	46 (30.7)	42 (20.7)
病勢進行の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
本剤投与中止の原因となった有害事象発現者数	0	2 (8.3)	29 (17.1)	15 (7.6)	0	0	0	0
治験薬最終投与後30日以内に死亡した患者数	0	1 (4.2)	22 (12.9)	7 (3.6)	0	3 (10.0)	19 (12.7)	11 (5.4)

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

a) KRd群の1名はベースラインのCcrが欠損であり、腎機能障害の程度を分類できませんでした。

b) Rd群の5名はベースラインのCcrが欠損であり、腎機能障害の程度を分類できませんでした。

表11: KRd 腎機能別の有害事象の発現状況(ONO-7057-05試験)

解析対象集団: SAF

ベースラインの Ccr (mL/min) 腎機能障害の程度	KRd療法			
	<30 重度 N=0 n(%)	30-<50 中等度 N=4 n(%)	50-<80 軽度 N=9 n(%)	80≤ 正常 N=13 n(%)
有害事象発現者数	0	4(100.0)	9(100.0)	13(100.0)
治験薬と関連のある有害事象発現者数 ^{a)}	0	4(100.0)	9(100.0)	13(100.0)
Grade 3以上の有害事象発現者数	0	3(75.0)	8(88.9)	8(61.5)
Grade 5の有害事象発現者数	0	0	0	0
重篤な有害事象発現者数	0	0	1(11.1)	0
治験薬投与中止に至った有害事象発現者数	0	1(25.0)	0	0
治験薬最終投与後30日以内に死亡した患者数	0	0	0	0

a) 因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」、「関連なし」の5段階で評価され、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連ありそうにない」と判定された場合、若しくは因果関係が不明な場合に、副作用として集計しました。

Q6. 心障害に対して、臨床試験ではどのような検査を実施していましたか？

A. 本剤の臨床試験において実施していた心機能検査及び実施タイミングを以下に示します。

KRd

試験名	検査項目	スクリーニング期	第1、3、6、9、12、15、18サイクル (以降、3サイクル毎)		最終投与後 30日目
			1日目		
PX-171-009試験	12誘導心電図	●	● ^{a)}		● ^{b)}
	心エコー検査	—	—		—

試験名	検査項目	スクリーニング期	第1サイクル		第2～18 サイクル	最終投与後 30日目
			1日目	16日目	1日目	
ONO-7057-05試験	12誘導心電図	●	● ^{c)}	● ^{c)}	● ^{a)}	● ^{b)}
	心エコー検査	●	—	—	—	●

Kd 56mg/m²

試験名	検査項目	スクリーニング期	ベースライン (C1D1の投与前)	治療サイクル (28日間毎の反復)	最終来院時 ^{b)}
2011-003試験	12誘導心電図	●	●	—	●
	心エコー検査 ^{d)}	●	●	—	●

wKd 70mg/m²

試験名	検査項目	スクリーニング期	治療サイクル (28日間毎の反復)	最終来院時
20140355試験	12誘導心電図	●	—	●
	心エコー検査	●	—	●

DKd

試験名	検査項目	スクリーニング期	第1サイクル		第2サイクル
			1日目	8日目	1日目
20160275試験	12誘導心電図	●	—	●	●
	心エコー検査	●	● ^{e)}	—	—

a) 投与前に実施しました。

b) 最終投与後30日以内に他の抗がん剤治療が開始された場合、他の抗がん剤治療開始前までに実施しました。

c) 投与前、投与終了直後、投与終了15分後、1時間後、2時間後、4時間後、24時間後に実施しました。

d) ECHOサブ試験参加患者については、投与の延期を含むサイクル期間も含めて12週間(±10日)毎の全時点及び最終来院時におけるLVEF、RV機能、RVサイズ、RV壁厚及び肺動脈圧の測定に経胸壁エコーを行いました。

e) 第1サイクル1日目後は、6ヵ月±2週間毎に実施しました。

Q7. 本剤は閉鎖式薬物移送システム(CSTD)や調整用薬液注入コネクタを用いて調製はできますか？

A. 一部のCSTD^{*1}や調整用薬液注入コネクタ^{*2}を用いて本剤を注射用水で溶解したところ、白色浮遊物が認められたとの報告がありました。また、白色浮遊物が認められた溶液を5%ブドウ糖液で希釈し、希釈液を孔径0.2μmのインラインフィルターつき輸液セットに通過させた結果、インラインフィルター通過液には外観上白色浮遊物は認められず、純度試験(類縁物質)も規格の範囲内であり、有効成分の定量値にも影響を認めませんでした。

そのため、※で示したCSTD又は調整用薬液注入コネクタを用いて調製する際は、孔径0.2μmのインラインフィルターを使用して投与してください。

※1：ケモセーフロック バイアルアダプター(テルモ、KL-VA202)

※2：ケモクレーブ ユニバーサルスパイク(パルメディカル、ニプロ、IB-CH50)

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会、薬剤性肺障害の診断・治療の手引き、2013年、株式会社メディカルレビュー社
- 2) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群(急性呼吸促迫症候群)(成人型呼吸窮迫症候群(成人型呼吸促迫症候群))、平成18年11月
- 3) 日本呼吸器学会ホームページ、呼吸器の病気 H-01 呼吸不全 急性呼吸不全・ARDS
http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content_id=36
- 4) 日本循環器学会ほか、肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)、2012年
- 5) 日本臨床腫瘍学会編、腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン、2013年8月、金原出版株式会社
- 6) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群、平成23年3月
- 7) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、平成22年3月
- 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、高血圧治療ガイドライン2014、2014年、ライフサイエンス出版株式会社
- 9) 日本循環器学会ほか、循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版)
- 10) 日本血液学会編、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版、2013年10月、金原出版株式会社
- 11) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 白質脳症、平成18年11月

資料請求先

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
受付時間 9:00~17:00(土日・祝日・会社休日を除く)