カイプロリス点滴静注用 10mg
カイプロリス点滴静注用 40mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

ONO-7057（一般名：カルフィルゾミブ）は，米国 Proteolix Inc.（現，米国 Onyx Therapeutics, Inc，Onyx Pharmaceuticals, Inc.の子会社）にて創薬された不可逆的かつ選択性の高いプロテアソーム阻害剤である（図 1.5.1-1）．プロテアソームは，細胞内に存在する酵素複合体でポリユビキチン化されたタンパクを特異的かつ急速に分解する作用を有しており，細胞周期制御因子，シグナル伝達因子及び転写因子などを分解することにより，細胞の増殖，分化及びアポトーシスを制御している [1)]．このことから，プロテアソームは医薬品開発において重要な標的である．

カルフィルゾミブは，多発性骨髄腫細胞株を含む各種がん細胞株においてプロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害する．その結果，がん細胞内にポリユビキチン化タンパクを蓄積させ，がん細胞のアポトーシスを誘導する [2)~6)]．また，カルフィルゾミブは既存のプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブに耐性を示すがん細胞株においても細胞傷害作用を示した [7)]．これらのことから，カルフィルゾミブは多発性骨髄腫に対する新規治療薬になる可能性があると考えられた．

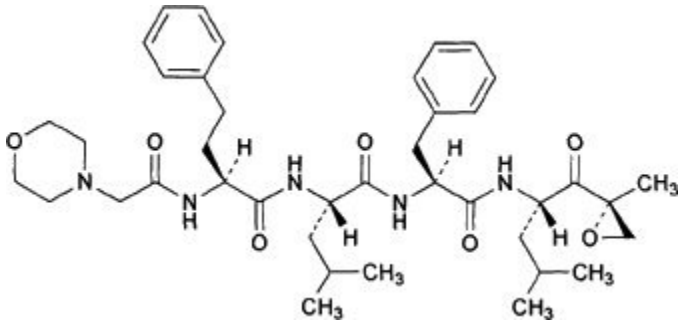


図 1.5.1-1　カルフィルゾミブの化学構造式

1.5.2 多発性骨髄腫の病態及び治療の概要

1.5.2.1 多発性骨髄腫の病態

多発性骨髄腫は，日本における全悪性腫瘍の約 1%，全造血器腫瘍の約 10%を占め，発症率，死亡率ともに年々増加傾向にある [8)]．日本における多発性骨髄腫の総患者数は，厚生労働省の患者調査において 2011 年 10 月時点で約 14000 人と推定され [9)]，国立がん研究センターがん対策情報センターの全国がん罹患モニタリング集計では，2011 年時点で年間罹患数は 6860 人，死亡数は 4066 人と推計されている [10)]．

多発性骨髄腫は，B リンパ球から分化した形質細胞が骨髄中で単クローン性（腫瘍性）に増殖する造血器腫瘍である．多発性骨髄腫は肥満や職業・職場環境などで発病リスクの上昇

が報告されているが，病因は不明である[11]．多発性骨髄腫の臨床所見は多様であり，腫瘍性に増殖した形質細胞から産生されるモノクローナルタンパク（M 蛋白）の血中又は尿中への出現，骨融解を主体とする骨病変，高カルシウム血症，貧血，息切れ，めまい，全身倦怠感，腎障害，アミロイドーシス及び過粘稠度症候群などが現れる[11][12]．また，正常免疫グロブリンの産生低下による感染症も認められる[11][12]．多発性骨髄腫は，初期治療により一時的に沈静化がもたらされるものの，治癒に至る患者は稀で，多くは寛解と再発（又は再燃）を繰り返し[11][13]，再発後の治療を繰り返すごとに奏効期間が短くなり[13]，やがてはいずれの治療法も有効でなくなる難治性（治療抵抗性）の病状に移行し，最終的に死亡に至る．

1.5.2.2 多発性骨髄腫の治療の概要

多発性骨髄腫の初期治療では，メルファラン及びプレドニゾロン併用療法，メルファラン，プレドニゾロン及びボルテゾミブ併用療法，アルキル化剤を中心とした多剤併用化学療法並びに造血幹細胞移植を伴う大量化学療法などが施行されている[11]．再発又は難治性の多発性骨髄腫に対しては，ボルテゾミブ[14]～[17]，サリドマイド[18]～[20]又はレナリドミド[21]～[23]を用いた治療法が主に実施されているが，これらの治療法には，末梢神経障害，血液毒性，感染症及び肺障害などの副作用が認められ[14]，[18]，[22]，治療に苦慮する場合がある．なお，2015 年 3 月にポマリドミド[23]が，2015 年 7 月にパノビノスタット[24]が承認されている．多発性骨髄腫に対する治療薬は複数存在するものの，多発性骨髄腫は依然として治癒に至る疾患ではない[21]．

このように，多発性骨髄腫に対しては，治療効果の向上及び副作用を軽減した長期的な治療法を充実させることの臨床的意義は大きく，更なる新規薬剤の承認が切望されている．

1.5.3 開発の経緯

米国 Proteolix Inc.（現，米国 Onyx Therapeutics, Inc，Onyx Pharmaceuticals, Inc.の子会社）により，非臨床試験においてがん細胞のアポトーシスを誘導することが確認されたことから，カルフィルゾミブの臨床試験が開始された．開発の経緯を図 1.5.3-1 に示した．血液がん患者を対象とした第 I 相試験（PX-171-002）において忍容性が確認され，さらに多発性骨髄腫患者における有効性が示唆されたため，カルフィルゾミブの開発は，主に多発性骨髄腫を対象として進められた．

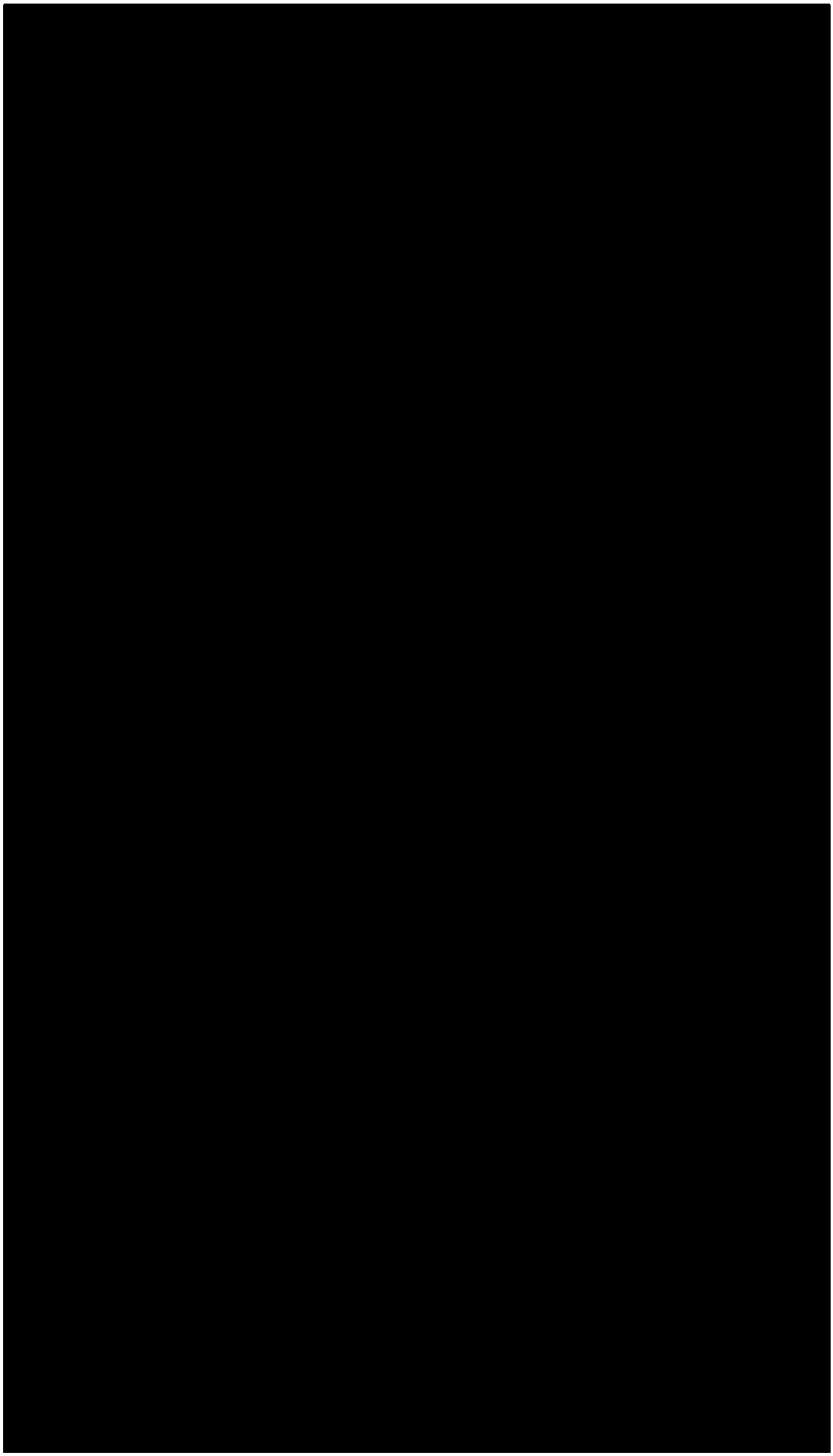


図 1.5.3-1　開発の経緯図（申請データパッケージ）

1.5.3.1 品質に関する試験

原薬については，構造確認及び一般特性の評価を行い，安定性試験（加速試験及び長期保存試験）の結果及び製造実績から，規格及び試験方法を設定した．原薬の長期保存試験は36カ月まで継続する予定である．

製剤（凍結乾燥注射剤，バイアル）については，安定性試験（加速試験及び長期保存試験）の結果，製造実績及びロット分析の結果から，規格及び試験方法を設定した．製剤の長期保存試験は36カ月まで継続する予定である．

1.5.3.2 非臨床試験

20[redacted]年よりカルフィルゾミブの薬理，薬物動態及び毒性を評価する非臨床試験が実施された．また，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発0219第4号，平成22年2月19日）又は「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（薬食審査発0604第1号，平成22年6月4日）に基づき，がん原性試験や生殖発生毒性試験の一部を除く製造販売承認申請に必要な試験が実施された．

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 海外における臨床開発の経緯

海外では2005年9月に血液がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PX-171-002，以下，PX-171-002試験）が開始された．PX-171-002試験の結果，カルフィルゾミブの忍容性が確認され，多発性骨髄腫患者における有効性が示唆されたことを受けて，2007年8月に再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ単剤の有効性及び安全性を検討する海外第Ⅱ相試験（PX-171-003，以下，PX-171-003試験）が開始された．PX-171-003試験part 2（A1）の結果，カルフィルゾミブ単剤の有効性（全奏効率22.9％（95％CI［18.0，28.5］）及び安全性が確認され，米国において2012年7月にカルフィルゾミブ単剤について「ボルテゾミブ及び免疫調節薬を含む2回以上の前治療を受け，直近の治療中又は終了後60日以内に進行した再発及び難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として迅速承認（Accelerated Approval）を取得した．

カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（CRd）での開発について，2008年5月に再発の多発性骨髄腫患者を対象にCRd療法を検討する海外第Ⅰb相試験（PX-171-006，以下，PX-171-006試験）が開始された．PX-171-006試験の結果，CRd療法の忍容性が確認され，CRd療法の有効性が示唆されたことを受け，2010年7月にCRd療法と，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）療法を比較する海外第Ⅲ相試験（PX-171-009，以

下，PX-171-009 試験）が開始された．PX-171-009 試験の中間解析の結果，主要評価項目である無増悪生存期間において，CRd 療法の Rd 療法に対する有意な延長が認められた．PX-171-009 試験の結果に基づき，2015 年 1 月 27 日に米国にて通常承認（full approval）への変更及び適応拡大，並びに欧州にて新規承認申請をおこない，2015 年 7 月 24 日に米国にて CRd 療法について「1～3 回の前治療を受けた再発の多発性骨髄腫」を効能・効果として通常承認を取得した．また，2015 年 11 月 19 日に欧州にて「1 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者に対するレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用治療」を効能・効果として承認を取得した．

1.5.3.3.2 日本における臨床開発の経緯

日本では 2010 年 9 月に小野薬品工業株式会社が Onyx Pharmaceuticals, Inc.社からカルフィルゾミブを日本で独占的に開発・商業化する権利を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月に再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ単剤の安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01，以下，ONO-7057-01 試験）を開始した．また，20[redacted]年 [redacted] 月に再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法の安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を検討する日本第 I 相試験（ONO-7057-05，以下，ONO-7057-05 試験）を開始した．ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験の結果，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブ単剤及び CRd 療法の忍容性が確認され，薬物動態，有効性及び安全性についても大きな国内外差はないと考えられた．

カルフィルゾミブは 2015 年 8 月 20 日に，再発又は難治性の多発性骨髄腫を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（27 薬）第 363 号）．

本承認申請における臨床データパッケージを表 1.5.3.3.2-1 に示した．本承認申請の評価資料は，国内臨床試験成績として ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験，海外臨床試験成績として PX-171-002 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-006 試験，PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験とした．

表 1.5.3.3.2-1　臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書 の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	多発性骨髄腫 被験者数／被験 者数（名）
国内試験				
第Ⅰ／Ⅱ相試験 ONO-7057-01 評価資料	非盲検，用量漸増，非対照	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：15，20，20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	50/50
第Ⅰ相試験 ONO-7057-05 評価資料	非盲検，非対照	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル） レナリドミド：25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン：40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与（28 日間サイクル）	26/26 （忍容性評価：6 名）
海外試験				
第Ⅰ相試験 PX-171-002 評価資料	非盲検，用量漸増，非対照	血液がん患者	カルフィルゾミブ：1.2～27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	28/48
第Ⅱ相試験 PX-171-003 part 2（A1） 評価資料	非盲検，非対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20/27** mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	266/266
第Ⅰb 相試験 PX-171-006 評価資料	非盲検，用量漸増，非対照	再発の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：15～20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 レナリドミド：10～25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン：40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口投与 （28 日間サイクル）	84/84
第Ⅲ相試験 PX-171-009 評価資料	非盲検，無作為化，実薬対照	再発の多発性骨髄腫患者	＜CRd 群＞ カルフィルゾミブ： 20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 レナリドミド： 25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン： 40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口投与 （28 日間 1 サイクル） ＜Rd 群＞ レナリドミド： 25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン： 40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口投与 （28 日間 1 サイクル）	792/792
第Ⅲ相試験 PX-171-011 評価資料	非盲検，無作為化，実薬対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	＜カルフィルゾミブ投与群＞ カルフィルゾミブ： 20/27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 （28 日間 1 サイクル） ＜BSC 群＞ コルチコステロイド： 1 サイクルにデキサメタゾン 84 mg を上限として投与（プレドニゾロン 30 mg を経口投与，デキサメタゾン 6 mg を経口投与，又は	315/315

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
カルフィルゾミブ

試験の種類 治験実施計画書 の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	多発性骨髄腫 被験者数／被験 者数（名）
			相当量のコルチコステロイド） シクロホスファミド（任意）： 1 サイクル 1400 mg を上限とし， 50 mg を 1 日 1 回経口投与 （28 日間 1 サイクル）	
第 I 相試験 PX-171-001 参考資料	非盲検，用量漸増，非対照	血液がん患者	カルフィルゾミブ：1.2～20 mg/m^2 を 1～5 日目に静脈内投与（14 日間サイクル）	10/29
第 I b 相試験 PX-171-008 参考資料	非盲検，非対照	固形がん患者	カルフィルゾミブ：27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	0/18
第 I b／II 相試験 PX-171-007 参考資料	非盲検，用量漸増，非対照	再発固形がん患者	カルフィルゾミブ：20～36 mg/m^2 を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	0/79
		進行固形がん患者 リンパ腫患者 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ： 20～70 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 30 分かけて静脈内持続投与 デキサメタゾン（多発性骨髄腫患者のみ）： 20 又は 40 mg を経口又は静脈内投与	55/105
第 II 相試験 PX-171-003 part 1（A0） 参考資料	非盲検，非対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	46/46
第 II 相試験 PX-171-004 参考資料	非盲検，非対照	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20，20/27** mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	164/164
第 II 相試験 PX-171-005 参考資料	非盲検，非対照	腎機能障害の程度が異なる再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：15～27 mg/m^2 を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間サイクル）	50/50
第 II 相試験 PX-171-010 参考資料	非盲検，継続投与，非対照	過去にカルフィルゾミブの臨床試験に参加した患者	過去に参加したカルフィルゾミブの臨床試験の最終サイクルと同じ用法・用量及び頻度で静脈内投与する．	91/100
治験薬拡大利用 プログラム 2011-002 参考資料	非盲検，非対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ： 20/27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 デキサメタゾン： 4～40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口投与（28 日間 1 サイクル）	338/338

*）第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}を静脈内投与し，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降は 27 mg/m^{2}の用量で静脈内投与する．
**）第 1 サイクルにカルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}を静脈内投与し，第 2 サイクル以降は 27 mg/m^{2}の用量で静脈内投与する．

1.5.3.3.3 規制当局の助言

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした日本での開発にあたり，医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]について相談した．[redacted]

[redacted]との見解が示された．また，[redacted]との見解が示された．本対面助言をふまえ，[redacted]．また，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]された．

ONO-7057-01 試験，PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験の結果をふまえ，医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]について相談した．[redacted]との見解が示された．その後，医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）を実施し[redacted]との見解が示された．

1.5.3.3.4　　実施中の臨床試験及び今後予定される開発計画

多発性骨髄腫を対象とした開発計画の一環として，ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験に加えて，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ 20/45 mg/m^2 及び 20/56 mg/m^{2}の週 2 回投与並びに 20/70 mg/m^{2}の週 1 回投与の安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する日本第 I 相試験（ONO-7057-02）を実施中である．さらに，

再発の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用（Cd）とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（Vd）の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（2011-003，ONO-7057-03），移植非適応の未治療の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ，メルファラン及びプレドニゾン併用（CMP）とボルテゾミブ，メルファラン及びプレドニゾン併用（VMP）の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（2012-005，ONO-7057-04）並びにカルフィルゾミブの週 1 回投与と週 2 回投与の有効性及び安全性を比較する国際共同第Ⅲ相試験（CFZ014，ONO-7057-06）に日本からも参加している．

1.5.4 参考文献

1） Konstantinova IM, Tsimokha AS, Mittenberg AG. Role of proteasomes in cellular regulation. Int Rev Cell Mol Biol. 2008;267:59-124.

2） Bennett MK, Kirk CJ. Development of proteasome inhibitors in oncology and autoimmune diseases. Curr Opin Drug Discov Devel. 2008;11(5):616-25.

3） Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res. 2007;67(13):6383-91.

4） Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, Strader JS, Shenk KD, Sun CM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood. 2007;110(9):3281-90.

5） Parlati F, Lee SJ, Aujay M, Suzuki E, Levitsky K, Lorens JB, et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. Blood. 2009;114(16):3439-47.

6） Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011;39(10):1873-82.

7） Suzuki E, Demo S, Deu E, Keats J, Arastu-Kapur S, Bergsagel PL, et al. Molecular mechanisms of bortezomib resistant adenocarcinoma cells. PLoS One. 2011;6(12):e27996.

8） 一般社団法人　日本血液学会［編］．造血器腫瘍診療ガイドライン　2013 年版．金原出版．2013：268-75

9） 厚生労働大臣官房統計情報部，平成 23 年患者調査 傷病別年次推移表 多発性骨髄腫（C90.0）

10） 独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター 全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告 部位別集計表．2015;316-7.

11） 日本骨髄腫学会［編］．多発性骨髄腫の診療指針　第 3 版．文光堂．2012.

12） International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.

13） Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

14） 注射用ボルテゾミブ（ベルケイド®注射用 3mg，ヤンセンファーマ株式会社）医薬品添付文書

15） Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348(26):2609-17.

16） Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165-72.

17） Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

18） サリドマイド製剤（サレド ®カプセル 25・50・100，藤本製薬株式会社）医薬品添付文書

19） Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.

20） Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2006;132(5):584-93.

21） Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-20.

22） レナリドミド水和物カプセル（レブラミド ®カプセル 5mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

23） ポマリドミドカプセル（ポマリスト ®カプセル 1・2・3・4 mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

24） パノビノスタット乳酸塩カプセル（ファリーダック ®カプセル 10・15 mg，ノバルティスファーマ株式会社）医薬品添付文書

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6.1 外国における使用状況等

本剤は，2015 年 7 月現在，米国，イスラエル，アルゼンチン，メキシコ，クエート及びタイの 6 カ国で承認されている．承認日は米国が 2012 年 7 月 20 日（迅速承認），イスラエルが 2014 年 1 月 8 日，アルゼンチンが 2014 年 2 月 24 日，メキシコが 2014 年 10 月 29 日，クエートが 2015 年 6 月 22 日及びタイが 2015 年 7 月 2 日である．

また，2015 年 1 月 27 日に，1 回以上の前治療歴がある再発の多発性骨髄腫患者を適応とし，米国にて通常承認への変更及び適応拡大，並びに欧州にて新規承認申請をおこなった．米国では，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法が，「1～3 回の前治療を受けた再発の多発性骨髄腫」を効能・効果として，2015 年 7 月 24 日に通常承認された．欧州 [1)] では，「1 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者に対するレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用治療」を効能・効果として 2015 年 11 月 19 日に承認を取得した．2016 年 1 月 31 日現在では，上記に加えコロンビア，スイス，韓国及びカナダを加えた 11 の国及び地域で承認されている．

承認を取得した主要国の添付文書として，米国添付文書の概要を表 1.6.1-1 及び欧州添付文書の概要を表 1.6.1-2 に示した．また，1.6.2 に米国添付文書の原文，1.6.3 に欧州添付文書の原文及び 1.6.4 に企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文を添付する．

1) ：中央承認審査方式により承認［EU 加盟 28 カ国（ベルギー，ブルガリア，チェコ，デンマーク，ドイツ，エストニア，アイルランド，ギリシャ，スペイン，フランス，クロアチア，イタリア，キプロス，ラトビア，リトアニア，ルクセンブルク，ハンガリー，マルタ，オランダ，オーストリア，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロベニア，スロバキア，フィンランド，スウェーデン，英国）及びノルウェー，アイスランド及びリヒテンシュタインで承認］

表 1.6.1-1　米国添付文書の概要

国名	米国（改訂：2016 年 1 月）
販売名	KYPROLIS™
会社名	Onyx Pharmaceuticals, Inc.
剤型・含量	1 回使い切りバイアル中に 60 mg のカルフィルゾミブを白色から灰白色の無菌の凍結乾燥塊又は凍結乾燥粉末として含有する.
効能・効果	1. 併用療法 1 回から 3 回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に対するデキサメタゾンとの併用治療又はレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用治療の適応を有している. 2. 単剤療法 2 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療の適応を有している.
用法・用量	＜投与上の注意＞ • 補液：腫瘍崩壊症候群又は腎毒性のリスクが高い患者では，1 サイクル目の投与前に十分な水分補給を行う．推奨される補液は，経口液（30 mL/kg を 1 サイクル目の 1 日目の 48 時間以上前に）及び静脈内投与（250 mL から 500 mL までの適切量を 1 サイクル目の各投与前に）である．必要であれば，KYPROLIS の投与後さらに 250～500 mL を静脈内投与する．後続のサイクルでも必要に応じて，経口，静脈内投与又はその両方を継続する．体液過負荷をモニタリングし，特に心不全又はそのリスクがある患者では，患者が必要とする補液を調節すること. • 電解質のモニタリング：KYPROLIS 投与中は血清カリウム値を定期的にモニタリングすること. • 前投与：単剤療法ではデキサメタゾン推奨用量を，併用療法の場合はデキサメタゾン推奨用量を前投与する．注入反応の発現及びその重症度を軽減するため，1 サイクル目の KYPROLIS の各投与 30 分～4 時間前に，経口又は静脈内投与によりデキサメタゾンを投与すること．後続のサイクル中にこれらの症状が発現した場合には，デキサメタゾンの前投与を再開する. • 投与：KYPROLIS は用量レジメンに応じて 10 分又は 30 分かけて注入する．ボーラス投与はしないこと．KYPROLIS の投与前及び投与後は速やかに，米国薬局方の生理食塩水又は 5%ブドウ糖注射液で点滴チューブのフラッシュを行うこと．KYPROLIS は他の薬剤と混ぜたり同時に投与しないこと. • 用量：KYPROLIS の用量は，ベースライン時の患者の体表面積の実測値から算出すること．体表面積が 2.2 m^2 を超える患者に対しては，体表面積 2.2 m^2 に基づく用量を算出する. • 血栓予防：KYPROLIS とデキサメタゾンとの併用投与，又は KYPROLIS とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与をされている患者については血栓予防が推奨される．血栓予防レジメンは患者のリスク評価に基づくこと. • 感染症予防：帯状疱疹再発のリスクを軽減するため，KYPROLIS を投与されている患者では抗ウイルス薬による予防を考慮すること. ＜用量＞ <u>レナリドミド及びデキサメタゾンとの KYPROLIS 併用療法</u> レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法レジメンでは，KYPROLIS は 10 分かけて静脈内投与し，週 2 日間の連日投与を 3 週間繰り返した後に 12 日間休薬する．28 日間を 1 サイクルとする．KYPROLIS の推奨開始用量は，1 サイクル目の 1 日目及び 2 日目は 20 mg/m^2 で投与する．忍容性が確認された場合，1 サイクル目の 8 日目に 27 mg/m^2 に増量する．13 サイクル目からは 8 日目及び 9 日目は KYPROLIS の投与はしない．18 サイクル目以降は投与を中止する．28 日間サイクル中の 1 日目から 21 日目までレナリドミド 25 mg を経口投与し，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与する. 投与は，疾患進行又は許容できない毒性の発現が認められるまで継続する．抗凝固剤や制酸剤などの他の併用薬使用については，レナリドミド及びデキサメタゾンの添付文書を参照すること. <u>デキサメタゾンとの KYPROLIS 併用療法</u> デキサメタゾンとの併用療法レジメンでは，KYPROLIS は 30 分かけて静脈内投与し，週 2 日間の連日投与を 3 週間繰り返した後に 12 日間休薬する．28 日間を 1 サイクルとする．KYPROLIS は，開始用量を 1 サイクル目の 1 日目及び 2 日目は 20 mg/m^2 として 30 分まで投与する．忍容性が確認された場合，1 サイクル目の 8 日目に 56 mg/m^2 に増量する. 28 日間サイクルの各 1，2，8，9，15，16，22 及び 23 日目にデキサメタゾン 20 mg を経口又は静脈内投与する．デキサメタゾンは KYPROLIS 投与の 30 分から 4 時間前に投与する. 投与は，疾患進行又は許容できない毒性の発現が認められるまで継続できる．他の併用薬使用についてはデキサメタゾンの添付文書を参照すること. <u>KYPROLIS 単剤療法</u> 単剤療法については，KYPROLIS は下記に示すレジメンに応じて 10 分又は 30 分かけて静脈内投与

する．

20/27 mg/m^{2}を 10 分まで静脈内投与

20/27 mg/m^2 レジメンを用いた単剤療法については，KYPROLIS を 10 分かけて静脈内投与する．サイクル 1 からサイクル 12 までは，週 2 日間の連日投与を 3 週間繰り返した後に 12 日間休薬する．28 日間を 1 サイクルとする．13 サイクル目からは 8 日目及び 9 日目は KYPROLIS の投与はしない．サイクル 1 における KYPROLIS の各投与の 30 分から 4 時間前にデキサメタゾン 4 mg を経口又は静脈内投与により前投与し，その後は注入反応を防ぐため必要に応じて前投与する．KYPROLIS の推奨開始用量は 1 サイクル目の 1 日目及び 2 日目は 20 mg/m^2 とする．忍容性が確認された場合，1 サイクル目の 8 日目に 27 mg/m^2 に増量する．投与は，疾患進行又は許容できない毒性の発現が認められるまで継続できる．

20/56 mg/m^{2}を 30 分まで静脈内投与

20/56 mg/m^2 レジメンを用いた単剤療法については，KYPROLIS を 30 分かけて静脈内投与する．サイクル 1 からサイクル 12 までは，週 2 日間の連日投与を 3 週間繰り返した後に 12 日間休薬する．28 日間を 1 サイクルとする．13 サイクル目からは 8 日目及び 9 日目は KYPROLIS の投与はしない．サイクル 1 における KYPROLIS の各投与の 30 分から 4 時間前にデキサメタゾン 4 mg を経口又は静脈内投与により前投与し，その後は注入反応を防ぐため必要に応じて前投与する．KYPROLIS の推奨開始用量は 1 サイクル目の 1 日目及び 2 日目は 20 mg/m^2 とする．忍容性が確認された場合，1 サイクル目の 8 日目に 56 mg/m^2 に増量する．投与は，疾患進行又は許容できない毒性の発現が認められるまで継続できる．

毒性に基づいて用量を調節する．推奨される対応及び用量調節基準を表 1 に示す．用量レベル減量基準を表 2 に示す．レナリドミド及びデキサメタゾンの推奨投与については，それぞれの添付文書を参照すること．

表 1：KYPROLIS の投与中に発現した毒性[a]に対する用量調節基準

血液毒性	推奨される対応
• 好中球絶対数が 0.5x10^9/L 未満	• 投与を中断する． • 好中球絶対数が 0.5x10^9/L 以上まで回復した場合は，同じ用量で投与を継続する． • その後，好中球絶対数が 0.5x10^9/L 未満まで低下した場合は，上記と同じ措置が推奨され，用量を 1 段階減量して投与を再開することを検討する．[a]
• 発熱性好中球減少症 好中球絶対数が 0.5x10^9/L 未満で，かつ口腔温が 38.5℃以上又は 38.0℃以上が 2 時間続く所見が 2 回連続である	• 投与を中断する． • 好中球絶対数がベースラインまで回復し発熱が消失した場合は，同じ用量で投与を再開する．
• 血小板数が 10x10^9/L 未満又は血小板減少症に伴う出血	• 投与を中断する． • 血小板数が 10x10^9/L 以上まで回復し，及び／又は出血がコントロールされている場合は，同じ用量で投与を継続する． • その後，血小板数が 10x10^9/L 未満まで低下した場合は，上記と同じ措置が推奨され，用量を 1 段階減量して投与を再開することを検討する．[a]
腎毒性	推奨される対応
• 血清クレアチニンがベースラインの 2 倍以上，又は • クレアチニンクリアランスが 15mL/min 以上又はベースラインの 50％以下に減少，若しくは透析療法が必要	• 投与を中断し，腎機能をモニタリングする（血清クレアチニン又はクレアチニンクリアランス）． • 腎毒性が KYPROLIS に起因する場合は，腎機能がベースラインの 25％以内まで回復すれば投与を再開する．[a] • 腎毒性が KYPROLIS に起因しない場合は，医師の裁量による用量で投与を再開してもよい． • KYPROLIS 投与中で透析療法を受けている患者については，透析を実施してから投与する．
その他の非血液毒性	推奨される対応

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>• その他すべての重篤又は生命を脅かす[b]非血液毒性</td><td>• 消失又はベースラインの状態に回復するまで投与を中断する．
• 用量を 1 段階減量して次回に予定されている投与を再開することを検討する．[a]</td></tr>
</table>
a 用量レベル減量については表 2 を参照．
b 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Grades 3 及び 4

表 2：KYPROLIS の用量レベル減量基準
<table>
<tr><th>レジメン</th><th>用量</th><th>1 回目
用量減量</th><th>2 回目
用量減量</th><th>3 回目
用量減量</th></tr>
<tr><td>KYPROLIS，レナリドミド，デキサメタゾン又は単剤療法（20/27 mg/m^2）</td><td>27 mg/m^2</td><td>20 mg/m^2</td><td>15 mg/m^2 [a]</td><td>－</td></tr>
<tr><td>KYPROLIS 及びデキサメタゾン又は単剤療法（20/56 mg/m^2）</td><td>56 mg/m^2</td><td>45 mg/m^2</td><td>36 mg/m^2</td><td>27 mg/m^2 [a]</td></tr>
</table>
注：用量減量中の注入回数は変更しない．
a 毒性が持続する場合，KYPROLIS の投与を中止する．
</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>心毒性
心不全（うっ血性心不全，肺水腫，駆出率減少など），拘束型心筋症，心筋虚血，死亡を伴う心筋梗塞の新たな発現又は悪化が KYPROLIS の投与後に認められた．これらは心室機能がベースライン時に正常であった患者にも認められた．KYPROLIS の臨床試験では，これらの事象は KYPROLIS 投与中に発現した．KYPROLIS を投与した日のうちに心停止による死亡が認められた．レナリドミド／デキサメタゾン（Rd 群）に対する KYPROLIS，レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（KRd 群）を評価する多施設共同無作為化非盲検試験では，心不全の発現率は Rd 群が 4%であったのに対し KRd 群では 6%であった．ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd 群）に対する KYPROLIS 及びデキサメタゾン（Kd 群）を比較する多施設共同無作為化非盲検試験では，心不全の発現率は Vd 群が 3%であったのに対し Kd 群では 8%であった．
患者の心不全又は心虚血の徴候又は症状をモニタリングすること．心毒性が疑われる場合，速やかに評価する．Grade 3 又は 4 の心臓関連の有害事象が認められた場合，回復するまで KYPROLIS の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき 1 段階用量を減量して再投与の可否を検討する．
1 サイクル目の各投与の前に十分な補液が必要とされるが，すべての患者について，特に心不全のリスクが高い患者では，体液過負荷をモニタリングする．ベースライン時心不全の患者又は心不全のリスクがある患者では，臨床的に必要であれば総水分摂取量を調節すること．
75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者と比較して心不全のリスクが増加する．ニューヨーク心臓協会の心機能分類でⅢ又はⅣ度に該当する心不全患者，至近で心筋梗塞を発症した患者並びに，薬物療法でのコントロールができない伝導異常，狭心症又は不整脈を有する患者は，臨床試験では不適格とした．これらの患者は心臓関連の合併症を発現するリスクがより高いと考えられ，KYPROLIS の投与を開始する前に総合的な医学的評価（血圧や水分の管理など）を行い，フォローアップを継続すること．

急性腎不全
KYPROLIS を投与中の患者に急性腎不全を発症した例が認められた．腎臓機能不全の有害事象（腎不全など）が KYPROLIS を投与された患者の約 10%に発現した．急性腎不全は KYPROLIS を単剤投与されている進行した再発及び難治性の多発性骨髄腫患者でより頻度が高かった．このリスクはベースライン時のクレアチニンクリアランス推定値が低い患者でより高かった（Cockcroft and Gault 公式で算出）．血清クレアチニン及び／又はクレアチニンクリアランス推定値を定期的に管理して腎機能をモニタリングする．必要に応じて，用量を減量又は投与を中断する．

腫瘍崩壊症候群
KYPROLIS を投与中の患者に腫瘍崩壊症候群（TLS）（死亡転帰を含む）を発症した例が認められた．多発性骨髄腫患者及び腫瘍量の多い患者では，TLS の発症リスクが増すことを考慮する．必要に応じて，1 サイクル目の KYPROLIS の投与前及び後続のサイクルで，患者に十分に補液が行われているか確認する．TLS のリスクがある患者では尿酸値を低下させる薬剤投与を考慮する．投与中は TLS の徴候をモニタリングし，TLS が消失するまで KYPROLIS の投与を中断するなど迅速に対処する．</td></tr>
</table>

	肺毒性 KYPROLIS 投与中の患者の 1%未満に，急性呼吸窮迫症候群（ARDS），急性呼吸不全，及び肺臓炎，間質性肺疾患などの急性びまん性浸潤性肺疾患が認められた．これらには死亡に至るものがあった．薬剤誘発性肺毒性が認められる場合，KYPROLIS の投与を中止する． 肺高血圧症 KYPROLIS 投与患者の約 1%に肺動脈性肺高血圧症が認められたが，Grade 3 以上の症状が発現したのは患者の 1%未満であった．肺高血圧症が示唆される場合，心臓画像診断，その他の検査又はその両方で評価する．肺高血圧症が認められた場合，消失又はベースラインの状態に回復するまで KYPROLIS の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき再投与の可否を検討する． 呼吸困難 KYPROLIS 投与患者の 28%に呼吸困難が認められたが，Grade 3 以上の症状が発現したのは患者の 4%であった．心不全や呼吸器症候群を含む心肺機能不全を取り除くため，呼吸困難を評価する．Grade 3 又は 4 の呼吸困難については，症状が消失又はベースラインの状態に回復するまで KYPROLIS の投与を中断する．ベネフィット／リスク評価に基づき再投与の可否を検討する． 高血圧 KYPROLIS の投与中，高血圧クリーゼ，高血圧緊急症などの高血圧疾患が認められた．KYPROLIS と KRd の併用療法を Rd 群と比較する多施設共同無作為化非盲検試験では，高血圧関連の事象の発現率は Rd 群が 8%であったのに対し KRd 群では 16%であった．Vd 群と Kd 群を比較評価する多施設共同無作為化非盲検試験では，高血圧関連の事象の発現率は Vd 群が 10%であったのに対し Kd 群では 26%であった．これらの事象には死亡に至るものがあった．すべての患者で血圧を定期的にモニタリングする．高血圧が適切にコントロールできない場合，KYPROLIS の投与を中断して評価する．ベネフィット／リスク評価に基づき KYPROLIS を再投与する可否を検討する． 静脈血栓症 KYPROLIS の投与中，静脈血栓症関連事象（深部静脈血栓症，肺塞栓症など）が認められた．KRd 群と Rd 群を比較する（両群で血栓予防措置がなされた）多施設共同無作為化非盲検試験では，最初の 12 サイクルにおける静脈血栓症関連事象の発現率は，Rd 群で 6%であったのに対し KRd 群で 13%であった．Kd 群と Vd 群を比較する多施設共同無作為化非盲検試験では，1 ヵ月目から 6 ヵ月目までの静脈血栓症関連事象の発現率は，Vd 群で 2%であったのに対し Kd 群では 9%であった． KYPROLIS 単剤投与では，静脈血栓症関連事象の発現率は 2%であった． KYPROLIS とデキサメタゾンとの併用投与，又は KYPROLIS とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与をされている患者については血栓の予防が推奨される．血栓予防のレジメンは，患者が抱えるリスクについての評価に基づくこと． 血栓症のリスクに伴い，経口避妊薬又はホルモン避妊薬を投与されている患者は，KYPROLIS とデキサメタゾンとの併用投与中，若しくは KYPROLIS とレネリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与中には代替の適切な避妊方法を考慮すること． 注入反応 KYPROLIS 投与中の患者に生命を脅かす反応を含む注入反応が認められた．症状としては，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，胸部絞扼感及び狭心症が認められた．これらの反応は KYPROLIS の投与直後又は投与後 24 時間までに生じる可能性がある．KYPROLIS の投与前にデキサメタゾンを投与することで，注入反応の発現率及び重症度が低下する．患者に注入反応のリスク及び症状を説明し，症状が発現した場合には速やかに医師に連絡するよう指導する． 血小板減少症 KYPROLIS は血小板減少症を引き起こす．血小板数は各 28 日間サイクルの 8 日目から 15 日目までに最低値を示し，次の 28 日間サイクルの開始時までにベースライン値に回復する．臨床試験において KYPROLIS 投与患者の約 40%に血小板減少症が認められた．KYPROLIS 投与中は血小板数を頻回にモニタリングする．必要であれば用量を減量又は投与を中断する． 肝毒性及び肝不全 KYPROLIS の投与中，肝不全を発症した例（死亡例を含む）が認められた（1%未満）．KYPROLIS の投与により，血清中のトランスアミナーゼが増加する可能性がある．肝酵素値は定期的にモニタリングする．必要であれば，用量を減量又は投与を中断する． 血栓性微小血管症 KYPROLIS 投与患者に血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群（TTP/HUS）などの血栓性微小血管症を発症した例が認められた．これらの例には死に至るものもあった．TTP/HUS の徴候をモニタリングすること．TTP/HUS が疑われる場合は KYPROLIS の投与を中止し評価する． TTP/HUS が否定された場合は KYPROLIS の再投与を可能とする．過去に TTP/HUS を発現した患者への KYPROLIS の投与再開の安全性は不明である．

可逆性後白質脳症症候群
KYPROLIS 投与患者に可逆性後白質脳症症候群（PRES）を発症した例が認められた．PRES（旧事象名：RPLS）は神経障害であり，高血圧とともに発作，頭痛，嗜眠，錯乱，失明，意識変容，視力障害及び神経学的障害などの症状が現れる．診断は MRI で確定する．PRES が疑われる場合は KYPROLIS の投与を中止し評価すること．過去に PRES を発現した患者への KYPROLIS の投与再開の安全性は不明である．

胚・胎児毒性
KYPROLIS の作用機序及び非臨床試験で得られた知見に基づくと，妊婦に投与した場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある．KYPROLIS を投与した妊婦での適切な臨床試験は実施していない．
妊娠可能な女性に対しては，KYPROLIS の投与中は避妊するよう指導する．生殖可能な男性に対しては，KYPROLIS の投与中は避妊するよう指導する．妊娠中の患者に本剤が投与された場合又は本剤投与中に妊娠が判明した場合には，胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること．

副作用

臨床試験は様々な条件下で実施されるため，特定の薬剤の臨床試験における副作用の発現率と別の薬剤の臨床試験における発現率を直接比較することができず，医療現場における発現率を反映していない場合がある．

<u>多発性骨髄腫患者に KYPROLIS をレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用下で投与した際の安全性情報</u>
再発の多発性骨髄腫患者を対象に，KYPROLIS をレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用下で投与（KRd 群）した際の安全性を非盲検無作為化試験で評価した．投与サイクル数の中央値は KRd 群で 22 サイクル，Rd 群で 14 サイクルであった．

KRd 群の 392 名中 27 名（7%）にいずれかの治験薬の最終投与後 30 日以内に副作用による死亡が認められ，Rd 群の 389 名中 27 名（7%）にいずれかの治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象による死亡が認められた．両群における主な死因は，心疾患［KRd 群及び Rd 群でそれぞれ 10 名（3%）及び 7 名（2%），以下同様］，感染［9 名（2%）及び 10 名（3%）］，腎疾患［0 名（0%）及び 1 名（1%）］，その他の有害事象［9 名（2%）及び 10 名（3%）］であった．KRd 群の患者の 60%，Rd 群の患者の 54%に重篤な副作用が認められた．Rd 群と比較して KRd 群で最も多く認められた重篤な副作用は，肺炎（KRd 群及び Rd 群でそれぞれ 14%及び 11%，以下同様），気道感染（4%及び 1.5%），発熱（4%及び 2%），及び肺塞栓症（3%及び 2%）であった．投与中止に至ったなんらかの副作用が KRd 群の 26%及び Rd 群の 25%に認められた．KYPROLIS の投与中止に至った副作用は患者の 12%に認められ，最も多く認められた副作用は，肺炎（1%），心筋梗塞（0.8%）及び上気道感染（0.8%）であった．

治療期サイクル 1～12 の KRd 群における発現率 10%以上の副作用を表 3 に示す．

表 3：サイクル 1～12 で発現した主な副作用（KRd 群で 10%以上）
（レナリドミド及びデキサメタゾン併用下 20/27 mg/m^2 のレジメン）

	KRd 群（N＝392）n（%）		Rd 群（N＝389）n（%）	
体組織別の副作用	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害				
貧血	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
好中球減少症	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
血小板減少症	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
胃腸障害				
下痢	115 (29)	7 (2)	105 (27)	12 (3)
便秘	68 (17)	0	53 (14)	1 (0)
悪心	60 (15)	1 (0)	39 (10)	3 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	109 (28)	21 (5)	104 (27)	20 (5)
発熱	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
末梢性浮腫	63 (16)	2 (1)	57 (15)	2 (1)
無力症	53 (14)	11 (3)	46 (12)	7 (2)
感染症および寄生虫症				

上気道感染	85 (22)	7 (2)	52 (13)	3 (1)
鼻咽頭炎	63 (16)	0	43 (11)	0
気管支炎	54 (14)	5 (1)	39 (10)	2 (1)
肺炎 [a]	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
低カルシウム血症	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
高血糖	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	88 (22)	3 (1)	73 (19)	3 (1)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー [b]	43 (11)	7 (2)	37 (10)	4 (1)
精神障害				
不眠症	63 (16)	6 (2)	50 (13)	8 (2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	85 (22)	1 (0)	46 (12)	0
呼吸困難 [c]	70 (18)	9 (2)	58 (15)	6 (2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	45 (12)	5 (1)	53 (14)	5 (1)
血管障害				
静脈の塞栓および血栓 [d]	49 (13)	16 (4)	22 (6)	9 (2)
高血圧 [e]	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd：KYPROLIS，レナリドミド及びデキサメタゾン
Rd：レナリドミド及びデキサメタゾン
a 肺炎及び気管支肺炎を含む
b 末梢性ニューロパチー，末梢感覚神経障害及び末梢運動神経障害を含む
c 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
d 深部静脈血栓症，肺塞栓症，表在性血栓性静脈炎，血栓性静脈炎，四肢静脈血栓症，血栓後症候群及び静脈血栓症を含む
e 高血圧及び高血圧クリーゼを含む

サイクル 12 以降で投与を受けた KRd 群の患者は 274 名（70%）であった.
サイクル 12 以降で発現した臨床的意義のある新たな有害事象は認められなかった.

サイクル 1～12 で認められた，KRd 群と Rd 群の発現率において実質的な差があった（2%以上）Grade3 以上の副作用は，好中球減少症，血小板減少症，低カリウム血症及び低リン酸血症であった.

臨床検査値の異常
KRd 群で併用療法を受けた患者において発現率が 10%以上であった Grade 3～4 の臨床検査値の異常を表 4 に示す.

表 4：サイクル 1～12 で発現した Grade 3～4 の臨床検査値の異常（KRd 群で 10%以上）
（レナリドミド及びデキサメタゾン併用下 20/27 mg/m^2 のレジメン）

臨床検査値の異常	KRd 群 (N＝392) n（%）	Rd 群 (N＝389) n（%）
リンパ球減少	182 (46)	119 (31)
好中球絶対数減少	152 (39)	140 (36)
リン減少	122 (31)	106 (27)
血小板減少	101 (26)	59 (15)
総白血球数減少	97 (25)	71 (18)
ヘモグロビン減少	58 (15)	68 (18)
カリウム減少	41 (11)	23 (6)

KRd：KYPROLIS，レナリドミド及びデキサメタゾン
Rd：レナリドミド及びデキサメタゾン

多発性骨髄腫患者に KYPROLIS をデキサメタゾンとの併用下で投与した際の安全性情報
再発の多発性骨髄腫患者を対象に，KYPROLIS をデキサメタゾンとの併用下で投与した際の安全性を非盲検無作為化試験で評価した．投与期間の中央値は KYPROLIS／デキサメタゾン（Kd）群で 40 週，ボルテゾミブ／デキサメタゾン（Vd）群で 27 週であった．
Kd 群の 463 名中 22 名（5%）及び Vd 群の 456 名中 21 名（5%）に，治験薬の最終投与後 30 日以内に副作用による死亡が認められた．両群の患者の死因は，心疾患［KRd 群及び Rd 群でそれぞれ 7 名（2%）及び 5 名（1%），以下同様］，感染［5 名（1%）及び 8 名（2%）］，疾患進行［6 名（1%）及び 4 名（1%）］，肺障害関連［3 名（1%）及び 2 名（1%未満）］，腎障害関連［1 名（1%未満）及び 0 名（0%）］，その他の有害事象［2 名（1%未満）及び 2 名（1%未満）］であった．Kd 群の患者の 48%，Vd 群の患者の 36%に重篤な副作用が認められた．両投与群で，最も多く認められた重篤な副作用は肺炎であった（Kd 群及び Vd 群でそれぞれ 6%及び 9%）．投与中止に至ったなんらかの副作用が Kd 群の 20%及び Vd 群の 21%に認められた．最も多く認められた投与中止に至った副作用は，Kd 群では心不全（6 名，1.3%），Vd 群では末梢性ニューロパチー（19 名，4.2%）であった．

投与 1～6 ヵ月目までに KRd 群で 10%以上発現した副作用を表 5 に示す．

表 5：投与 1～6 ヵ月目までに発現した主な副作用（Kd 群で 10%以上）
（デキサメタゾン併用下 20/56 mg/m^2 のレジメン）

	Kd 群 (N＝463) n（%）		Vd 群 (N＝456) n（%）	
体組織別の副作用	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害				
貧血	160 (35)	57 (14)	112 (25)	43 (9)
血小板減少症 [a]	127 (27)	46 (10)	112 (25)	65 (14)
胃腸障害				
下痢	111 (24)	14 (3)	150 (33)	26 (6)
悪心	69 (15)	4 (1)	66 (15)	3 (1)
便秘	58 (13)	1 (0)	109 (24)	6 (1)
嘔吐	45 (10)	5 (1)	32 (7)	3 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	112 (24)	13 (3)	124 (27)	25 (6)
発熱	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
末梢性浮腫	75 (16)	3 (1)	73 (16)	3 (1)
無力症	71 (15)	9 (2)	66 (14)	13 (3)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	66 (14)	4 (1)	54 (12)	3 (1)
気管支炎	54 (12)	5 (1)	26 (6)	2 (0)
鼻咽頭炎	45 (10)	0 (0)	42 (9)	1 (0)
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	66 (14)	1 (0)	22 (5)	3 (1)
背部痛	58 (12)	7 (2)	60 (13)	8 (2)
神経系障害				
頭痛	68 (15)	4 (1)	38 (8)	2 (0)
末梢性ニューロパチー [b, c]	54 (12)	7 (2)	167 (37)	23 (5)
精神障害				
不眠症	103 (22)	5 (1)	113 (25)	10 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難 [d]	123 (27)	23 (5)	66 (15)	8 (2)
咳嗽	77 (17)	0 (0)	55 (12)	1 (0)

血管障害				
高血圧 [e]	80 (17)	29 (6)	33 (7)	12 (3)

Kd：KYPROLIS 及びデキサメタゾン
Vd：ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
a 血小板数減少及び血小板減少症を含む
b 末梢性ニューロパチー，末梢感覚神経障害及び末梢運動神経障害を含む
c「臨床試験」の項を参照
d 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
e 高血圧，高血圧クリーゼ及び高血圧緊急症を含む

Kd 群における Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現率は 6%（95%信頼区間：4，8）であったのに対し，Vd 群では 32%（95%信頼区間：28，36）であった．

臨床検査値の異常
Kd 群において発現率が 10%以上であった Grade 3～4 の臨床検査値の異常を表 6 に示す．

表 6：投与 1～6 ヵ月目までに発現した Grade 3～4 の臨床検査値の異常（10%以上）
（デキサメタゾン併用下 20/56 mg/m^2 のレジメン）

臨床検査値の異常	Kd 群 （N＝463） n（%）	Vd 群 （N＝456） n（%）
リンパ球減少	248 (54)	180 (40)
尿酸増加	243 (53)	198 (43)
ヘモグロビン減少	79 (17)	68 (15)
血小板減少	85 (18)	77 (17)
総白血球数減少	73 (16)	61 (13)
クレアチニンクリアランス減少 [a]	65 (14)	49 (11)
カリウム増加	55 (12)	21 (5)

Kd：KYPROLIS 及びデキサメタゾン
Vd：ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
a Cockcroft and Gault 公式で算出．

<u>多発性骨髄腫患者に KYPROLIS を単剤で投与した際の安全性情報</u>
再発及び／又は難治性の多発性骨髄腫患者 598 名を対象に，KYPROLIS 単剤をサイクル 1 の投与 1 日目に 20 mg/m^2 で投与を開始し，サイクル 1 の投与 8 日目又はサイクル 2 の投与 1 日目で 27 mg/m^2 に増量した臨床試験において，20/27 mg/m^2 の用量で 10 分まで静脈内投与した際の KYPROLIS の安全性を評価した．サイクル 1 の各投与前にデキサメタゾン 4 mg を前投与する必要があり，後続のサイクルでは任意とした．患者の年齢の中央値は 64 歳（範囲：32～87）であり，約 57%が男性であった．患者の前治療歴の中央値は 5 回（範囲：1～20）であった．投与サイクルの中央値は 4 サイクル（範囲：1～35）であった．
KYPROLIS 単剤療法統合試験の患者（598 名）の 50%に，因果関係に関わらず重篤な副作用が認められた．最も多く認められた重篤な副作用は，肺炎（8%），急性腎不全（5%），疾患進行（4%），発熱（3%），高カルシウム血症（3%），うっ血性心不全（3%），多発性骨髄腫（3%），貧血（2%）及び呼吸困難（2%）であった．KYPROLIS の投与を受けた患者のうち，重篤な副作用の発現率は 65 歳以上の患者及び 75 歳以上の患者でより高かった．
KYPROLIS 単剤療法群の患者の 598 名中 30 名（5%）に，KYPROLIS 最終投与後 30 日以内に副作用による死亡が認められた．死因は，心疾患 10 名（2%），感染 8 名（1%），腎不全 4 名（1%未満）及びその他の副作用が 8 名（1%）であった．再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象に KYPROLIS 単剤と，副腎皮質ステロイド及び任意のシクロフォスファミド経口投与とを比較する無作為化試験で，75 歳以上の患者の部分集団（48 名）において，対照群と比較して KYPROLIS の投与を受けた患者で死亡率が高かった．最も多く認められた投与中止の原因となった副作用は急性腎不全（2%）であった．

20/56 mg/m^2 で 30 分まで静脈内投与する KYPROLIS 単剤療法の安全性を，再発及び／又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同非盲検試験で評価した．患者の前治療歴の中央値は 4 回（範囲：1～10）であった．

KYPROLIS 単剤療法における発現率 20%以上の主な副作用を表 7 に示す．

表 7：KYPROLIS 単剤療法で発現した主な副作用（20%以上）

副作用	20/56 mg/m^2 30 分まで静脈内投与（N＝24）		20/27 mg/m^2 2～10 分まで静脈内投与（N＝598）	
	全 Grade n（%）	Grade 3-5 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3-5 n（%）
疲労	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
呼吸困難 [a]	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
発熱	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
血小板減少症	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
悪心	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
貧血	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
高血圧 [b]	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
悪寒	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)
頭痛	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
嘔吐	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
リンパ球減少症	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
咳嗽	7 (29)	0	120 (20)	2 (< 1)
不眠症	7 (29)	0	75 (13)	0
浮動性めまい	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
下痢	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)
血中クレアチニン上昇	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
末梢性浮腫	5 (21)	0	118 (20)	1 (< 1)
背部痛	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
上気道感染	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
食欲減退	5 (21)	0	89 (15)	2 (< 1)
筋痙縮	5 (21)	0	62 (10)	2 (< 1)
胸痛	5 (21)	0	20 (3)	1 (< 1)

a 基本語が呼吸困難及び労作性呼吸困難の事象を含む
b 高血圧，高血圧クリーゼ及び高血圧緊急症を含む

発現率が 1%を超えた Grade 3 以上の副作用には，発熱性好中球減少症，心停止，うっ血性心不全，疼痛，敗血症，上気道感染，高血糖，高カリウム血症，高尿酸血症，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，腎不全，急性腎不全，腎機能障害，肺水腫，低血圧があった.

臨床検査値の異常
KYPROLIS 単剤療法を受けた患者において発現率が 10%を超えた Grade 3～4 の臨床検査値の異常を表 8 に示す.

表 8：KYPROLIS 単剤療法下の Grade 3～4 の臨床検査値の異常（10%超）

臨床検査値の異常	KYPROLIS 20/56 mg/m^2（N＝24）	KYPROLIS 20/27 mg/m^2（N＝598）
リンパ球減少	15 (63)	151 (25)
血小板減少	11 (46)	184 (31)
ヘモグロビン減少	7 (29)	132 (22)
総白血球数減少	3 (13)	71 (12)
ナトリウム減少	2 (8)	69 (12)
好中球絶対数減少	2 (8)	67 (11)

1.6 外国における使用状況等に関する資料
カルフィルゾミブ

薬物相互作用	カルフィルゾミブは主にペプチダーゼ及びエポキシドヒドロラーゼにより代謝される．したがって，カルフィルゾミブの薬物動態プロファイルは，チトクロム P450 阻害剤及び誘導剤の併用投与による影響を受けにくい．また，カルフィルゾミブは他の薬剤の曝露量に影響を及ぼさないと考えられる．
特定の集団における使用	妊婦 リスクの要約 KYPROLIS は非臨床試験及び薬剤の作用機序から得られた知見に基づくと胎児に悪影響を及ぼす可能性がある．妊婦を対象とした，適切な対照を置きよく管理された KYPROLIS の試験は実施していない． 妊娠可能な女性に対しては，KYPROLIS の投与中は避妊するように指導すべきである．生殖可能な男性に対しては，KYPROLIS の投与中は避妊するように指導すべきである．妊婦に KYPROLIS を処方する際には，KYPROLIS のベネフィット／リスク及び胎児へのリスクの可能性を考慮すること．妊娠中の患者に KYPROLIS が投与された場合又は患者が本剤投与中に妊娠した場合には，胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること．米国の一般的な集団で，妊娠と臨床的に認められる状態における主な出生異常及び流産の背景リスクは，それぞれ約 2%～4%及び 15%～20%と推定される． 妊娠しているラット及びウサギの胎児器官形成期にカルフィルゾミブを静脈内投与した結果，ラットでは 2 mg/kg/日まで，ウサギでは 0.8 mg/kg/日の用量まで催奇形性は認められなかった．カルフィルゾミブは，検査したいずれの用量においても催奇形性は認められなかった．ウサギでは，0.4 mg/kg/日以上の用量で着床前胚損失率の上昇が認められ，母体に対する毒性が認められた 0.8 mg/kg/日では早期吸収胚数の増加及び着床後胚損失率の上昇，並びに胎児体重の減少が認められた．体重当たりの投与量を体表面積換算すると，ウサギにおける 0.4 mg/kg/日はヒトの臨床推奨用量である 27 mg/m^2 の約 20%，0.8 mg/kg/日は約 40%に相当する． 授乳婦 リスクの要約 KYPROLIS の乳汁移行性，母乳哺育子への影響及び乳製品への影響に関する情報はない．母体に対する本剤の臨床的必要性及び本剤又は母体の基礎疾患の状態が母乳哺育子へ与える悪影響の可能性を考慮したうえで，授乳による発育上及び健康上のベネフィットを検討すること． 生殖能 避妊 KYPROLIS は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある．妊娠可能な女性に対しては，KYPROLIS の投与中及び投与終了から 30 日以上は適切な避妊法を使用する又は性的活動を控えて妊娠を避けるように指導すること．生殖可能な男性に対しては，KYPROLIS の投与中及び投与終了から 90 日以上は適切な避妊法を使用する又は性的活動を控えて生殖を避けるように指導すること． 小児への投与 小児患者に対する KYPROLIS の安全性及び有効性は確立されていない． 高齢者への投与 KYPROLIS 単剤療法試験で 20/27 mg/m^2 の用量で 10 分まで静脈内投与された 598 名の患者のうち 49%が 65 歳以上，16%が 75 歳以上であった．重篤な有害事象の発現率は 65 歳未満の患者で 44%，65 歳～74 歳の患者で 55%，75 歳以上の患者で 56%であった．20/27 mg/m^2 の用量で KYPROLIS を単剤投与した多施設共同非対照試験（266 名）において，有効性に関して 65 歳以上と 65 歳未満の患者の間で相対的な差は認められなかった． KYPROLIS をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用し投与を受けた 392 名の患者のうち 47%が 65 歳以上，11%が 75 歳以上であった．重篤な有害事象の発現率は 65 歳未満の患者で 50%，65 歳～74 歳の患者で 70%，75 歳以上の患者で 74%であった．有効性に関して 65 歳以上と 65 歳未満の患者の間で相対的な差は認められなかった． KYPROLIS をデキサメタゾンと併用して 20/56 mg/m^2 の用量で 30 分まで静脈内投与された 463 名の患者のうち，52%が 65 歳以上，17%が 75 歳以上であった．重篤な有害事象の発現率は 65 歳未満の患者で 44%，65 歳～74 歳の患者で 50%，75 歳以上の患者で 57%であった．有効性に関して 65 歳以上と 65 歳未満の患者の間で相対的な差は認められなかった． 腎機能障害 投与前の腎機能が軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者並びに慢性透析患者は本剤の開始用量を調節する必要はない．腎機能正常患者，軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者並びに慢性透析患者を対象とした第Ⅱ相試験で，KYPROLIS の薬物動態及び安全性を評価した．本試験において，KYPROLIS の薬物動態はベースライン時の腎機能障害の程度（透析患者を含む）に影響されなかった．KYPROLIS の透析クリアランスについては検討していないため，本剤は透析処置後に投与すること．
過量投与	KYPROLIS 200 mg を誤投与した際に，悪寒，低血圧，腎不全，血小板減少症及びリンパ球減少症の急性発症が認められた．KYPROLIS の過量投与に対する既知の特異的な解毒剤はない．過量投与が起きた場合は，特に副作用の項に示す副作用／有害反応の発現がないかについて患者をモニタリン

	グする.

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要

<table>
<tr><td>国名</td><td>欧州（改訂：2015 年 11 月）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Kyproris</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Amgen Europe B.V.</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>2 成分・含量
各バイアルに 60 mg の carfilzomib を含有する．
溶解後の溶液 1 mL に 2 mg の carfilzomib を含有する．
3 剤型
注射液用粉末
白色から灰白色の凍結乾燥粉末</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>4.1 効能・効果
Kyprolis は，1 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者に対するレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用治療の適応を有している（5.1 項参照）．</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>4.2 用法・用量
Kyprolis は，抗がん治療の使用経験を有する医師の監督下で投与すること．

Kyprolis は 10 分かけて静脈内投与し，週 2 日間の連日投与を 3 週間（1，2，8，9，15 及び 16 日目）繰り返した後に 12 日間（17～28 日目）休薬する．28 日間を 1 サイクルとする．Kyprolis の開始用量は，1 サイクル目の 1 日目及び 2 日目は 20 mg/m^2（最高用量 44 mg）で投与する．忍容性が確認された場合，1 サイクル目の 8 日目に 27 mg/m^2（最高用量 60 mg）に増量する．投与は，疾患進行又は許容できない毒性の発現が認められるまで継続する．18 サイクル目以降のカルフィルゾミブの忍容性及び毒性に関するデータは限られているため，18 サイクル目以降の Kyprolis とレナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与は，個々のベネフィット／リスク評価に基づいて実施すること（5.1 項参照）．

用量は，ベースライン時の患者の体表面積（BSA）の実測値から算出する．BSA が 2.2 m^2 を超える患者に対しては，BSA2.2 m^2 で算出した用量を投与する．体重変化が 20%以下の場合に用量を調節する必要はない．13 サイクル目からは 8 日目及び 9 日目は Kyprolis の投与はしない．

Kyprolis との併用投与では，28 日間サイクル中の 1 日目から 21 日目までレナリドミド 25 mg を経口投与し，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与する．ベースライン時に腎機能障害を有する患者などでレナリドミドの開始用量を減量する場合は，現行のレナリドミドの添付文書に記載された推奨に従って適切に減量することを考慮すべきである．デキサメタゾンは Kyprolis の投与 30 分～4 時間前に投与する．

表 1 Kyprolis とレナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与
<table>
<tr><td></td><td colspan="11">サイクル 1</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1 週目</td><td colspan="3">2 週目</td><td colspan="3">3 週目</td><td colspan="2">4 週目</td></tr>
<tr><td></td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3～7 日目</td><td>8 日目</td><td>9 日目</td><td>10～14 日目</td><td>15 日目</td><td>16 日目</td><td>17～21 日目</td><td>22 日目</td><td>23～28 日目</td></tr>
<tr><td>Kyprolis (mg/m^2):</td><td>20</td><td>20</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>デキサメタゾン</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>レナリドミド</td><td colspan="9">25 mg/日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="11">サイクル 2～12</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1 週目</td><td colspan="3">2 週目</td><td colspan="3">3 週目</td><td colspan="2">4 週目</td></tr>
<tr><td></td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3～7 日目</td><td>8 日目</td><td>9 日目</td><td>10～14 日目</td><td>15 日目</td><td>16 日目</td><td>17～21 日目</td><td>22 日目</td><td>23～28 日目</td></tr>
<tr><td>Kyprolis (mg/m^2):</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>デキサメタゾン</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>レナリドミド</td><td colspan="9">25 mg/日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="11">サイクル 13 以降</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">1 週目</td><td colspan="3">2 週目</td><td colspan="3">3 週目</td><td colspan="2">4 週目</td></tr>
<tr><td></td><td>1 日目</td><td>2 日目</td><td>3～7 日目</td><td>8 日目</td><td>9 日目</td><td>10～14 日目</td><td>15 日目</td><td>16 日目</td><td>17～21 日目</td><td>22 日目</td><td>23～28 日目</td></tr>
<tr><td>Kyprolis (mg/m^2):</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>27</td><td>27</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>デキサメタゾン</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td><td>-</td><td>40 mg</td><td>-</td></tr>
<tr><td>レナリドミド</td><td colspan="9">25 mg/日</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

併用薬
帯状疱疹再発のリスクを軽減するため，Kyprolis を投与されている患者では抗ウイルス薬による予防を考慮する．Kyprolis の試験に組み入れられた患者の大部分に抗ウイルス薬による予防が行われた．このため，Kyprolis 投与患者における帯状疱疹ウイルス感染の真の発現率を算出することはできない．

Kyprolis とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用投与されている患者については血栓予防が推奨されるが，患者の潜在的リスク及び臨床状態の評価に基づくこと．制酸剤による予防など他の併用薬使用を要する場合については，レナリドミド及びデキサメタゾンの現行の添付文書を参照すること．

補液，輸液及び電解質のモニタリング
腫瘍崩壊症候群又は腎毒性のリスクが高い患者では特に，1 サイクル目の投与前に十分な水分補給を行う．すべての患者について体液過負荷をモニタリングし，個々の患者が必要とする補液を調節すること．ベースライン時心不全患者又は心不全のリスクがある患者では，臨床的に必要であれば総水分摂取量を調節すること（4.4 項）．

推奨される補液は，経口液（30 mL/kg/日を 1 サイクル目の 1 日目の 48 時間前に）及び静脈内投与（250 mL から 500 mL までの適切量を 1 サイクル目の各投与前に）である．必要であれば，1 サイクル目の Kyprolis の投与後さらに 250～500 mL を静脈内投与する．後続のサイクルでも必要に応じて，経口，静脈内投与又はその両方を継続する．

Kyprolis の投与中は血清カリウム値を月 1 回モニタリングするが，臨床的に必要であれば，投与開始前に測定したカリウム値，使用する併用療法（例えば，低カリウム血症のリスクが増加することが既知の薬剤）及び関連する合併症に応じてこれより高い頻度でモニタリングする．

推奨用量の調節
用量は，Kyprolis の毒性に基づいて調節する．推奨される対応及び用量調節を表 2 に示す．27 mg/m^2 から 20 mg/m^2 に又は 20 mg/m^2 から 15 mg/m^2 に減量することを，用量の 1 段階減量とする．

表 2 Kyprolis 投与中の用量調節

血液毒性	推奨される対応
・好中球絶対数 <0.5x10^9/L（4.4 項参照）	・投与を中断する． － 好中球絶対数が ≥0.5x10^9/L まで回復した場合は，同じ用量で投与を継続する． ・その後，好中球絶対数が <0.5x10^9/L に低下した場合は，上記と同じ措置が推奨され，用量を 1 段階減量して投与を再開することを検討する．
・発熱性好中球減少症 ・好中球絶対数 <0.5x10^9/L 及び口腔体温 >38.5℃ 又は 2 時間で 2 回連続の測定値が >38.0℃	・投与を中断する． － 好中球絶対数がベースライン値まで回復し，発熱が解消された場合は，同じ用量で投与を再開する．
・血小板数 <10x10^9/L 又は血小板減少症に伴う出血の所見（4.4 項参照）	・投与を中断する． － 血小板数が ≥10x10^9/L まで回復した場合，及び／又は出血がコントロールされている場合は，同じ用量で投与を継続する． ・その後，血小板数が <10x10^9/L に低下した場合は，上記と同じ措置が推奨され，用量を 1 段階減量して投与を再開することを検討する．
非血液毒性（腎毒性）	推奨される対応
・血清クレアチニンがベースライン時の 2 倍以上，又は ・クレアチニンクリアランス <15 mL/min（又はベースライン時の 50％以下に減少），若しくは透析療法が必要（4.4 項参照）	・投与を中断し，腎機能のモニタリングを継続する（血清クレアチニン又はクレアチニンクリアランス）． － Kyprolis の投与は腎機能がベースライン時の 25％以内まで回復すれば再開し，用量を 1 段階減量して投与を再開することを検討する． ・Kyprolis 投与中で透析療法を受けている患者については，透析を実施してから投与する．

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>その他の非血液毒性</th><th>推奨される対応</th></tr>
<tr><td>・Grade 3 又は 4 のその他すべての非血液毒性（4.4 項参照）</td><td>・消失又はベースラインの状態に回復するまで投与を中断する．
・用量を 1 段階減量して次回に予定されている投与を再開することを検討する．</td></tr>
</table>

投与方法
Kyprolis は 10 分かけて静脈内投与する．ボーラス投与はしないこと．

Kyprolis の投与前及び投与後は速やかに，生理食塩水又は 5%ブドウ糖注射液で点滴チューブのフラッシュを行う．

Kyprolis は他剤と混ぜたり同時に投与しないこと．

投与前の薬剤の溶解については，6.6 項を参照のこと．</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>4.3 禁忌
・有効成分又は 6.1 項に掲載したいずれかの添加物に対する過敏症
・授乳中の女性（4.6 項参照）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4.4 特別な警告及び使用上の注意
Kyprolis は他剤と併用投与するため，Kyprolis の投与開始に先立ち，併用投与する他剤の添付文書を参照すること．レナリドミドは Kyprolis と併用投与するため，レナリドミドについての妊娠検査及び予防のための要求事項には特に注意を払う必要がある（4.6 項参照）．

心機能障害
心不全（うっ血性心不全，肺水腫，駆出率減少など），心筋虚血，心筋梗塞の新たな発現又は悪化が Kyprolis の投与後に認められた．Kyprolis を投与した日のうちに心停止による死亡が認められ，心不全及び心筋梗塞を伴う致死的転帰が報告されている．

1 サイクル目の各投与の前に十分な補液が必要とされるが，すべての患者について，特に心不全のリスクが高い患者では，体液過負荷をモニタリングする．ベースライン時心不全患者又は心不全のリスクがある患者では，臨床的に必要であれば総水分摂取量を調節すること（4.2 項参照）．

Grade 3 又は 4 の心臓関連の有害事象が認められた場合，回復するまで Kyprolis の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき 1 段階用量を減量して再投与の可否を検討する（4.2 項参照）．

75 歳以上の患者で心不全のリスクが増加する．ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でⅢ又はⅣ度に該当する心不全患者，至近で心筋梗塞を発症した患者，並びに薬物療法でのコントロールができない伝導異常を有する患者は，臨床試験では不適格とした．これらの患者は心臓関連の合併症を発現するリスクがより高いと考えられる．NYHA の心機能分類でⅢ又はⅣ度に該当する心不全の徴候又は症状が認められた患者，至近（過去 4 ヵ月以内）で心筋梗塞を発症した患者，並びにコントロール不良の狭心症又は不整脈を有する患者では，Kyprolis の投与開始に先立ち，包括的な医学的評価を行う必要がある．この評価により，患者の状態を最適化することが必要であり，血圧及び体液の管理には特に注意を払う．その後は注意深く投与し，引き続き厳密な追跡調査を行う．

心電図の変化
臨床試験で QT 間隔延長の症例が報告されている．QT 間隔に対する Kyprolis の影響は否定できない（5.1 項参照）．

肺毒性
Kyprolis 投与中の患者に，急性呼吸窮迫症候群（ARDS），急性呼吸不全，及び肺臓炎，間質性肺疾患などの急性びまん性浸潤性肺疾患が認められた．これらには死亡に至るものがあった．評価した上で消失するまで Kyprolis の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき再投与の可否を検討する（4.2 項参照）．

肺高血圧症
Kyprolis 投与中の患者に，肺高血圧症が報告された．その中には死亡に至る例があった．適切に評価すること．肺高血圧症が認められた場合，消失又はベースラインの状態に回復するまで Kyprolis の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき再投与の可否を検討する（4.2 項参照）．

呼吸困難
Kyprolis 投与患者に高い頻度で呼吸困難が報告された．心不全や呼吸器症候群を含む心肺機能不全を否定するため，呼吸困難を評価する．Grade 3 又は 4 の呼吸困難については，消失又はベースライ</td></tr>
</table>

	ンの状態に回復するまで Kyprolis の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき再投与の可否を検討する（4.2 及び 4.8 項参照）． 高血圧 Kyprolis の投与中，高血圧クリーゼ，高血圧緊急症などの高血圧疾患が認められた．これらには死亡に至るものがあった．すべての患者で高血圧の有無を定期的に評価し，必要に応じて治療を行う．高血圧がコントロールできない場合，Kyprolis の用量を減量する．高血圧クリーゼの場合，消失又はベースラインの状態に回復するまで Kyprolis の投与を中断し，ベネフィット／リスク評価に基づき Kyprolis を再投与する可否を検討する（4.2 項参照）． 急性腎不全 Kyprolis を投与中の患者に急性腎不全を発症した例が報告された．急性腎不全は Kyprolis を単剤投与されている進行した再発及び難治性の多発性骨髄腫患者でより頻度が高かった．第Ⅲ相臨床試験における急性腎不全の有害事象発現率は，ベースライン時のクレアチニンクリアランスが高い患者より低い患者の方で高かった．クレアチニンクリアランスは大部分の患者で経時的に安定した．特にベースライン時のクレアチニンクリアランスが低値の患者では，腎機能を少なくとも月 1 回又は承認された臨床診療ガイドラインに従ってモニタリングすること．必要に応じて，用量を減量又は投与を中断する（4.2 項参照）． 腫瘍崩壊症候群 Kyprolis を投与中の患者に腫瘍崩壊症候群（TLS）（死亡転帰を含む）を発症した例が報告された．腫瘍量の多い患者では，TLS の発症リスクが増すことを考慮する．必要に応じて，1 サイクル目の Kyprolis の投与前及び後続のサイクルで，患者に十分に補液が行われているか確認する（4.2 項参照）．TLS のリスクが高い患者では尿酸値を低下させる薬剤投与を考慮する．投与中は血清電解質の定期的な測定を含めて TLS の徴候をモニタリングし，迅速に対処する．TLS が消失するまで Kyprolis の投与を中断する（4.2 項参照）． 注入反応 Kyprolis 投与中の患者に生命を脅かす反応を含む注入反応が報告された．症状としては，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，胸部絞扼感又は狭心症が認められた．これらの反応は Kyprolis の投与直後又は投与後 24 時間までに生じる可能性がある．Kyprolis の投与前にデキサメタゾンを投与し，注入反応の発現率及び重症度を低下させること（4.2 項参照）． 血小板減少症 Kyprolis は血小板減少症を引き起こす．血小板数は各 28 日間サイクルの 8 日目から 15 日目までに最低値を示し，次の 28 日間サイクルの開始時までにベースライン値に回復する（4.8 項参照）．Kyprolis 投与中は血小板数を頻回にモニタリングする．必要であれば用量を減量又は投与を中断する（4.2 項参照）． 肝毒性 肝不全を発症した例（死亡例を含む）が報告された．Kyprolis の投与により，血清中のトランスアミナーゼが増加する可能性がある（4.8 項参照）．必要であれば，用量を減量又は投与を中断する（4.2 項参照）．投与開始時及びカルフィルゾミブの投与中に月 1 回，肝酵素及びビリルビンをベースライン値にかかわらずモニタリングすること． 血栓性微小血管症 Kyprolis 投与患者に血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群（TTP/HUS）を含む血栓性微小血管症を発症した例が報告された．この事象には死亡例もあった．TTP/HUS の徴候及び症状をモニタリングする．診断が疑われる場合は Kyprolis の投与を中止し，TTP/HUS の可能性について患者を評価する．TTP/HUS が否定された場合は Kyprolis の再投与を可能とする．過去に TTP/HUS を発現した患者への Kyprolis の投与再開の安全性は不明である． 可逆性後白質脳症症候群 Kyprolis 投与患者に可逆性後白質脳症症候群（posterior reversible encephalopathy syndrome；PRES）を発症した例が報告された．PRES（旧事象名 reversible posterior leukoencephalopathy syndrome；RPLS）はまれな神経障害であり，高血圧とともに発作，頭痛，嗜眠，錯乱，失明，意識変容，視力障害及び神経学的障害などの症状が現れる．診断は神経放射線画像で確定する．PRES が疑われる場合は Kyprolis の投与を中止すること．過去に PRES を発現した患者への Kyprolis の投与再開の安全性は不明である． 避妊 妊娠可能な女性（及び／又はそのパートナー）は，投与中及び投与終了から 1 ヵ月間は効果的な避妊法を使用しなければならない．男性患者は，パートナーが妊娠中又は妊娠可能で効果的な避妊法を使用していない場合，投与中及び投与終了から 3 ヵ月間は効果的な避妊法を使用しなければならない（4.6 項参照）．カルフィルゾミブは経口避妊薬の効果を減少させることがある（4.5 項参

照）．

ナトリウム含有量
本剤には 0.3 mmol（7 mg）のナトリウムが含まれている．ナトリウム制限食を摂取している患者では，この点を考慮に入れること．

副作用

4.8 副作用
安全性プロファイルの概要
Kyprolis 投与中に発現する可能性のある最も重要な副作用は，心毒性，肺毒性，肺高血圧症，呼吸困難，高血圧クリーゼを含む高血圧，急性腎不全，腫瘍崩壊症候群，注入反応，血小板減少症，肝毒性，PRES 及び TTP/HUS である．Kyprolis の臨床試験では，概して Kyprolis 療法のコース早期に心毒性及び呼吸困難が発現した（4.4 項参照）．最も頻度が高かった副作用（被験者の 20%超に発現）は，貧血，疲労，下痢，血小板減少症，悪心，発熱，呼吸困難，気道感染，咳嗽及び末梢性浮腫である．

副作用一覧表
以下に副作用を器官別大分類及び頻度カテゴリーで提示する（表 3）．頻度カテゴリーは，統合した臨床試験のデータセット（n = 2,044）でそれぞれの副作用に報告された粗発現率から求めた．それぞれの器官別大分類及び頻度カテゴリーに属する副作用を頻度の高い順に示す．

表 3 副作用一覧表

MedDRA 器官別大分類	極めて高頻度 （≥ 1/10）	高頻度 （≥ 1/100 ～ < 1/10）	低頻度 （≥ 1/1,000 ～ < 1/100）	極めて低頻度 （≥ 1/10,000～ < 1/1,000）
感染症および寄生虫症	肺炎 気道感染 鼻咽頭炎	敗血症 インフルエンザ 尿路感染 気管支炎 ウイルス感染		
免疫系障害			薬物過敏症	
血液およびリンパ系障害	血小板減少症 好中球減少症 貧血 リンパ球減少症	発熱性好中球減少症 白血球減少症	HUS	TTP 血栓性微小血管症
代謝および栄養障害	低カリウム血症 高血糖 食欲減退	脱水 高カリウム血症 低マグネシウム血症 低ナトリウム血症 高カルシウム血症 低カルシウム血症 低リン酸血症 高尿酸血症 低アルブミン血症	腫瘍崩壊症候群	
精神障害	不眠症	不安		
神経系障害	浮動性めまい 末梢性ニューロパチー 頭痛	錯感覚 感覚鈍麻	脳血管発作	PRES
眼障害		白内障 霧視		
心臓障害		心不全 心房細動 頻脈 動悸	心停止 心筋梗塞 心筋虚血 駆出率減少 心膜炎 心嚢液貯留	
血管障害	高血圧	深部静脈血栓症 低血圧 潮紅	高血圧クリーゼ	高血圧緊急症
呼吸器，胸郭お	呼吸困難	肺塞栓症	ARDS 急性呼吸不全	

よび縦隔障害	咳嗽	肺水腫 鼻出血 口腔咽頭痛 発声障害 喘鳴 肺高血圧症	間質性肺疾患 肺臓炎	
胃腸障害	嘔吐 下痢 便秘 腹痛 悪心	消化不良 歯痛	消化管穿孔	
肝胆道系障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 高ビリルビン血症	肝不全 胆汁うっ滞	
皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症 紅斑 多汗症		
筋骨格系および結合組織障害	背部痛 関節痛 四肢痛 筋痙縮	筋骨格痛 筋骨格系胸痛 骨痛 筋肉痛 筋力低下		
腎および尿路障害	血中クレアチニン増加	急性腎不全 腎不全 腎機能障害 腎クレアチニン・クリアランス減少		
一般・全身障害および投与部位の状態	注入反応 発熱 末梢性浮腫 無力症 疲労	胸痛 疼痛 注入部位反応 悪寒	多臓器不全	
臨床検査		C－反応性蛋白増加 血中尿酸増加		

重要な副作用の説明
心不全，心筋梗塞及び心筋虚血
Kyprolis の臨床試験では，心不全（被験者の約 7%に報告された），心筋梗塞（被験者の約 2%に報告された）及び心筋虚血（被験者の約 1%に報告された）が概して Kyprolis 療法のコース早期（5 サイクル以内）に発現した．概ね，心不全事象の 65%，心筋梗塞事象の 75%及び心筋虚血事象の 83%は Grade 3 以上の事象であった．Kyprolis 投与中における心臓障害の臨床管理については，4.4 項を参照のこと．

呼吸困難
Kyprolis の臨床試験では，被験者の約 30%に呼吸困難が報告された．呼吸困難の副作用の大部分は非重篤であり（呼吸困難の 15%超は Grade 3 以上であった），消失し，投与中止に至ることはほとんどなく，試験のコース早期（3 サイクル以内）に発現した．Kyprolis 投与中における呼吸困難の臨床管理については，4.4 項を参照のこと．

高血圧クリーゼを含む高血圧
高血圧クリーゼ（高血圧切迫症又は高血圧緊急症）が Kyprolis 投与後に発現した．その中には死亡に至る例があった．臨床試験では被験者の約 20%に高血圧の有害事象が発現し，これらの事象の約 30%が Grade 3 以上であったが，高血圧クリーゼが発現した被験者は 0.5%未満であった．高血圧の有害事象発現率は，高血圧の前治療歴の有無にかかわらず同程度であった．Kyprolis 投与中におけ

	る高血圧の臨床管理については，4.4 項を参照のこと． 血小板減少症 Kyprolis の臨床試験では，被験者の約 40%に血小板減少症が報告され，この事象の約 60%が Grade 3 以上であった．Kyprolis は巨核球からの血小板産生を阻害して血小板減少症を引き起こし，典型的な周期的血小板減少症に至り，血小板数は各 28 日間サイクルの 8 日目から 15 日目までに最低値を示し，通常は次の 28 日間サイクルの開始時までにベースライン値に回復する．Kyprolis 投与中における血小板減少症の臨床管理については，4.4 項を参照のこと． 肝不全 Kyprolis の臨床試験では，致死的な例を含む肝不全の症例が報告された被験者は 1%未満である．Kyprolis 投与中における肝毒性の臨床管理については，4.4 項を参照のこと． その他の特定の集団 高齢患者（75 歳以上） 全体的に，Kyprolis とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用投与する臨床試験の被験者における特定の有害事象［不整脈，心不全（4.4 項参照），呼吸困難，白血球減少症及び血小板減少症を含む］の発現率は，75 歳未満の患者より 75 歳以上の患者の方で高かった． 副作用が疑われた場合の報告 本剤の承認後は，副作用が疑われた場合の報告が重要となる．これにより，本剤のベネフィット／リスクバランスのモニタリングを継続することが可能となる．医療従事者には，付録 V に示した国の報告制度を介して疑わしい副作用を報告するよう要請する．
薬物相互作用	4.5 他剤との相互作用及びその他形態の相互作用 カルフィルゾミブは主にペプチダーゼ及びエポキシドヒドロラーゼの活性により代謝される．したがって，カルフィルゾミブの薬物動態プロファイルは，チトクロム P450 阻害剤及び誘導剤の併用投与による影響を受けにくい． *In vitro* 試験から，カルフィルゾミブは培養した新鮮ヒト肝細胞中でヒト CYP3A4 を誘導しないことが示唆された．経口ミダゾラムを CYP3A プローブとして用いた臨床試験から，ミダゾラムの薬物動態はカルフィルゾミブ併用投与の影響を受けないことが示されており，カルフィルゾミブが CYP3A4/5 基質の代謝を阻害するとは考えにくく，ヒトにおいて CYP3A4 誘導剤にならないことが示唆されている．しかし，カルフィルゾミブが治療濃度で CYP1A2，2C8，2C9，2C19 及び 2B6 の誘導剤になるかどうかは不明である．経口避妊薬など，これら酵素の基質である薬剤とカルフィルゾミブを併用投与する場合は慎重を期する必要がある．妊娠を回避するために効果的な方法を実施すべきであり（4.6 項参照，現行のレナリドミドの添付文書も参照のこと），患者が経口避妊薬を用いている場合は，代替の効果的な避妊法を使用すること． カルフィルゾミブは in vitro で CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 及び 2D6 を阻害しないため，これら酵素の基質である薬剤の曝露量に阻害を介して影響を及ぼすとは考えにくい． カルフィルゾミブは P－糖蛋白質（P-gp）の基質であり，BCRP の基質ではない．しかし，Kyprolis は静脈内投与し，広範囲で代謝されるため，カルフィルゾミブの薬物動態プロファイルは P-gp 又は BCRP の阻害剤又は誘導剤の影響を受けにくいと考えられる．治療用量で予測される濃度を下回る濃度（3 μ M）で，カルフィルゾミブは *in vitro* で P-gp の基質であるジゴキシンの排出輸送を 25%阻害する．P-gp の基質（ジゴキシン，コルヒチンなど）とカルフィルゾミブを併用投与する場合は慎重を期する必要がある． カルフィルゾミブは in vitro で OATP1B1 を阻害し，IC50 は 2.01 μ M であったが，カルフィルゾミブがその他のトランスポーターである OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2 及び BSEP を全身レベルで阻害するかどうかは不明である．しかし，カルフィルゾミブは速やかに消失し，特に注入終了 5 分後には全身濃度が急速に低下するため，これらトランスポーターの基質との臨床的に問題となる相互作用が生じるリスクは低いと考えられる． カルフィルゾミブによる UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ酵素（UGT）の阻害は確立されていない．
特定の集団における使用	4.6 生殖能，妊娠及び授乳 妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊 妊娠可能な女性患者（及び／又はそのパートナー）は，投与中及び投与終了から 1 ヵ月間は効果的な避妊法を使用しなければならない． カルフィルゾミブ投与中に経口避妊薬の有効性が低下する可能性は否定できない（4.5 項参照）．また，カルフィルゾミブ投与に伴って静脈血栓塞栓事象のリスクが増加するため，カルフィルゾミブを投与中の女性は，血栓症のリスクを伴うホルモン避妊薬を使用してはならない（4.8 項参照）．患者が血栓症のリスクを伴う経口避妊薬又はホルモン避妊薬を現在使用している場合は，代替の効果的な避妊法に切り替える必要がある．

	男性患者は，パートナーが妊娠中又は妊娠可能で効果的な避妊法を使用していない場合，投与中及び投与終了から 3 ヵ月間は効果的な避妊法を使用しなければならない. 妊娠 妊婦におけるカルフィルゾミブの使用に関するデータは得られていない. 動物を用いた試験で生殖毒性が示された（5.3 項参照）. Kyprolis の作用機序及び動物で得られた知見に基づくと，妊婦に投与した場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある．潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回らない限り，妊娠中に Kyprolis を使用してはならない．妊娠中の患者に本剤が投与された場合又は本剤投与中に患者が妊娠した場合には，胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること. レナリドミドには，構造的にサリドマイドとの関連性がある．サリドマイドはヒトに催奇形性をもたらすことが既知の有効成分であり，生命を脅かす重度の先天異常を引き起こす．妊娠中にレナリドミドを投与した場合，レナリドミドがヒトに催奇形性をもたらすことが予測される．患者が妊娠可能でないことを示す信頼性のある証拠がない限り，すべての患者がレナリドミドの妊娠予防プログラムの条件を満たしていなければならない．現行のレナリドミドの添付文書を参照のこと. 授乳 カルフィルゾミブ又はその代謝物が母乳中に排泄されるかどうかは不明である．薬理学的特性に基づくと，乳児へのリスクは否定できない．したがって，予防措置として Kyprolis の投与中及び投与終了から少なくとも 2 日間は授乳を禁忌とする. 生殖能 動物を用いた生殖能試験は実施されていない（5.3 項参照）. 4.2 用法・用量 特定の集団における使用 腎機能障害 Kyprolis－レナリドミド併用投与の試験では，中等度又は重度の腎機能障害患者を除外した．ベースライン時に腎機能障害を有する患者でレナリドミドの開始用量を減量する場合は，レナリドミドの添付文書に記載された推奨に従って適切に減量することを考慮すべきである. ベースライン時に軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する患者並びに慢性透析患者で本剤の開始用量を調節する必要はない．Kyprolis の透析クリアランスについては検討していないため，本剤は透析処置後に投与すること（5.2 項参照）．第Ⅲ相臨床試験によると，急性腎不全の有害事象発現率は，ベースライン時のクレアチニンクリアランスが高い被験者より低い被験者の方で高かった. 特にベースライン時のクレアチニンクリアランスが低値の患者では，腎機能を少なくとも月 1 回又は承認された臨床診療ガイドラインに従ってモニタリングすること. 肝機能障害 肝機能障害を有する患者について系統的な評価は実施されていない（5.2 項参照）．投与開始時及びカルフィルゾミブの投与中に月 1 回，肝酵素及びビリルビンをベースライン値にかかわらずモニタリングすること. 高齢患者 全体的に，臨床試験で被験者に認められた特定の有害事象（心不全など）の発現率は，75 歳以上の患者の方が 75 歳未満の患者より高かった（4.4 項参照）. 小児集団 小児患者に対する Kyprolis の安全性及び有効性は確立されていない．入手可能なデータはない.
過量投与	4.9 過量投与 現在のところ，臨床試験で評価した用量より高い用量を用いたときの安全性について結論を導くほどの情報は得られていない．Kyprolis 200 mg を誤投与した際に，悪寒，低血圧，腎不全，血小板減少症及びリンパ球減少症の急性発症が報告された. カルフィルゾミブの過量投与に対する既知の特異的な解毒剤はない．過量投与が起きた場合は，特に 4.8 項に示す Kyprolis の副作用／有害反応の発現がないかについて患者をモニタリングする.

1.6.2 米国の添付文書

以下に，米国添付文書の原文を添付する．

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KYPROLIS safely and effectively. See full prescribing information for KYPROLIS.

KYPROLIS® (carfilzomib) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2012

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	01/2016
Dosage and Administration (2.2)	01/2016
Warnings and Precautions (5)	01/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Kyprolis is a proteasome inhibitor that is indicated:

- in combination with dexamethasone or with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one to three lines of therapy. (1, 14)
- as a single agent for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one or more lines of therapy. (1, 14)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- See Full Prescribing Information for dosing.
- Hydrate prior to and following Kyprolis administration as needed. (2.1)
- Premedicate Kyprolis infusions with dexamethasone prior to all Cycle 1 doses and if infusion reaction symptoms develop or reappear. (2.1)
- Administer the 20/56 mg/m^2 regimen by 30-minute infusion and the 20/27 mg/m^2 regimen by 10-minute infusion. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 60 mg, lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Cardiac Toxicities: Monitor for signs and symptoms of cardiac failure or ischemia. Withhold Kyprolis and evaluate promptly. (5.1)
- Acute Renal Failure: Monitor serum creatinine regularly. (5.2)
- Tumor Lysis Syndrome (TLS): Administer pre-treatment hydration. (2.1) Monitor for TLS, including uric acid levels and treat promptly. (5.3)
- Pulmonary Toxicity, including Acute Respiratory Distress Syndrome, Acute Respiratory Failure, and Acute Diffuse Infiltrative Pulmonary Disease: Withhold Kyprolis and evaluate promptly. (5.4)
- Pulmonary Hypertension: Withhold Kyprolis and evaluate. (5.5)
- Dyspnea: For severe or life threatening dyspnea, withhold Kyprolis and evaluate. (5.6)
- Hypertension Including Hypertensive Crisis: Monitor blood pressure regularly. If hypertension cannot be controlled, interrupt treatment with Kyprolis. (5.7)
- Venous Thrombosis: Thromboprophylaxis is recommended. (5.8)
- Infusion Reactions: Premedicate with dexamethasone. (2.1, 5.9)
- Thrombocytopenia: Monitor platelet counts; interrupt or reduce Kyprolis dosing as clinically indicated. (2.3, 5.10)
- Hepatic Toxicity and Hepatic Failure: Monitor liver enzymes regularly. Withhold Kyprolis if suspected. (5.11)
- Thrombotic Microangiopathy: Monitor for signs and symptoms. Discontinue Kyprolis if suspected. (5.12)
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Consider neuro-radiological imaging (MRI) for onset of visual or neurological symptoms; discontinue Kyprolis if suspected. (5.13)
- Embryo-Fetal Toxicity: Kyprolis can cause fetal harm. Females of reproductive potential should avoid becoming pregnant while being treated. (5.14, 8.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions occurring in at least 20% of patients treated with Kyprolis in monotherapy trials: anemia, fatigue, thrombocytopenia, nausea, pyrexia, dyspnea, diarrhea, headache, cough, edema peripheral. (6)

The most common adverse reactions occurring in at least 20% of patients treated with Kyprolis in the combination therapy trials: anemia, neutropenia, diarrhea, dyspnea, fatigue, thrombocytopenia, pyrexia, insomnia, muscle spasm, cough, upper respiratory tract infection, hypokalemia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Medical Information at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Geriatric use: In the Kyprolis clinical trials, the incidence of adverse events was greater in patients ≥ 75 years of age. (8.5)
- Patients on dialysis: Administer Kyprolis after the dialysis procedure. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 01/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Administration Precautions
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Dose Modifications Based on Toxicities
- 2.4 Reconstitution and Preparation for Intravenous Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Cardiac Toxicities
- 5.2 Acute Renal Failure
- 5.3 Tumor Lysis Syndrome
- 5.4 Pulmonary Toxicity
- 5.5 Pulmonary Hypertension
- 5.6 Dyspnea
- 5.7 Hypertension
- 5.8 Venous Thrombosis
- 5.9 Infusion Reactions
- 5.10 Thrombocytopenia
- 5.11 Hepatic Toxicity and Hepatic Failure
- 5.12 Thrombotic Microangiopathy
- 5.13 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
- 5.14 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 In Combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Study 1)
- 14.2 In Combination with Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Study 2)
- 14.3 Monotherapy for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Study 3, Study 4, and Study 5)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

- Kyprolis is indicated in combination with dexamethasone or with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one to three lines of therapy *[see Clinical Studies (14.1)]*.
- Kyprolis is indicated as a single agent for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one or more lines of therapy *[see Clinical Studies (14.2, 14.3)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Precautions

- **Hydration** - Adequate hydration is required prior to dosing in Cycle 1, especially in patients at high risk of tumor lysis syndrome or renal toxicity. The recommended hydration includes both oral fluids (30 mL per kg at least 48 hours before Cycle 1, Day 1) and intravenous fluids (250 mL to 500 mL of appropriate intravenous fluid prior to each dose in Cycle 1). If needed, give an additional 250 mL to 500 mL of intravenous fluids following Kyprolis administration. Continue oral and/or intravenous hydration, as needed, in subsequent cycles. Monitor patients for evidence of volume overload and adjust hydration to individual patient needs, especially in patients with or at risk for cardiac failure *[see Warnings and Precautions (5)]*.
- **Electrolyte Monitoring** - Monitor serum potassium levels regularly during treatment with Kyprolis.
- **Premedications** - Premedicate with the recommended dose of dexamethasone for monotherapy or the recommended dexamethasone dose if on combination therapy *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Administer dexamethasone orally or intravenously at least 30 minutes but no more than 4 hours prior to all doses of Kyprolis during Cycle 1 to reduce the incidence and severity of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.9)]*. Reinstate dexamethasone premedication if these symptoms occur during subsequent cycles.

- **Administration** - Infuse over 10 or 30 minutes depending on the Kyprolis dose regimen *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Do not administer as a bolus. Flush the intravenous administration line with normal saline or 5% dextrose injection, USP immediately before and after Kyprolis administration. Do not mix Kyprolis with or administer as an infusion with other medicinal products.
- **Dose Calculation** - Calculate the Kyprolis dose *[see Dosage and Administration (2.2)]* using the patient's actual body surface area at baseline. In patients with a body surface area greater than 2.2 m^2, calculate the dose based upon a body surface area of 2.2 m^2.
- **Thromboprophylaxis** - Thromboprophylaxis is recommended for patients being treated with the combination of Kyprolis with dexamethasone or with lenalidomide plus dexamethasone. The thromboprophylaxis regimen should be based on an assessment of the patient's underlying risks *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- **Infection Prophylaxis** - Consider antiviral prophylaxis for patients being treated with Kyprolis to decrease the risk of herpes zoster reactivation.

2.2 Recommended Dosing

Kyprolis in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone

For the combination regimen with lenalidomide and dexamethasone, administer Kyprolis intravenously as a 10-minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks followed by a 12-day rest period as shown in Table 1. Each 28-day period is considered one treatment cycle. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m^2 in Cycle 1 on Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 27 mg/m^2 on Day 8 of Cycle 1. From Cycle 13, omit the Day 8 and 9 doses of Kyprolis. Discontinue Kyprolis after Cycle 18. Lenalidomide 25 mg is taken orally on Days 1–21 and dexamethasone 40 mg by mouth or intravenously on Days 1, 8, 15, and 22 of the 28-day cycles.

Table 1: Kyprolis (10-Minute Infusion) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone

	Cycle 1										
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**	
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Day 22**	**Days 23-28**
Kyprolis (mg/m^2)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg daily on Days 1-21									-	-
	Cycles 2 to 12										
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**	
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Day 22**	**Days 23-28**
Kyprolis (mg/m^2)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg daily on Days 1-21									-	-
	Cycles 13 and later[a]										
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**	
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Day 22**	**Days 23-28**
Kyprolis (mg/m^2)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomide	25 mg daily on Days 1-21									-	-

[a] Kyprolis is administered through Cycle 18; lenalidomide and dexamethasone continue thereafter.

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Refer to the lenalidomide and dexamethasone Prescribing Information for other concomitant medications, such as the use of anticoagulant and antacid prophylaxis, that may be required with those agents.

Kyprolis in Combination with Dexamethasone

For the combination regimen with dexamethasone, administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks followed by a 12-day rest period as shown in Table 2. Each 28-day period is considered one treatment cycle. Administer Kyprolis by 30-minute infusion at a starting dose of 20 mg/m^2 in Cycle 1 on Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 56 mg/m^2 on Day 8 of Cycle 1. Dexamethasone 20 mg is taken by mouth or intravenously on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of each 28-day cycle. Administer dexamethasone 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.

Table 2: Kyprolis (30-Minute Infusion) in Combination with Dexamethasone

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

Treatment may be continued until disease progression or unacceptable toxicity occurs *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Refer to the dexamethasone Prescribing Information for other concomitant medications.

Kyprolis Monotherapy

For monotherapy, administer Kyprolis intravenously as a 10-minute or 30-minute infusion depending on the regimen as described below.

20/27 mg/m^2 regimen by 10-minute infusion

For monotherapy using the 20/27 mg/m^2 regimen, administer Kyprolis intravenously as a 10-minute infusion *[see Clinical Studies (14.3)]*. In Cycles 1 through 12, administer Kyprolis on two consecutive days, each week for three weeks followed by a 12-day rest period as shown in Table 3. Each 28-day period is considered one treatment cycle. From Cycle 13, omit the Day 8 and 9 doses of Kyprolis (see Table 3). Premedicate with dexamethasone 4 mg orally or intravenously 30 minutes to 4 hours before each Kyprolis dose in Cycle 1, then as needed to help prevent infusion reactions *[see Dosage and Administration (2.1)]*. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m^2 in Cycle 1 on Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 27 mg/m^2 on Day 8 of Cycle 1. Treatment may continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Table 3: Kyprolis Monotherapy (10-Minute Infusion)

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

[a] Dexamethasone premedication is required for each Kyprolis dose in Cycle 1.

20/56 mg/m^2 regimen by 30-minute infusion

For monotherapy using the 20/56 mg/m^2 regimen, administer Kyprolis intravenously as a 30-minute infusion *[see Clinical Studies (14.3)]*. In Cycles 1 through 12, administer Kyprolis on two consecutive days, each week for three weeks followed by a 12-day rest period as shown in Table 4. Each 28-day period is considered one treatment cycle. From Cycle 13, omit the Day 8 and 9 doses of Kyprolis (see Table 4). Premedicate with dexamethasone 8 mg orally or intravenously 30 minutes to 4 hours before each Kyprolis dose in Cycle 1, then as needed to help prevent infusion reactions *[see Dosage and Administration (2.1)]*. The recommended starting dose of Kyprolis is 20 mg/m^2 in Cycle 1 on Days 1 and 2. If tolerated, escalate the dose to 56 mg/m^2 on Day 8 of Cycle 1. Treatment may continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Table 4: Kyprolis Monotherapy (30-Minute Infusion)

	Cycle 1									
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Days 22–28**
Kyprolis (mg/m^2)[a]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
	Cycles 2 to 12									
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Days 22–28**
Kyprolis (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
	Cycles 13 and later									
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Days 22–28**
Kyprolis (mg/m^2)	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

[a] Dexamethasone premedication is required for each Kyprolis dose in Cycle 1.

2.3 Dose Modifications Based on Toxicities

Modify dosing based on toxicity. Recommended actions and dose modifications for Kyprolis are presented in Table 5. Dose level reductions are presented in Table 6. See the lenalidomide and dexamethasone Prescribing Information respectively for dosing recommendations.

Table 5: Dose Modifications for Toxicity[a] during Kyprolis Treatment

Hematologic Toxicity	Recommended Action
• ANC less than 0.5×10^9/L	• Withhold dose • If recovered to greater than or equal to 0.5×10^9/L, continue at the same dose level • For subsequent drops to less than 0.5×10^9/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis[a]
• Febrile neutropenia ANC less than 0.5×10^9/L and an oral temperature more than 38.5°C or two consecutive readings of more than 38.0°C for 2 hours	• Withhold dose • If ANC returns to baseline grade and fever resolves, resume at the same dose level.

• Platelets less than 10×10^9/L or evidence of bleeding with thrombocytopenia
[see Warnings and Precautions (5)]
	• Withhold dose
	  • If recovered to greater than or equal to 10×10^9/L and/or bleeding is controlled, continue at the same dose level
	  • For subsequent drops to less than 10×10^9/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis[a]

Renal Toxicity	**Recommended Action**

• Serum creatinine greater than or equal to 2 × baseline, or
• Creatinine clearance less than 15 mL/min, or creatinine clearance decreases to less than or equal to 50% of baseline, or need for dialysis
[see Warnings and Precautions (5)]
	• Withhold dose and continue monitoring renal function (serum creatinine or creatinine clearance)
	  • If attributable to Kyprolis, resume when renal function has recovered to within 25% of baseline; start at 1 dose level reduction[a]
	  • If not attributable to Kyprolis, dosing may be resumed at the discretion of the physician
	• For patients on dialysis receiving Kyprolis, the dose is to be administered after the dialysis procedure

Other Non-hematologic Toxicity	**Recommended Action**
• All other severe or life-threatening[b] non-hematological toxicities	• Withhold until resolved or returned to baseline • Consider restarting the next scheduled treatment at 1 dose level reduction[a]

ANC = absolute neutrophil count
[a] See Table 6 for dose level reductions.
[b] CTCAE Grades 3 and 4.

Table 6: Dose Level Reductions for Kyprolis

Regimen	Dose	First Dose Reduction	Second Dose Reduction	Third Dose Reduction
Kyprolis, Lenalidomide, and Dexamethasone, or Monotherapy (20/27 mg/m^2)	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^{2a}	—
Kyprolis and Dexamethasone, or Monotherapy (20/56 mg/m^2)	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^{2a}

Note: Infusion times remain unchanged during dose reduction(s).
[a] If toxicity persists, discontinue Kyprolis treatment.

2.4 Reconstitution and Preparation for Intravenous Administration

Kyprolis vials contain no antimicrobial preservatives and are intended for single use only. Unopened vials of Kyprolis are stable until the date indicated on the package when stored in the original package at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). The reconstituted solution contains carfilzomib at a concentration of 2 mg/mL. The quantity of Kyprolis contained in one single-dose vial (60 mg carfilzomib) may exceed the required dose. Use caution in calculating the quantity delivered to prevent overdosing. Read the complete preparation instructions prior to reconstitution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Reconstitution/Preparation Steps:

1. Remove vial from refrigerator just prior to use.
2. Calculate the dose (mg/m^2) and number of vials of Kyprolis required using the patient's body surface area (BSA) at baseline. Patients with a BSA greater than 2.2 m^2 should receive a dose based upon a BSA of 2.2 m^2. Dose adjustments do not need to be made for weight changes of less than or equal to 20%.
3. Aseptically reconstitute each vial by slowly injecting **29 mL** Sterile Water for Injection, USP, through the stopper and directing the solution onto the INSIDE WALL OF THE VIAL to minimize foaming.



4. Gently swirl and/or invert the vial slowly for about 1 minute, or until complete dissolution. DO NOT SHAKE to avoid foam generation. If foaming occurs, allow the solution to settle in the vial until foaming subsides (approximately 5 minutes) and the solution is clear.
5. Visually inspect for particulate matter and discoloration prior to administration. The reconstituted product should be a clear, colorless solution and should not be administered if any discoloration or particulate matter is observed.
6. Discard any unused portion left in the vial.
7. Optionally, Kyprolis can be administered in an intravenous bag.
8. When administering in an intravenous bag, withdraw the calculated dose *[see Dosage and Administration (2)]* from the vial and dilute into 50 mL intravenous bag containing 5% Dextrose Injection, USP.

The stabilities of reconstituted Kyprolis under various temperature and container conditions are shown in Table 7.

Table 7: Stability of Reconstituted Kyprolis

Storage Conditions of Reconstituted Kyprolis	Stability[a] per Container		
	Vial	Syringe	Intravenous Bag (D5W[b])
Refrigerated (2°C to 8°C; 36°F to 46°F)	24 hours	24 hours	24 hours
Room Temperature (15°C to 30°C; 59°F to 86°F)	4 hours	4 hours	4 hours

[a] Total time from reconstitution to administration should not exceed 24 hours.

[b] 5% Dextrose Injection, USP.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Kyprolis single-dose vial contains 60 mg of carfilzomib as a sterile, white to off-white lyophilized cake or powder.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiac Toxicities

New onset or worsening of pre-existing cardiac failure (e.g., congestive heart failure, pulmonary edema, decreased ejection fraction), restrictive cardiomyopathy, myocardial ischemia, and myocardial infarction including fatalities have occurred following administration of Kyprolis. Some events occurred in patients with normal baseline ventricular function. In clinical studies with Kyprolis, these events occurred throughout the course of Kyprolis therapy. Death due to cardiac arrest has occurred within one day of Kyprolis administration. In a randomized, open-label, multicenter trial evaluating Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone (KRd) *versus* lenalidomide/ dexamethasone (Rd), the incidence of cardiac failure events was 6% in the KRd arm *versus* 4% in the Rd arm. In a randomized, open-label, multicenter trial of Kyprolis plus dexamethasone (Kd) *versus* bortezomib plus dexamethasone (Vd), the incidence of cardiac failure events was 8% in the Kd arm *versus* 3% in the Vd arm.

Monitor patients for clinical signs or symptoms of cardiac failure or cardiac ischemia. Evaluate promptly if cardiac toxicity is suspected. Withhold Kyprolis for Grade 3 or 4 cardiac adverse events until recovery, and consider whether to restart Kyprolis at 1 dose level reduction based on a benefit/risk assessment *[see Dosage and Administration (2)]*.

While adequate hydration is required prior to each dose in Cycle 1, all patients should also be monitored for evidence of volume overload, especially patients at risk for cardiac failure. Adjust total fluid intake as clinically appropriate in patients with baseline cardiac failure or who are at risk for cardiac failure *[see Dosage and Administration (2)]*.

In patients ≥ 75 years of age, the risk of cardiac failure is increased compared to patients < 75 years of age. Patients with New York Heart Association Class III and IV heart failure, recent myocardial infarction, conduction abnormalities, angina, or arrhythmias uncontrolled by medications were not eligible for the clinical trials. These patients may be at greater risk for cardiac complications and should have a comprehensive medical assessment (including blood pressure and fluid management) prior to starting treatment with Kyprolis and remain under close follow-up *[see Use in Specific Populations (8)]*.

5.2 Acute Renal Failure

Cases of acute renal failure have occurred in patients receiving Kyprolis. Renal insufficiency adverse events (including renal failure) have occurred in approximately 10% of patients treated with Kyprolis. Acute renal failure was reported more frequently in patients with advanced relapsed and refractory multiple myeloma who received Kyprolis monotherapy. This risk was greater in patients with a baseline reduced estimated creatinine clearance (calculated using Cockcroft and Gault equation). Monitor renal function with regular measurement of the serum creatinine and/or estimated creatinine clearance. Reduce or withhold dose as appropriate *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.3 Tumor Lysis Syndrome

Cases of tumor lysis syndrome (TLS), including fatal outcomes, have been reported in patients who received Kyprolis. Patients with multiple myeloma and a high tumor burden should be considered to be at greater risk for TLS. Ensure that patients are well hydrated

before administration of Kyprolis in Cycle 1, and in subsequent cycles as needed *[see Dosage and Administration (2)]*. Consider uric acid-lowering drugs in patients at risk for TLS. Monitor for evidence of TLS during treatment and manage promptly, including interruption of Kyprolis until TLS is resolved *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.4 Pulmonary Toxicity

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), acute respiratory failure, and acute diffuse infiltrative pulmonary disease such as pneumonitis and interstitial lung disease have occurred in less than 1% of patients receiving Kyprolis. Some events have been fatal. In the event of drug-induced pulmonary toxicity, discontinue Kyprolis *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.5 Pulmonary Hypertension

Pulmonary arterial hypertension was reported in approximately 1% of patients treated with Kyprolis and was Grade 3 or greater in less than 1% of patients. Evaluate with cardiac imaging and/or other tests as indicated. Withhold Kyprolis for pulmonary hypertension until resolved or returned to baseline, and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.6 Dyspnea

Dyspnea was reported in 28% of patients treated with Kyprolis and was Grade 3 or greater in 4% of patients. Evaluate dyspnea to exclude cardiopulmonary conditions including cardiac failure and pulmonary syndromes. Stop Kyprolis for Grade 3 or 4 dyspnea until resolved or returned to baseline. Consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment *[see Dosage and Administration (2.3); Warnings and Precautions (5.1 and 5.4); and Adverse Reactions (6)]*.

5.7 Hypertension

Hypertension, including hypertensive crisis and hypertensive emergency, has been observed with Kyprolis. In a randomized, open-label, multicenter trial evaluating Kyprolis in combination with KRd *versus* Rd, the incidence of hypertension events was 16% in the KRd arm *versus* 8% in the Rd arm. In a randomized, open-label, multicenter trial of Kd *versus* Vd, the incidence of hypertension events was 26% in the Kd arm *versus* 10% in the Vd arm.

Some of these events have been fatal. Monitor blood pressure regularly in all patients. If hypertension cannot be adequately controlled, withhold Kyprolis and evaluate. Consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.8 Venous Thrombosis

Venous thromboembolic events (including deep venous thrombosis and pulmonary embolism) have been observed with Kyprolis. In a randomized, open-label, multicenter trial evaluating KRd *versus* Rd (with thromboprophylaxis used in both arms), the incidence of venous thromboembolic events in the first 12 cycles was 13% in the KRd arm *versus* 6% in the Rd arm. In a randomized, open-label, multicenter trial of Kd *versus* Vd, the incidence of venous thromboembolic events in months 1–6 was 9% in the Kd arm *versus* 2% in the Vd arm. With Kyprolis monotherapy, the incidence of venous thromboembolic events was 2%.

Thromboprophylaxis is recommended for patients being treated with the combination of Kyprolis with dexamethasone or with lenalidomide plus dexamethasone. The thromboprophylaxis regimen should be based on an assessment of the patient's underlying risks.

Patients using oral contraceptives or a hormonal method of contraception associated with a risk of thrombosis should consider an alternative method of effective contraception during treatment with Kyprolis in combination with dexamethasone or lenalidomide plus dexamethasone.

5.9 Infusion Reactions

Infusion reactions, including life-threatening reactions, have occurred in patients receiving Kyprolis. Symptoms include fever, chills, arthralgia, myalgia, facial flushing, facial edema, vomiting, weakness, shortness of breath, hypotension, syncope, chest tightness, or angina. These reactions can occur immediately following or up to 24 hours after administration of Kyprolis. Administer dexamethasone prior to Kyprolis to reduce the incidence and severity of infusion reactions *[see Dosage and Administration (2)]*. Inform patients of the risk and of

symptoms and to contact a physician immediately if symptoms of an infusion reaction occur *[see Patient Counseling Information (17)]*.

5.10 Thrombocytopenia

Kyprolis causes thrombocytopenia with platelet nadirs observed between Day 8 and Day 15 of each 28-day cycle, with recovery to baseline platelet count usually by the start of the next cycle *[see Adverse Reactions (6)]*. Thrombocytopenia was reported in approximately 40% of patients in clinical trials with Kyprolis. Monitor platelet counts frequently during treatment with Kyprolis. Reduce or withhold dose as appropriate *[see Dosage and Administration (2)]*.

5.11 Hepatic Toxicity and Hepatic Failure

Cases of hepatic failure, including fatal cases, have been reported (< 1%) during treatment with Kyprolis. Kyprolis can cause increased serum transaminases. Monitor liver enzymes regularly, regardless of baseline values. Reduce or withhold dose as appropriate *[see Dosage and Administration (2) and Adverse Reactions (6)]*.

5.12 Thrombotic Microangiopathy

Cases of thrombotic microangiopathy, including thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS), have been reported in patients who received Kyprolis. Some of these events have been fatal. Monitor for signs and symptoms of TTP/HUS. If the diagnosis is suspected, stop Kyprolis and evaluate. If the diagnosis of TTP/HUS is excluded, Kyprolis may be restarted. The safety of reinitiating Kyprolis therapy in patients previously experiencing TTP/HUS is not known.

5.13 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported in patients receiving Kyprolis. PRES, formerly termed Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS), is a neurological disorder which can present with seizure, headache, lethargy, confusion, blindness, altered consciousness, and other visual and neurological disturbances, along with hypertension, and the diagnosis is confirmed by neuro-radiological imaging (MRI). Discontinue Kyprolis if PRES is suspected and evaluate. The

safety of reinitiating Kyprolis therapy in patients previously experiencing PRES is not known.

5.14 Embryo-Fetal Toxicity

Kyprolis can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action and findings in animals. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using Kyprolis.

Females of reproductive potential should be advised to avoid becoming pregnant while being treated with Kyprolis. Males of reproductive potential should be advised to avoid fathering a child while being treated with Kyprolis. If this drug is used during pregnancy, or if pregnancy occurs while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Cardiac Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Acute Renal Failure *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Pulmonary Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Pulmonary Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Dyspnea *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Venous Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Infusion Reactions *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Hepatic Toxicity and Hepatic Failure *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Thrombotic Microangiopathy *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug, and may not reflect the rates observed in medical practice.

Safety Experience with Kyprolis in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma

The safety of Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone (KRd) was evaluated in an open-label randomized study in patients with relapsed multiple myeloma. Details of the study treatment are described in Section 14.1. The median number of cycles initiated was 22 cycles for the KRd arm and 14 cycles for the Rd arm.

Deaths due to adverse reactions within 30 days of the last dose of any therapy in the KRd arm occurred in 27/392 (7%) patients compared with 27/389 (7%) patients who died due to adverse events within 30 days of the last dose of any Rd therapy. The most common cause of deaths occurring in patients (%) in the two arms (KRd *versus* Rd) included cardiac 10 (3%) *versus* 7 (2%), infection 9 (2%) *versus* 10 (3%), renal 0 (0%) *versus* 1 (< 1%), and other adverse reactions 9 (2%) *versus* 10 (3%). Serious adverse reactions were reported in 60% of the patients in the KRd arm and 54% of the patients in the Rd arm. The most common serious adverse reactions reported in the KRd arm as compared with the Rd arm were pneumonia (14% *versus* 11%), respiratory tract infection (4% *versus* 1.5%), pyrexia (4% *versus* 2%), and pulmonary embolism (3% *versus* 2%). Discontinuation due to any adverse reaction occurred in 26% in the KRd arm *versus* 25% in the Rd arm. Adverse reactions leading to discontinuation of Kyprolis occurred in 12% of patients and the most common reactions included pneumonia (1%), myocardial infarction (0.8%), and upper respiratory tract infection (0.8%).

Common Adverse Reactions (≥ 10%)

The adverse reactions in the first 12 cycles of therapy that occurred at a rate of 10% or greater in the KRd arm are presented in Table 8.

Table 8: Most Common Adverse Reactions (≥ 10% in the KRd Arm) Occurring in Cycles 1–12 (20/27 mg/m^2 Regimen In Combination with Lenalidomide and Dexamethasone)

	KRd Arm (N = 392) n (%)		Rd Arm (N = 389) n (%)	
Adverse Reactions by Body System	**Any Grade**	**≥ Grade 3**	**Any Grade**	**≥ Grade 3**
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Thrombocytopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	115 (29)	7 (2)	105 (27)	12 (3)
Constipation	68 (17)	0	53 (14)	1 (0)
Nausea	60 (15)	1 (0)	39 (10)	3 (1)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	109 (28)	21 (5)	104 (27)	20 (5)
Pyrexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema peripheral	63 (16)	2 (1)	57 (15)	2 (1)
Asthenia	53 (14)	11 (3)	46 (12)	7 (2)
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection	85 (22)	7 (2)	52 (13)	3 (1)
Nasopharyngitis	63 (16)	0	43 (11)	0
Bronchitis	54 (14)	5 (1)	39 (10)	2 (1)
Pneumonia[a]	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hypokalemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hypocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hyperglycemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Muscle spasms	88 (22)	3 (1)	73 (19)	3 (1)
Nervous System Disorders				
Peripheral neuropathies[b]	43 (11)	7 (2)	37 (10)	4 (1)
Psychiatric Disorders				
Insomnia	63 (16)	6 (2)	50 (13)	8 (2)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	85 (22)	1 (0)	46 (12)	0
Dyspnea[c]	70 (18)	9 (2)	58 (15)	6 (2)

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	45 (12)	5 (1)	53 (14)	5 (1)
Vascular Disorders				
Embolic and thrombotic events venous[d]	49 (13)	16 (4)	22 (6)	9 (2)
Hypertension[e]	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone

[a] Pneumonia includes pneumonia and bronchopneumonia.

[b] Peripheral neuropathies includes peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and peripheral motor neuropathy.

[c] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.

[d] Embolic and thrombotic events, venous include deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombophlebitis superficial, thrombophlebitis, venous thrombosis limb, post thrombotic syndrome, venous thrombosis.

[e] Hypertension includes hypertension, hypertensive crisis.

There were 274 (70%) patients in the KRd arm who received treatment beyond Cycle 12. There were no new clinically relevant Adverse Reactions that emerged in the later treatment cycles.

Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 10%

- **Blood and lymphatic system disorders:** febrile neutropenia, lymphopenia
- **Cardiac disorders:** cardiac arrest, cardiac failure, cardiac failure congestive, myocardial infarction, myocardial ischemia, pericardial effusion
- **Eye disorders:** cataract, vision blurred
- **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, abdominal pain upper, dyspepsia, toothache
- **General disorders and administration site conditions:** chills**,** infusion site reaction, multi-organ failure, pain
- **Infections and infestations:** influenza, sepsis, urinary tract infection, viral infection
- **Metabolism and nutrition disorders:** dehydration, hyperkalemia, hyperuricemia, hypoalbuminemia, hyponatremia, tumor lysis syndrome
- **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** muscular weakness, myalgia
- **Nervous system disorders:** hypoesthesia, paresthesia, deafness
- **Psychiatric disorders:** anxiety, delirium
- **Renal and urinary disorders:** renal failure, renal failure acute, renal impairment
- **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** dysphonia, epistaxis, oropharyngeal pain, pulmonary embolism, pulmonary edema
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** erythema, hyperhidrosis, pruritus

- **Vascular disorders:** deep vein thrombosis, hypotension

Grade 3 and higher adverse reactions that occurred during Cycles 1–12 with a substantial difference (≥ 2%) between the two arms were neutropenia, thrombocytopenia, hypokalemia, and hypophosphatemia.

Laboratory Abnormalities

Table 9 describes Grade 3–4 laboratory abnormalities reported at a rate of ≥ 10% in the KRd arm for patients who received combination therapy.

Table 9: Grade 3–4 Laboratory Abnormalities (≥ 10% in the KRd Arm) in Cycles 1–12 (20/27 mg/m^2 Regimen In Combination with Lenalidomide and Dexamethasone)

Laboratory Abnormality	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Decreased lymphocytes	182 (46)	119 (31)
Decreased absolute neutrophil count	152 (39)	140 (36)
Decreased phosphorus	122 (31)	106 (27)
Decreased platelets	101 (26)	59 (15)
Decreased total white blood cell count	97 (25)	71 (18)
Decreased hemoglobin	58 (15)	68 (18)
Decreased potassium	41 (11)	23 (6)

KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone

Safety Experience with Kyprolis in Combination with Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma

The safety of Kyprolis in combination with dexamethasone was evaluated in an open-label, randomized trial of patients with relapsed multiple myeloma. The study treatment is described in Section 14.2. Patients received treatment for a median duration of 40 weeks in the Kyprolis/dexamethasone (Kd) arm and 27 weeks in the bortezomib/dexamethasone (Vd) arm.

Deaths due to adverse reactions within 30 days of last study treatment occurred in 22/463 (5%) patients in the Kd arm and 21/456 (5%) patients in the Vd arm. The causes of death occurring in patients (%) in the two arms (Kd *versus* Vd) included cardiac 7 (2%) *versus* 5

(1%), infections 5 (1%) *versus* 8 (2%), disease progression 6 (1%) *versus* 4 (1%), pulmonary 3 (1%) *versus* 2 (< 1%), renal 1 (< 1%) *versus* 0 (0%), and other adverse events 2 (< 1%) *versus* 2 (< 1%). Serious adverse reactions were reported in 48% of the patients in the Kd arm and 36% of the patients in the Vd arm. In both treatment arms, pneumonia was the most commonly reported serious adverse reaction (6% *versus* 9%). Discontinuation due to any adverse reaction occurred in 20% in the Kd arm *versus* 21% in the Vd arm. The most common reaction leading to discontinuation was cardiac failure in the Kd arm (n = 6, 1.3%) and peripheral neuropathy in the Vd arm (n = 19, 4.2%).

Common Adverse Reactions (≥ 10%)

Adverse reactions in the first 6 months of therapy that occurred at a rate of 10% or greater in the Kd arm are presented in Table 10.

Table 10: Most Common Adverse Reactions (≥ 10% in the Kd Arm) Occurring in Months 1–6 (20/56 mg/m^2 Regimen In Combination with Dexamethasone)

	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
Adverse Reaction by Body System	**Any Grade**	**≥ Grade 3**	**Any Grade**	**≥ Grade 3**
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	160 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Thrombocytopenia[a]	127 (27)	46 (10)	112 (25)	65 (14)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	111 (24)	14 (3)	150 (33)	26 (6)
Nausea	69 (15)	4 (1)	66 (15)	3 (1)
Constipation	58 (13)	1 (0)	109 (24)	6 (1)
Vomiting	45 (10)	5 (1)	32 (7)	3 (1)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	112 (24)	13 (3)	124 (27)	25 (6)
Pyrexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Peripheral edema	75 (16)	3 (1)	73 (16)	3 (1)
Asthenia	71 (15)	9 (2)	66 (14)	13 (3)
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection	66 (14)	4 (1)	54 (12)	3 (1)
Bronchitis	54 (12)	5 (1)	26 (6)	2 (0)
Nasopharyngitis	45 (10)	0 (0)	42 (9)	1 (0)

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Muscle spasms	66 (14)	1 (0)	22 (5)	3 (1)
Back pain	58 (13)	7 (2)	60 (13)	8 (2)
Nervous System Disorders				
Headache	68 (15)	4 (1)	38 (8)	2 (0)
Peripheral neuropathies[b,c]	54 (12)	7 (2)	167 (37)	23 (5)
Psychiatric Disorders				
Insomnia	103 (22)	5 (1)	113 (25)	10 (2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea[d]	123 (27)	23 (5)	66 (15)	8 (2)
Cough	77 (17)	0 (0)	55 (12)	1 (0)
Vascular Disorders				
Hypertension[e]	80 (17)	29 (6)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis and dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone

[a] Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.

[b] Peripheral neuropathies include peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and peripheral motor neuropathy.

[c] See Clinical Studies (14.2).

[d] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.

[e] Hypertension includes hypertension, hypertensive crisis, and hypertensive emergency.

The event rate of ≥ Grade 2 peripheral neuropathy in the Kd arm was 6% (95% CI: 4, 8) versus 32% (95% CI: 28, 36) in the Vd arm.

Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 10%

- **Blood and lymphatic system disorders:** febrile neutropenia, leukopenia, lymphopenia, neutropenia, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura
- **Cardiac disorders:** atrial fibrillation, cardiac arrest, cardiac failure, cardiac failure congestive, myocardial infarction, myocardial ischemia, palpitations, tachycardia
- **Eye disorders:** cataract, vision blurred
- **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, abdominal pain upper, dyspepsia, toothache
- **General disorders and administration site conditions:** chest pain, chills, infusion site reactions (including inflammation, pain, and erythema), pain
- **Hepatobiliary disorders:** cholestasis, hepatic failure, hyperbilirubinemia
- **Immune system disorders:** drug hypersensitivity
- **Infections and infestations:** bronchopneumonia, influenza, pneumonia, sepsis, urinary tract infection, viral infection

- **Metabolism and nutrition disorders:** decreased appetite, dehydration, hypercalcemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypophosphatemia, tumor lysis syndrome
- **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** muscular weakness, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia
- **Nervous system disorders:** cerebrovascular accident, dizziness, hypoesthesia, paresthesia, posterior reversible encephalopathy syndrome
- **Psychiatric disorders:** anxiety
- **Renal and urinary disorders:** renal failure, renal failure acute, renal impairment
- **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** acute respiratory distress syndrome, dysphonia, epistaxis, interstitial lung disease, oropharyngeal pain, pneumonitis pulmonary embolism, pulmonary edema, pulmonary hypertension, wheezing
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** erythema, hyperhidrosis, pruritus, rash
- **Vascular disorders:** deep vein thrombosis, flushing, hypotension

Laboratory Abnormalities

Table 11 describes Grades 3–4 laboratory abnormalities reported at a rate of ≥ 10% in the Kd arm.

Table 11: Grades 3–4 Laboratory Abnormalities (≥ 10%) in Months 1–6 (20/56 mg/m^2 Regimen In Combination with Dexamethasone)

Laboratory Abnormality	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Decreased lymphocytes	248 (54)	180 (40)
Increase uric acid	243 (53)	198 (43)
Decreased hemoglobin	79 (17)	68 (15)
Decreased platelets	85 (18)	77 (17)
Decreased phosphorus	73 (16)	61 (13)
Decreased creatinine clearance[a]	65 (14)	49 (11)
Increased potassium	55 (12)	21 (5)

Kd = Kyprolis and dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone
[a] Calculated using the Cockcroft-Gault formula.

Safety Experience with Kyprolis in Patients with Multiple Myeloma who Received Monotherapy

The safety of Kyprolis, dosed at 20/27 mg /m^2 by up to 10-minute infusion, was evaluated in clinical trials in which 598 patients with relapsed and/or refractory myeloma received Kyprolis monotherapy starting with the 20 mg/m^2 dose in Cycle 1, Day 1 and escalating to 27 mg/m^2 on Cycle 1, Day 8 or Cycle 2, Day 1. Premedication with dexamethasone 4 mg was required before each dose in Cycle 1 and was optional for subsequent cycles. The median age was 64 years (range 32–87), and approximately 57% were male. The patients received a median of 5 (range 1–20) prior regimens. The median number of cycles initiated was 4 (range 1–35).

Serious adverse reactions, regardless of causality, were reported in 50% of patients in the pooled Kyprolis monotherapy studies (N = 598). The most common serious adverse reactions were: pneumonia (8%), acute renal failure (5%), disease progression (4%), pyrexia (3%), hypercalcemia (3%), congestive heart failure (3%), multiple myeloma (3%), anemia (2%), and dyspnea (2%). In patients treated with Kyprolis, the incidence of serious adverse reactions was higher in those ≥ 65 years old and those ≥ 75 years old *[see Geriatric Use (8.5)]*.

Deaths due to adverse reactions within 30 days of the last dose of Kyprolis occurred in 30/598 (5%) patients receiving Kyprolis monotherapy. These adverse reactions were related to cardiac disorders in 10 (2%) patients, infections in 8 (1%) patients, renal disorders in 4 (< 1%) patients, and other adverse reactions in 8 (1%) patients. In a randomized trial comparing Kyprolis as a single agent *versus* corticosteroids with optional oral cyclophosphamide for patients with relapsed and refractory multiple myeloma, mortality was higher in the patients treated with Kyprolis in comparison to the control arm in the subgroup of 48 patients ≥ 75 years of age. The most common cause of discontinuation due to an adverse reaction was acute renal failure (2%).

Safety of Kyprolis monotherapy dosed at 20/56 mg/m^2 by 30-minute infusion was evaluated in a multicenter, open-label study in patients with relapsed and/or refractory multiple

myeloma. The study treatment is described in Section 14.3. The patients received a median of 4 (range 1–10) prior regimens.

The common adverse reactions occurring at a rate of 20% or greater with Kyprolis monotherapy are presented in Table 12.

Table 12: Most Common Adverse Reactions (≥ 20%) with Kyprolis Monotherapy

	20/56 mg/m^2 by 30-minute infusion (N = 24)		20/27 mg/m^2 by 2- to 10-minute infusion (N = 598)	
Adverse Reaction	**Any Grade n (%)**	**Grades 3 - 5 n (%)**	**Any Grade n (%)**	**Grades 3 - 5 n (%)**
Fatigue	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Dyspnea[a]	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Pyrexia	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
Thrombocytopenia	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
Nausea	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
Anemia	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
Hypertension[b]	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
Chills	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)
Headache	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
Vomiting	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
Lymphopenia	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
Cough	7 (29)	0	120 (20)	2 (< 1)
Insomnia	7 (29)	0	75 (13)	0
Dizziness	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
Diarrhea	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)
Blood creatinine increased	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Peripheral edema	5 (21)	0	118 (20)	1 (< 1)
Back pain	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Upper respiratory tract infection	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Decreased appetite	5 (21)	0	89 (15)	2 (< 1)
Muscle spasms	5 (21)	0	62 (10)	2 (< 1)
Chest pain	5 (21)	0	20 (3)	1 (< 1)

[a] Dyspnea includes preferred terms of dyspnea and dyspnea exertional.

[b] Hypertension includes hypertension, hypertensive crisis, and hypertensive emergency.

Adverse Reactions Occurring at a Frequency of < 20%

- **Blood and lymphatic system disorders:** febrile neutropenia, leukopenia, neutropenia
- **Cardiac disorders:** cardiac arrest, cardiac failure, cardiac failure congestive, myocardial infarction, myocardial ischemia
- **Eye disorders:** cataract, blurred vision
- **Gastrointestinal disorders:** abdominal pain, abdominal pain upper, constipation, dyspepsia, toothache
- **General disorders and administration site conditions:** asthenia, infusion site reaction, multi-organ failure, pain
- **Hepatobiliary disorders:** hepatic failure
- **Infections and infestations:** bronchitis, bronchopneumonia, influenza, pneumonia, nasopharyngitis, respiratory tract infection, sepsis, urinary tract infection
- **Metabolism and nutrition disorders:** hypercalcemia, hyperglycemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypophosphatemia, tumor lysis syndrome
- **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** arthralgia, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, myalgia, pain in extremity
- **Nervous system disorders:** hypoesthesia, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy
- **Psychiatric disorders:** anxiety
- **Renal and urinary disorders:** acute renal failure, renal failure, renal impairment
- **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** dysphonia, epistaxis, oropharyngeal pain, pulmonary edema
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** erythema, hyperhidrosis, pruritus, rash
- **Vascular disorders:** embolic and thrombotic events, venous (including deep vein thrombosis and pulmonary embolism), hypotension

Grade 3 and higher adverse reactions occurring at an incidence of > 1% include febrile neutropenia, cardiac arrest, cardiac failure congestive, pain, sepsis, urinary tract infection, hyperglycemia, hyperkalemia, hyperuricemia, hypoalbuminemia, hypocalcemia**,** hyponatremia, hypophosphatemia, renal failure, renal failure acute, renal impairment, pulmonary edema, and hypotension.

Laboratory Abnormalities

Table 13 describes Grade 3–4 laboratory abnormalities reported at a rate of > 10% for patients who received Kyprolis monotherapy.

Table 13: Grade 3–4 Laboratory Abnormalities (> 10%) with Kyprolis Monotherapy

Laboratory Abnormality	Kyprolis 20/56 mg/m^2 (N = 24)	Kyprolis 20/27 mg/m^2 (N = 598)
Decreased lymphocytes	15 (63)	151 (25)
Decreased platelets	11 (46)	184 (31)
Decreased hemoglobin	7 (29)	132 (22)
Decreased total white blood cell count	3 (13)	71 (12)
Decreased sodium	2 (8)	69 (12)
Decreased absolute neutrophil count	2 (8)	67 (11)

6.2 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions were reported in the post-marketing experience with Kyprolis. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: hemolytic uremic syndrome (HUS), gastrointestinal perforation, pericarditis.

7 DRUG INTERACTIONS

Carfilzomib is primarily metabolized via peptidase and epoxide hydrolase activities, and as a result, the pharmacokinetic profile of carfilzomib is unlikely to be affected by concomitant administration of cytochrome P450 inhibitors and inducers. Carfilzomib is not expected to influence exposure of other drugs *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Kyprolis can cause fetal harm based on findings from animal studies *[see Data]* and the drug's mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using Kyprolis.

Females of reproductive potential should be advised to avoid becoming pregnant while being treated with Kyprolis. Males of reproductive potential should be advised to avoid fathering a child while being treated with Kyprolis. Consider the benefits and risks of Kyprolis and possible risks to the fetus when prescribing Kyprolis to a pregnant woman. If Kyprolis is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to the fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%–4% and 15%–20%, respectively.

Data

Animal Data

Carfilzomib administered intravenously to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis was not teratogenic at doses up to 2 mg/kg/day in rats and 0.8 mg/kg/day in rabbits. Carfilzomib was not teratogenic at any dose tested. In rabbits, there was an increase in pre-implantation loss at ≥ 0.4 mg/kg/day and an increase in early resorptions and post-implantation loss and a decrease in fetal weight at the maternally toxic dose of 0.8 mg/kg/day. The doses of 0.4 and 0.8 mg/kg/day in rabbits are approximately 20% and 40%, respectively, of the recommended dose in humans of 27 mg/m^2 based on body surface area.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of Kyprolis in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Kyprolis and any potential adverse effects on the breastfed infant from Kyprolis or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Kyprolis can cause fetal harm *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraceptive measures or abstain from sexual activity to prevent pregnancy during treatment with Kyprolis and for at least 30 days following completion of therapy. Advise male patients of reproductive potential to use effective contraceptive measures or abstain from sexual activity to prevent pregnancy during treatment with Kyprolis and for at least 90 days following completion of therapy.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Kyprolis in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of 598 patients in clinical studies of Kyprolis monotherapy dosed at 20/27 mg/m^2 by up to 10-minute infusion, 49% were 65 and over, while 16% were 75 and over. The incidence of serious adverse events was 44% in patients < 65 years of age, 55% in patients 65 to 74 years of age, and 56% in patients ≥ 75 years of age *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In a single-arm, multicenter clinical trial of Kyprolis monotherapy dosed at 20/27 mg/m^2 (N = 266), no overall differences in effectiveness were observed between older and younger patients.

Of 392 patients treated with Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone, 47% were 65 and over and 11% were 75 years and over. The incidence of serious adverse events was 50% in patients < 65 years of age, 70% in patients 65 to 74 years of age, and 74% in patients ≥ 75 years of age *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. No overall differences in effectiveness were observed between older and younger patients.

Of 463 patients treated with Kyprolis dosed at 20/56 mg/m^2 by 30-minute infusion in combination with dexamethasone, 52% were 65 and over and 17% were 75 and over. The incidence of serious adverse events was 44% in patients < 65 years of age, 50% in patients 65 to 74 years of age, and 57% in patients ≥ 75 years of age *[see Warnings and Precautions*

(5.1)]. No overall differences in effectiveness were observed between older and younger patients.

8.6 Renal Impairment

No starting dose adjustment is required in patients with baseline mild, moderate, or severe renal impairment or patients on chronic dialysis. The pharmacokinetics and safety of Kyprolis were evaluated in a Phase 2 trial in patients with normal renal function and those with mild, moderate, and severe renal impairment and patients on chronic dialysis. In this study, the pharmacokinetics of Kyprolis was not influenced by the degree of baseline renal impairment, including the patients on dialysis. Since dialysis clearance of Kyprolis concentrations has not been studied, the drug should be administered after the dialysis procedure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

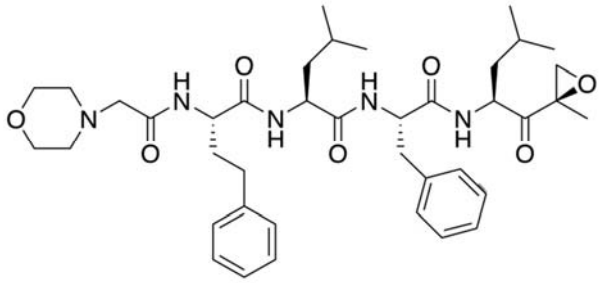
Acute onset of chills, hypotension, renal insufficiency, thrombocytopenia, and lymphopenia has been reported following a dose of 200 mg of Kyprolis administered in error.

There is no known specific antidote for Kyprolis overdosage. In the event of overdose, the patient should be monitored, specifically for the side effects and/or adverse reactions listed in *Adverse Reactions (6)*.

11 DESCRIPTION

Kyprolis (carfilzomib) is an antineoplastic agent available for intravenous use only. Kyprolis is a sterile, white to off-white lyophilized powder and is available as a single-dose vial. Each vial of Kyprolis contains 60 mg of carfilzomib, 3000 mg sulfobutylether beta-cyclodextrin, 57.7 mg citric acid, and sodium hydroxide for pH adjustment (target pH 3.5).

Carfilzomib is a modified tetrapeptidyl epoxide, isolated as the crystalline free base. The chemical name for carfilzomib is (2S)-N-((S)-1-((S)-4-methyl-1-((R)-2-methyloxiran-2-yl)-1-oxopentan-2-ylcarbamoyl)-2-phenylethyl)-2-((S)-2-(2-morpholinoacetamido)-4-phenylbutanamido)-4-methylpentanamide. Carfilzomib has the following structure:



Carfilzomib is a crystalline substance with a molecular weight of 719.9. The molecular formula is $C_{40}H_{57}N_5O_7$. Carfilzomib is practically insoluble in water and very slightly soluble in acidic conditions.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Carfilzomib is a tetrapeptide epoxyketone proteasome inhibitor that irreversibly binds to the N-terminal threonine-containing active sites of the 20S proteasome, the proteolytic core particle within the 26S proteasome. Carfilzomib had antiproliferative and proapoptotic activities *in vitro* in solid and hematologic tumor cells. In animals, carfilzomib inhibited proteasome activity in blood and tissue and delayed tumor growth in models of multiple myeloma, hematologic, and solid tumors.

12.2 Pharmacodynamics

Intravenous carfilzomib administration resulted in suppression of proteasome chymotrypsin-like (CT-L) activity when measured in blood 1 hour after the first dose. Doses of carfilzomib ≥ 15 mg/m^2 with or without lenalidomide and dexamethasone induced a ≥ 80% inhibition of the CT-L activity of the proteasome. In addition, carfilzomib, 20 mg/m^2 intravenously as a single agent, resulted in a mean inhibition of the low molecular mass polypeptide 2 (LMP2) and multicatalytic endopeptidase complex-like 1 (MECL1) subunits of the proteasome ranging from 26% to 32% and 41% to 49%, respectively. Proteasome inhibition was maintained for ≥ 48 hours following the first dose of carfilzomib for each week of dosing.

12.3 Pharmacokinetics

The mean (CV%) C_{max} and AUC following a 2- to 10-minute intravenous infusion of 27 mg/m^2 of carfilzomib were 4232 ng/mL (49%) and 379 ng•hr/mL (25%), respectively. Following repeated doses of carfilzomib at 15 and 20 mg/m^2, systemic exposure (AUC) and half-life were similar on Days 1 and 15 or 16 of Cycle 1, suggesting there was no systemic carfilzomib accumulation.

Following a 30-minute infusion of the 56 mg/m^2 dose, the mean (CV%) AUC of 948 ng•hr/mL (34%) was approximately twice that observed following a 2- to 10-minute infusion at the 27 mg/m^2 dose with a mean (CV%) of 379 ng•hr/mL (25%). The mean (CV%) C_{max} of 2079 ng/mL (44%) following a 30-minute infusion of the 56 mg/m^2 dose was lower compared to that of 27 mg/m^2 over the 2- to 10-minute infusion with a mean (CV%) of 4232 ng/mL (49%).

At doses between 20 and 56 mg/m^2, there was a dose-dependent increase in exposure at either infusion duration.

Distribution: The mean steady-state volume of distribution of a 20 mg/m^2 dose of carfilzomib was 28 L. When tested *in vitro*, the binding of carfilzomib to human plasma proteins averaged 97% over the concentration range of 0.4 to 4 micromolar.

Metabolism: Carfilzomib was rapidly and extensively metabolized. The predominant metabolites measured in human plasma and urine, and generated *in vitro* by human hepatocytes, were peptide fragments and the diol of carfilzomib, suggesting that peptidase cleavage and epoxide hydrolysis were the principal pathways of metabolism. Cytochrome P450-mediated mechanisms played a minor role in overall carfilzomib metabolism. The metabolites have no known biologic activity.

Elimination: Following intravenous administration of doses ≥ 15 mg/m^2, carfilzomib was rapidly cleared from the systemic circulation with a half-life of ≤ 1 hour on Day 1 of Cycle 1. The systemic clearance ranged from 151 to 263 L/hour, and exceeded hepatic blood flow, suggesting that carfilzomib was largely cleared extrahepatically. In 24 hours, approximately

25% of the administered dose of carfilzomib was excreted in urine as metabolites. Urinary and fecal excretion of the parent compound was negligible (0.3% of total dose).

Specific Populations:

Clinically significant differences were not observed in the pharmacokinetics of carfilzomib based on age (35-88 years), gender, race, and renal impairment ranging from mild to severe (creatinine clearance < 30 to < 80 mL/min) renal impairment, and chronic dialysis. No dedicated studies have been completed in patients with hepatic impairment, and patients with ALT/AST ≥ 3 × upper limit of normal (ULN) and bilirubin ≥ 2 × ULN were excluded from the Kyprolis clinical trials.

Cytochrome P450: In an *in vitro* study using human liver microsomes, carfilzomib showed modest direct (Ki = 1.7 micromolar) and time-dependent inhibition (Ki = 11 micromolar) of human cytochrome CYP3A4/5. *In vitro* studies indicated that carfilzomib did not induce human CYP1A2 and CYP3A4 in cultured fresh human hepatocytes. Cytochrome P450-mediated mechanisms play a minor role in the overall metabolism of carfilzomib. A clinical trial of 17 patients using oral midazolam as a CYP3A probe demonstrated that the pharmacokinetics of midazolam were unaffected by concomitant carfilzomib administration. Kyprolis is not expected to inhibit CYP3A4/5 activities and/or affect the exposure to CYP3A4/5 substrates.

P-gp: Carfilzomib is a P-glycoprotein (P-gp) substrate. *In vitro*, carfilzomib inhibited the efflux transport of P-gp substrate digoxin by 25% in a Caco-2 monolayer system. However, given that Kyprolis is administered intravenously and is extensively metabolized, the pharmacokinetics of Kyprolis is unlikely to be affected by P-gp inhibitors or inducers.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with carfilzomib.

Carfilzomib was clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration test in peripheral blood lymphocytes. Carfilzomib was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) test and was not clastogenic in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

Fertility studies with carfilzomib have not been conducted. No effects on reproductive tissues were noted during 28-day repeat-dose rat and monkey toxicity studies or in 6-month rat and 9-month monkey chronic toxicity studies.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Monkeys administered a single bolus intravenous dose of carfilzomib at 3 mg/kg (approximately 1.3 times recommended dose in humans of 27 mg/m^2 based on body surface area) experienced hypotension, increased heart rate, and increased serum levels of troponin-T. The repeated bolus intravenous administration of carfilzomib at ≥ 2 mg/kg/dose in rats and 2 mg/kg/dose in monkeys using dosing schedules similar to those used clinically resulted in mortalities that were due to toxicities occurring in the cardiovascular (cardiac failure, cardiac fibrosis, pericardial fluid accumulation, cardiac hemorrhage/degeneration), gastrointestinal (necrosis/hemorrhage), renal (glomerulonephropathy, tubular necrosis, dysfunction), and pulmonary (hemorrhage/inflammation) systems. The dose of 2 mg/kg/dose in rats is approximately half the recommended dose in humans of 27 mg/m^2 based on body surface area. The dose of 2 mg/kg/dose in monkeys is approximately equivalent to the recommended dose in humans based on body surface area.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 In Combination with Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Study 1)

Study 1 was a randomized, open-label, multicenter superiority trial which evaluated the combination of Kyprolis with lenalidomide and dexamethasone (KRd) *versus* lenalidomide and dexamethasone alone (Rd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 lines of therapy. (A line of therapy is a planned course of treatment [including sequential induction, transplantation, consolidation, and/or maintenance] without an interruption for lack of efficacy, such as for relapse or progressive disease.) Patients who had the following were excluded from the trial: refractory to bortezomib in the most recent

regimen, refractory to lenalidomide and dexamethasone in the most recent regimen, not responding to any prior regimen, creatinine clearance < 50 mL/min, ALT/AST > 3.5 × ULN and bilirubin > 2 × ULN, New York Heart Association Class III to IV congestive heart failure, or myocardial infarction within the last 4 months. In the KRd arm, Kyprolis was evaluated at a starting dose of 20 mg/m^2, which was increased to 27 mg/m^2 on Cycle 1, Day 8 onward. Kyprolis was administered as a 10-minute infusion on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of each 28-day cycle for Cycle 1 through 12. Kyprolis was dosed on Days 1, 2, 15, and 16 of each 28-day cycle from Cycle 13 through 18. Dexamethasone 40 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 8, 15 and 22 of each cycle. Lenalidomide was given 25 mg orally on Days 1 to 21 of each 28-day cycle. The Rd treatment arm had the same regimen for lenalidomide and dexamethasone as the KRd treatment arm. Kyprolis was administered for a maximum of 18 cycles unless discontinued early for disease progression or unacceptable toxicity. Lenalidomide and dexamethasone administration could continue until progression or unacceptable toxicity. Concurrent use of thromboprophylaxis and a proton pump inhibitor were required for both arms, and antiviral prophylaxis was required for the KRd arm.

The 792 patients in Study 1 were randomized 1:1 to the KRd or Rd arm. The demographics and baseline characteristics were well-balanced between the two arms (see Table 14). Only 53% of the patients had testing for genetic mutations; a high-risk genetic mutation was identified for 12% of patients in the KRd arm and in 13% in the Rd arm.

Table 14: Demographics and Baseline Characteristics in Study 1 (Combination Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)

Characteristic	KRd Combination Therapy	
	KRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Age, Median, Years (min, max)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
Age ≥ 75 Years, n (%)	43 (11)	53 (13)
Males, n (%)	215 (54)	232 (59)
Race, n (%)		
White	377 (95)	377 (95)
Black	12 (3)	11 (3)
Other or Not Reported	7 (2)	8 (2)

Number of Prior Regimens, n (%)		
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3[a]	92 (23)	100 (25)
Prior Transplantation	217 (55)	229 (58)
ECOG Performance Status		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
ISS Stage at Study Baseline, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Unknown	8 (2)	7 (2)
CrCL, mL/min, Median (min, max)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 to < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 to < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Refractory to Last Therapy, n (%)	110 (28)	119 (30)
Refractory at Any Time to, n (%):		
Bortezomib	60 (15)	58 (15)
Lenalidomide	29 (7)	28 (7)
Bortezomib + immunomodulatory agent	24 (6)	27 (7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL= creatinine clearance;
IgG = immunoglobulin G; ISS = International Staging System; KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone

[a] Including 2 patients with 4 prior regimens.

Patients in the KRd arm demonstrated improved progression-free survival (PFS) compared with those in the Rd arm (HR = 0.69, with 2-sided P-value = 0.0001) as determined using standard International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) response criteria by an Independent Review Committee (IRC).

The median PFS was 26.3 months in the KRd arm *versus* 17.6 months in the Rd arm (see Table 15 and Figure 1).

The OS results were not significantly different at the interim analysis (Figure 2).

Table 15: Efficacy Outcomes in Study 1 (Combination Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)[a]

	Combination Therapy	
	KRd Arm (N = 396)	**Rd Arm (N = 396)**
PFS[b]		
Median[c], Months (95% CI)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (95% CI)[d]	0.69 (0.57, 0.83)	
P-value (2-sided)[e]	0.0001	
Overall Response, n (%)[b]	345 (87)	264 (67)
Response Category, n (%)		
sCR	56 (14)	17 (4)
CR	70 (18)	20 (5)
VGPR	151 (38)	123 (31)
PR	68 (17)	104 (26)

CI = confidence interval; CR = complete response; KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide and dexamethasone; sCR = stringent CR; VGPR = very good partial response

[a] Eligible patients had 1-3 prior lines of therapy.

[b] As determined by an Independent Review Committee.

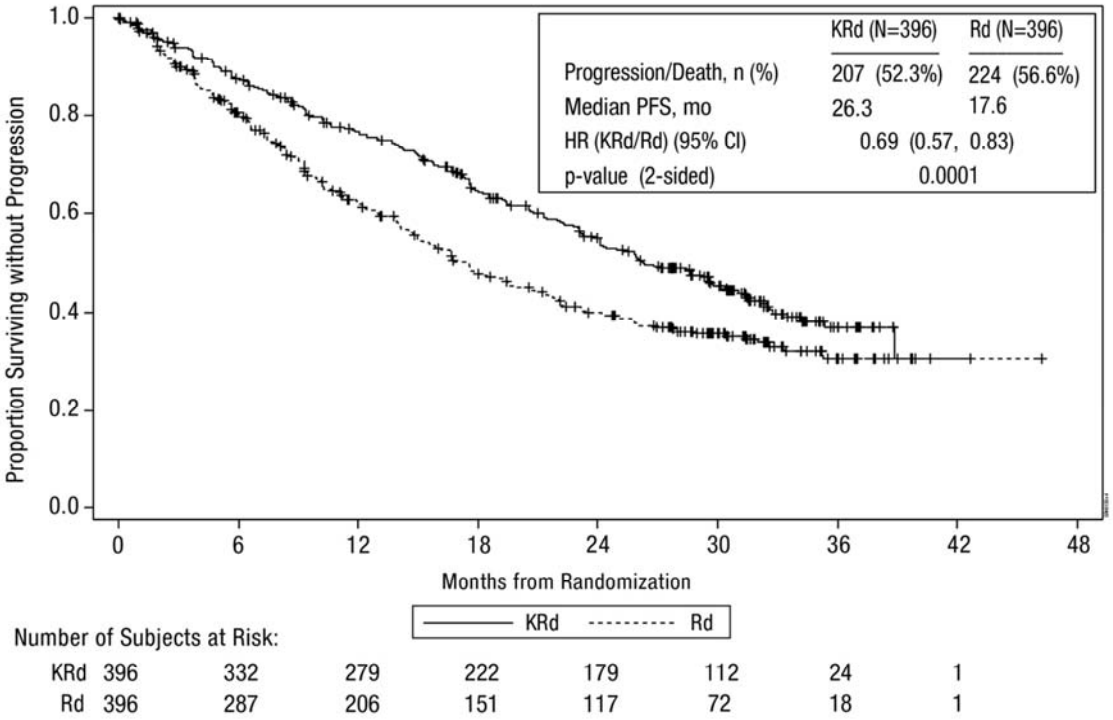
[c] Based on Kaplan Meier estimates.

[d] Based on stratified Cox's model.

[e] The P-value was derived using stratified log-rank test.

The median duration of response (DOR) was 28.6 months (95% CI: 24.9, 31.3) for the 345 patients achieving a response in the KRd arm and 21.2 months (95% CI: 16.7, 25.8) for the 264 patients achieving a response in the Rd arm. The median time to response was 1 month (range 1 to 14 months) in the KRd arm and 1 month (range 1 to 16 months) in the Rd arm.

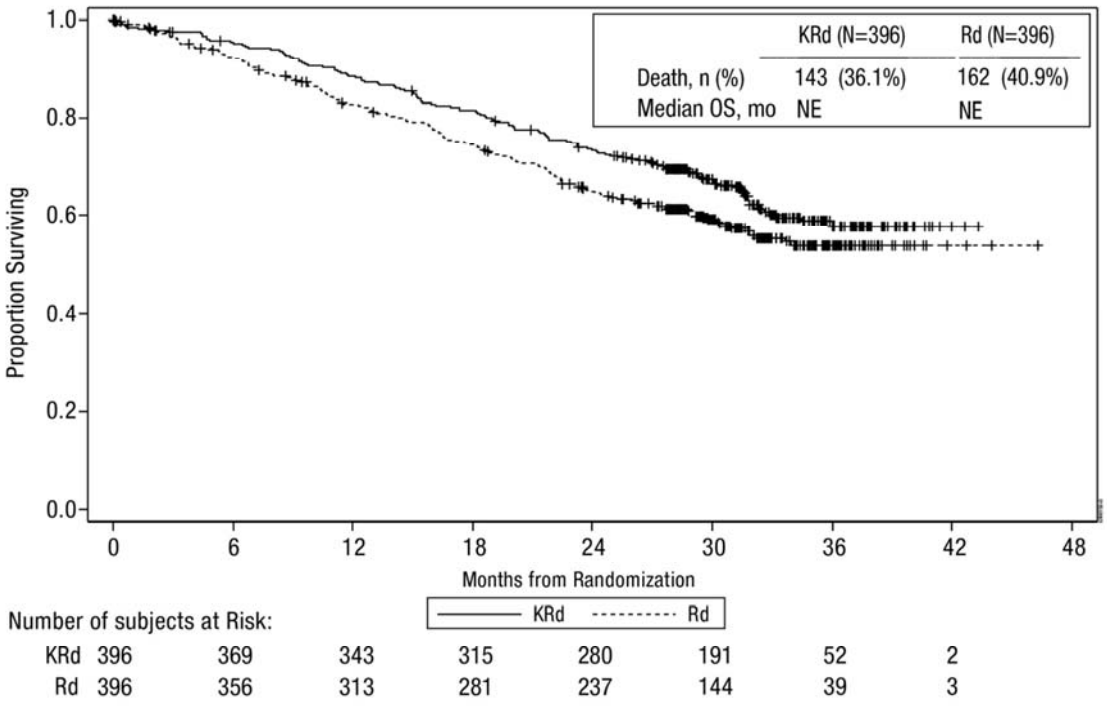
Figure 1: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Study 1



CI = confidence interval; EBMT = European Blood and Marrow Transplantation; HR = hazard ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; mo = months; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide and dexamethasone arm

Note: The response and PD outcomes were determined using standard objective IMWG/EBMT response criteria.

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Interim Overall Survival in Study 1



KRd = Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide and dexamethasone arm
Note: The interim OS analysis did not meet the protocol-specified early stopping boundary for OS.

14.2 In Combination with Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Study 2)

Study 2 was a randomized, open-label, multicenter superiority trial of Kyprolis plus dexamethasone (Kd) *versus* bortezomib plus dexamethasone (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1 to 3 lines of therapy. A total of 929 patients were enrolled and randomized (464 in the Kd arm; 465 in the Vd arm). Randomization was stratified by prior proteasome inhibitor therapy (yes *versus* no), prior lines of therapy (1 *versus* 2 or 3), current International Staging System stage (1 *versus* 2 or 3), and planned route of bortezomib administration. Patients were excluded if they had less than PR to all prior regimens; creatinine clearance < 15 mL/min; hepatic transaminases ≥ 3 × ULN; or left-ventricular ejection fraction < 40% or other significant cardiac conditions. This trial evaluated Kyprolis at a starting dose of 20 mg/m^2, which was increased to 56 mg/m^2 on Cycle 1, Day 8 onward. Kyprolis was administered twice weekly as a 30-minute infusion on

Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of each 28-day cycle. Dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of each cycle. In the Vd arm, bortezomib was dosed at 1.3 mg/m^2 intravenously or subcutaneously on Days 1, 4, 8, and 11 of a 21-day cycle, and dexamethasone 20 mg was administered orally or intravenously on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of each cycle. Concurrent use of thromboprophylaxis was optional, and prophylaxis with an antiviral agent and proton pump inhibitor was required. Of the 465 patients in the Vd arm, 381 received bortezomib subcutaneously. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The demographics and baseline characteristics are summarized in Table 16.

Table 16: Demographics and Baseline Characteristics in Study 2 (Combination Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)

Characteristics	Kd Arm (N = 464)	Vd Arm (N = 465)
Age, Years		
Median (min, max)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65–74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
Sex, n (%)		
Female	224 (48)	236 (51)
Male	240 (52)	229 (49)
Race, n (%)		
White	348 (75)	353 (76)
Black	8 (2)	9 (2)
Asian	56 (12)	57 (12)
Other or Not Reported	52 (11)	46 (10)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	211 (46)	203 (44)
2	32 (7)	30 (6)
Creatinine Clearance (mL/min)		
Median (min, max)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 – < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)

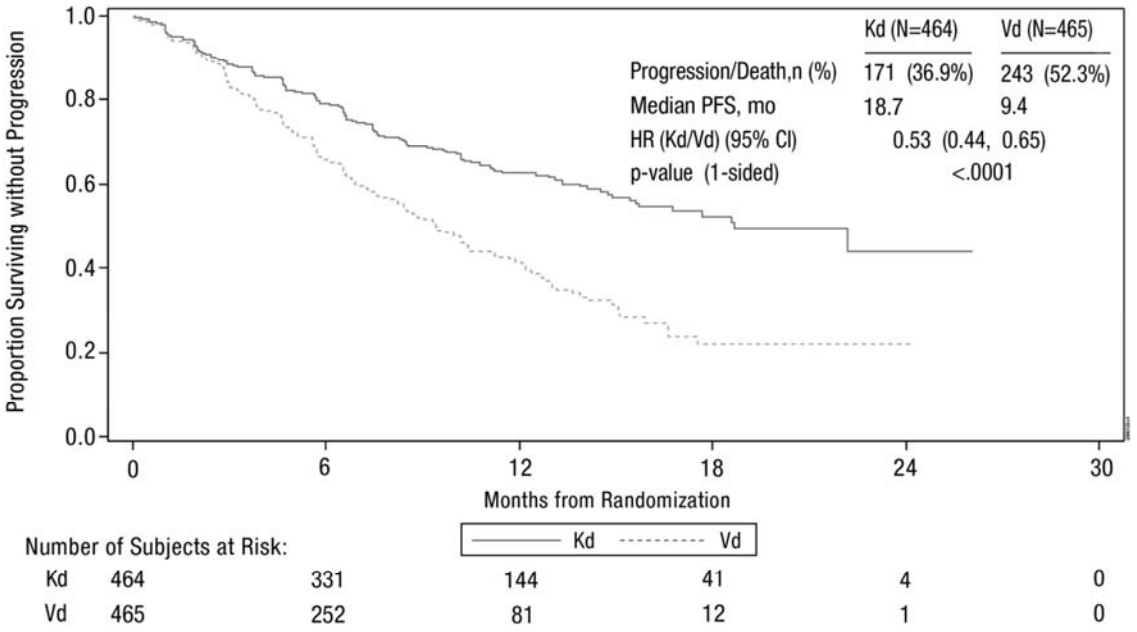
50 – < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
High-risk	97 (21)	113 (24)
Standard-risk	284 (61)	291 (63)
Unknown-risk	83 (18)	61 (13)
ISS Stage at Study Baseline, n (%)		
ISS I	212 (46)	205 (44)
ISS II	138 (30)	151 (33)
ISS III	114 (25)	109 (23)
Number of Prior Regimens		
1	232 (50)	232 (50)
2	157 (34)	145 (31)
3	75 (16)	87 (19)
4	0 (0)	1 (0)
Prior Therapies, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Transplant for Multiple Myeloma	266 (57)	272 (59)
Thalidomide	211 (46)	247 (53)
Lenalidomide	177 (38)	177 (38)
Bortezomib + immunomodulatory agent	158 (34)	167 (36)
Refractory to last prior therapy, n (%)[a]	184 (40)	188 (40)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System; Kd = Kyprolis plus dexamethasone; Vd = bortezomib and dexamethasone

[a] Refractory = disease not achieving a minimal response or better, progressing during therapy, or progressing within 60 days after completion of therapy.

The efficacy of Kyprolis was evaluated by PFS as determined by an IRC using IMWG response criteria. The trial showed a median PFS of 18.7 months in the Kd arm *versus* 9.4 months in the Vd arm (see Table 17 and Figure 3).

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival in Study 2



HR = hazard ratio; Kd = Kyprolis plus dexamethasone; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib and dexamethasone

Other endpoints included OS and overall response rate (ORR). At the time of analysis, OS data were not mature. ORR was 77% for patients in the Kd arm and 63% for patients in the Vd arm (see Table 17).

Table 17: Summary of Key Results in Study 2 (Intent-to-Treat Population)[a]

	Kd Arm (N = 464)	**Vd Arm (N = 465)**
PFS[b]		
Median[c], Months (95% CI)	18.7 (15.6, —)	9.4 (8.4, 10.4)
Hazard Ratio (Kd/Vd) (95% CI)[d]	0.53 (0.44, 0.65)	
P-value (1-sided)[e]	< 0.0001	
Overall Response[b]		
N with Response	357	291
ORR (%) (95% CI)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
P-value (1-sided)[g]	< 0.0001	
Response Category, n (%)		
sCR	8 (2)	9 (2)

CR	50 (11)	20 (4)
VGPR	194 (42)	104 (22)
PR[h]	105 (23)	158 (34)

CI = confidence interval; CR = complete response; Kd = Kyprolis and dexamethasone; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; sCR = stringent CR; Vd = bortezomib and dexamethasone; VGPR = very good partial response
[a] Eligible patients had 1-3 prior lines of therapy.
[b] PFS and ORR were determined by an Independent Review Committee.
[c] Based on Kaplan Meier estimates.
[d] Based on a stratified Cox's model.
[e] The P-value was derived using stratified log-rank test.
[f] Exact confidence interval.
[g] The P-value was derived using Cochran Mantel Haenszel test.
[h] Includes one patient in each arm with a confirmed PR which may not have been the best response.

The median DOR in subjects achieving PR or better was 21.3 months (95% CI: 21.3, not estimable) in the Kd arm and 10.4 months (95% CI: 9.3, 13.8) in the Vd arm. The median time to response was 1 month (range < 1 to 8 months) in both arms.

14.3 Monotherapy for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Study 3, Study 4, and Study 5)

Study 3

Study 3 was a multicenter, open-label, dose escalation, single-arm trial that evaluated the safety of carfilzomib monotherapy as a 30-minute infusion in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after 2 or more lines of therapy. Patients were excluded if they had a creatinine clearance < 20 mL/min; ALT ≥ 3 × upper limit of normal (ULN), bilirubin ≥ 1.5 × ULN; New York Heart Association class III or IV congestive heart failure; or other significant cardiac conditions. A total of 24 subjects with multiple myeloma were enrolled at the maximum tolerated dose level of 20/56 mg/m^2. Carfilzomib was administered twice-weekly for 3 consecutive weeks (Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) of a 28-day cycle. In Cycle 13 onward, the Day 8 and 9 carfilzomib doses could be omitted. Patients received carfilzomib at a starting dose of 20 mg/m^2 on Days 1 and 2 of Cycle 1, which was increased to 56 mg/m^2 for all subsequent doses. Dexamethasone 8 mg orally or intravenously was required prior to each carfilzomib dose in Cycle 1 and was optional in subsequent cycles. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Efficacy was evaluated by ORR and DOR. ORR by investigator assessment was 50% (95% CI: 29, 71) per IMWG criteria (see Table 18). The median DOR in subjects who achieved a PR or better was 8.0 months (Range: 1.4, 32.5).

Table 18: Response Categories in Study 3 (20/56 mg/m^2 Monotherapy Regimen)

Characteristic	Study Patients[a] n (%)
Number of Patients (%)	24 (100)
Overall Response[b]	12 (50)
95% CI[c]	(29, 71)
Response Category	
sCR	1 (4)
CR	0 (0)
VGPR	4 (17)
PR	7 (29)

sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response

[a] Eligible patients had 2 or more prior lines of therapy.

[b] Per investigator assessment.

[c] Exact confidence interval.

Study 4

Study 4 was a single-arm, multicenter clinical trial of Kyprolis monotherapy by up to 10-minute infusion. Eligible patients were those with relapsed and refractory multiple myeloma who had received at least two prior therapies (including bortezomib and thalidomide and/or lenalidomide) and had ≤ 25% response to the most recent therapy or had disease progression during or within 60 days of the most recent therapy. Patients were excluded from the trial if they were refractory to all prior therapies or had a total bilirubin ≥ 2 × ULN; creatinine clearance < 30 mL/min; New York Heart Association Class III to IV congestive heart failure; symptomatic cardiac ischemia; myocardial infarction within the last 6 months; peripheral neuropathy Grade 3 or 4, or peripheral neuropathy Grade 2 with pain; active infections requiring treatment; or pleural effusion.

Kyprolis was administered intravenously up to 10 minutes on two consecutive days each week for three weeks, followed by a 12-day rest period (28-day treatment cycle), until

disease progression, unacceptable toxicity, or for a maximum of 12 cycles. Patients received 20 mg/m^2 at each dose in Cycle 1, and 27 mg/m^2 in subsequent cycles. Dexamethasone 4 mg orally or intravenously was administered prior to Kyprolis doses in the first and second cycles.

A total of 266 patients were enrolled. Baseline patient and disease characteristics are summarized in Table 19.

Table 19: Demographics and Baseline Characteristics in Study 4 (20/27 mg/m^2 Monotherapy Regimen for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma)

Characteristic	Number of Patients (%)
Patient Characteristics	
Enrolled patients	266 (100)
Median age, years (range)	63 (37, 87)
Age group, < 65 / ≥ 65 (years)	146 (55) / 120 (45)
Gender (male / female)	155 (58) / 111 (42)
Race (White / Black / Asian / Other)	190 (71) / 53 (20) / 6 (2) / 17 (6)
Disease Characteristics	
Number of Prior Regimens (median)	5[a]
Prior Transplantation	198 (74)
Refractory Status to Most Recent Therapy[b]	
Refractory: Progression during most recent therapy	198 (74)
Refractory: Progression within 60 days after completion of most recent therapy	38 (14)
Refractory: ≤ 25% response to treatment	16 (6)
Relapsed: Progression after 60 days post treatment	14 (5)
Years since diagnosis, median (range)	5.4 (0.5, 22.3)
Plasma cell involvement (< 50% / ≥ 50% / unknown)	143 (54) / 106 (40) / 17 (6)
ISS Stage at Study Baseline	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)
Unknown	7 (3)
Cytogenetics or FISH analyses	
Normal/Favorable	159 (60)
Poor Prognosis	75 (28)
Unknown	32 (12)
Creatinine clearance < 30 mL/min	6 (2)

FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System

[a] Range: 1, 20.

[b] Categories for refractory status are derived by programmatic assessment using available laboratory data.

Efficacy was evaluated by ORR as determined by IRC assessment using IMWG criteria. The median number of cycles started was four. The ORR (PR or better) was 23% (95% CI: 18, 28) (see Table 20). The median DOR was 7.8 months (95% CI: 5.6, 9.2).

Table 20: Response Categories in Study 4 (20/27 mg/m^2 Monotherapy Regimen)

Characteristic	Study Patients[a] n (%)
Number of Patients (%)	266 (100)
Overall Response[b]	61 (23)
95% CI[c]	(18, 28)
Response Category	
CR	1 (<1)
VGPR	13 (5)
PR	47 (18)

CR = complete response; VGPR = very good partial response

[a] Eligible patients had 2 or more prior lines of therapy and were refractory to the last regimen.

[b] As assessed by the Independent Review Committee.

[c] Exact confidence interval.

Study 5

Study 5 was a single-arm, multicenter clinical trial of Kyprolis monotherapy by up to 10-minute infusion. Eligible patients were those with relapsed or refractory multiple myeloma who were bortezomib-naïve, had received one to three prior lines of therapy and had ≤ 25% response or progression during therapy or within 60 days after completion of therapy. Patients were excluded from the trial if they were refractory to standard first-line therapy or had a total bilirubin ≥ 2 × ULN; creatinine clearance < 30 mL/min; New York Heart Association Class III to IV congestive heart failure; symptomatic cardiac ischemia; myocardial infarction within the last 6 months; active infections requiring treatment; or pleural effusion.

Kyprolis was administered intravenously up to 10 minutes on two consecutive days each week for three weeks, followed by a 12-day rest period (28-day treatment cycle), until disease progression, unacceptable toxicity, or for a maximum of 12 cycles. Patients received 20 mg/m^2 at each dose in Cycle 1, and 27 mg/m^2 in subsequent cycles. Dexamethasone 4 mg orally or intravenously was administered prior to Kyprolis doses in the first and second cycles.

A total of 70 patients were treated with this 20/27 mg/m^2 regimen. Baseline patient and disease characteristics are summarized in Table 21.

Table 21: Demographics and Baseline Characteristics in Study 5 (20/27 mg/m^2 Monotherapy Regimen for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma)

Characteristic	Number of Patients (%)
Patient Characteristics	
Enrolled patients	70 (100)
Median age, years (range)	66 (45, 85)
Age group, < 65 / ≥ 65 (years)	31 (44) / 39 (56)
Gender (male / female)	44 (63) / 26 (37)
Race (White / Black / Asian / Hispanic / Other)	52 (74) / 12 (17) / 3 (4) / 2 (3) / 1 (1)
Disease Characteristics	
Number of Prior Regimens (median)	2[a]
Prior Transplantation	47 (67)
Refractory Status to Most Recent Therapy[b]	
Refractory: Progression during most recent therapy	28 (40)
Refractory: Progression within 60 days after completion of most recent therapy	7 (10)
Refractory: ≤ 25% response to treatment	10 (14)
Relapsed: Progression after 60 days post treatment	23 (33)
No Signs of Progression	2 (3)
Years since diagnosis, median (range)	3.6 (0.7, 12.2)
Plasma cell involvement (< 50% / ≥ 50% / unknown)	54 (77) / 14 (20) / 1 (1)
ISS Stage at Study Baseline, n (%)	
I	28 (40)
II	25 (36)
III	16 (23)
Unknown	1 (1)
Cytogenetics or FISH analyses	
Normal/Favorable	57 (81)

Poor Prognosis	10 (14)
Unknown	3 (4)
Creatinine clearance < 30 mL/min	1 (1)

FISH = Fluorescence in situ hybridization; ISS = International Staging System

[a] Range: 1, 4.

[b] Categories for refractory status are derived by programmatic assessment using available laboratory data.

Efficacy was evaluated by ORR as determined by IRC assessment using IMWG criteria. The median number of cycles started was seven. The ORR (PR or better) was 50% (95% CI: 38, 62) (see Table 22). The median DOR was not reached.

Table 22: Response Categories in Study 5 (20/27 mg/m^2 Monotherapy Regimen)

Characteristic	Study Patients[a] n (%)
Number of Patients (%)	70 (100)
Overall Response[b]	35 (50)
95% CI[c]	(38 - 62)
Response Category	
CR	1 (1)
VGPR	18 (26)
PR	16 (23)

CR = complete response; VGPR = very good partial response

[a] Eligible patients had 1-3 prior lines of therapy and were refractory to the last regimen.

[b] As assessed by an Independent Review Committee.

[c] Exact confidence interval.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Kyprolis (carfilzomib) is supplied as an individually cartoned single-dose vial containing a dose of 60 mg of carfilzomib as a white to off-white lyophilized cake or powder.

- NDC 76075-101-01, 60 mg carfilzomib per vial

16.2 Storage and Handling

Unopened vials should be stored refrigerated (2°C to 8°C; 36°F to 46°F). Retain in original package to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Discuss the following with patients prior to treatment with Kyprolis:

Instruct patients to contact their physician if they develop any of the following symptoms: fever, chills, rigors, chest pain, cough, or swelling of the feet or legs, bleeding, bruising, weakness, headaches, confusion, seizures, or visual loss *[see Adverse Reactions (6) and Warnings and Precautions (5)]*.

Advise patients that Kyprolis may cause fatigue, dizziness, fainting, and/or drop in blood pressure. Advise patients not to drive or operate machinery if they experience any of these symptoms *[see Adverse Reactions (6)]*.

Advise patients that they may experience shortness of breath (dyspnea) during treatment with Kyprolis. This most commonly occurs within a day of dosing. Advise patients to contact their physicians if they experience shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Counsel patients to avoid dehydration, since patients receiving Kyprolis therapy may experience vomiting and/or diarrhea. Instruct patients to seek medical advice if they experience symptoms of dizziness, lightheadedness, or fainting spells *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Counsel females of reproductive potential to use effective contraceptive measures to prevent pregnancy during and for at least 30 days after treatment with Kyprolis. Counsel males of reproductive potential to use effective contraceptive measures to prevent pregnancy during and for at least 90 days after treatment with Kyprolis. Advise the patient to contact their physician immediately if pregnancy does occur during these times. Advise patients not to take Kyprolis treatment while pregnant or breastfeeding. If a patient wishes to restart breastfeeding after treatment, advise her to discuss the appropriate timing with her physician *[see Warnings and Precautions (5.14) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise patients to discuss with their physician any medication they are currently taking prior to starting treatment with Kyprolis, or prior to starting any new medication(s) during treatment with Kyprolis.



Kyprolis® (carfilzomib)

Manufactured for:
Onyx Pharmaceuticals, Inc.
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A
Patent: http://pat.amgen.com/kyprolis

1XXXXXX – v10

1.6.3 欧州の添付文書

以下に，欧州添付文書の原文を添付する．

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kyprolis 60 mg powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 60 mg of carfilzomib.

After reconstitution, 1 mL of solution contains 2 mg of carfilzomib.

Excipient with known effect
Each mL of reconstituted solution contains 7 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.

White to off-white lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Kyprolis treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapy.

Posology

Kyprolis is administered intravenously as a 10 minute infusion, on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16), followed by a 12-day rest period (days 17 to 28). Each 28-day period is considered one treatment cycle. Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m^2 (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased to 27 mg/m^2 (maximum dose 60 mg) on day 8 of cycle 1. Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs. Treatment with Kyprolis combined with lenalidomide and dexamethasone for longer than 18 cycles should be based on an individual benefit-risk assessment, as the data on the tolerability and toxicity of carfilzomib beyond 18 cycles are limited (see section 5.1).

The dose is calculated using the patient's baseline body surface area (BSA). Patients with a BSA greater than 2.2 m^2 should receive a dose based upon a BSA of 2.2 m^2. Dose adjustments do not need to be made for weight changes of less than or equal to 20%. From cycle 13, the day 8 and 9 doses of Kyprolis are omitted.

In combination with Kyprolis, lenalidomide is administered as 25 mg orally on days 1–21 and dexamethasone is administered as 40 mg orally or intravenously on days 1, 8, 15, and 22 of the 28 day cycles. Appropriate dose reduction for the starting dose of lenalidomide should be considered according to the recommendations in the current lenalidomide summary of product characteristics, for example for patients with baseline renal impairment. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis.

Table 1 Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone

	Cycle 1									
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**	
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Day 22**	**Days 23-28**
Kyprolis (mg/m^2):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomide	25 mg daily									-	-
	Cycles 2-12									
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**	
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Day 22**	**Days 23-28**
Kyprolis (mg/m^2):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomide	25 mg daily									-	-
	Cycles 13 on									
	Week 1			**Week 2**			**Week 3**			**Week 4**	
	Day 1	**Day 2**	**Days 3–7**	**Day 8**	**Day 9**	**Days 10–14**	**Day 15**	**Day 16**	**Days 17–21**	**Day 22**	**Days 23-28**
Kyprolis (mg/m^2):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomide	25 mg daily									-	-

Concomitant medicinal products

Antiviral prophylaxis should be considered in patients being treated with Kyprolis to decrease the risk of herpes zoster reactivation. The majority of patients included in studies with Kyprolis received antiviral prophylaxis; due to this fact it is not possible to calculate the true incidence of herpes zoster infection in patients treated with Kyprolis.

Thromboprophylaxis is recommended in patients being treated with Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone, and should be based on an assessment of the patient's underlying risks and clinical status. For other concomitant medicinal products that may be required, such as the use of antacid prophylaxis, refer to the current lenalidomide and dexamethasone summary of product characteristics.

Hydration, fluid and electrolyte monitoring

Adequate hydration is required before dose administration in cycle 1, especially in patients at high risk of tumour lysis syndrome or renal toxicity. All patients should be monitored for evidence of volume overload and fluid requirements should be tailored to individual patient needs. The total volume of fluids may be adjusted as clinically indicated in patients with baseline cardiac failure or who are at risk for cardiac failure (see section 4.4).

Recommended hydration includes both oral fluids (30 mL/kg/day for 48 hours before day 1 of cycle 1) and intravenous fluids (250 mL to 500 mL of appropriate intravenous fluid before each dose in cycle 1). Give an additional 250 mL to 500 mL of intravenous fluids as needed following Kyprolis administration in cycle 1. Oral and/or intravenous hydration should be continued, as needed, in subsequent cycles.

Serum potassium levels should be monitored monthly, or more frequently during treatment with Kyprolis as clinically indicated and will depend on the potassium levels measured before the start of treatment, concomitant therapy used (e.g. medicinal products known to increase the risk of hypokalaemia) and associated comorbidities.

Recommended dose modifications

Dosing should be modified based on Kyprolis toxicity. Recommended actions and dose modifications are presented in table 2. From 27 mg/m^2 to 20 mg/m^2 or from 20 mg/m^2 to 15 mg/m^2 is considered 1 dose level reduction.

Table 2 Dose modifications during Kyprolis treatment

Haematologic toxicity	**Recommended action**
• Absolute neutrophil count < 0.5 x10^9/L (see section 4.4)	• Stop dose - If recovered to ≥ 0.5 x10^9/L, continue at same dose level • For subsequent drops to < 0.5 x10^9/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis
• Febrile neutropenia • Absolute neutrophil count < 0.5 x 10^9/L and an oral temperature > 38.5^{o}C or two consecutive readings of > 38.0^{o}C for 2 hours	• Stop dose • If absolute neutrophil count returns to baseline grade and fever resolves, resume at the same dose level.
• Platelet count < 10 x10^9/L or evidence of bleeding with thrombocytopenia (see section 4.4)	• Stop dose - If recovered to ≥ 10 x10^9/L and/or bleeding is controlled continue at same dose level • For subsequent drops to < 10 x10^9/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis
Non-haematologic toxicity (renal)	**Recommended action**
• Serum creatinine equal to or greater than 2 × baseline; or • Creatinine clearance < 15 mL/min (or creatinine clearance decreases to ≤ 50% of baseline) or need for dialysis (see section 4.4)	• Stop dose and continue monitoring renal function (serum creatinine or creatinine clearance) - Kyprolis should be resumed when renal function has recovered to within 25% of baseline; consider resuming at 1 dose level reduction • For patients on dialysis receiving Kyprolis, the dose is to be administered after the dialysis procedure
Other non-haematologic toxicity	**Recommended action**
• All other grade 3 or 4 non-haematologic toxicities (see section 4.4)	• Stop until resolved or returned to baseline • Consider restarting the next scheduled treatment at 1 dose level reduction

Special populations

Renal impairment

Patients with moderate or severe renal impairment were excluded from Kyprolis-lenalidomide combination studies. Appropriate dose reduction for the starting dose of lenalidomide in patients with baseline renal impairment should be considered according to the recommendations in the lenalidomide Summary of product characteristics.

No starting dose adjustment for Kyprolis is required in patients with baseline mild, moderate, or severe renal impairment or patients on chronic dialysis. Since dialysis clearance of Kyprolis concentrations has not been studied, the medicinal product should be administered after the dialysis procedure (see section 5.2). In phase 3 clinical studies the incidence of adverse events of acute renal failure was higher in subjects with lower baseline creatinine clearance than that among subjects with higher baseline creatinine clearance.

Renal function should be monitored at least monthly or in accordance with accepted clinical practice guidelines, particularly in patients with lower baseline creatinine clearance.

Hepatic impairment

Patients with hepatic impairment have not been systematically evaluated (see section 5.2). Liver enzymes and bilirubin should be monitored at treatment initiation and monthly during treatment with carfilzomib, regardless of baseline values.

Elderly patients

Overall, the subject incidence of certain adverse events (including cardiac failure) in clinical trials was higher for patients who were ≥ 75 years of age compared to patients who were < 75 years of age (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Kyprolis in paediatric patients have not been established. No data are available.

Method of administration

Kyprolis is to be administered intravenously as a 10 minute infusion. It must not be administered as a bolus.

The intravenous administration line should be flushed with normal sodium chloride solution or 5% glucose solution for injection immediately before and after Kyprolis administration.

Do not mix Kyprolis with or administer as an infusion with other medicinal products.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Women who are breast-feeding (see section 4.6)

As Kyprolis is administered in combination with other medicinal products, refer to their summaries of product characteristics for additional contraindications.

4.4 Special warnings and precautions for use

As Kyprolis is administered in combination with other medicinal products, the summary of product characteristics of these other medicinal products must be consulted prior to initiation of treatment with Kyprolis. As lenalidomide is used in combination with Kyprolis, particular attention to the lenalidomide pregnancy testing and prevention requirements is needed (see section 4.6).

Cardiac disorders

New or worsening cardiac failure (e.g. congestive cardiac failure, pulmonary oedema, decreased ejection fraction), myocardial ischaemia and infarction have occurred following administration of Kyprolis. Death due to cardiac arrest has occurred within a day of Kyprolis administration and fatal outcomes have been reported with cardiac failure and myocardial infarction.

While adequate hydration is required prior to dosing in cycle 1, all patients should be monitored for evidence of volume overload, especially patients at risk for cardiac failure. The total volume of fluids may be adjusted as clinically indicated in patients with baseline cardiac failure or who are at risk for cardiac failure (see section 4.2).

Stop Kyprolis for grade 3 or 4 cardiac events until recovery and consider whether to restart Kyprolis at 1 dose level reduction based on a benefit/risk assessment (see section 4.2).

The risk of cardiac failure is increased in elderly patients (≥ 75 years). Patients with New York Heart Association (NYHA) Class III and IV heart failure, recent myocardial infarction, and conduction abnormalities uncontrolled by medicinal products were not eligible for the clinical trials. These patients may be at greater risk for cardiac complications. Patients with signs or symptoms of NYHA Class III or IV cardiac failure, recent history of myocardial infarction (in the last 4 months), and in patients with uncontrolled angina or arrhythmias, should have a comprehensive medical assessment, prior to starting treatment with Kyprolis. This assessment should optimise the patient's status, with particular attention to blood pressure and fluid management. Subsequently patients should be treated with caution and remain under close follow-up.

Electrocardiographic changes

There have been cases of QT interval prolongation reported in clinical studies. An effect of Kyprolis on QT interval cannot be excluded (see section 5.1).

Pulmonary toxicity

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute respiratory failure, and acute diffuse infiltrative pulmonary disease such as pneumonitis and interstitial lung disease have occurred in patients receiving Kyprolis. Some of these events have been fatal. Evaluate and stop Kyprolis until resolved and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment (see section 4.2).

Pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension has been reported in patients treated with Kyprolis. Some of these events have been fatal. Evaluate as appropriate. Stop Kyprolis for pulmonary hypertension until resolved or returned to baseline and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment (see section 4.2).

Dyspnoea

Dyspnoea was commonly reported in patients treated with Kyprolis. Evaluate dyspnoea to exclude cardiopulmonary conditions including cardiac failure and pulmonary syndromes. Stop Kyprolis for grade 3 and 4 dyspnoea until resolved or returned to baseline and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment (see section 4.2 and 4.8).

Hypertension

Hypertension, including hypertensive crisis and hypertensive emergency, has been observed with Kyprolis. Some of these events have been fatal. All patients should be routinely evaluated for hypertension and treated as needed. If the hypertension cannot be controlled, the Kyprolis dose should be reduced. In case of hypertensive crises, stop Kyprolis until resolved or returned to baseline and consider whether to restart Kyprolis based on a benefit/risk assessment (see section 4.2).

Acute renal failure

Cases of acute renal failure have been reported in patients who received Kyprolis. Acute renal failure was reported more frequently in patients with advanced relapsed and refractory multiple myeloma who received Kyprolis monotherapy. In phase 3 clinical studies the incidence of adverse events of acute renal failure was higher in subjects with lower baseline creatinine clearance than that among subjects with higher baseline creatinine clearance. Creatinine clearance was stable over time for the majority of patients. Renal function should be monitored at least monthly or in accordance with accepted clinical practice guidelines, particularly in patients with lower baseline creatinine clearance. Reduce or stop dose as appropriate (see section 4.2).

Tumour lysis syndrome

Cases of tumour lysis syndrome (TLS), including with fatal outcome, have been reported in patients who received Kyprolis. Patients with a high tumour burden should be considered to be at greater risk for TLS. Ensure that patients are well hydrated before administration of Kyprolis in cycle 1, and in subsequent cycles as needed (see section 4.2). Uric acid lowering medicinal products should be considered in patients at high risk for TLS. Evidence of TLS during treatment should be monitored for, including regular measurement of serum electrolytes, and manage promptly. Stop Kyprolis until TLS is resolved (see section 4.2).

Infusion reactions

Infusion reactions, including life-threatening reactions, have been reported in patients who received Kyprolis. Symptoms may include fever, chills, arthralgia, myalgia, facial flushing, facial oedema, vomiting, weakness, shortness of breath, hypotension, syncope, chest tightness, or angina. These reactions can occur immediately following or up to 24 hours after administration of Kyprolis. Dexamethasone should be administered prior to Kyprolis to reduce the incidence and severity of reactions (see section 4.2).

Thrombocytopenia

Kyprolis causes thrombocytopenia with platelet nadirs observed between day 8 or day 15 of each 28-day cycle with recovery to baseline platelet count by the start of the next cycle (see section 4.8). Platelet counts should be monitored frequently during treatment with Kyprolis. Reduce or stop dose as appropriate (see section 4.2).

Hepatic toxicity

Cases of hepatic failure, including fatal cases, have been reported. Kyprolis can cause elevations of serum transaminases (see section 4.8). Reduce or stop dose as appropriate (see section 4.2). Liver enzymes and bilirubin should be monitored at treatment initiation and monthly during treatment with carfilzomib, regardless of baseline values.

Thrombotic microangiopathy

Cases of thrombotic microangiopathy, including thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome (TTP/HUS) have been reported in patients who received Kyprolis.

Some of these events have been fatal. Signs and symptoms of TTP/HUS should be monitored for. If the diagnosis is suspected, stop Kyprolis and evaluate patients for possible TTP/HUS. If the diagnosis of TTP/HUS is excluded, Kyprolis can be restarted. The safety of reinitiating Kyprolis therapy in patients previously experiencing TTP/HUS is not known.

Posterior reversible encephalopathy syndrome

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported in patients receiving Kyprolis. PRES, formerly termed reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), is a rare, neurological disorder, which can present with seizure, headache, lethargy, confusion, blindness, altered consciousness, and other visual and neurological disturbances, along with hypertension, and the diagnosis is confirmed by neuro-radiological imaging. Kyprolis should be discontinued if PRES is suspected. The safety of reinitiating Kyprolis therapy in patients previously experiencing PRES is not known.

Contraception

Female patients of child bearing potential (and/or their partners) must use effective contraception measures during and for one month following treatment. Male patients must use effective contraception measures during and for 3 months following treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and not using effective contraception (refer to section 4.6). Carfilzomib may decrease the efficacy of oral contraceptives (refer to section 4.5).

Sodium content

This medicinal product contains 0.3 mmols (7 mg) of sodium. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Carfilzomib is primarily metabolised via peptidase and epoxide hydrolase activities, and as a result, the pharmacokinetic profile of carfilzomib is unlikely to be affected by concomitant administration of cytochrome P450 inhibitors and inducers.

In vitro studies indicated that carfilzomib did not induce human CYP3A4 in cultured fresh human hepatocytes. A clinical trial using oral midazolam as a CYP3A probe demonstrated that the pharmacokinetics of midazolam were unaffected by concomitant carfilzomib administration, indicating that carfilzomib is not expected to inhibit the metabolism of CYP3A4/5 substrates and is not a CYP3A4 inducer in human subjects. However, it is unknown whether carfilzomib is an inducer of CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 and 2B6 at therapeutic concentrations. Caution should be observed when carfilzomib is combined with medicinal products that are substrates of these enzymes, such as oral contraceptives. Effective measures to avoid pregnancy should be taken (see section 4.6, and refer also to the current lenalidomide summary of product characteristics), an alternative method of effective contraception should be used if the patient is using oral contraceptives.

Carfilzomib does not inhibit CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 and 2D6 *in vitro* and is therefore not expected to influence exposure of medicinal products that are substrates of these enzymes as a result of inhibition.

Carfilzomib is a P-glycoprotein (P-gp) but not a BCRP substrate. However, given that Kyprolis is administrated intravenously and is extensively metabolised, the pharmacokinetic profile of carfilzomib is unlikely to be affected by P-gp or BCRP inhibitors or inducers. *In vitro*, at concentrations (3 μM) lower than those expected at therapeutic doses, carfilzomib inhibits the efflux transport of digoxin, a P-gp substrate, by 25%. Caution should be observed when carfilzomib is combined with substrates of P-gp (e.g. digoxin, colchicine).

In vitro, carfilzomib inhibits OATP1B1 with an IC50 = 2.01µM whereas it is unknown whether carfilzomib may or not inhibit other transporters OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 and BSEP, at the systemic level. Nonetheless, considering the fast elimination of carfilzomib, notably a rapid decline in systemic concentration 5 minutes after the end of infusion, the risk of clinically relevant interactions with substrates of these transporters is probably low.

The inhibition of UDP glucuronosyltransferase enzymes (UGT) by carfilzomib is not established.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Female patients of child bearing potential (and/or their partners) must use effective contraception measures during and for one month following treatment.

It cannot be excluded that the efficacy of oral contraceptives may be reduced during carfilzomib treatment (see section 4.5). In addition, due to an increased risk of venous thromboembolic events associated with carfilzomib, females should avoid the use of hormonal contraceptives that are associated with a risk of thrombosis during treatment with carfilzomib (see section 4.8). If a patient is currently using oral contraceptives or a hormonal method of contraception that is associated with a risk of thrombosis, the patient should switch to an alternative method of effective contraception.

Male patients must use effective contraception measures during and for 3 months following treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential not using effective contraception.

Pregnancy

There are no data from the use of carfilzomib in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Based on its mechanism of action and findings in animals, Kyprolis can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Kyprolis should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk for foetus. If Kyprolis is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medicinal product, the patient should be apprised of the potential hazard to the foetus.

Lenalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects. If lenalidomide is taken during pregnancy, a teratogenic effect of lenalidomide in humans is expected. The conditions of the Pregnancy Prevention Programme for lenalidomide must be fulfilled for all patients unless there is reliable evidence that the patient does not have childbearing potential. Please refer to the current lenalidomide summary of product characteristics.

Breast-feeding

It is unknown whether carfilzomib or its metabolites are excreted in human milk. Based on its pharmacological properties, a risk to the suckling child cannot be excluded. Consequently, as a precautionary measure, breast-feeding is contra-indicated during and for at least 2 days after treatment with Kyprolis.

Fertility

No fertility studies have been performed in animals (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kyprolis has minor influence on the ability to drive and use machines.

Fatigue, dizziness, fainting, blurred vision, somnolence and/or a drop in blood pressure have been observed in clinical trials. Patients being treated with Kyprolis should be advised not to drive or operate machines in the event that they experience any of these symptoms.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most serious adverse reactions that may occur during Kyprolis treatment include: cardiac toxicity, pulmonary toxicities, pulmonary hypertension, dyspnoea, hypertension including hypertensive crises, acute renal failure, tumour lysis syndrome, infusion reactions, thrombocytopenia, hepatic toxicity, PRES and TTP/HUS. In clinical studies with Kyprolis, cardiac toxicity and dyspnoea typically occurred early in the course of Kyprolis therapy (see section 4.4). The most common adverse reactions (occurring in > 20% of subjects) were: anaemia, fatigue, diarrhoea, thrombocytopenia, nausea, pyrexia, dyspnoea, respiratory tract infection, cough and peripheral oedema.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are presented below by system organ class and frequency category (table 3). Frequency categories were determined from the crude incidence rate reported for each adverse reaction in a dataset of pooled clinical studies (n = 2,044). Within each system organ class and frequency category, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3 Tabulated list of adverse reactions

MedDRA system organ class	**Very common (≥ 1/10)**	**Common (≥ 1/100 to < 1/10)**	**Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)**
Infections and infestations	Pneumonia Respiratory tract infection Nasopharyngitis	Sepsis Influenza Urinary tract infection Bronchitis Viral infection		
Immune system disorders			Drug hypersensitivity	
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia Neutropenia Anaemia Lymphopenia	Febrile neutropenia Leukopenia	HUS	TTP Thrombotic microangiopathy
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia Hyperglycaemia Decreased appetite	Dehydration Hyperkalaemia Hypomagnesaemia Hyponatraemia Hypercalcaemia Hypocalcaemia Hypophosphataemia Hyperuricaemia Hypoalbuminaemia	Tumour lysis syndrome	
Psychiatric disorders	Insomnia	Anxiety		

MedDRA system organ class	**Very common (≥ 1/10)**	**Common (≥ 1/100 to < 1/10)**	**Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)**
Nervous system disorders	Dizziness Peripheral neuropathy Headache	Paraesthesia Hypoaesthesia	Cerebrovascular accident	PRES
Eye disorders		Cataract Blurred vision		
Cardiac disorders		Cardiac failure Atrial fibrillation Tachycardia Palpitations	Cardiac arrest Myocardial infarction Myocardial ischaemia Ejection fraction decreased Pericarditis Pericardial effusion	
Vascular disorders	Hypertension	Deep vein thrombosis Hypotension Flushing	Hypertensive crisis	Hypertensive emergency
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Dyspnoea Cough	Pulmonary embolism Pulmonary oedema Epistaxis Oropharyngeal pain Dysphonia Wheezing Pulmonary hypertension	ARDS Acute respiratory failure Interstitial lung disease Pneumonitis	
Gastrointestinal disorders	Vomiting Diarrhoea Constipation Abdominal pain Nausea	Dyspepsia Toothache	Gastrointentestinal perforation	
Hepatobiliary disorders		Increased alanine aminotransferase Increased aspartate aminotransferase Gamma-glutamyltransferase increased Hyperbilirubinaemia	Hepatic failure Cholestasis	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus Erythema Hyperhidrosis		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Arthralgia Pain in extremity Muscle spasms	Musculoskeletal pain Musculoskeletal chest pain Bone pain Myalgia Muscular weakness		

MedDRA system organ class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)
Renal and urinary disorders	Increased blood creatinine	Acute renal failure Renal failure Renal impairment Decreased creatinine renal clearance		
General disorders and administration site conditions	Infusion reaction Pyrexia Peripheral oedema Asthenia Fatigue	Chest pain Pain Infusion site reaction Chills	Multi-organ failure	
Investigations		Increased c-reactive protein Increased blood uric acid		

Description of selected adverse reactions

Cardiac failure, myocardial infarction and myocardial ischaemia

In clinical studies with Kyprolis, cardiac failure (reported in approximately 7% of subjects), myocardial infarction (reported in approximately 2% of subjects) and myocardial ischaemia (reported in approximately 1% of subjects) typically occurred early in the course of Kyprolis therapy (< 5 cycles). Approximately 65% of cardiac failure events, 75% of myocardial infarction events, and 83% of myocardial ischaemia events were grade ≥ 3 events. For clinical management of cardiac disorders during Kyprolis treatment, see section 4.4.

Dyspnoea

Dyspnoea was reported in approximately 30% of subjects in clinical studies with Kyprolis. The majority of dyspnoea adverse reactions were non-serious (> 15% of dyspnoea events were grade ≥ 3 events), resolved, rarely resulted in treatment discontinuation, and had an onset early in the course of study (< 3 cycles). For clinical management of dyspnoea during Kyprolis treatment, see section 4.4.

Hypertension including hypertensive crises

Hypertensive crises (hypertensive urgency or hypertensive emergency) have occurred following administration of Kyprolis. Some of these events have been fatal. In clinical studies, hypertension adverse events occurred in approximately 20% of subjects and approximately 30% of these events were grade ≥ 3, but hypertensive crises occurred in < 0.5% of subjects. The incidence of hypertension adverse events was similar between those with or without a prior medical history of hypertension. For clinical management of hypertension during Kyprolis treatment, see section 4.4.

Thrombocytopenia

Thrombocytopenia was reported in approximately 40% of subjects in clinical studies with Kyprolis and approximately 60% of these events were grade ≥ 3. Kyprolis causes thrombocytopenia through inhibition of platelet budding from megakaryocytes resulting in a classic cyclical thrombocytopenia with platelet nadirs occurring around day 8 or 15 of each 28-day cycle and usually associated with recovery to baseline by the start of the next cycle. For clinical management of thrombocytopenia during Kyprolis treatment, see section 4.4.

Hepatic failure

Cases of hepatic failure, including fatal cases, have been reported in < 1% of subjects in clinical studies with Kyprolis. For clinical management of hepatic toxicity during Kyprolis treatment, see section 4.4.

Other special populations

Elderly patients (≥ 75 years)

Overall, the subject incidence of certain adverse events (including cardiac arrhythmias, cardiac failure (see section 4.4), dyspnoea, leukopenia and thrombocytopenia) in clinical trials with Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone was higher for patients who were ≥ 75 years of age compared to patients who were < 75 years of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is currently insufficient information to draw conclusions about the safety of doses higher than those evaluated in clinical studies. Acute onset of chills, hypotension, renal insufficiency, thrombocytopenia and lymphopenia has been reported following a dose of 200 mg of Kyprolis administered in error.

There is no known specific antidote for carfilzomib overdose. In the event of an overdose, the patient should be monitored, specifically for the adverse reactions to Kyprolis listed in section 4.8.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, ATC code: L01XX45

Mechanism of action

Carfilzomib is a tetrapeptide epoxyketone proteasome inhibitor that selectively and irreversibly binds to the N terminal threonine containing active sites of the 20S proteasome, the proteolytic core particle within the 26S proteasome, and displays little to no activity against other protease classes. Carfilzomib had antiproliferative and proapoptotic activities in preclinical models in haematologic tumours. In animals, carfilzomib inhibited proteasome activity in blood and tissue and delayed tumour growth in models of multiple myeloma. *In vitro*, carfilzomib was found to have minimal neurotoxicity and minimal reaction to non-proteasomal proteases.

Pharmacodynamic effects

Intravenous carfilzomib administration resulted in suppression of proteasome chymotrypsin-like (CT-L) activity when measured in blood 1 hour after the first dose. Doses of ≥ 15 mg/m^2 consistently induced an (≥ 80%) inhibition of the CT-L activity of the proteasome. In addition, carfilzomib administration resulted in inhibition of the latent membrane protein 2 (LMP2) and multicatalytic endopeptidase complex-like 1 (MECL1) subunits of the immunoproteasome ranging from 26% to 32% and 41% to 49%, respectively, at 20 mg/m^2. Proteasome inhibition was maintained for ≥ 48 hours

following the first dose of carfilzomib for each week of dosing. Combination dosing with lenalidomide and dexamethasone did not affect proteasome inhibition.

Clinical efficacy and safety

Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma – study PX-171-009 (ASPIRE)

The safety and efficacy of Kyprolis were evaluated in a randomised, open-label, multicentre study of 792 patients with relapsed multiple myeloma, which evaluated the combination of Kyprolis with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone, randomised 1:1. Patients who had the following were excluded from the trial: creatinine clearance rates < 50 mL/min, NYHA Class III to IV congestive heart failure, or myocardial infarction within the last 4 months, disease progression during the treatment with a bortezomib-containing regimen, or progression during the first 3 months of initiating treatment with lenalidomide and dexamethasone, or progression at any time during treatment with lenalidomide and dexamethasone if this was the subject's most recent line of therapy. Study eligibility criteria allowed a small subset of patients with myeloma refractory to bortezomib (n = 118) or lenalidomide (n = 57) to be enrolled. Enrolled subjects were defined as refractory to a therapy if they met any of the following 3 criteria: nonresponsive (< minimal response) to any regimen; progression during any regimen; or progression within 60 days of completion of any regimen. This study did not evaluate the benefit/risk ratio in the broader refractory population.

Kyprolis treatment was administered for a maximum of 18 cycles unless discontinued early for disease progression or unacceptable toxicity. Lenalidomide and dexamethasone administration could continue until progression or unacceptable toxicity.

The disease status and other baseline characteristics were well-balanced between the two arms, including age (64 years, range 31-91 years), gender (56% male), ECOG performance status (48% with performance status 1), high-risk genetic mutations, consisting of the genetic subtypes t(4;14), t(14;16), or deletion 17p in ≥ 60% of plasma cells (13%), unknown-risk genetic mutations, which included subjects with results not collected or not analysed (47%), and baseline ISS stage III disease (20%). Subjects had received 1 to 3 prior lines of therapy (median of 2), including prior treatment with bortezomib (66%), thalidomide (44%) and lenalidomide (20%).

The results of study PX-171-009 are summarised in table 4 and in figure 1 and figure 2.

Table 4 Summary of efficacy analysis in relapsed multiple myeloma study PX-171-009

	KRd combination therapy	
	KRd arm[a] (N = 396)	**Rd arm[a] (N = 396)**
PFS months median (95% CI)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (95% CI); 1-sided p-value[b]	0.69 (0.57, 0.83); < 0.0001	
OS months median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (32.1, NE)
HR (95% CI); 1-sided p-value[c]	0.79 (0.63, 0.99); 0.0182	
ORR n (%)	345 (87.1)	264 (66.7)
sCR	56 (14.1)	17 (4.3)
CR	70 (17.7)	20 (5.1)
VGPR	151 (38.1)	123 (31.1)
PR	68 (17.2)	104 (26.3)
95% CI of ORR	83.4, 90.3	61.8, 71.3
1-sided p-value[c]	< 0.0001	

KRd = Kyprolis, lenalidomide and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone;
PFS = progression-free survival; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; OS = overall survival;
ORR = overall response rate; NE = not estimable; sCR = stringent complete response; CR = complete response;
VGPR = very good partial response; PR = partial response; IMWG = international myeloma working group
EBMT = European blood and marrow transplantation

[a] As determined by an Independent Review Committee using standard objective IMWG/EBMT response criteria

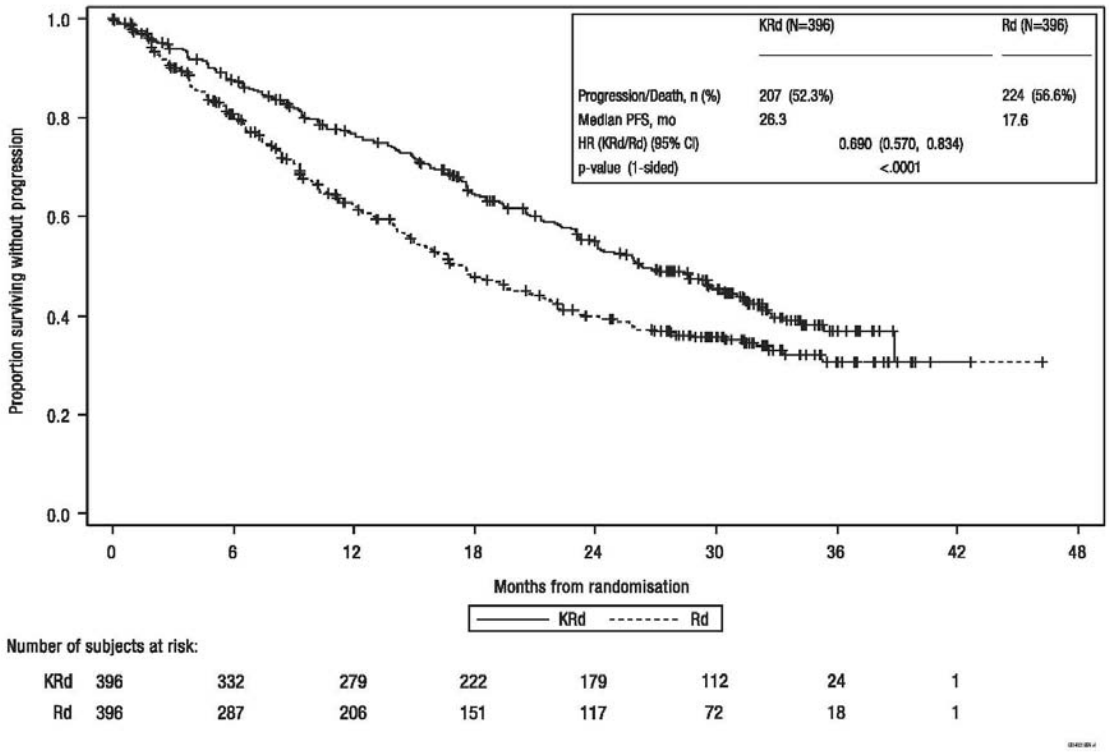
[b] Statistically significant

[c] The interim OS analysis did not meet the protocol-specified early stopping boundary for OS (p = 0.0051); hence, due to the hierarchical nature of the study design all subsequent p-values are provided for descriptive purposes only

Patients in the Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) arm demonstrated improved progression-free survival (PFS) compared with those in the lenalidomide and dexamethasone (Rd) arm, (HR = 0.69, with 1-sided p value < 0.0001) which represents a 45% improvement in PFS or a 31% reduction in the risk of event as determined using standard objective International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) response criteria by an Independent Review Committee (IRC).

The PFS benefit of KRd was consistently observed in all subgroups, including patients ≥ 75 years of age (n = 96), patients with high risk (n = 100) or unknown (n = 375) risk genetic mutations, and patients with baseline creatinine clearance of 30 - < 50mL/min (n = 56).

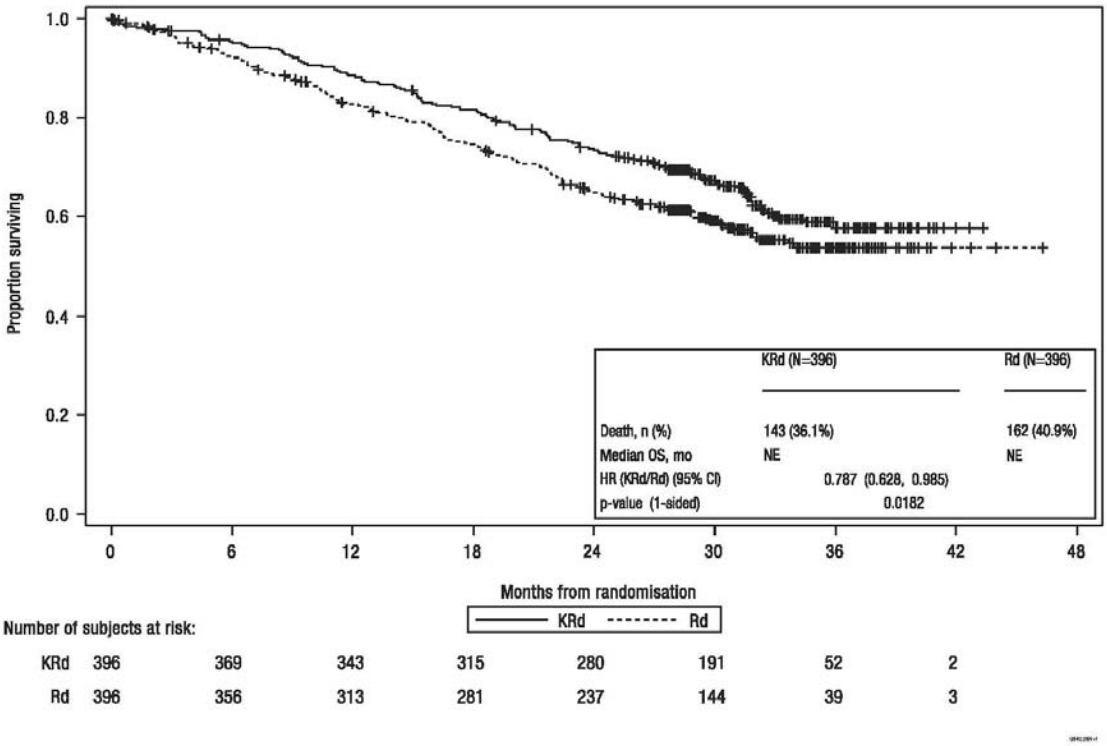
Figure 1 Kaplan-Meier curve of progression-free survival in relapsed multiple myeloma[a]



KRd = Kyprolis, lenalidomide and dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone; PFS = progression-free survival; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European blood and marrow transplantation
Note: The response and PD outcomes were determined using standard objective IMWG/EBMT response criteria.
[a] Study PX-171-009

The Kaplan-Meier event-free rate for OS at 24 months was 73.3% (95% CI: 68.6% to 77.5%) in the KRd arm and 65.0% (95% CI: 59.9% to 69.5%) in the Rd arm.

Figure 2 Kaplan-Meier curve of interim overall survival in relapsed multiple myeloma[a]



KRd = Kyprolis, lenalidomide and dexamethasone; Rd = lenalidomide and dexamethasone; OS = overall survival; NE = not estimable; HR = hazard ratio; CI = confidence interval
Note: The interim OS analysis did not meet the protocol-specified early stopping boundary for OS (p = 0.0051).
[a] Study PX-171-009

Patients treated with KRd reported improved Global Health Status, with higher Global Health Status/Quality of Life (QoL) scores compared with Rd over 18 cycles of treatment (multiplicity unadjusted 1 sided p-value = 0.0001) measured with the EORTC QLQ-C30, an instrument validated in multiple myeloma . The p-values for ORR and Global Health Status/ Quality of Life (QoL) scores are descriptive based on the pre-specified multiplicity adjustment plan

Kyprolis monotherapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma

Additional clinical experience has been generated with Kyprolis monotherapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Study PX-171-011 was an open-label randomised phase 3 study (N = 315; exposure to ≥ 3 prior therapies required). Patients enrolled to study PX 171-011 were more heavily pre-treated with lower organ and marrow function as compared to those enrolled in study PX 171-009. PX 171-011 evaluated Kyprolis monotherapy versus a control arm (corticosteroids and cyclophosphamide). The study did not meet its primary efficacy endpoint of demonstrating superiority of Kyprolis monotherapy over the active control arm in overall survival (HR = 0.975 [95% CI: 0.760-1.249]. PX 171-003A1 was a single-arm phase 2 study (N = 266; exposure to ≥ 2 prior therapies required), which met its primary efficacy endpoint of IRC-assessed ORR (22.9%).

Cardiac electrophysiology

An evaluation of possible effects of carfilzomib on cardiac function was performed by analyzing, via central blind reading, triplicate ECG in 154 subjects with advanced malignancies, including multiple myeloma. The effect of carfilzomib on cardiac repolarization using the QT interval with Fridericia's correction (QTcF interval) and the analysis of concentration-QTc relationships show no clear signal of any dose-related effect. The upper bound of one-sided 95% confidence interval (CI) for predicted effect on QTcF at C_{max} was 4.8 msec. With Bazett's correction (QTcB interval), the upper bound of one-sided 95% confidence interval (CI) for predicted effect on QTcB at Cmax was 5.9 msec.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Kyprolis in all subsets of the paediatric population in multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The C_{max} and AUC following a 2- to 10-minute intravenous infusion of 27 mg/m^2 was 4,232 ng/mL and 379 ng•hr/mL, respectively. Following repeated doses of Kyprolis at 15 and 20 mg/m^2, systemic exposure (AUC) and half-life were similar on days 1 and 15 or 16 of cycle 1, suggesting there was no systemic carfilzomib accumulation. At doses between 20 and 36 mg/m^2, there was a dose-dependent increase in exposure.

Distribution

The mean steady-state volume of distribution of a 20 mg/m^2 dose of carfilzomib was 28 L. When tested *in vitro*, the binding of carfilzomib to human plasma proteins averaged 97% over the concentration range of 0.4 to 4 micromolar.

Biotransformation

Carfilzomib was rapidly and extensively metabolised. The predominant metabolites measured in human plasma and urine, and generated *in vitro* by human hepatocytes, were peptide fragments and the diol of carfilzomib, suggesting that peptidase cleavage and epoxide hydrolysis were the principal pathways of metabolism. Cytochrome P450 mediated mechanisms played a minor role in overall carfilzomib metabolism. The metabolites have no known biologic activity.

Elimination

Following intravenous administration of doses ≥ 15 mg/m^2, carfilzomib was rapidly cleared from the systemic circulation with a half-life of ≤ 1 hour on day 1 of cycle 1. The systemic clearance ranged from 151 to 263 L/hour, and exceeded hepatic blood flow, suggesting that carfilzomib was largely cleared extrahepatically. Carfilzomib is eliminated primarily via metabolism with subsequent excretion of its metabolites in urine.

Special populations

Population pharmacokinetic analyses indicate there are no effects of age or gender on the pharmacokinetics of carfilzomib.

No dedicated pharmacokinetic studies have been completed in patients with hepatic impairment (see section 4.4).

Renal function status had no effect on the clearance or exposure of carfilzomib following single or repeat-dose administration at doses up to 20 mg/m^2 (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Carfilzomib was clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration test in peripheral blood lymphocytes. Carfilzomib was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) test and was not clastogenic in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

Monkeys administered a single bolus intravenous dose of carfilzomib at 3 mg/kg (which corresponds to 36 mg/m^2 and is similar to the recommended dose in humans of 27 mg/m^2 based on BSA)

experienced hypotension, increased heart rate, and increased serum levels of troponin T. The repeated bolus intravenous administration of carfilzomib at ≥ 2 mg/kg/dose in rats and 2 mg/kg/dose in monkeys using dosing schedules similar to those used clinically resulted in mortalities that were due to toxicities occurring in the cardiovascular (cardiac failure, cardiac fibrosis, pericardial fluid accumulation, cardiac haemorrhage/degeneration), gastrointestinal (necrosis/haemorrhage), renal (glomerulonephropathy, tubular necrosis, dysfunction), and pulmonary (haemorrhage/inflammation) systems. The dose of 2 mg/kg/dose in rats is approximately half the recommended dose in humans of 27 mg/m^2 based on BSA. The highest non-severely toxic dose of 0.5 mg/kg in monkeys resulted in interstitial inflammation in the kidney along with slight glomerulopathy and slight heart inflammation. Those findings were reported at 6 mg/m^2 which are below the recommended dose in humans of 27 mg/m^2.

Fertility studies with carfilzomib have not been conducted. No effects on reproductive tissues were noted during 28-day repeat-dose rat and monkey toxicity studies or in 6-month rat and 9-month monkey chronic toxicity studies. Carfilzomib caused embryo-foetal toxicity in pregnant rabbits at doses that were lower than in patients receiving the recommended dose. Carfilzomib administered to pregnant rats during the period of organogenesis was not teratogenic at doses up to 2 mg/kg/day, which is approximately half the recommended dose in humans of 27 mg/m^2 based on BSA.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Betadex sulfobutyl ether sodium
Anhydrous citric acid (E330)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Kyprolis powder for solution for infusion must not be mixed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

6.3 Shelf life

Powder vial

3 years.

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability of reconstituted solutions in the vial, syringe or intravenous bag has been demonstrated for 24 hours at 2°C - 8°C or for 4 hours at 25°C. The elapsed time from reconstitution to administration should not exceed 24 hours.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would not normally be longer than 24 hours at 2°C – 8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

50 mL Type I clear glass vial, closed with fluoropolymer laminated elastomeric stopper and aluminium seal with plastic flip off cap.

Pack size of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution and preparation for intravenous administration

Kyprolis vials contain no antimicrobial preservatives and are intended for single use only. Proper aseptic technique must be observed.

The reconstituted solution contains carfilzomib at a concentration of 2 mg/mL. Read the complete preparation instructions prior to reconstitution.

1. Remove vial from refrigerator just prior to use.

2. Calculate the dose (mg/m^2) and number of vials of Kyprolis required using the patient's BSA at baseline. Patients with a BSA greater than 2.2 m^2 should receive a dose based upon a BSA of 2.2 m^2. Dose adjustments do not need to be made for weight changes of $\leq$ 20%.

3. Aseptically reconstitute each vial by slowly injecting 29 mL sterile water for injections through the stopper and directing the solution onto the INSIDE WALL OF THE VIAL to minimise foaming.

4. Gently swirl and/or invert the vial slowly for approximately 1 minute, or until complete dissolution. DO NOT SHAKE. If foaming occurs, allow the solution to settle in the vial until foaming subsides (approximately 5 minutes) and the solution is clear.

5. Visually inspect for particulate matter and discolouration prior to administration. The reconstituted product should be a clear, colourless to slightly yellow solution and should not be administered if any discolouration or particulate matter is observed.

6. Discard any unused portion left in the vial.

7. Optionally, Kyprolis can be administered in an intravenous bag.

8. When administering in an intravenous bag, withdraw the calculated dose from the vial and dilute into a 50 mL intravenous bag containing 5% glucose solution for injection.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1060/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 November 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

November 2015

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.
The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kyprolis 60 mg powder for solution for infusion
carfilzomib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 60 mg of carfilzomib.
After reconstitution, 1 mL of solution contains 2 mg of carfilzomib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Betadex sulfobutyl ether sodium, anhydrous citric acid (E330), sodium hydroxide. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for infusion.
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use.
Single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused portions in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1060/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kyprolis 60 mg powder for solution for infusion
carfilzomib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 60 mg of carfilzomib.
After reconstitution, 1 mL of solution contains 2 mg of carfilzomib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Betadex sulfobutyl ether sodium, anhydrous citric acid (E330), sodium hydroxide.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for solution for infusion.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use.
Single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused portions in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1060/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Kyprolis 60 mg powder for solution for infusion
carfilzomib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Kyprolis is and what it is used for
2. What you need to know before you use Kyprolis
3. How to use Kyprolis
4. Possible side effects
5. How to store Kyprolis
6. Contents of the pack and other information

1. What Kyprolis is and what it is used for

Kyprolis is a medicine that contains the active substance carfilzomib.

Carfilzomib works by blocking the proteasome. The proteasome is a system within the cells that breaks down proteins when they are damaged or no longer needed. By preventing the breakdown of proteins in cancer cells, which are more likely to contain more abnormal proteins, Kyprolis causes the death of cancer cells.

Kyprolis is used to treat adult patients with multiple myeloma who have had at least one previous treatment for this disease. Multiple myeloma is a cancer of plasma cells (a type of white blood cell).

Kyprolis will be given to you together with lenalidomide and dexamethasone, which are other medicines used to treat multiple myeloma.

2. What you need to know before you use Kyprolis

Your doctor will examine you and review your full medical history. You will be monitored closely during treatment. Before starting Kyprolis, and during treatment, you will undergo blood testing. This is to check that you have enough blood cells and your liver and kidneys are working properly. Your doctor or nurse will check if you are getting enough fluids.

You must read the package leaflet of all medicines that you take in combination with Kyprolis so that you understand the information related to those medicines.

Do not use Kyprolis if you are allergic to carfilzomib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before using Kyprolis if you have any of the conditions listed below. You may need extra tests to check that your heart, kidneys and liver are working properly.

- Heart problems, including a history of chest pain (angina), heart attack, irregular heartbeat, or if you have ever taken a medicine for your heart
- Lung problems, including a history of shortness of breath at rest or with activity (dyspnoea)
- Kidney problems, including kidney failure or if you have ever received dialysis
- Liver problems, including a history of hepatitis, fatty liver, or if you have ever been told your liver is not working properly
- Unusual bleeding, including easy bruising or bleeding from an injury, such as a cut, that takes longer than expected to stop. This can indicate you have low numbers of platelets (cells that help the blood to clot)
- Any other major disease for which you were hospitalised or received any medicine.

Conditions you need to look out for

You must look out for certain symptoms while you are taking Kyprolis to reduce the risk of any problems. Kyprolis can make some conditions worse or cause serious side effects, which may be fatal, such as heart problems, lung problems, kidney problems, tumour lysis syndrome (a life-threatening condition that occurs when cancer cells break and release their content to the bloodstream), reactions to the Kyprolis infusion, unusual bruising or bleeding, liver problems, certain blood conditions, or a neurological condition known as PRES. See 'Conditions you need to look out for' in section 4.

Other medicines and Kyprolis

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes any medicines obtained without a prescription, such as vitamins or herbal remedies.

Tell your doctor or nurse if you are taking medicines used to prevent pregnancy such as oral contraceptives or other hormonal contraceptives, as these may not be suitable for use with Kyprolis.

Pregnancy and breast-feeding

For women taking Kyprolis

Do not take Kyprolis if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby. Treatment with Kyprolis has not been evaluated in pregnant women. While taking Kyprolis, and for 30 days after stopping treatment you should use a suitable method of contraception to ensure you do not become pregnant. You should talk to your doctor or nurse about suitable methods of contraception.

If you become pregnant while taking Kyprolis, notify your doctor or nurse immediately.

Do not take Kyprolis if you are breast-feeding. It is not known if Kyprolis passes into breast milk in humans.

Lenalidomide is expected to be harmful to the unborn child. As Kyprolis is given in combination with lenalidomide, you must follow the Pregnancy Prevention Programme (see package leaflet for lenalidomide for information on pregnancy prevention and discuss with your doctor, pharmacist or nurse).

For men taking Kyprolis

While taking Kyprolis and for 90 days after stopping treatment, you should use a condom, to ensure your partner does not become pregnant.

If your partner becomes pregnant whilst you are taking Kyprolis or within 90 days after stopping treatment, notify your doctor or nurse immediately

Driving and using machines

While you are being treated with Kyprolis you may experience fatigue, dizziness, fainting, and/or a drop in blood pressure. This may impair your ability to drive or operate machines. Do not drive a car or operate machines if you have these symptoms.

Kyprolis contains sodium

This medicine contains 0.3 mmol sodium (which is 7 mg sodium) per mL of reconstituted solution. This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How to use Kyprolis

Kyprolis will be given to you by a doctor or nurse. The dose will be calculated based on your height and weight (body surface area). Your doctor or nurse will determine the dose of Kyprolis that you receive.

Kyprolis will be given as an infusion into a vein. The infusion lasts around 10 minutes. Kyprolis is given 2 days in a row each week, for 3 weeks, followed by one week without treatment.

Each 28-day period is one treatment cycle. This means that Kyprolis will be given to you on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 of each 28-day cycle. The doses on day 8 and 9 of each cycle will not be given from cycle 13 onwards.

Most patients will receive treatment for as long as their disease improves or remains stable. However, Kyprolis treatment may also be stopped if you experience side effects that cannot be managed.

You will also be given lenalidomide and dexamethasone together with Kyprolis. You may also be given other medicines.

If you are given too much Kyprolis

As this medicine is being given by a doctor or nurse, it is unlikely that you will be given too much. However, if you are given too much Kyprolis your doctor will monitor you for side effects.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Conditions you need to look out for

Some side effects could be serious. Tell your doctor straight away if you get notice any of the following symptoms:

- Chest pains, shortness of breath, or if there is swelling of your feet, which may be symptoms of heart problems
- Difficulty breathing, including shortness of breath at rest or with activity or a cough (dyspnoea), rapid breathing, feeling like you can't breathe in enough air, wheezing, or cough, which can be signs of lung toxicity

- Very high blood pressure, severe chest pain, severe headache, confusion, blurred vision, nausea and vomiting, or severe anxiety, which may be signs of a condition known as hypertensive crises
- Shortness of breath with everyday activities or at rest, irregular heartbeat, racing pulse, tiredness, dizziness, and fainting spells, which can be signs of a condition known as pulmonary hypertension
- Swollen ankles, feet or hands, loss of appetite, passing less urine, or abnormal blood test results, which may be symptoms of kidney problems or kidney failure
- A side effect called tumour lysis syndrome, which can be caused by the rapid breakdown of tumour cells and may cause irregular heartbeat, kidney failure or abnormal blood test results
- Fever, chills or shaking, joint pain, muscle pain, facial flushing or swelling, weakness, shortness of breath, low blood pressure, fainting, chest tightness, or chest pain can occur as a reaction to the infusion
- Unusual bruising or bleeding, such as a cut, that takes longer than usual to stop bleeding
- Yellowing of your skin and eyes (jaundice), abdominal pain or swelling, nausea or vomiting, which could be symptoms of liver problems including liver failure
- Bleeding, bruising, weakness, confusion, fever, nausea, vomiting and diarrhoea, and acute kidney failure, which may be signs of a blood condition known as thrombotic microangiopathy
- Headaches, confusion, seizures (fits), visual loss, and high blood pressure (hypertension), which may be symptoms of a neurologic condition known as posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).

Other possible side effects

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- Infusion reactions
- Serious lung infection (pneumonia)
- Respiratory tract infection (infection of the airways)
- Runny nose or nasal congestion
- Low platelets, which may cause easy bruising or bleeding (thrombocytopenia)
- Low white blood cell count, which may decrease your ability to fight infection and may be associated with fever
- Low red blood cell count (anaemia) which may cause tiredness and fatigue
- Changes to blood tests (decreased blood levels of potassium, increased blood levels of sugar and/or creatinine)
- Decreased appetite
- Difficulty sleeping (insomnia)
- Headache
- Numbness, tingling, or decreased sensation in hands and/or feet
- Dizziness
- High blood pressure (hypertension)
- Shortness of breath
- Cough
- Diarrhoea
- Nausea
- Constipation
- Vomiting
- Stomach pain
- Back pain
- Joint pain
- Pain in limbs, hands or feet
- Muscle spasms
- Fever
- Swelling of the hands, feet or ankles
- Feeling weak

- Tiredness (fatigue)

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Heart failure and heart problems including rapid, strong or irregular heartbeat
- Kidney problems, including kidney failure
- Blood clots in the veins (deep vein thrombosis)
- Feeling too hot
- Blood clot in the lungs
- Fluid in the lungs
- Wheezing
- Serious infection including infection in the blood (sepsis)
- Liver problems including an increase in liver enzymes in the blood
- Flu-like symptoms (influenza)
- Urinary tract infection (infection of structures that carry urine)
- Cough which could include chest tightness or pain, nasal congestion (bronchitis)
- Sore throat
- Inflammation of the nose and throat
- Viral infection
- Changes to blood tests (decreased blood levels of sodium, magnesium, protein, calcium or phosphate, increased blood levels of calcium, uric acid, potassium, bilirubin or c-reactive protein)
- Dehydration
- Anxiety
- Blurred vision
- Cataract
- Low blood pressure (hypotension)
- Nose bleed
- Change in voice or hoarseness
- Indigestion
- Toothache
- Rash
- Bone pain, muscle pain, chest pain
- Muscle weakness
- Aching muscles
- Itchy skin
- Redness of the skin
- Increased sweating
- Pain
- Chills
- Pain, swelling, irritation or discomfort where you received the injection into your vein

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Allergic reaction to Kyprolis
- Multi-organ failure
- Heart attack
- Reduced blood flow to the heart
- Stroke
- Swelling of the lining of the heart (pericarditis), symptoms include pain behind the breast bone, sometimes spreading across to the neck and shoulders, sometimes with a fever
- Fluid build-up between the lining of the heart and your heart (pericardial effusion), symptoms include chest pain or pressure and shortness of breath
- A blockage in the flow of bile from the liver (cholestasis), which can cause itchy skin, yellow skin, very dark urine and very pale stools
- Perforation of the digestive system

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly (see details below). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

United Kingdom
Yellow Card Scheme
Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

Ireland
HPRA Pharmacovigilance
Earlsfort Terrace
IRL - Dublin 2
Tel: +353 1 6764971
Fax: +353 1 6762517
Website: www.hpra.ie
e-mail: medsafety@hpra.ie

Malta
ADR Reporting
The Medicines Authority
Post-Licensing Directorate
203 Level 3, Rue D'Argens
GŻR-1368 Gżira
Website: www.medicinesauthority.gov.mt
e-mail: postlicensing.medicinesauthority@gov.mt

5. How to store Kyprolis

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Kyprolis will be stored in the pharmacy.

Do not use Kyprolis after the expiry date printed on the vial and the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

Store refrigerated (2°C to 8°C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

The reconstituted product should be a clear, colourless to slightly yellow solution and should not be administered if any discolouration or particulate matter is observed.

Kyprolis is for single use only. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Kyprolis contains

- The active substance is carfilzomib. Each vial contains 60 mg of carfilzomib. After reconstitution, 1 mL of solution contains 2 mg of carfilzomib.
- The other ingredients are betadex sulfobutyl ether sodium, anhydrous citric acid (E330) and sodium hydroxide (see section 2 'Kyprolis contains sodium').

What Kyprolis looks like and contents of the pack

Kyprolis is supplied in a glass vial as a white to off-white powder for solution for infusion, which is reconstituted (dissolved) before use. The reconstituted solution is a clear, colourless or slightly yellow solution.

Each pack contains 1 vial.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
The Netherlands

Marketing Authorisation Holder:
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
The Netherlands

Manufacturer:
Amgen Technology Ireland (ADL)
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ireland
Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

This leaflet was last revised in November 2015

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for reconstitution and preparation of Kyprolis 60 mg powder for solution for infusion for intravenous administration

Kyprolis vials contain no antimicrobial preservatives and are intended for single use only. Proper aseptic technique must be observed.

The reconstituted solution contains carfilzomib at a concentration of 2 mg/mL. Read the complete preparation instructions prior to reconstitution.

1. Remove vial from refrigerator just prior to use.

2. Calculate the dose (mg/m^2) and number of vials of Kyprolis required using the patient's body surface area (BSA) at baseline. Patients with a BSA greater than 2.2 m^2 should receive a dose based upon a BSA of 2.2 m^2. Dose adjustments do not need to be made for weight changes of ≤ 20%.

3. Aseptically reconstitute each vial by slowly injecting 29 mL sterile water for injections through the stopper and directing the solution onto the INSIDE WALL OF THE VIAL to minimise foaming.

4. Gently swirl and/or invert the vial slowly for approximately 1 minute, or until complete dissolution. DO NOT SHAKE. If foaming occurs, allow the solution to settle in the vial until foaming subsides (approximately 5 minutes) and the solution is clear.

5. Visually inspect for particulate matter and discolouration prior to administration. The reconstituted product should be a clear, colourless to slightly yellow solution and should not be administered if any discolouration or particulate matter is observed.

6. Discard any unused portion left in the vial.

7. Optionally, Kyprolis can be administered in an intravenous bag.

8. When administering in an intravenous bag, withdraw the calculated dose from the vial and dilute into a 50 mL intravenous bag containing 5% glucose solution for injection.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would not normally be longer than 24 hours at 2°C – 8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

<u>Disposal</u>

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

1.6.4 企業中核データシート

以下に，CCDS の原文を添付する．

[redacted]

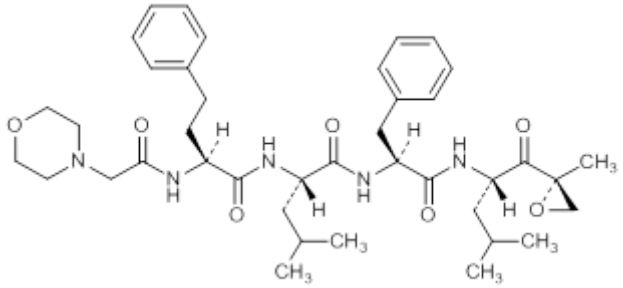
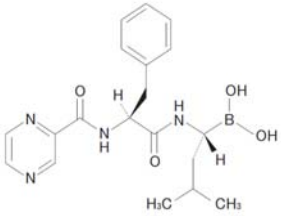
2ページ～42ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ
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	ベルケイド®注射用 3 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	－	2006 年 10 月 20 日
再審査・再評価年月日	－	－
規制区分	処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型 含量	凍結乾燥品、白色～灰白色の塊又は粉末、1 バイアル中カルフィルゾミブ 10 mg 又は 40 mg を含有	凍結乾燥注射剤、白色～微黄白色の塊又は粉末、1 バイアル中ボルテゾミブ 3 mg を含有
効能 効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 ＜効能･効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (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、「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。	多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫 ＜効能･効果に関連する使用上の注意＞ 「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.

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>用法
用量</td><td>レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。
本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m^2（体表面積）、それ以降は 27mg/m^2（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(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。
(2) レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
(3) レナ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おける有効性及び安全性は確立していない。
(4) 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。
(5) 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。
(6) 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/m^{2}を超えないこととし、また透析後に投与すること。
(7) 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*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade3*以上の好中球減少）又は Grade3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）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。
＊ NCI-CTCAE v4.0
<table><tr><th>副作用発現時の投与量</th><th>投与再開時の投与量目安</th></tr><tr><td>27mg/m^2</td><td>20mg/m^2</td></tr><tr><td>20mg/m^2</td><td>15mg/m^2</td></tr><tr><td>15mg/m^2</td><td>投与中止</td></tr></table>(8) 注射剤の調製方法
本剤は、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、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。（「適用上の注意」の項参照）</td><td>1.未治療の多発性骨髄腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬（33～42 日目）する．この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す．5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬（30～42 日目）する．この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す．本剤は最低 72 時間空けて投与すること．
2.再発又は難治性の多発性骨髄腫
通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する．この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す．本剤は最低 72 時間空けて投与すること．
8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する．この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す．
3. マントル細胞リンパ腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること．
2.他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること．
3.未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない．
4.マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
5.本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと．
1）多発性骨髄腫における用量調節
（1）Grade 3/4*の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する．投与を再開する場合には、本剤の投与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．副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7 mg/m^2）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する．</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>用法
用量</td><td></td><td>Grade 3/4 の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安
<table><tr><th>副作用発現時の投与量</th><th>減量の目安</th></tr><tr><td>1.3 mg/m^2</td><td>1.0 mg/m^2</td></tr><tr><td>1.0 mg/m^2</td><td>0.7 mg/m^2</td></tr><tr><td>0.7 mg/m^2</td><td>投与中止</td></tr></table>*NCI-CTCAE v4.0

（2）末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について
本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること.

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法･用量変更の目安
<table><tr><th>NCI-CTCAE Grade*（症状）</th><th>用法・用量変更の目安</th></tr><tr><td>疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）</td><td>なし</td></tr><tr><td>疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）</td><td>1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量
又は 1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量</td></tr><tr><td>疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）</td><td>回復するまで休薬．症状が回復した場合は、0.7 mg/m^2 に減量した上で週 1 回投与に変更</td></tr><tr><td>Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）</td><td>投与中止</td></tr></table>*NCI-CTCAE v4.0

2）マントル細胞リンパ腫における用量調節
新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。
・血小板数が 100,000/μL 以上、好中球数が 1,500/μL 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること。
・非血液毒性が Grade 1*又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法・用量変更の目安
<table><tr><th>副作用</th><th>用法・用量変更の目安</th></tr><tr><td>発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合</td><td>好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。
・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。
・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。
（1.3mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量、1.0 mg/m^2 の場合 0.7mg/m^2 へ減量）</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>用法
用量</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合</td><td>本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）</td><td>Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量、1.0mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量）</td></tr>
<tr><td>末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合</td><td>「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。</td></tr>
</table>
*NCI-CTCAE v4.0

6.注射液の調製法
1）静脈内投与
1 バイアルを日局生理食塩液 3.0 mL で溶解して使用すること.
2）皮下投与
1 バイアルを日局生理食塩液 1.2 mL で溶解して使用すること.

注射液の調製法
<table>
<tr><th>投与経路</th><th>ボルテゾミブ（mg/バイアル）</th><th>日局生理食塩液</th><th>ボルテゾミブ最終濃度</th></tr>
<tr><td>静脈内投与</td><td>3.0 mg</td><td>3.0 mL</td><td>1.0 mg/mL</td></tr>
<tr><td>皮下投与</td><td>3.0 mg</td><td>1.2 mL</td><td>2.5 mg/mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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。</td><td>1.本剤の投与は、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のみに行うこと．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.国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと.
3.国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている．海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること.
1）本剤による治療を開始するにあたり、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること.
2）本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること．必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 検査等を適切に実施し、経過を観察</td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ
		すること．本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと．［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］ 4.本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること．
禁忌	(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)	ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者
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) 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。（「重大な副作用」の項参照）〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者［投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］．ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある． 2）肝障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある．（「薬物動態」の項参照）］ 3）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
	２．重要な基本的注意 (1) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、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）。 (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。（「重大な副作用」の項参照）。 (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、適切な処置を行うこと。	2.重要な基本的注意 1）肺障害 （1）国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある．なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない． （2）急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの 24 時間持続点滴（2000 mg/m^2/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている． 2）心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること．再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ 14%及び 12%であった．そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ 5%及び 4%であった．［「重大な副作用」の項参照］ 3）B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性の患者において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと．本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>4）本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている．末梢性ニューロパチーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3 以上を含む）するおそれがある．灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること．本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］．また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること［「重大な副作用」の項参照］．
末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない．
5）本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある．国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、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）本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている．本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること．血小板数が 25,000/μL 未満の場合は、本剤を休薬すること［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］．本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること．再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3 以上）の発現率は本剤群で 4%、デキサメタゾン群で 5%であった．血小板数は各サイクルの 11 日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した．血小板数の減少と回復のパターンは週 2 回投与の 8 サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった．再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約 40%であった．再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す．［「重大な副作用」の項参照］

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係
<table>
<tr><th>投与開始前の血小板数[注1)]</th><th>患者数（n=331）[注2)]</th><th>10,000/μL 未満の患者数（%）</th><th>10,000～25,000/μL の患者数（%）</th></tr>
<tr><td>75,000/μL 以上</td><td>309</td><td>8（3%）</td><td>36（12%）</td></tr>
<tr><td>50,000/μL 以上 75,000/μL 未満</td><td>14</td><td>2（14%）</td><td>11（79%）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>10,000/μL 以上
50,000/μL 未満</td><td>7</td><td>1（14%）</td><td>5（71%）</td></tr>
</table>
注 1）投与開始前の血小板数として 50,000/μL 以上を臨床試験の選択基準とした。
注 2）投与開始前のデータが 1 例で不明

7）本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。
8）AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P 及び血中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、定期的に肝機能検査を行い、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］
9）低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］
10）疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>－</td><td>3.相互作用
ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。
海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。

併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
ケトコナゾール注)
等</td><td>ケトコナゾール（400 mg/日を 4 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
リファンピシン等</td><td>リファンピシン（600 mg/日を 7 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr>
</table>
注）国内では外用剤のみ発売</td></tr>
<tr><td></td><td>３．副作用
・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7057-05 試験）において、本剤が投与された 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。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（GPT）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（GOT）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。（承認時）
・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において、本剤が投与された 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。（承認時）
副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）の成績に基づき記載した。
※：PX-171-009 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。

(1) 重大な副作用
1) 心障害</td><td>4.副作用
再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［30%以上を記載］は、リンパ球減少［131 例 98.5%］、白血球減少［128 例 96.2%］、好中球減少［127 例 95.5%］、血小板減少［126 例 94.7%］、貧血［88 例 66.2%］、食欲不振［75 例 56.4%］、下痢［75 例 56.4%］、発疹［75 例 56.4%］、便秘［69 例 51.9%］、悪心［67 例 50.4%］、LDH 増加［67 例 50.4%］、CRP 増加［66 例 49.6%］、発熱［52 例 39.1%］、体重減少［52 例 39.1%］、末梢性ニューロパチー［52 例 39.1%］、低ナトリウム血症［51 例 38.3%］、Al-P 増加［51 例 38.3%］、倦怠感［50 例 37.6%］、嘔吐［47 例 35.3%］、肝機能異常［47 例 35.3%］、高血糖［44 例 33.1%］、高カリウム血症［41 例 30.8%］であった。（効能追加承認時）
静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例（95.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は［10%以上を記載］、血小板減少［689 例 68.2%］、白血球減少［328 例 32.5%］、発熱［287 例 28.4%］、貧血［222 例 22.0%］、感覚減退［200 例 19.8%］、下痢［180 例 17.8%］、便秘［179 例 17.7%］、好中球減少［178 例 17.6%］、末梢性ニューロパチー［175 例 17.3%］、LDH 増加［140 例 13.9%］、CRP 増加［132 例 13.1%］、帯状疱疹［129 例 12.8%］、発疹［116 例 11.5%］、悪心［113 例 11.2%］、リンパ球減少［107 例 10.6%］であった。（第 7 回安全性定期報告時）
前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147 例中 124 例 84%に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［51 例 35%］、血小板減少［44 例 30%］、好中球減少［34 例 23%］、神経痛［34 例 23%］、貧血［28 例 19%］、下痢［28 例 19%］、白血球減少［26 例 18%］、悪心［24 例 16%］、発熱［18 例 12%］であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。（用法追加承認時）
未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対</td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ
使用上の注意	うっ血性心不全（0.8%）、QT 間隔延長（0.3%）、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎（いずれも頻度不明※）等の心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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（1.0%）（間質性肺炎（0.3%）、肺臓炎（0.5%）、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全（いずれも頻度不明※）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 3) 肺高血圧症 肺高血圧症（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、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。 4) 肝不全、肝機能障害 肝不全（頻度不明※）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（5.6%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 5) 急性腎不全 急性腎不全（1.0%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 6) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（0.8%）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。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。 7) 骨髄抑制 好中球減少（36.2%）、貧血（26.5%）、血小板減少（25.3%）、白血球減少（5.6%）、リンパ球減少（2.8%）、発熱性好中球減少（2.8%）等の骨髄抑制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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与前に	象例において、240 例（日本人 7 例を含む）中 227 例（94.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は[10%以上を記載]、好中球減少[190 例 79.2%]、血小板減少[163 例 67.9%]、白血球減少[100 例 41.7%]、貧血[86 例 35.8%]、下痢[57 例 23.8%]、末梢性感覚ニューロパチー [52 例 21.7%]、リンパ球減少[48 例 20.0%]、悪心[44 例 18.3%]、疲労[42 例 17.5%]、便秘[41 例 17.1%]、発熱性好中球減少症[36 例 15.0%]、発熱[33 例 13.8%]、食欲不振[31 例 12.9%]、無力症[29 例 12.1%]、神経痛[25 例 10.4%]であった。（効能追加承認時） 1）重大な副作用 （1）肺障害：間質性肺炎（3.1%）、胸水（1.9%）、急性肺水腫（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。 （2）心障害：うっ血性心不全（2.5%）、心嚢液貯留（0.5%）、心肺停止、心停止、心原性ショック（いずれも頻度不明）があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。海外臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。 （3）末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（19.7%）、感覚減退（18.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（3.0%）、神経障害性疼痛（1.6%）、末梢性運動ニューロパチー（1.1%）、錯感覚（0.5%）、灼熱感（0.5%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が 73%で認められた。 （4）骨髄抑制：血小板減少（71.4%）、白血球減少（39.8%）、貧血（27.3%）、好中球減少（27.1%）、リンパ球減少（21.0%）、発熱性好中球減少症（1.7%）、汎血球減少（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

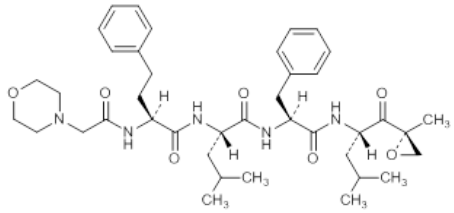
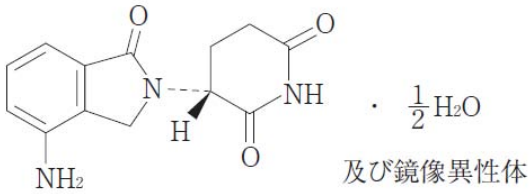
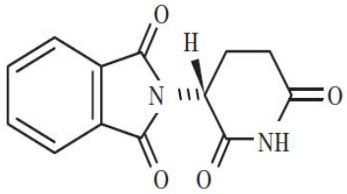
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>デキサメタゾンの経口又は静脈内投与を考慮すること。
9) 血栓性微小血管症
血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群（いずれも頻度不明※）等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10) 可逆性後白質脳症症候群、脳症
可逆性後白質脳症症候群、脳症（いずれも頻度不明※）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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) 高血圧、高血圧クリーゼ
高血圧（6.6%）、高血圧クリーゼ（頻度不明※）があらわれることがあるので、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。
12) 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（5.6%）、肺塞栓症（2.8%）等の静脈血栓塞栓症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
13) 出血
頭蓋内出血（0.3%）、胃腸出血（0.3%）等の出血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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
14) 感染症
肺炎（8.9%）、敗血症（2.0%）等の重篤な感染症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
15) 消化管穿孔
消化管穿孔（0.3%）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、適切な処置を行うこと。</td><td>(5) イレウス（3.2%）：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
(6) 肝機能障害：AST（GOT）の増加（10.3%）、ALT（GPT）の増加（11.0%）、γ-GTP の増加（0.8%）、Al-P の増加（12.1%）及び血中ビリルビンの増加（1.8%）等を伴う肝機能障害（B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）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。
(7) 低血圧：低血圧（3.7%）、起立性低血圧（2.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。
(8) 腫瘍崩壊症候群（5.4%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては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。
(9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(10) 発熱（29.5%）：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1～2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。
(11) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(12) 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上
5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液及び
リンパ系障害</td><td></td><td></td><td>白血球増加、好中球増加、溶血</td><td></td></tr>
</table></td><td>2) その他の副作用注)
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満
5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ					ボルテゾミブ				
使用上の注意	**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		感染症	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
	耳及び迷路障害		回転性めまい			血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
	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	アミラーゼ増加	免疫系障害			過敏症	
	眼障害		霧視、白内障、眼乾燥、視力障害	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		代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
	胃腸障害	悪心、腹痛、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、消化不良、口内炎、口内乾燥	歯痛、便習慣変化、変色便、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、胃排出不全、心窩部不快感、急性膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口腔内不快感、歯肉腫脹		電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症	
	全身障害	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	倦怠感、悪寒、疼痛、粘膜の炎症、浮腫、顔面浮腫、末梢腫脹、注射部位疼痛、胸痛	注射部位反応、注入部位血管外漏出、注入部位硬結、注入部位腫脹、注入部位炎症、注入部位小水疱、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛	多臓器不全	精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣
	肝胆道系障害			急性胆嚢炎	胆汁うっ滞	眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
	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		循環器			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房粗動
	代謝及び栄養障害	食欲減退、高血糖低カリウム血症、低リン酸血症	糖尿病、低マグネシウム血症、脱水、低カルシウム血症、体液貯留	高リン酸塩血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高尿酸血症、アシドーシス、電解質失調、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン減少、血中クロール増加	血中コレステロール増加、高カリウム血症、高カルシウム血症	呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、喀血
	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		消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齲歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング
	筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮、筋力低下	四肢痛、関節痛、筋肉痛、骨痛、ミオパチー	背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、関節炎、鼠径部痛、関節滲出液、関節腫脹、頚部痛、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		肝臓		肝機能異常	肝障害	
						皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）
						筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮	
						腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、β_2ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常	
						全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	
						その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO_2低下、PO_2上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ボルテゾミブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>精神・神経系障害</td><td>末梢性ニューロパチー、不眠症、浮動性めまい、振戦</td><td>頭痛、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、多発ニューロパチー、激越、錯乱状態、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病</td><td>脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、睡眠障害、異常行動、精神病性障害、精神的機能代償不全</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>腎機能障害</td><td>頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、BUN 減少</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器障害</td><td>呼吸困難</td><td>咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、しゃっくり</td><td>胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感</td><td>喘鳴、上気道の炎症</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、多汗症、斑状丘疹状皮疹</td><td>皮膚炎、日光角化症、急性熱性好中球性皮膚症、脱毛症、多毛症、間擦疹、寝汗、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、顔面腫脹、蕁麻疹、血管性紫斑病、爪破損、爪床障害、紅色症、毛髪成長異常</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>ほてり、低血圧、潮紅、静脈炎</td><td>リンパ浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>挫傷、体重減少</td><td>大腿骨骨折、皮下血腫、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、膵新生物、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加、LDH 増加</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>注）頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td></td><td>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ので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td><td>5.高齢者への投与
海外臨床試験において、65 歳以上と 65 歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
なお、年齢別での Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（039 試験）の本剤群においては 50 歳以下で 64%（27/42 例）、51～64 歳で 78%（128/165 例）、65 歳以上で 75%（93/124 例）であった。また、海外第Ⅱ相試験（024 試験及び 025 試験）においては 50 歳以下で 74%</td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ
使用上の注意		（29/39 例）、51～65 歳で 80%（104/130 例）、66 歳以上で 85%（74/87 例）であった。
	５．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に対しては、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。〔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/m^2）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。〕（「その他の注意」の項参照） (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05 mg/kg（0.6 mg/m^2）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。 2）授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［安全性が確立していない。］ 3）妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。
	６．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	－	8.過量投与 徴候、症状： 推奨用量の 2 倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。 処置： 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。
	７．適用上の注意 (1) 調製時 1) 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。 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。 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。 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。 5) 他剤との混注はしないこと。 6) バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 (2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3) 投与時 本剤は 10 分かけて点滴静注し、急速静脈内投与は行わないこと。	9.適用上の注意 1）投与経路 静脈内又は皮下にのみ投与すること。 2）調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。 3）投与時 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。溶解後は 8 時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 （1）静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。 （2）皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。
	８．その他の注意	10.その他の注意

一般的名称	カルフィルゾミブ	ボルテゾミブ
	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。	1）動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約 2～3 倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた。イヌの試験において、致死用量では QTc 間隔の軽度な延長が認められた。 2）動物実験（ラット）において、0.20 及び 0.15 mg/kg（1.20 及び 0.90 mg/m^2）群で精巣-精上皮の変性／萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた。 3）チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である 3.125 μg/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。
添付文書作成日	－	2015 年 6 月改訂（第 9 版）
備考	申請薬剤	－

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
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	レブラミド®カプセル 2.5 mg レブラミド®カプセル 5 mg	サレド®カプセル 25、サレド®カプセル 50、サレド®カプセル 100（サリドマイド製剤）
会社名	小野薬品工業株式会社	セルジーン株式会社	藤本製薬株式会社
承認年月日	－	レブラミド®カプセル 5 mg：2010 年 6 月 25 日 レブラミド®カプセル 2.5 mg：2015 年 10 月 28 日	サレド®カプセル 100：2008 年 10 月 16 日 サレド®カプセル 50：2009 年 6 月 17 日 サレド®カプセル 25：2014 年 2 月 6 日
再審査・再評価年月日	－	－	－
規制区分	処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品	毒薬、処方せん医薬品
化学構造式			
剤型含量	凍結乾燥品、白色～灰白色の塊又は粉末、1 バイアル中カルフィルゾミブ 10 mg 又は 40 mg を含有	レブラミド®カプセル 2.5 mg ボディが白色～灰黄白色（不透明）で、キャップが青緑色（不透明）の硬カプセル剤、1 カプセル中レナリドミド 2.5 mg 含有（レナリドミド水和物として 2.587 mg） レブラミド®カプセル 5 mg 白色～灰黄白色（不透明）の硬カプセル剤、1 カプセル中レナリドミド 5 mg 含有（レナリドミド水和物として 5.174 mg）	サレドカプセル 25 上部緑色不透明、下部白色不透明の 4 号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）、1 カプセル中サリドマイドを 25 mg 含有 サレドカプセル 50 上部青色不透明、下部白色不透明の 4 号硬カプセル（内容物は白色～淡黄色の粉末）、1 カプセル中サリドマイドを 50 mg 含有 サレドカプセル 100 上部だいだい色不透明、下部白色不透明の 2 号硬カプセ

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
			ル（内容物は白色～淡黄色の粉末）、1 カプセル中サリドマイドを 100 mg 含有
効能効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 ＜効能･効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (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、「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。	多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 「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。 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS*によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 ＊International prognostic scoring system（国際予後判定システム）	1.再発又は難治性の多発性骨髄腫 2.らい性結節性紅斑 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ （1）本剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療は少なくとも 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し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 （2）非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。 （3）皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。 （4）本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。
用法用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m^2（体表面積）、それ以降は 27mg/m^2（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (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。 (2) レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (3) レナ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おける有効性及び安全性は確立していない。	多発性骨髄腫 デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。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。 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。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. 多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. 多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。	1.再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100 mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400 mg を超えないこと。 2.らい性結節性紅斑 通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100 mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400 mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ （1）再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の投与は 1 日 1 回 100 mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100 mg ずつ漸増すること。 （2）再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して本剤を 16 週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16 週間を超えて本剤の投与

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
用法用量	(4) 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。 (5) 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。 (6) 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/m^2 を超えないこととし、また透析後に投与すること。 (7) 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*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade3*以上の好中球減少）又は Grade3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）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。 ＊ NCI-CTCAE v4.0 (8) 注射剤の調製方法 本剤は、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、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。（「適用上の注意」の項参照）	3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節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。［「薬物動態」の項参照］ 4. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び Cmax の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。［「薬物動態」の項参照］ 5. Grade 3*又は 4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。 6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。 ＊CTCAE V 3.0 未治療の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安	を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。 (3) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。 （Grade は、有害事象共通用語規準 v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。）

＊ NCI-CTCAE v4.0

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

未治療の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/μL 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回

投与量	休薬・減量	中止
100 mg	休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性
200 mg 以上	減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。 減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。	

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>レナリドミド水和物</th><th>サリドマイド</th></tr>
<tr><td>用法用量</td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>投与で再開。</td></tr>
</table>
本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を 5mg ずつ増量（2.5mg 投与の場合は 5mg へ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安
<table>
<tr><td></td><td>血小板数／好中球数</td><td>治療中の処置及び再開時の減量の目安</td></tr>
<tr><td rowspan="2">血小板減少</td><td>30,000/μL未満に減少</td><td>本剤を休薬する。その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15 mgを1日1回投与で再開。</td></tr>
<tr><td>休薬2回目以降、再度30,000/μL未満に減少</td><td>本剤を休薬する。その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5 mg減量して1日1回で再開。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">好中球減少</td><td>1,000/μL未満に減少</td><td>本剤を休薬する。
1）その後1,000/μL以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25 mgを1日1回投与で再開。
2）その後1,000/μL以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15 mgを1日1回投与で再開。</td></tr>
<tr><td>休薬2回目以降、再度1,000/μL未満に減少</td><td>本剤を休薬する。
その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5 mg減量して1日1回で再開。</td></tr>
</table>
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>レナリドミド水和物</th><th>サリドマイド</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>血小板数／好中球数</th><th>治療中の処置及び再開時の減量の目安</th></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>25,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。
次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。
･測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合
･7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合</td></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>500/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。
測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。</td></tr>
</table>
＊＊再開時の用量レベル
<table>
<tr><th>用量レベル</th><th>本剤の用法・用量</th></tr>
<tr><td>開始用量</td><td>1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</td></tr>
<tr><td>用量レベル 1</td><td>1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。</td></tr>
<tr><td>用量レベル 2</td><td>2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。</td></tr>
<tr><td>用量レベル 3</td><td>1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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。</td><td>1.本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。［「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
2.本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。［「禁忌」の項参照］
3.妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認し</td><td>1.本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。（「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2.本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。（「禁忌」の項参照）
3.妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前</td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
警告		た上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4.本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5.本剤の投与は、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患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6.深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］	に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。（「重要な基本的注意（1）」の項参照） 本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 4.本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと。 5.本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6.らい性結節性紅斑では、ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで、本剤を使用すること。 7.深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
禁忌	(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）	1.妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2.適正管理手順を遵守できない患者 3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2.安全管理手順を遵守できない患者 3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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) 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。（「重大な副作用」の	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）腎機能障害のある患者［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	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	項参照）〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕	意」の項参照）また、腎機能障害が悪化することがある。〕 2）深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］ 3）骨髄抑制のある患者［重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ 4）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 5）サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者	(2) HIV に感染している患者［本剤により HIV ウイルスが増加することがある。］
	２．重要な基本的注意 (1) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、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）。 (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。（「重大な副作用」の項参照）。 (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、適切な処置を行うこと。	2.重要な基本的注意 1）本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2）本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3）本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照］ 4）海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。	2.重要な基本的注意 (1) 本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の 4 週間前、2 週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が 4 週間を超えないよう妊娠検査を実施する。 (2) 本剤の安全管理を確実に実施するため、1 回の最大処方量は 12 週間分を超えないものとすること。 (3) 本剤投与開始から投与終了 4 週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。 (4) 本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。 (5) 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (6) 本剤のらい性結節性紅斑に対する使用にあたっては、国内のガイドラインを参照の上治療を行うこと。
	—	3.相互作用 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 ジギタリス / ジゴキシンの血漿中濃度が増加 / 機序不明	3.相互作用 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

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物		サリドマイド		
使用上の注意		製剤（ジゴキシン等）	するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミン H_1 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
				ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
				ドキソルビシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
				デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
				ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。
	３．副作用 ・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7057-05 試験）において、本剤が投与された 26 例中	4.副作用 ＜多発性骨髄腫＞ 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相臨床		4.副作用 国内で実施された治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、総症例 37 例中、37 例に副作用が認		

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	26 例（100%）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 12 例（46.2%）、リンパ球減少 11 例（42.3%）、高血糖 10 例（38.5%）、ALT（GPT）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（GOT）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。（承認時） ・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において、本剤が投与された 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。（承認時） 副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）の成績に基づき記載した。 ※：PX-171-009 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。 (1) 重大な副作用 1) 心障害 うっ血性心不全（0.8%）、QT 間隔延長（0.3%）、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎（いずれも頻度不明※）等の心障	試験の安全性評価症例（26 例）及び治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験の安全性評価症例（15 例）において、合計 41 例中 40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 21 例（51.2%）、発疹 20 例（48.8%）、白血球減少症 18 例（43.9%）、血小板減少症 18 例（43.9%）、貧血 12 例（29.3%）、便秘 11 例（26.8%）であった。（効能追加承認時） 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、1,072 例中 963 例（89.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 336 例（31.3%）、便秘 246 例（23.0%）、貧血 243 例（22.7%）、疲労 233 例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211 例（19.7%）、下痢 196 例（18.3%）、発疹 190 例（17.7%）、血小板減少症 162 例（15.1%）、無力症 111 例（10.4%）、筋痙縮 108 例（10.1%）であった。（効能追加承認時） 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験〔MM-009 試験（二重盲検期間 2005 年 6 月 7 日データカットオフ）及び MM-010 試験（二重盲検期間 2005 年 8 月 3 日データカットオフ）の併合〕の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353 例中 323 例（91.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 135 例（38.2%）、疲労 92 例（26.1%）、便秘 78 例（22.1%）、筋痙攣 73 例（20.7%）、不眠症 63 例（17.8%）、血小板減少症 62 例（17.6%）、無力症 61 例（17.3%）、貧血 53 例（15.0%）、下痢 50 例（14.2%）、末梢性ニューロパシー44 例（12.5%）、悪心 40 例（11.3%）、筋脱力 40 例（11.3%）、振戦 40 例（11.3%）、発疹 40 例（11.3%）、末梢性浮腫 38 例（10.8%）、浮動性めまい 36 例（10.2%）であった。 ＜5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群＞ 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験〔MDS-004 試験（二重盲検	められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35 例（94.6%）に認められた。 （1）重大な副作用 1）催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照） （頻度不明）本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 2）深部静脈血栓症、肺塞栓症（5%未満）深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、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し、適切な処置を行うこと。 3）脳梗塞（5%未満）脳梗塞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し、適切な処置を行うこと。 4）末梢神経障害（頻度不明）不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）骨髄機能抑制（頻度不明）好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6）感染症（5%未満）肺炎等の重篤な感染症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し、適切な処置を行うこと。 7）間質性肺炎（5%未満）間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8）消化管穿孔（5%未満）致死的な消化管穿孔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し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（1.0%）（間質性肺炎（0.3%）、肺臓炎（0.5%）、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全（いずれも頻度不明※）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 3) 肺高血圧症 肺高血圧症（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、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。 4) 肝不全、肝機能障害 肝不全（頻度不明※）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（5.6%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 5) 急性腎不全 急性腎不全（1.0%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 6) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（0.8%）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。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。 7) 骨髄抑制 好中球減少（36.2%）、貧血（26.5%）、血小板減少（25.3%）、白血球減少（5.6%）、リンパ球減少（2.8%）、発熱性好中球減少（2.8%）等の骨髄抑制があ	期間 2008 年 6 月 26 日データカットオフ）〕の安全性評価症例において、10 mg 群 69 例中 66 例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10 mg 群での主な副作用は、好中球減少症 52 例（75.4%）、血小板減少症 33 例（47.8%）、そう痒症 18 例（26.1%）、下痢 13 例（18.8%）、便秘 9 例（13.0%）、疲労 7 例（10.1%）であった。 骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。 ＜特定使用成績調査＞ 市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 981 例（33.7%）、好中球減少症 923 例（31.7%）、発疹 299 例（10.3%）、白血球減少症 293 例（10.1%）、便秘 250 例（8.6%）、貧血 238 例（8.2%）、末梢性ニューロパシー213 例（7.3%）、肺炎 155 例（5.3%）、倦怠感 152 例（5.2%）等であった。（第 6 回安全性定期報告時） 1）重大な副作用[注1)、注2)] （1）深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症（0.7%）、静脈血栓症（0.2%）、静脈塞栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.2%）が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。 （2）脳梗塞、一過性脳虚血発作（0.4%）：脳梗塞、一過性脳虚血発作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。 （3）骨髄抑制：汎血球減少症（0.2%）、好中球減少症（31.7%）、血小板減少症（33.7%）、貧血（8.2%）、発熱性好中球減少症（1.2%）等骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適	9）虚血性心疾患（5%未満）虚血性心疾患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し、適切な処置を行うこと。 10）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11）嗜眠状態、傾眠、鎮静（頻度不明）嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12）痙攣（頻度不明）間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13）起立性低血圧（頻度不明）起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 14）心不全、不整脈（5%未満）心不全（うっ血性心不全等）、不整脈、徐脈等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し、適切な処置を行うこと。 15）甲状腺機能低下症（頻度不明）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 16）腫瘍崩壊症候群（頻度不明）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。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すること。

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、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。 9) 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群（いずれも頻度不明※）等の血栓性微小血管症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、破砕赤血球を伴う貧血、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。 10) 可逆性後白質脳症症候群、脳症 可逆性後白質脳症症候群、脳症（いずれも頻度不明※）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、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) 高血圧、高血圧クリーゼ 高血圧（6.6%）、高血圧クリーゼ（頻度不明※）があらわれることがあるので、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。 12) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（5.6%）、肺塞栓症（2.8%）等の静脈血栓塞栓症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 13) 出血 頭蓋内出血（0.3%）、胃腸出血（0.3%）等の出血があらわ	切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。 (4) 感染症（18.5%）：肺炎、敗血症等の重篤な感染症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し、適切な処置を行うこと。 (5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（0.1%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) 腫瘍崩壊症候群（0.5%）：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、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すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、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) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.2%）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し、適切な処置を行うこと。 (8) 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞（頻度不明）、心不全（1.2%）、心房細動（0.1%）等の不整脈が報告されているので、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。 (9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパシー（7.3%）、感覚鈍麻（1.9%）、筋力低下（0.2%）、錯感覚（0.1%）等末梢神経障害が報告されているので、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。 (10) 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症（0.2%）が報告されているので、定期的に検査を行うなど	17) 肝機能障害（5%以上）AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 5%以上 皮膚：発疹、皮膚瘙痒感 筋・骨格：関節痛 精神神経系：眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛 眼：眼のかすみ 消化器：便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢 肝臓：γ-GTP 低下 代謝・栄養系：総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK低下、ALP上昇、LDH上昇、LDH低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、α_1-グロブリン上昇、α_2-グロブリン上昇、β-グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性 循環器：血圧上昇、血圧低下、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈 呼吸器： 泌尿器：尿蛋白陽性・BUN上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害、クレアチニン低下 血液：好中球増多、好酸球増多、好酸球減少、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減 5%未満 皮膚：蕁麻疹、血管浮腫 筋・骨格：骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感 精神神経系：不眠、こむら返り、運動障害、嗄声 消化器：残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐 肝臓：総ビリルビン減少 代謝・栄養系：総蛋白上昇、CK上昇、ALP低下、HDL-C増加、クロール上昇、耐糖能異常、α_2-グロブリン異常 循環器：鼻出血、動悸、心室性期外収縮 呼吸器：咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰 泌尿器：BUN 低下 血液：好塩基球減少、MCV上昇、MCHC減少

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>レナリドミド水和物</th><th>サリドマイド</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
14) 感染症
肺炎（8.9%）、敗血症（2.0%）等の重篤な感染症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
15) 消化管穿孔
消化管穿孔（0.3%）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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>白血球増加、好中球増加、溶血</td><td></td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td>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</td><td></td></tr><tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td>回転性めまい</td><td></td><td></td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>クッシング様症状</td><td>副腎機能不全、アジソン病、甲状腺障害</td><td>アミラーゼ増加</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>霧視、白内障、眼乾燥、視力障害</td><td>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</td><td></td></tr></table></td><td>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) 消化管穿孔（0.1%）：消化管穿孔が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。
(12) 起立性低血圧：起立性低血圧（0.1%）が報告されているので、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。
(13) 痙攣（0.1%）：痙攣が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。
(14) 肝機能障害、黄疸（6.0%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(15) 重篤な腎障害（2.9%）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明）
類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

3) その他の副作用[注1)、注2)]
本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘</td><td>下痢、悪心</td><td>嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎</td><td>口内乾燥</td></tr></table></td><td><table><tr><td></td><td>少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP上昇</td><td>脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、発熱</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ					レナリドミド水和物					サリドマイド
使用上の注意	**胃腸障害**	悪心、腹痛、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、消化不良、口内炎、口内乾燥	歯痛、便習慣変化、変色便、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、胃排出不全、心窩部不快感、急性膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口腔内不快感、歯肉腫脹		循環器			高血圧、動悸、低血圧、潮紅	
	全身障害	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	倦怠感、悪寒、疼痛、粘膜の炎症、浮腫、顔面浮腫、末梢腫脹、注射部位疼痛、胸痛	注射部位反応、注入部位血管外漏出、注入部位硬結、注入部位腫脹、注入部位炎症、注入部位小水疱、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛	多臓器不全	血管			血管浮腫	
	肝胆道系障害			急性胆嚢炎	胆汁うっ滞	呼吸器		上気道の炎症	嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血	
	免疫系障害			薬物過敏症、低ッグロブリン血症、サイトカイン放出症候群		筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパシー
	代謝及び栄養障害	食欲減退、高血糖低カリウム血症、低リン酸血症	糖尿病、低マグネシウム血症、脱水、低カルシウム血症、体液貯留	高リン酸塩血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高尿酸血症、アシドーシス、電解質失調、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン減少、血中クロール増加	血中コレステロール増加、高カリウム血症、高カルシウム血症	内分泌				甲状腺機能亢進症
	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		代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加	低リン酸血症、痛風
	筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮、筋力低下	四肢痛、関節痛、筋肉痛、骨痛、ミオパチー	背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、関節炎、単径部痛、関節滲出液、関節腫脹、頚部痛、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		血液			好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加	
						精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性
						皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥	
						眼			霧視、白内障	
						その他	倦怠感	発熱、CRP増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頚部痛、挫傷、転倒

注 1）第 6 回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査）結果に基づき発現頻度を記載した。
注 2）自発又は外国で報告された副作用のため頻度不明とした。

一般的名称	カルフィルゾミブ					レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	**精神・神経系障害**	末梢性ニューロパチー、不眠症、浮動性めまい、振戦	頭痛、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、多発ニューロパチー、激越、錯乱状態、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、睡眠障害、異常行動、精神病性障害、精神的機能代償不全			
	腎及び尿路障害		腎機能障害	頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、BUN 減少			
	呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、しゃっくり	胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感	喘鳴、上気道の炎症		
	皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、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、寝汗、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、顔面腫脹、蕁麻疹、血管性紫斑病、爪破損、爪床障害、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			

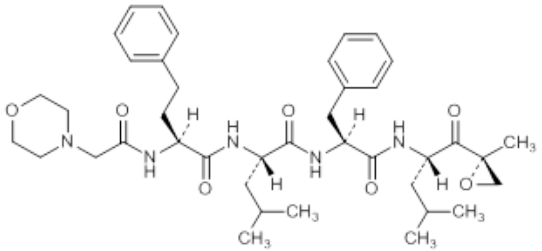
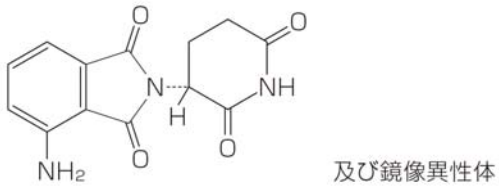
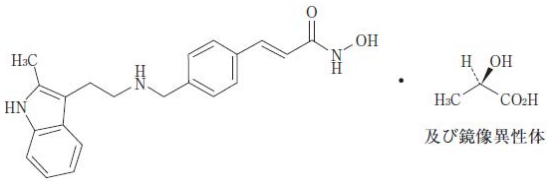
一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	その他 / 挫傷、体重減少 / 大腿骨骨折、皮下血腫、急性骨髄性白血病、結腸腺癌、基底細胞癌、骨髄異形成症候群、良性副甲状腺腫瘍、扁平上皮癌、膵新生物、CRP増加、体重増加、血中CK（CPK）増加、LDH増加		
	４．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［「慎重投与」の項参照］	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。
	５．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に対しては、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。〔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/m^2）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。〕（「その他の注意」の項参照） (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。］ 2）授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［安全性が確立していない。］	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［本剤にはヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）が認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了4週間後までは授乳を避けること。［乳汁中への移行が報告されている。］
	６．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	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.過量投与 外国において、本剤を1日225 mg服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	8.過量投与 本邦においては、400 mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400 mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。
	７．適用上の注意 (1) 調製時 1) 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。 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	9.適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。	9.適用上の注意 服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャ

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
使用上の注意	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。 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。 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。 5) 他剤との混注はしないこと。 6) バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 (2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3) 投与時 本剤は 10 分かけて点滴静注し、急速静脈内投与は行わないこと。	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。］ 服用時 カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。	ビネット内で調製を行うこと。
	８．その他の注意 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。	10.その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした 3 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B 細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした 2 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。	10.その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群（レナリドミド及びデキサメタゾン併用群）と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。

1.7 同種同効品一覧表

カルフィルゾミブ

一般的名称	カルフィルゾミブ	レナリドミド水和物	サリドマイド
添付文書作成日	－	2016 年 1 月改訂（第 13 版）	2014 年 6 月改訂（第 9 版）
備考	申請薬剤	－	－

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
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	ポマリスト®カプセル 1 mg、ポマリスト®カプセル 2 mg、ポマリスト®カプセル 3 mg、ポマリスト®カプセル 4 mg	ファリーダック®カプセル 10 mg、 ファリーダック®カプセル 15 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	セルジーン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	－	2015 年 3 月 26 日	2015 年 7 月 3 日
再審査・再評価年月日	－	－	－
規制区分	処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式			
剤型 含量	凍結乾燥品、白色～灰白色の塊又は粉末、1 バイアル中カルフィルゾミブ 10 mg 又は 40 mg を含有	ポマリストカプセル 1 mg ボディ黄色不透明、キャップ暗青色不透明の 4 号硬カプセル（内容物は黄色の粉末）、1 カプセル中ポマリドミドを 1 mg 含有 ポマリストカプセル 2 mg ボディ橙色不透明、キャップ暗青色不透明の 2 号硬カプセル（内容物は黄色の粉末）、1 カプセル中ポマリドミドを 2 mg 含有 ポマリストカプセル 3 mg ボディ緑色不透明、キャップ暗青色不透明の 2 号硬カプセル（内容物は黄色の粉末）、1 カプセル中ポマリドミドを 3 mg 含有 ポマリストカプセル 4 mg ボディ青色不透明、キャップ暗青色不透明の 2 号硬カ	ファリーダック®カプセル 10 mg 1 カプセル中パノビノスタット乳酸塩 12.576 ㎎（パノビノスタットとして 10 ㎎）を含有する。 ファリーダック®カプセル 15 mg 1 カプセル中パノビノスタット乳酸塩 18.864 ㎎（パノビノスタットとして 15 ㎎）を含有する。

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
		プセル（内容物は黄色の粉末）、1 カプセル中ポマリドミドを 4 mg 含有	
効能 効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 ＜効能･効果に関連する使用上の注意＞ (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。 (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、「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。	再発又は難治性の多発性骨髄腫 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。	再発又は難治性の多発性骨髄腫 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ （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。 （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、【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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
用法 用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。 本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m^2（体表面積）、それ以降は 27mg/m^2（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (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。 (2) レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (3) レナ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おける有効性及び安全性は確立していない。 (4) 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。 (5) 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。 (6) 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	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。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. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. Grade*3 又は 4 の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1 mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 3. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 *CTCAE V4.0 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL 未満に減少	50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mg に			

血小板数	100,000/μL 以上

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ポマリドミド</th><th>パノビノスタット乳酸塩</th></tr>
<tr><td>用法
用量</td><td>
こと。透析を要する場合には、再開時の用量として20mg/m^{2}を超えないこととし、また透析後に投与すること。
(7) 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*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又はGrade3*以上の好中球減少）又はGrade3*以上の非血液毒性（脱毛症又はGrade3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）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。
＊ NCI-CTCAE v4.0
<table>
<tr><th>副作用発現時の投与量</th><th>投与再開時の投与量目安</th></tr>
<tr><td>27mg/m^2</td><td>20mg/m^2</td></tr>
<tr><td>20mg/m^2</td><td>15mg/m^2</td></tr>
<tr><td>15mg/m^2</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
(8) 注射剤の調製方法
本剤は、10mg製剤の場合は5mL、40mg製剤の場合は20mLの注射用水で溶解して2mg/mLの濃度とした後、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。（「適用上の注意」の項参照）
</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症（好中球数が1,000/μL未満で、かつ1回でも38.3℃を超える又は1時間を超えて持続する38℃以上の発熱）</td><td>1,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1 mg減量すること。
G-CSF製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。
再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>好中球数</td><td>1,500/μL以上</td></tr>
<tr><td>QTc間隔</td><td>450msec未満
（電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。）</td></tr>
<tr><td>血中電解質[注1)]</td><td>電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。</td></tr>
</table>
注1）血中カリウム、マグネシウム及びリン
（7）副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード[注2)]等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は5mg位で行い、10mg/日未満に減量しないこと。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準
<table>
<tr><th></th><th>休薬・減量基準</th><th>投与量調節</th></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>25,000/μL未満又は50,000/μL未満で出血を伴う場合</td><td>血小板数が50,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5㎎減量すること。
再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">好中球数</td><td>500/μL以上1,000/μL未満</td><td>好中球数が1,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。</td></tr>
<tr><td>500/μL未満</td><td>好中球数が1,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5㎎減量すること。
再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症（1,000/μL未満で38.5℃以上の発熱を伴う場合）</td><td>発熱が消失し、好中球数が1,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5㎎減量すること。
再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩		
用法 用量			下痢（止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 2	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
				グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 ㎎減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 ㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
				グレード 4	本剤の投与を中止すること。
			悪心、嘔吐（制吐剤の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 ㎎減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 ㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
			QTc 間隔	480msec 以上 500msec 以下の延長 又は ベースラインから 60msec を超える延長	本剤を休薬し、7 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、7 日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7 日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 ㎎減量すること。 その後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 ㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
				500msec を超える延長	本剤の投与を中止すること。
			その他の副作用	グレード 3 以上の副作用 又は グレード 2 の副作用の再発	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5 ㎎減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10 ㎎に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
			注 2）NCI-CTCAE v.4.0		

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
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。	1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。［「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。［「禁忌」の項参照］ 3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5. 本剤の投与は、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患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］	1. 本剤の投与は、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患者のみに行うこと。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. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
禁忌	(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)	1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 適正管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	－
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) 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。（「重大な副作用」の項参照）〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］ 2）骨髄抑制のある患者［重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ 3）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 4）サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 5）腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ 6）肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］	１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者〔出血のおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2．重要な基本的注意」の項参照） （2）感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照） （3）QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照） （4）肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2．重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照） （5）高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
	２．重要な基本的注意 (1) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、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）。 (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。（「重大な副作用」の項参照）。 (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、適切な処置を行うこと。	2. 重要な基本的注意 1）本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2）本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3）本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照］	２．重要な基本的注意 （1）本剤投与により、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照） （2）本剤投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意		4）外国臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。 5）急性腎不全が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照） (3) 本剤投与により、重度の下痢、悪心・嘔吐及び便秘があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は、血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）をモニタリングすること。下痢や嘔吐の症状が認められた場合には、止瀉薬や制吐薬の投与等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常が認められた場合には、電解質の補正、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用」の項参照） (4) 本剤投与により、脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（「4. 副作用」の項参照） (5) 本剤投与により、QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤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）を補正するとともに QT 間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照） (6) 本剤投与により、AST（GOT）、ALT（GPT）、総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、本剤投与開始前及び本剤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。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、「4．副作用」の項参照） (7) 本剤投与により、低血圧、起立性低血圧、失神、意

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>カルフィルゾミブ</th><th>ポマリドミド</th><th>パノビノスタット乳酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td></td><td>識消失があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。（「4. 副作用」の項参照）
（8）本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤投与期間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。（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「10. その他の注意」の項参照）</td></tr>
<tr><td></td><td>－</td><td>3. 相互作用
本剤は主に CYP1A2 及び CYP3A4 によって代謝される.

併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤
フルボキサミン
マレイン酸塩、
シプロフロキサシン等</td><td rowspan="2">本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。</td><td rowspan="2">本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤
ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等</td></tr>
</table></td><td>３．相互作用
本剤は CYP3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2D6 を阻害することが示されている。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
アゾール系抗真菌剤
（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール※等）
リトナビル
サキナビル
クラリスロマイシン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、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。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>強い CYP3A 誘導剤
リファンピシン
カルバマゼピン
フェノバルビタール
フェニトイン
リファブチン
セイヨウオトギリソウ
〔St.John'sWort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP2D6 の基質
デキストロメトルファン
タモキシフェン
プロパフェノン
リスペリドン等</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物
動態】の項参照）</td><td>本剤による CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意			<table><tr><td>抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ペプリジル ピモジド等</td><td>本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。</td><td>これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。</td></tr><tr><td>QT 間隔を延長させることが知られている制吐剤 オンダンセトロン トロピセトロン</td><td>本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を 注意深く観察すること。</td><td></td></tr></table>
	３．副作用 ・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）において、本剤が投与された 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。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（GPT）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（GOT）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。（承認時）	4. 副作用 再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の安全性評価症例において、36 例中 32 例（88.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 25 例（69.4%）、血小板減少症 12 例（33.3%）、発疹 8 例（22.2%）、白血球減少症 5 例（13.9%）、発熱 5 例（13.9%）、貧血 4 例（11.1%）、リンパ球減少症 4 例（11.1%）、便秘 4 例（11.1%）であった。（承認時） 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、300 例中 247 例（82.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 141 例（47.0%）、貧血 74 例（24.7%）、血小板減少症 65 例（21.7%）、疲労 63 例（21.0%）、白血球減少症 36 例（12.0%）であった。（承認時） 1）重大な副作用 （1）深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症（1.3%）[注1)]、静脈血栓症（0.7%）[注1)]、静脈塞栓症（0.3%）[注1)]、肺塞栓症（1.0%）[注1)]があら	４．副作用 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与 381 例（日本人 18 例含む）中、副作用は 345 例（90.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症 213 例（55.9%）、下痢 194 例（50.9%）、疲労 118 例（31.0%）、貧血 101 例（26.5%）、好中球減少症 90 例（23.6%）等であった。（承認時までの集計） 副作用の頻度については、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Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。 （1）重大な副作用 1）重度の下痢（18.9%）：重度の下痢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、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2）脱水症状（2.6%）：脱水症状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

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意	・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において、本剤が投与された 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。（承認時） 副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）の成績に基づき記載した。 ※：PX-171-009 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。 (1) 重大な副作用 1) 心障害 うっ血性心不全（0.8%）、QT 間隔延長（0.3%）、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎（いずれも頻度不明※）等の心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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（1.0%）（間質性肺炎（0.3%）、肺臓炎（0.5%）、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全（いずれも頻度不明※）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 3) 肺高血圧症 肺高血圧症（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、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。 4) 肝不全、肝機能障害 肝不全（頻度不明※）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（5.6%）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、	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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 脳梗塞：脳梗塞（0.3%）[注1)] 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 骨髄抑制：汎血球減少症（頻度不明）[注2)]、好中球減少症（47.0%）[注1)]、貧血（24.7%）[注1)]、血小板減少症（21.7%）[注1)]、発熱性好中球減少症（7.0%）[注1)] 等の骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 感染症：肺炎（9.0%）[注1)]、敗血症（3.0%）[注1)] 等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）[注2)] があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、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すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (6) 心不全、不整脈：心不全（0.7%）[注1)]、心房細動（0.3%）[注1)]、頻脈性不整脈（0.3%）[注1)] 等があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (7) 急性腎不全：急性腎不全（1.3%）[注1)] 等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (8) 過敏症：血管浮腫（頻度不明）[注2)]、発疹（5.3%）[注1)]、蕁麻疹（頻度不明）[注2)] 等の過敏	場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 3) 骨髄抑制：血小板減少症（55.9%）、貧血（26.5%）、好中球減少症（23.6%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 4) 出血：胃腸出血（1.0%）、肺出血（0.3%）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5) 感染症：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（肺炎（8.4%）、敗血症（0.8%）等）があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照） 6) QT 間隔延長（1.3%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照） 7) 心障害：頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等）（5.5%）、心筋梗塞（0.3%）、心不全（0.3%）、狭心症（頻度不明）等の心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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 8) 肝機能障害（9.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意	異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 5) 急性腎不全 急性腎不全（1.0%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 6) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（0.8%）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。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。 7) 骨髄抑制 好中球減少（36.2%）、貧血（26.5%）、血小板減少（25.3%）、白血球減少（5.6%）、リンパ球減少（2.8%）、発熱性好中球減少（2.8%）等の骨髄抑制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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、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。 9) 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群（いずれも頻度不明※）等の血栓性微小血管症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、破砕赤血球を伴う貧血、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。 10) 可逆性後白質脳症症候群、脳症	症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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）[注1)] 等の末梢神経障害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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと. (10) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明）[注2)] 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと. (11) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）[注2)] があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 1）外国臨床試験 注 2）外国での報告	本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 9）腎不全：腎不全（1.0%）等の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、尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 10）静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.5%）等の静脈血栓塞栓症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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 11） 低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失：低血圧（6.3%）、起立性低血圧（4.7%）、失神（2.1%）、意識消失（0.8%）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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意	可逆性後白質脳症症候群、脳症（いずれも頻度不明※）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、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) 高血圧、高血圧クリーゼ 高血圧（6.6%）、高血圧クリーゼ（頻度不明※）があらわれることがあるので、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。 12) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（5.6%）、肺塞栓症（2.8%）等の静脈血栓塞栓症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 13) 出血 頭蓋内出血（0.3%）、胃腸出血（0.3%）等の出血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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 14) 感染症 肺炎（8.9%）、敗血症（2.0%）等の重篤な感染症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 15) 消化管穿孔 消化管穿孔（0.3%）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、適切な処置を行うこと。		
	－	2）重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと.	－
	(2) **その他の副作用** 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。	3）その他の副作用 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(2) その他の副作用 頻度不明：感染症（ウイルス感染、アスペルギ） 5 %以上：－ 1% ～ 5% 未満：上気道感染、下気道感染、 1%未満：B 型肝炎、敗血症性

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意			

	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、溶血	
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		
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	アミラーゼ増加
眼障害		霧視、白内障、眼乾燥、視力障害	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	
胃腸障害	悪心、腹痛、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、消化不良、口内炎、口内乾燥	歯痛、便習慣変化、変色便、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、胃排出不全、心窩部不快感、急性膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口腔内不快感、歯肉腫脹	
全身障害	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	倦怠感、悪寒、疼痛、粘膜の炎症、浮腫、顔面浮腫、末梢腫脹、注射	注射部位反応、注入部位血管外漏出、注入部位硬結、注入部位腫脹、注入部位炎症、注入部位小水疱、胸部不快感、異常感、	多臓器不全

	10%以上	5～10%未満	5%未満
消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血
循環器			低血圧
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛
泌尿器			尿閉
筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、四肢痛
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症[注3)]
精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛[注3)]、骨痛[注3)]

注3）外国での報告（頻度不明）

	ルス症、カンジダ症		尿路感染、胃腸炎	ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎
血液及びリンパ系障害	－	白血球減少症、リンパ球減少症	－	－
内分泌障害	－	－	甲状腺機能低下症	－
代謝及び栄養障害	－	食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症	高尿酸血症、体液貯留
精神障害	－	－	不眠症	－
神経系障害	－	浮動性めまい、味覚異常	頭痛、振戦	頭蓋内出血
眼障害	－	－	－	結膜出血
心臓障害	徐脈	－	動悸	－
血管障害	－	－	高血圧、血腫	出血性ショック
呼吸器系障害	ラ音、喘鳴	－	呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸不全、喀血
胃腸障害	血便排便	悪心（23.4%）、嘔吐（16.3%）、腹痛、消化不良	腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸	口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血
皮膚及び皮下組織障害	皮膚病変	－	発疹、紅斑	点状出血
筋骨格系	－	－	－	関節腫脹

一般的名称	カルフィルゾミブ					ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩				
使用上の注意			部位疼痛、胸痛	びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛			障害				
	肝胆道系障害			急性胆嚢炎	胆汁うっ滞		腎及び尿路障害	－	－	－	血尿、尿失禁
	免疫系障害			薬物過敏症、低ｯグロブリン血症、サイトカイン放出症候群			全身障害	－	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	けん怠感	悪寒
	代謝及び栄養障害	食欲減退、高血糖低カリウム血症、低リン酸血症	糖尿病、低マグネシウム血症、脱水、低カルシウム血症、体液貯留	高リン酸塩血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高尿酸血症、アシドーシス、電解質失調、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン減少、血中クロール増加	血中コレステロール増加、高カリウム血症、高カルシウム血症		臨床検査	糸球体濾過率減少	体重減少	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP増加	－
	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							
	筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮、筋力低下	四肢痛、関節痛、筋肉痛、骨痛、ミオパチー	背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、関節炎、尺径部痛、関節滲出液、関節腫脹、頚部痛、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	末梢性ニューロパチー、不眠症、浮動性めまい、振戦	頭痛、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、多発ニューロパチー、	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、							

一般的名称	カルフィルゾミブ					ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意			激越、錯乱状態、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、睡眠障害、異常行動、精神病性障害、精神的機能代償不全			
	腎及び尿路障害		腎機能障害	頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、BUN減少			
	呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、しゃっくり	胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感	喘鳴、上気道の炎症		
	皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、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、寝汗、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、顔面腫脹、蕁麻疹、血管性紫斑病、爪破損、爪床障害、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			
	その他		挫傷、体	大腿骨骨折、			

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意	<table><tr><td></td><td></td><td>重減少</td><td>皮下血腫、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、膵新生物、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加、LDH 増加</td><td></td></tr></table>		
	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ので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［「慎重投与」の項参照］	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ので、患者の状態を観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) 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に対しては、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。〔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/m^2）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。〕（「その他の注意」の項参照） (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にポマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた。ポマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。］ 2）授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ラットで乳汁中に移行することが報告されている。］	６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕 （2）本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕
	６．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。	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）。
	７．適用上の注意 (1) 調製時 1) 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。 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。	8. 適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。 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	８．過量投与 徴候、症状：血小板減少症、汎血球減少症、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振等の発現が増加するおそれがある。 処置：心機能、電解質及び血小板数のモニタリングを行い、症状に応じた適切な処置を行うこと。 ９．適用上の注意

一般的名称	カルフィルゾミブ	ポマリドミド	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意	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。 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。 5) 他剤との混注はしないこと。 6) バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 (2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3) 投与時 本剤は 10 分かけて点滴静注し、急速静脈内投与は行わないこと。	炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 服用時 カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。	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。〕
	８．その他の注意 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. その他の注意 外国臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現した。	10. その他の注意 （1）イヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められたとの報告がある。 （2）細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性の結果が示された。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、核内倍加の出現頻度の増加が認められたとの報告がある。 （3）イヌを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量の約 5 倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたとの報告がある。
添付文書作成日	－	2015 年 8 月改訂（第 3 版）	2015 年 7 月作成（新様式第 1 版）
備考	申請薬剤	－	－

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(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。

(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、「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。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果（案）は，海外第Ⅲ相試験（PX-171-009，以下，PX-171-009 試験）及び日本第 I 相試験（ONO-7057-05，以下，ONO-7057-05 試験）の成績に基づき設定した．

PX-171-009 試験では，1～3 回の前治療歴を有する再発の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ（20/27 mg/m^2），レナリドミド（25 mg）及びデキサメタゾン（40 mg）併用（CRd）療法と，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）療法の有効性及び安全性を比較した．PX-171-009 試験では 792 名（各群 396 名）の被験者が登録された．CRd 群 396 名には，ボルテゾミブ及び免疫調節薬に対して治療抵抗性を示す被験者がそれぞれ 60 名（15.2%）及び 85 名（21.5%）含まれていた．主要評価項目である無増悪生存期間（以下，PFS）は，Rd 群に対して CRd 群で有意に延長した（HR＝0.69（95%CI［0.57，0.83］），$p < 0.0001$（層別 log-rank 検定））．また，全奏効率（以下，ORR）は，Rd 群に対して CRd 群で有意に高かった（それぞれ 87.1%及び 66.7%，$p < 0.0001$（Cochran-Mantel Haenszel 検定））．PX-171-009 試験の結果から，既存治療である Rd 療法に対する CRd 療法の優越性が検証され，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 を Rd 療法に上乗せしたときの有効性が確認された．

ONO-7057-05 試験では，1 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法の安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を検討した．ONO-7057-05 試験では 26 名の被験者が登録された．ORR は 88.5%（90%CI［72.8，96.8］）であり，90%CI の下限が閾値奏効率として設定した 66.7%を上回ったことから，PX-171-009 試験において検証されたカルフィルゾミブの有効性が，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者においても同様に確認された．

以上の国内外の臨床試験成績から，本剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫における有効性が確認されたと判断し，本剤の効能・効果（案）を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した.

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の対象患者として，「再発又は難治性の」の定義をより明確にするために，関連する使用上の注意に具体的な記載を追記するとともに，本剤の使用に際しては他の抗多発性骨髄腫薬での治療の可能性を考慮し，患者にとって長期的かつ有効な治療が継続できるよう十分に検討の上で使用されるように設定した.

1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(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。
(2) レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
(3) レナ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おける有効性及び安全性は確立していない。
(4) 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。
(5) 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。
(6) 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/m^2 を超えないこととし、また透析後に投与すること。
(7) 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*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade3* 以上の好中球減少）又は Grade3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）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。

＊：NCI-CTCAE v4.0

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

(8) 注射剤の調製方法

本剤は、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、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。（「適用上の注意」の項参照）

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠の概要

本剤の用法・用量（案）は，海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006，以下，PX-171-006 試験），PX-171-009 試験及び ONO-7057-05 試験の成績に基づき設定した．

1.8.2.2.2 海外臨床試験での用法・用量の検討

海外第Ⅰb 相試験である PX-171-006 試験では，再発の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（CRd）をそれぞれ 15～20/27 mg/m^2，10～25 mg，40 mg の用量で投与したときの安全性及び忍容性を評価した．20/27 mg/m^2 投与例でのカルフィルゾミブは，28 日間を 1 サイクルとし，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目に 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^2 の用量で投与するスケジュールとした．DLT として，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2，レナリドミド 25 mg 及びデキサメタゾン 40 mg の用量で 8 名中 1 名に Grade 4 の好中球減少症が認められたが，MTD には達しなかった．

PX-171-006 試験の結果をふまえ，第Ⅲ相試験である PX-171-009 試験が実施された．PX-171-009 試験では，再発の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法と Rd 療法の有効性及び安全性を比較した．カルフィルゾミブの投与は，PX-171-006 試験と同様に 28 日間を 1 サイクルとし，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目に 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^2 の用量で投与するスケジュールとした．PX-171-009 試験の結果，主要評価項目である PFS は，Rd 群に対して CRd 群で有意に延長し（HR＝0.69［95%CI：0.57，0.83］，$p < 0.0001$（層別 log-rank 検定）），既存治療である Rd 療法に対する CRd 療法の優越性が検証され，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 を Rd 療法に上乗せしたときの有効性が確認された．また，安全性も忍容可能な範囲と考えられた．

1.8.2.2.3 国内臨床試験での用法・用量の検討

日本第Ⅰ相試験である ONO-7057-05 試験では，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（CRd）をそれぞれ 20/27 mg/m^2，25 mg，40 mg の用量で投与したときの安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を評価した．カルフィルゾミブは，28 日間を 1 サイクルとし，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目に 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^2 の用量で投与するスケジュールとした．忍容性評価の結果，忍容性評価基準に該当した有害事象として，6 名中 1 名に Grade 3 の上気道感染が認められたが，他の 5 名では忍容性評価基準に該当する有害事象は認められず，日本人における CRd 併用の忍容性が確認された．ORR は 88.5%（90%CI［72.8，96.8］）であり，90%CI の下限が閾値奏効率として設定した 66.7%を上回ったことから，PX-171-009 試験において検証されたカルフィルゾミブの有効性が，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において確認された．安全性では，日本人特有の有害事象は認められず，国内外で大きな差異はないと考えられた．

ONO-7057-05 試験において得られた薬物動態の結果から，日本人と非日本人に大きな差異は認められなかった．

1.8.2.2.4 まとめ

国内外の用法・用量についての検討結果から，本剤の用法・用量（案）は「レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m^2（体表面積）、それ以降は 27mg/m^2（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした．

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

（1） 本剤の単剤投与を検討した第Ⅲ相試験において，主要評価項目である全生存期間（OS）の延長が認められなかったことから設定した．

（2） レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合，他の抗悪性腫瘍剤による副作用情報に注意する必要があることから，注意喚起のため設定した．

（3） レナ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おける有効性及び安全性は確立されていないことから設定した．

（4） 体表面積が大きい患者では，体表面積と薬物クリアランスが非線形であることから，過量投与を防ぐために安全性が確認されている範囲として設定した.

（5） 第Ⅲ相試験である PX-171-009 試験において，本剤を 18 サイクルを超えて投与した経験がないことから設定した.

（6） 臨床試験における減量基準に基づき，クレアチニンクリアランスの低下が認められた際の減量等，具体的な処置の目安を設定した.

（7） 臨床試験における減量基準に基づき，血液毒性（Grade 4 の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade 3 以上の好中球減少）又は Grade 3 以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade 3 の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）が発現した際の減量等，具体的な処置の目安を設定した.

（8） 臨床試験における本剤の希釈方法及び調製方法を参考に設定した.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，および平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国際標準添付文書を参考に，非臨床試験ならびに臨床試験成績に基づき設定した.

使用上の注意（案）	設定根拠
〔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。	本剤の使用に際しては，治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから，本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきと考え設定した. なお，治療開始に先立ち，患者又はその家族に対しては，副作用発現の可能性も含め，本剤の治療による有効性と危険性について十分に説明し，理解を得た上で同意を得る必要があるために設定した.
〔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)	(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では，重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから，薬剤の一般的な注意事項として記載した. (2) 動物実験において，臨床用量を下回る用量で胚・

	胎児毒性が認められたため設定した.
１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。（「重大な副作用」の項参照）〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕	(1) 本剤投与後に心障害の増悪報告があることから，注意喚起のため設定した. (2) 重度の肝機能障害のある患者での使用経験が少ないため設定した.
２．重要な基本的注意 (1) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、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） (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。（「重大な副作用」の項参照） (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、適切な処置を行うこと。	(1) 本剤投与後に肝機能障害が発現することがあり，注意喚起のため設定した. (2) 本剤投与後に骨髄抑制が発現することがあり，注意喚起のため設定した. (3) 本剤投与後に QT 期間が延長することがあることから，注意喚起のため設定した.
３．副作用 ・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）において、本剤が投与された 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。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（GPT）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（GOT）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。（承認時） ・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において、本剤が投与された 392 例中 332 例（84.7%）に副作用（臨床検査値の異常を含	本剤の国内外の臨床試験（ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験）で発現した主な副作用を記載した.

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。（承認時） 副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）の成績に基づき記載した。 ※：PX-171-009 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。	
(1) 重大な副作用 1） 心障害 うっ血性心不全（0.8%）、QT 間隔延長（0.3%）、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎（いずれも頻度不明※）等の心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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 2） 間質性肺疾患 間質性肺疾患（1.0%）（間質性肺炎（0.3%）、肺臓炎（0.5%）、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全（いずれも頻度不明※）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 3） 肺高血圧症 肺高血圧症（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、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。 4） 肝不全、肝機能障害 肝不全（頻度不明※）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（5.6%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 5） 急性腎不全 急性腎不全（1.0%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 6） 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（0.8%）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。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	(1) 国内外の臨床試験成績（ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験）に基づき，特に注意を要する副作用について注意喚起のため設定した.

こと。 7） 骨髄抑制 好中球減少（36.2%）、貧血（26.5%）、血小板減少（25.3%）、白血球減少（5.6%）、リンパ球減少（2.8%）、発熱性好中球減少（2.8%）等の骨髄抑制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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、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。 9） 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群（いずれも頻度不明※）等の血栓性微小血管症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、破砕赤血球を伴う貧血、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。 10） 可逆性後白質脳症症候群、脳症 可逆性後白質脳症症候群、脳症（いずれも頻度不明※）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、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） 高血圧、高血圧クリーゼ 高血圧（6.6%）、高血圧クリーゼ（頻度不明※）があらわれることがあるので、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。 12） 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（5.6%）、肺塞栓症（2.8%）等の静脈血栓塞栓症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 13） 出血 頭蓋内出血（0.3%）、胃腸出血（0.3%）等の出血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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 14） 感染症	

肺炎（8.9%）、敗血症（2.0%）等の重篤な感染症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

15）消化管穿孔

消化管穿孔（0.3%）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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、溶血	
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		
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	アミラーゼ増加
眼障害		霧視、白内障、眼乾燥、視力障害	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	
胃腸障害	悪心、腹痛、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、消化不良、口内炎、口内乾燥	歯痛、便習慣変化、変色便、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、胃排出不全、心窩部不快感、急性膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口腔内不快感、歯肉腫脹	
全身障害	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	倦怠感、悪寒、疼痛、粘膜の炎症、浮腫、顔面浮腫、末梢腫脹、注射部位疼痛、胸痛	注射部位反応、注入部位血管外漏出、注入部位硬結、注入部位腫脹、注入部位炎症、注入部位小水疱、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛	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	
代謝及び栄養障害	食欲減退、高血糖、低カリウム血症、低リン酸血症	糖尿病、低マグネシウム血症、脱水、低カルシウム血症、体液貯留	高リン酸塩血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高尿酸血症、アシドーシス、電解質失調、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン減少、血中クロール増加	血中コレステロール増加、高カリウム血症、高カルシウム血症
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	

(2) 国内外の臨床試験成績（ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験）に基づき設定した.

	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	筋痙縮、筋力低下	四肢痛、関節痛、筋肉痛、骨痛、ミオパチー	背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、関節炎、肢径部痛、関節滲出液、関節腫脹、頚部痛、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	末梢性ニューロパチー、不眠症、浮動性めまい、振戦	頭痛、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、多発ニューロパチー、激越、錯乱状態、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、睡眠障害、異常行動、精神病性障害、精神的機能代償不全	
腎及び尿路障害		腎機能障害	頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、BUN減少	
呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、しゃっくり	胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感	喘鳴、上気道の炎症
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、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、寝汗、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、顔面腫脹、蕁麻疹、血管性紫斑病、爪破損、爪床障害、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	
その他		挫傷、体重減少	大腿骨骨折、皮下血腫、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、膵新生物、CRP増加、体重増加、血中CK（CPK）増加、LDH増加	

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ので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く，医薬品による副作用が発現しやすいことから，注意喚起のため設定した.
５．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	(1) 本剤の妊婦，産婦，授乳婦，胎児及び出生児に対

する可能性のある男性に対しては、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。〔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/m^2）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。〕（「その他の注意」の項参照） (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕	する安全性が確立されていないことから，注意喚起のため設定した. (2) 本剤の乳汁中への移行は検討されていないことから，注意喚起のため設定した.
６．小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児等に対する本剤の使用経験がなく，安全性が確立されていないことから，注意喚起のため設定した.
７．適用上の注意 (1) 調製時 1） 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。 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、10 mg 製剤の場合は 5 mL、40 mg 製剤の場合は 20 mL の注射用水で 2 mg/mL の濃度にて溶解すること。 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。 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。 5） 他剤との混注はしないこと。 6） バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 (2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (3) 投与時 本剤は 10 分かけて点滴静注し、急速静脈内投与は行わないこと。	(1) 1) 室温における長時間の安定性は確保できていないことから設定した. 2)及び 3) 臨床試験における本剤の希釈方法及び調製方法を参考に設定した. 4)及び 5) 5%ブドウ糖液以外で希釈した場合の安定性は確保できていないことから設定した. 6) 希釈後溶液の長期間の安定性は確保できていないことから設定した．また，安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残存液は廃棄し，再使用や保存を避けるために設定した. (2) 本剤は静脈内以外の投与経路での有効性及び安全性は確認されていないことから設定した. (3) 急速静脈内投与での有効性及び安全性は確認されていないことから設定した.
8. その他の注意 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。	非臨床試験において，染色体異常誘発性を示したことから，注意喚起のため設定した.

1.8.4 添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した．

20〇年〇月初版作成

－抗悪性腫瘍剤－
プロテアソーム阻害剤

日本標準商品分類番号87〇〇〇

処方箋医薬品[注)]

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®》

カルフィルゾミブ製剤

	カイプロリス点滴静注用10mg	カイプロリス点滴静注用40mg
承認番号	〇〇〇〇〇〇〇	〇〇〇〇〇〇〇
薬価収載	20〇年〇月	
販売開始	**20〇年〇月**	
国際誕生	2012 年 7 月	

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示（2年）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

〔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。

〔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〕

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
成分・含量[注1)]（1バイアル中）	カルフィルゾミブ　10mg	カルフィルゾミブ　40mg
添加物[注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
剤　　形	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～灰白色の塊又は粉末、凍結乾燥品	

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。

〔効能・効果〕

再発又は難治性の多発性骨髄腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(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。
(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、「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。

〔用法・用量〕

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(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。
(2) レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
(3) レナ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おける有効性及び安全性は確立していない。
(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。
(5) 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。
(6) 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) 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*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade3*以上の好中球減少）又は Grade3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）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。
＊：NCI-CTCAE v4.0

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
27mg/m²	20mg/m²
20mg/m²	15mg/m²
15mg/m²	投与中止

(8) 注射剤の調製方法
本剤は、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、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。（「適用上の注意」の項参照）

〔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) 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。（「重大な副作用」の項参照）〕

(2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕

2．重要な基本的注意

(1) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、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）

(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。（「重大な副作用」の項参照）

(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、適切な処置を行うこと。

3．副作用

・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）において、本剤が投与された 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。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（GPT）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（GOT）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。（承認時）

・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において、本剤が投与された 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。（承認時）

副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）の成績に基づき記載した。

※：PX-171-009 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。

(1) **重大な副作用**

1) **心障害**

うっ血性心不全（0.8%）、QT間隔延長（0.3%）、心筋梗塞、心嚢液貯留、心膜炎（いずれも頻度不明※）等の心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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) **間質性肺疾患**

間質性肺疾患（1.0%）（間質性肺炎（0.3%）、肺臓炎（0.5%）、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全（いずれも頻度不明※）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

3) **肺高血圧症**

肺高血圧症（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、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。

4) **肝不全、肝機能障害**

肝不全（頻度不明※）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（5.6%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

5) **急性腎不全**

急性腎不全（1.0%）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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

6) **腫瘍崩壊症候群**

腫瘍崩壊症候群（0.8%）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。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。

7) **骨髄抑制**

好中球減少（36.2%）、貧血（26.5%）、血小板減少（25.3%）、白血球減少（5.6%）、リンパ球減少（2.8%）、発熱性好中球減少（2.8%）等の骨髄抑制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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、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。

9) **血栓性微小血管症**

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群（いずれも頻度不明※）等の血栓性微小血管症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、破砕赤血球を伴う貧血、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。

10) **可逆性後白質脳症症候群、脳症**

可逆性後白質脳症症候群、脳症（いずれも頻度不明※）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、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) **高血圧、高血圧クリーゼ**

高血圧（6.6%）、高血圧クリーゼ（頻度不明※）があらわれることがあるので、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。

12) **静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症（5.6%）、肺塞栓症（2.8%）等の静脈血栓塞栓症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

13) **出血**

頭蓋内出血（0.3%）、胃腸出血（0.3%）等の出血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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

14) **感染症**

肺炎（8.9%）、敗血症（2.0%）等の重篤な感染症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、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

15) **消化管穿孔**

消化管穿孔（0.3%）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、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、溶血	
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		
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	アミラーゼ増加
眼障害		霧視、白内障、眼乾燥、視力障害	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	
胃腸障害	悪心、腹痛、下痢、便秘	嘔吐、腹部膨満、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、消化不良、口内炎、口内乾燥	歯痛、便習慣変化、変色便、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、胃排出不全、心窩部不快感、急性膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口腔内不快感、歯肉腫脹	
全身障害	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	倦怠感、悪寒、疼痛、粘膜の炎症、浮腫、顔面浮腫、末梢腫脹、注射部位疼痛、胸痛	注射部位反応、注入部位血管外漏出、注入部位硬結、注入部位腫脹、注入部位炎症、注入部位小水疱、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛	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	
代謝及び栄養障害	食欲減退、高血糖、低カリウム血症、低リン酸血症	糖尿病、低マグネシウム血症、脱水、低カルシウム血症、体液貯留	高リン酸塩血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高尿酸血症、アシドーシス、電解質失調、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン減少、血中クロール増加	血中コレステロール増加、高カリウム血症、高カルシウム血症
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	
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮、筋力低下	四肢痛、関節痛、筋肉痛、骨痛、ミオパチー	背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、関節炎、単径部痛、関節滲出液、関節腫脹、頚部痛、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	末梢性ニューロパチー、不眠症、浮動性めまい、振戦	頭痛、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、多発ニューロパチー、激越、錯乱状態、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、睡眠障害、異常行動、精神病性障害、精神的機能代償不全	
腎及び尿路障害		腎機能障害	頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、BUN 減少	
呼吸器障害	呼吸困難	咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、しゃっくり	胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感	喘鳴、上気道の炎症
皮膚及び皮下組織障害	発疹	紅斑、そう痒症、皮膚乾燥、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、寝汗、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、顔面腫脹、蕁麻疹、血管性紫斑病、爪破損、爪床障害、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	
その他		挫傷、体重減少	大腿骨骨折、皮下血腫、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、膵新生物、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加、LDH 増加	

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ので、患者の状態を十分に観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) 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に対しては、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。〔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。〕（「その他の注意」の項参照）

(2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕

6．小児等への投与

小児等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) 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。
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。
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。
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。
5) 他剤との混注はしないこと。
6) バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

本剤は 10 分かけて点滴静注し、急速静脈内投与は行わないこと。

8．その他の注意

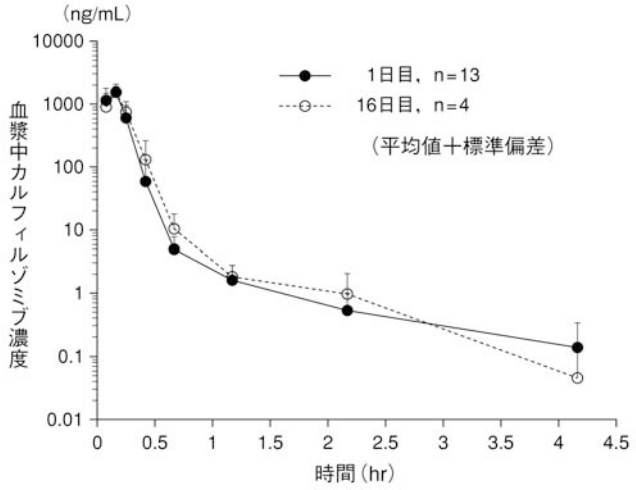
ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、40ng/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。

〔薬物動態〕

1．血漿中濃度

(1) 単独投与

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 15mg/m²、20mg/m² 又は 20/27mg/m² を 10 分かけて点滴静注した*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 Cmax 及び AUClast は用量に比例して増加した。[1)]



試験日（日）	投与量	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	Vss (L)
1	15mg/m²（n=4）	1010 ±99.0	212 ±40.4	0.571 ±0.139	119 ±33.4	13.3 ±4.64
	20mg/m²（n=13）	1530 ±407	306 ±69.9	0.706 ±0.248	110 ±24.4	11.9 ±4.56
16	15mg/m²（n=4）	1030 ±453	211 ±81.8	0.484 ±0.0794	132 ±59.2	15.2 ±7.55
	20mg/m²（n=4）	1570 ±125	330 ±64.7	0.424 ±0.169	107 ±28.2	15.1 ±9.65
	27mg/m²（n=6）	2300 ±974	436 ±133	0.659 ±0.172	105 ±26.7	8.50 ±2.95

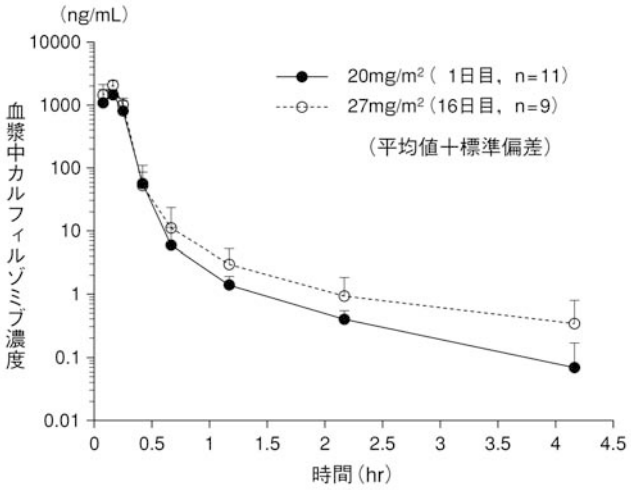
平均値±標準偏差

＊：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)本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

(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。[2)]



試験日（日）	投与量	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	Vss (L)
1	20mg/m²（n=11）	1540 ±391	326 ±73.5	0.580 ±0.260	102 ±27.3	10.9 ±4.39
16	27mg/m²（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

2．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*）。

3．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。

4．排泄（参考：外国人でのデータ）

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。

(注)本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

5．腎機能障害患者（参考：外国人でのデータ）

正常腎機能（Ccr：＞80mL/分、8 例）、軽度腎機能障害（Ccr：50～80mL/分、9 例）、中等度腎機能障害（Ccr：30～＜50mL/分、5 例）、重度腎機能障害（Ccr：＜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 を点滴静注したとき、カルフィルゾミブの Cmax 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。

(注)本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

6．肝機能障害患者（参考：外国人でのデータ）

正常肝機能、軽度、中等度、重度肝機能障害*を有する進行性悪性腫瘍患者に28日間を1サイクルとし、1サイクル目の1、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AUClast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AUClast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AUClastの上昇は認められなかった。なお、重度肝機能障害を有する患者は4名組入れられたが、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、及び急性腎不全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。

＊：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	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng･hr/mL)
（第1サイクル）16	27mg/m²	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/m²	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

（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

7．薬物相互作用

(1) カルフィルゾミブはCYP3Aを阻害し、Ki値は1.7μmol/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*）。

(2) 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。（参考：外国人でのデータ）

（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

〔臨床成績〕

1．国内臨床試験

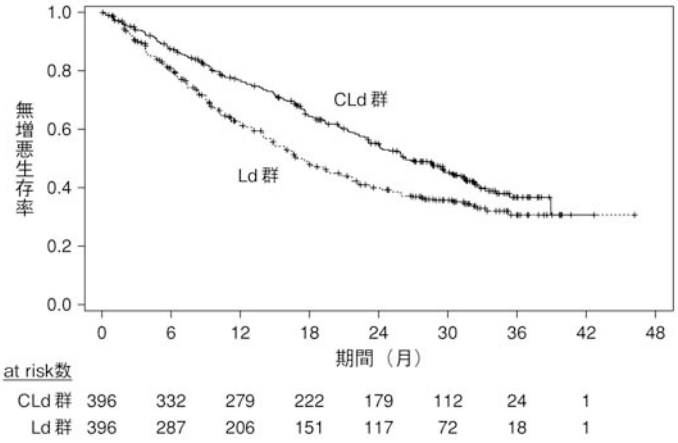
国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05試験）[2)]

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。

2．海外臨床試験

海外第Ⅲ相試験（PX-171-009試験）[3)]

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[注4)]792例（各群396例）に対して、レナリドミド[注2)]及びデキサメタゾン[注3)]の併用療法（Ldレジメン）とLdレジメンに本剤[注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）。



at risk数								
CLd群	396	332	279	222	179	112	24	1
Ld群	396	287	206	151	117	72	18	1

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）。

注1）本剤の用法・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・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・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ヵ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。

〔薬効薬理〕

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。[4～6)]

2．抗腫瘍効果

(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。[4～6)]

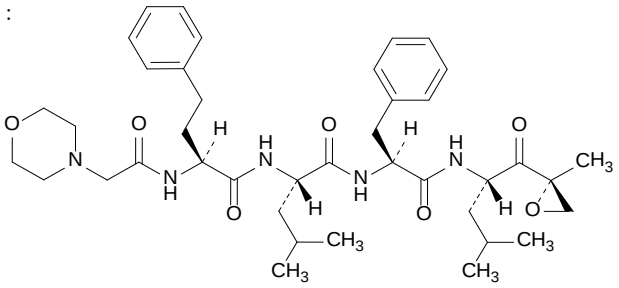
(2) カルフィルゾミブは、MM.1S細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。[7)]

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

構 造 式：



分 子 式：$C_{40}H_{57}N_5O_7$

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。

〔包　　装〕

カイプロリス点滴静注用 10mg：1 バイアル

カイプロリス点滴静注用 40mg：1 バイアル

〔主要文献〕

1）小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相（ONO-7057-01）試験成績（社内資料）

2）小野薬品工業：国内第Ⅰ相（ONO-7057-05）試験成績（社内資料）

3）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）

4）Demo S.D. et al.：Cancer Res.，**67**：6383，2007

5）Kuhn D.J. et al.：Blood.，**110**：3281，2007

6）Parlati F. et al.：Blood.，**114**：3439，2009

7）小野薬品工業：カルフィルゾミブの抗腫瘍効果（社内資料）

〔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下さい。

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

®：登録商標

〔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

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の JAN は，平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により，以下のように通知された.

（1） 医薬品一般的名称

日本名：カルフィルゾミブ

英　名：Carfilzomib

（2） 化学名

日本名：*N*-{(2*S*)-2-[(モルホリン-4-イルアセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル}-L-ロイシル-L-フェニルアラニン-*N*-{(2*S*)-4-メチル-1-[(2*R*)-2-メチルオキシラン-2-イル]-1-オキソペンタン-2-イル}アミド

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

1.9.2 INN

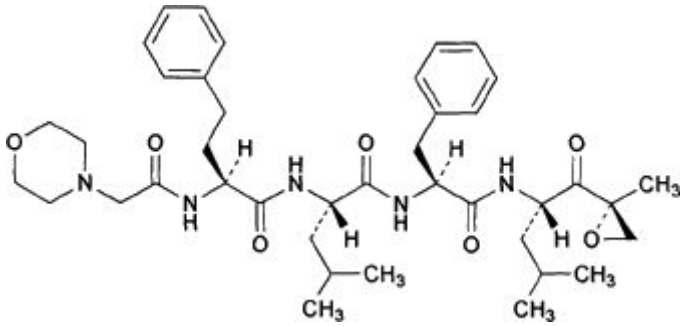
本薬の INN は，WHO Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている.

r-INN：carfilzomib

（r-INN: List 59, WHO Drug Information, Vol.22, No.1, 2008）

1.9.3 構造式等

（1） 化学構造式



（2） 分子式

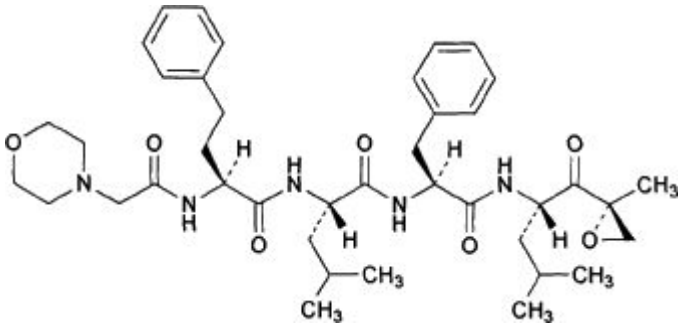
$C_{40}H_{57}N_5O_7$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">*N*-{(2*S*)-2-[(モルホリン-4-イルアセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル}-L-ロイシル-L-フェニルアラニン-*N*-{(2*S*)-4-メチル-1-[(2*R*)-2-メチルオキシラン-2-イル]-1-オキソペンタン-2-イル}アミド</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">再発又は難治性の多発性骨髄腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において，通常，成人には 1 日 1 回，本剤を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に点滴静注し，12 日間休薬する．この 28 日間を 1 サイクルとし，12 サイクルまで投与を繰り返す．13 サイクル以降は，1 日 1 回，1，2，15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し，12 日間休薬する．本剤の投与量はカルフィルゾミブとして，1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m^2（体表面積），それ以降は 27mg/m^2（体表面積）とし，10 分かけて点滴静注する．なお，患者の状態により適宜減量する．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="5">原体：カルフィルゾミブ
製剤：カイプロリス点滴静注用 10mg（1 バイアル中にカルフィルゾミブを 10 mg 含有）
カイプロリス点滴静注用 40mg（1 バイアル中にカルフィルゾミブを 40 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">毒性</td><td colspan="5">単回</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td colspan="2">概略の致死量
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内急速</td><td>♂</td><td colspan="2">8</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内急速</td><td>♂</td><td colspan="2">4</td></tr>
<tr><td colspan="5">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間，
投与経路</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>最大耐量，
主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 カ月間
（5 日間連日投与し，9 日間休薬するサイクルを 2 回繰り返し）

静脈内急速</td><td>♂，♀</td><td>0.5，1，2，4，6</td><td>最大耐量：0.5mg/kg
1mg/kg 以上で死亡，肺の間質性炎症.
2mg/kg 以上で血小板減少，脾臓の辺縁帯減少.
4mg/kg 以上で赤血球減少，フィブリノーゲン及び BUN 増加，心筋症，肝細胞肥大，胸腺のリンパ球枯渇，胃腸管の上皮過</td></tr>
</table>

毒性（続き）					形成. 6mg/kg で単球増加，アルブミン減少，心筋肥大，肝細胞アポトーシス.
		6 カ月間（1，2，8，9，15，16 日目に投与し，12 日間休薬するサイクルを 6 回繰り返し） 静脈内急速	♂，♀	1，2，4	最大耐量：1mg/kg 1mg/kg 以上で体重減少，血小板減少，好中球，単球，フィブリノーゲン及び無機リン増加，慢性進行性腎症の頻度増加，脾臓の辺縁帯減少，リンパ節の肥満細胞増加. 2mg/kg 以上で死亡，赤血球及びアルブミン減少，心筋変性，糸球体腎症，肝細胞肥大. 4mg/kg でカリウム減少，BUN，クレアチニン及びビリルビン増加，タンパク尿，心筋肥大，副腎の皮質空胞化，肝細胞空胞化.
	サル	1 カ月間（5 日間連日投与し，9 日間休薬するサイクルを 2 回繰り返し） 静脈内急速	♂，♀	0.5，1，2	最大耐量：1mg/kg 1mg/kg 以上で網赤血球及び血小板減少，BUN 及びビリルビン増加，心筋肥大，肺の出血，フィブリン析出及び水腫，投与部位の炎症性変化. 2mg/kg で死亡，赤血球及びリンパ球減少，単球増加，心筋線維化.
		9 カ月間（1，2，8，9，15，16 日目に投与し，12 日間休薬するサイクルを 9 回繰り返し） 静脈内急速	♂，♀	0.5，1，2	最大耐量：1mg/kg 0.5mg/kg 以上で赤血球減少，好中球，単球及びフィブリノーゲン増加，心筋変性，腎臓の間質性炎症，糸球体腎症，尿細管サイズの変化. 1mg/kg 以上で嘔吐，自発運動減少，血小板及びアルブミン減少，BUN 及びカリウム増加，タンパク尿，血尿，肺の間質性炎症，投与部位の炎症性変化. 2mg/kg で死亡，クレアチニン増加，無機リン減少，心筋肥大.

副作用	・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7057-05 試験）において，本剤が投与された 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．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（GPT）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（GOT）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． ・再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）において，本剤が投与された 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．	
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12　添付資料一覧

1.12.1　　添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

3.2.S.1.1

Nomenclature

3.2.S.1.2

Structure

3.2.S.1.3

General Properties

3.2.S.2　製造

3.2.S.2.1

Manufacturer

3.2.S.2.2

Description of Manufacturing Process and Process Controls

3.2.S.2.3

Control of Materials

3.2.S.2.4

Control of Critical Steps and Intermediates

3.2.S.2.5-1

Process Validation and-or Evaluation_[redacted]

3.2.S.2.5-2

1.12 添付資料一覧
カルフィルゾミブ

Process Validation and-or Evaluation_[redacted]

3.2.S.2.6

Manufacturing Process Development

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1

Elucidation of Structure and Other Characteristics

3.2.S.3.2

Impurities

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1

Specification

3.2.S.4.2-1

Analytical Procedures Overview

3.2.S.4.2-2

Appearance

3.2.S.4.2-3

Solubility

3.2.S.4.2-4

Identification Retention Time Assay Impurities

3.2.S.4.2-5

Residual Solvents_[redacted]

3.2.S.4.2-6

Residual Solvents_[redacted]

3.2.S.4.2-7

[redacted]

3.2.S.4.2-8

[redacted]

3.2.S.4.2-9

[redacted]

3.2.S.4.2-10

[redacted]

3.2.S.4.3-1

Validation of Analytical Procedures Overview

3.2.S.4.3-2

Identification Assay and Impurities by HPLC

3.2.S.4.3-3

Residual Solvents

3.2.S.4.3-4

[redacted]

3.2.S.4.3-5

[redacted]

3.2.S.4.3-6

[redacted]

3.2.S.4.3-7

[redacted]

3.2.S.4.3-8

Microbial Limit Test_[redacted]

3.2.S.4.3-9

Microbial Limit Test_[redacted]

3.2.S.4.3-10

Bacterial Endotoxins_[redacted]

3.2.S.4.3-11

Bacterial Endotoxins_[redacted]

3.2.S.4.4

Batch Analysis

3.2.S.4.5

Justification of Specification

3.2.S.5　標準品又は標準物質

3.2.S.5

Reference Standards or Materials

3.2.S.6　容器及び施栓系

3.2.S.6

Container Closure System

3.2.S.7　安定性

3.2.S.7.1

Stability Summary and Conclusions

3.2.S.7.2

Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.S.7.3

Stability Data

3.2.P　製剤

3.2.P.1　製剤及び処方

3.2.P.1

製剤及び処方

3.2.P.2　製剤開発の経緯

3.2.P.2

製剤開発の経緯

3.2.P.3　製造

3.2.P.3.1

製造者

3.2.P.3.2

製造処方

3.2.P.3.3

製造工程及びプロセス・コントロール

3.2.P.3.4

重要工程及び重要中間体の管理

3.2.P.3.5

プロセス・バリデーション／プロセス評価

3.2.P.4　添加剤の管理

3.2.P.4.1

規格及び試験方法

1.12 添付資料一覧
カルフィルゾミブ

3.2.P.4.2

試験方法（分析方法）

3.2.P.4.3

試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.P.4.4

規格及び試験方法の妥当性

3.2.P.4.5

ヒト又は動物起源の添加剤

3.2.P.4.6

新規添加剤

3.2.P.5　製剤の管理

3.2.P.5.1

規格及び試験方法

3.2.P.5.2

試験方法（分析方法）

3.2.P.5.3

試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.P.5.4

ロット分析

3.2.P.5.5

不純物の特性

3.2.P.5.6

規格及び試験方法の妥当性

3.2.P.6　標準品又は標準物質

3.2.P.6

標準品又は標準物質

3.2.P.7　容器及び施栓系

3.2.P.7

容器及び施栓系

3.2.P.8　安定性

3.2.P.8.1

安定性のまとめ及び結論

3.2.P.8.2

承認後の安定性試験計画の作成及び実施

3.2.P.8.3

安定性データ

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

該当資料なし

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

該当資料なし

3.2.A.3　添加剤

3.2.A.3

添加剤

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
カルフィルゾミブ

3.3 参考文献

該当資料なし

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1-1

Effects of ONO-7057 on chymotrypsin-like activities of human 20S constitutive proteasome and immunoproteasome

4.2.1.1-2

Selectivity of PR-171: Testing Against Proteasome Active Sites

4.2.1.1-3

Antitumor Activity of PR-171, a Novel Irreversible Inhibitor of the Proteasome

4.2.1.1-4

Potent Activity of Carfilzomib, a Novel, Irreversible Inhibitor of the Ubiquitin-proteasome Pathway, against Preclinical Models of Multiple Myeloma

4.2.1.1-5

Biochemical Evaluation of Carfilzomib (PR-171): PR-171 Effects on Mammalian Cells *in vitro*

4.2.1.1-6

ONO-7057 の *in vitro* 細胞障害性作用

4.2.1.1-7

Generation of Cells Resistant to Bortezomib: Effects on PR-171 Sensitivity

4.2.1.1-8

ヒト多発性骨髄腫細胞株 MM.1S 皮下移植モデルにおける ONO-7057 の抗腫瘍効果

4.2.1.1-9

In vivo Efficacy Study of PR-171 in HT-29 Human Colorectal Adenocarcinoma Xenografts

4.2.1.1-10

Single Dose Toxicology and Pharmacodynamic Studies of PR-171 in Rats: Determination of Maximum Tolerated Dose（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.1-1 と同資料

4.2.1.1-11

A Two-Week Intravenous Dose Range-Finding Study of PR-171 in Rats（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.2-1 と同資料

4.2.1.1-12

Single Dose PK/PD and Toxicology Studies of PR-171 in Male Sprague Dawley Rats: Determination of Maximum Tolerated Dose（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.1-2 と同資料

4.2.1.1-13

Pharmacodynamics of *iv bolus* Administration of PR-171 in Rats: Comparison of Single Doses to QDx2 Administration

4.2.1.1-14

Pharmacodynamics of *iv bolus* PR-171 in Male Sprague Dawley Rats: Comparison of Single doses to QDx5 Administration

4.2.1.1-15

Intravenous Multi-Dose Range-Finding Study of PR-171 in Rats（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.2-2 と同資料

4.2.1.1-16

A 4-Week Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of PR-171 in Sprague Dawley Rats: PD Appendix

4.2.1.1-17

A 3/6 Month Intravenous Toxicity Study of Carfilzomib in Rats with an 8-Week Recovery Period（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.2-5 と同資料

4.2.1.1-18

Pharmacodynamic Evaluation of Carfilzomib in Rats: Comparison of Bolus Injection vs. *iv* Infusion Delivery

4.2.1.1-19

Pharmacodynamics and Toxicity of Carfilzomib in Rats: Effect of Infusion Delivery（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.1-3 と同資料

4.2.1.1-20

A Single Dose Cardiovascular Pharmacology and Toxicity Study of PR-171 in Cynomolgus Monkeys: PD Appendix

4.2.1.1-21

A Two Dose, Seven Day Intravenous Toxicity Study of Carfilzomib in Cynomolgus Monkeys（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.2-6 と同資料

4.2.1.1-22

A Single Dose Pharmacodynamic Study Comparing PR-171 Administered Intravenously to PR-58825 Administered Both Intravenously and Nasogastrically to Female Cynomolgus Monkeys

4.2.1.1-23

Dose Range Finding Toxicology Study of PR-171 in Male Cynomolgus Monkeys: Pharmacodynamics of Proteasome Activity

4.2.1.1-24

A 4-Week Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of PR-171 in Cynomolgus Monkeys: Pharmacodynamics of PR-171

4.2.1.1-25

A 9-Month Intravenous Toxicity Study of Carfilzomib in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period（血中及び組織中プロテアソーム活性測定）※4.2.3.2-8 と同資料

4.2.1.2　副次的薬理試験

4.2.1.2-1

Selectivity of PR-171: Testing Against a Panel of Proteases

4.2.1.2-2

Selectivity of PR-171: Testing Against a Panel of Receptors and Enzymes

4.2.1.2-3

Nonproteasomal Targets of the Proteasome Inhibitors Bortezomib and Carfilzomib: a Link to Clinical Adverse Events

4.2.1.3　安全性薬理試験

4.2.1.3-1

Cardiovascular, Respiratory, and Central Nervous System Assessments of PR-171 When Administered Intravenously to Conscious Monkeys

4.2.1.3-2

Effects of Carfilzomib (PR-171) on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.1-1

Method Validation Report for the Determination of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I and *不純物A in Rat Plasma (Lithium or Sodium Heparin) Using LC-API/MS/MS

4.2.2.1-2

Method Validation Report for the Determination of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I and *不純物A in Monkey Plasma (Sodium Heparin) Using LC-API/MS/MS

4.2.2.1-3

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I, and *不純物A in Rat Plasma

＊新薬情報提供時に置換えた

4.2.2.1-4

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I, and *不純物A in Rat Plasma

4.2.2.1-5

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I, and *不純物A in Rat Plasma

4.2.2.1-6

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I, and *不純物A in Rat Plasma

4.2.2.1-7

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I, and *不純物A in Monkey Plasma (Sodium Heparin)

4.2.2.1-8

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物H, *不純物I, and *不純物A in Monkey Plasma (Sodium Heparin)

4.2.2.2 吸収

4.2.2.2-1

Pharmacokinetics of PR-171 in Mouse Following 5 mg/kg Intravenous Bolus Administration

4.2.2.2-2

Single Dose PK/PD and Toxicology Studies of PR-171 in Male Sprague Dawley Rats: Determination of Maximum Tolerated Dose（PK 測定）※4.2.3.1-2 と同資料

4.2.2.2-3

Pharmacokinetics of Carfilzomib in Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Bolus or Infusion Administration

4.2.2.2-4

Dose Range Finding Toxicology Study of PR-171 in Male Cynomolgus Monkeys: PR-171 Quantitation in Plasma Samples and Estimation of Non-Compartmental Pharmacokinetic Parameters

4.2.2.2-5

A 4-Week Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of PR-171 in Sprague Dawley Rats: Toxicokinetics

4.2.2.2-6

Toxicokinetics of Carfilzomib in a 3/6-Month Intravenous Toxicity Study in Rats (GLP)

4.2.2.2-7

Toxicokinetics of Carfilzomib in an Intravenous Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats (GLP)

4.2.2.2-8

A 4-Week Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of PR-171 in Cynomolgus Monkeys: TK Appendix

4.2.2.2-9

Toxicokinetics of Carfilzomib in a 9-Month Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

4.2.2.3 分布

4.2.2.3-1

Absorption, Metabolism, and Excretion of ^{3}H-PR-171 Following Intravenous Administration to Rats

4.2.2.3-2

In Vitro Protein Binding of Carfilzomib in Rat, Monkey and Human Plasma Using Rapid Equilibrium Dialysis (RED) Device

4.2.2.3-3

The *In Vitro* Plasma Protein Binding of ONO-7057 in Human and Blood-to-Plasma Partitioning in Rat, Monkey, and Human, and the Binding of Human Albumin and Human α1-Acid Glycoprotein

4.2.2.3-4

妊娠ラットに ONO-7057 を反復静脈内投与したときの母体及び胎児血液の採取

4.2.2.3-5

Measurement of a Proteasome Activity in Maternal and Fetal Rat Blood

4.2.2.4 代謝

4.2.2.4-1

Searching and Identification of Carfilzomib (PR-171) Metabolites in Rat Plasma, Bile, and Urine and in Monkey Plasma

4.2.2.4-2

In Vitro Metabolism of Carfilzomib in Rat Blood and Tissue Homogenates

4.2.2.4-3

In Vitro metabolic stability of PR-171 in human, monkey, rat and mouse liver microsomes and cytosols

4.2.2.4-4

In Vitro Metabolism of [^{3}H]-PR-171 by Rat, Monkey, and Human Hepatocytes

4.2.2.5 排泄

4.2.2.5-1

Excretion and Mass Balance of ^{3}H-ONO-7057 After a Single Intravenous Administration to Male Sprague Dawley Rats

4.2.2.5-2

Pharmacokinetics and Renal and Biliary Excretion of Carfilzomib (PR-171) and Its Metabolites in Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Bolus Administration

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.6-1

The Effect of PR-171 on Hepatic Microsomal Levels of Total Cytochrome P450 and Selected Enzyme Activities in Male and Female Sprague Dawley Rats Following Repeat IV Bolus Administration at Doses of 0, 2, 4 and 6 mg/kg/day for 18 and 19 Days

4.2.2.6-2

Ex-Vivo Evaluation of Cytochrome P450 Expression in Sprague-Dawley Rats Treated with Carfilzomib

4.2.2.6-3

The Effect of PR-171 on Hepatic Microsomal Levels of Total Cytochrome P450 and Selected Enzyme Activities in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Repeat IV Bolus Administration at Doses of 0, 0.5, 1 and 2 mg/kg/day for 19 and 28 days

4.2.2.6-4

Ex-Vivo Evaluation of Cytochrome P450 Expression in Cynomolgus Monkeys Treated with Carfilzomib

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

4.2.2.7-1

Pharmacokinetics of Carfilzomib in Rats: Comparison of Frozen and Lyophilized Drug Products

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

4.2.3.1-1

Single Dose Toxicology and Pharmacodynamic Studies of PR-171 in Rats: Determination of Maximum Tolerated Dose

4.2.3.1-2

Single Dose PK/PD and Toxicology Studies of PR-171 in Male Sprague Dawley Rats: Determination of Maximum Tolerated Dose

4.2.3.1-3

Pharmacodynamics and Toxicity of Carfilzomib in Rats: Effect of Infusion Delivery

4.2.3.1-4

Dose Range Finding Toxicity Study of PR-171 in Male Cynomolgus Monkeys

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.2-1

A Two-Week Intravenous Dose Range-Finding Study of PR-171 in Rats

4.2.3.2-2

Intravenous Multi-Dose Range-Finding Study of PR-171 in Rats

4.2.3.2-3

Three Week Daily Dose Range-Finding Toxicology Study of PR-171 in Male Sprague Dawley Rats

4.2.3.2-4

A 4-Week Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of PR-171 in Rats

4.2.3.2-5

A 3/6 Month Intravenous Toxicity Study of Carfilzomib in Rats with an 8-Week Recovery Period

4.2.3.2-6

A Two Dose, Seven Day Intravenous Toxicity Study of Carfilzomib in Cynomolgus Monkeys

4.2.3.2-7

A 4-Week Repeat Dose Intravenous Toxicity Study of PR-171 in Cynomolgus Monkeys

4.2.3.2-8

A 9-Month Intravenous Toxicity Study of Carfilzomib in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

4.2.3.3.1-1

Carfilzomib: Bacterial Reverse Mutation Test

4.2.3.3.1-2

Carfilzomib: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

4.2.3.3.2-1

Carfilzomib: Mouse Micronucleus Test

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.2-1

Carfilzomib: Preliminary Intravenous Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats (non GLP)

4.2.3.5.2-2

Carfilzomib: An Intravenous Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats (GLP)

4.2.3.5.2-3

Carfilzomib: Preliminary Intravenous Embryofetal Toxicity Study in Rabbits (non GLP)

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.3-1

Effect of Lipopolysaccharide on the Tolerability of PR-171 in BALB/c Mice

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

4.2.3.7.6-1

Carfilzomib: Bacterial Reverse Mutation Test

4.2.3.7.6-2

Carfilzomib: *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes

4.2.3.7.6-3

Carfilzomib: Mouse *in vivo* Micronucleus Test

4.2.3.7.6-4

ONO-7057 の不純物の *in silico*（定量的）構造活性相関システムによる遺伝毒性の予測評価

4.2.3.7.7 その他の試験

4.2.3.7.7-1

A 4 Week Intravenous Injection Neurotoxicity Study of Bortezomib and Carfilzomib in Male Sprague Dawley Rats with a 4 Week Recovery Period

4.3 参考文献

4.3-1 #1

Role of proteasomes in cellular regulation. Int Rev Cell Mol Biol. 2008;267:59-124.

4.3-2 #2

多発性骨髄腫の診療指針 第3版 日本骨髄腫学会［編］，文光堂

4.3-3 #3

造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版 日本血液学会［編］，金原出版

4.3-4 #4

Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

4.3-5 #5

ベルケイド注射用3mg 添付文書，2013年9月改訂

4.3-6 #6

A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348(26):2609-17.

4.3-7 #7

A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165-72.

4.3-8 #8

Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

4.3-9 #9

サレドカプセル25，50，100 添付文書，2014年6月改訂

4.3-10 #10

Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.

4.3-11　#11

A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2006;132(5):584-93.

4.3-12　#12

レブラミドカプセル 5mg 添付文書，2015 年 2 月改訂

4.3-13　#13

Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood. 2008;112(12):4445-51.

4.3-14　#14

Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-20.

4.3-15　#15

Novel therapies for relapsed myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:578-86.

4.3-16　#16

Development of proteasome inhibitors in oncology and autoimmune diseases. Curr Opin Drug Discov Devel. 2008;11(5):616-25.

4.3-17　#17

Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. Blood. 2009;114(16):3439-47.

4.3-18　#18

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011 Oct;39(10):1873-82.

4.3-19　#19

Molecular mechanisms of bortezomib resistant adenocarcinoma cells. PLoS One. 2011 Dec 22;6(12):e27996.

4.3-20 #20

Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. Structure. 2006;14:451-6.

4.3-21 #21

Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2004;10(12 Pt 1):3954-64.

4.3-22 #22

Inhibition of proteasome activity induces concerted expression of proteasome genes and de novo formation of mammalian proteasomes. J Biol Chem. 2003;278(24):21517-25.

4.3-23 #23

Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

4.3-24 #24

Cytokines and the hepatic acute phase response. J Pathol. 1997;181:257-66.

4.3-25 #25

Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. Exp Neurol. 2007;204:317-25.

4.3-26 #26

A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. Cancer Cell. 2005;8:407-19.

4.3-27 #27

Activity-based protein profiling: the serine hydrolases. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:14694-9.

4.3-28 #28

Hax1-mediated processing of HtrA2 by Parl allows survival of lymphocytes and neurons. Nature. 2008;452:98-102.

4.3-29 #29

Neuroprotective role of the Reaper-related serine protease HtrA2/Omi revealed by targeted deletion in mice. Mol Cell Biol. 2004;24:9848-62.

4.3-30 #30

Role of the ubiquitin proteasome system in the heart. Circ Res. 2013;112:1046-58.

4.3-31 #31

Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent bortezomib. Am J Pathol. 2010;176:2658-68.

4.3-32 #32

Bioanalytical Method Validation. FDA, May 2001.

4.3-33 #33

A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2004;32:171-80.

4.3-34 #34

Effects of proteasome inhibition on the kidney in experimental hypercholesterolemia. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1005-12.

4.3-35 #35

分子標的治療薬による薬剤性肺障害. 医学のあゆみ 2014;248:103-7.

4.3-36 #36

Regulation of hematopoietic stem cell fate by the ubiquitin proteasome system. Trends Immunol. 2012;33:357-63.

4.3-37 #37

Detrimental effect of the proteasome inhibitor, bortezomib in bacterial superantigen- and lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. Mol Ther. 2010;18:1143-54.

4.3-38　#38

A novel orally active proteasome inhibitor ONX 0912 triggers in vitro and in vivo cytotoxicity in multiple myeloma. Blood. 2010;116(23):4906-15.

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1 PRD10-392

ヒト血漿中 ONO-7057 濃度測定法バリデーション

5.3.1.4-2 TR-0170-171

Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Carfilzomib (PR-171) and its Two Metabolites, *不純物Ⅱ and *不純物Ⅰ, in Human Urine

5.3.1.4-3 TR-0173-171

Method Validation Report for the Determination of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Sodium Heparin or Lithium Heparin) Using LC-API/MS/MS

5.3.1.4-4 TR-0276-171

Method Validation Report for the Determination of Carfilzomib, *不純物Ⅱ, *不純物Ⅰ and *不純物Ⅳ in Human Plasma (Sodium Heparin) Using LC-API/MS/MS

5.3.1.4-5 TR-0502-171

＊新薬情報提供時に置換えた

Stability Evaluation of Carfilzomib (PR-171), *不純物Ⅱ, *不純物Ⅰ, and *不純物Ⅳ during the Human Fecal Sample Collection and Homogenization

5.3.1.4-6　TR-0555-171

Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Carfilzomib (PR-171), *不純物Ⅱ, *不純物Ⅰ, and *不純物Ⅳ in Human Fecal Homogenates

5.3.1.4-7　TR-0470-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-008 Clinical Study

5.3.1.4-8　TR-0471-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-008 Clinical Study

5.3.1.4-9　TR-0472-171

Final Bioanalytical Report for the Analysis of Midazolam in Human Plasma

5.3.1.4-10　TR-0348-171

Analyses of Carfilzomib and its Metabolites in Human Urine and Fecal Samples to Support PX-171-008 Clinical Study Entitled, “Phase Ib Open-Label, Non-Randomized Study on the Effects of Carfilzomib on Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects with Solid Tumors”

5.3.1.4-11　TR-1090-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Sodium Heparin) for PX-171-009 Clinical Study

5.3.1.4-12　TR-1091-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Sodium Heparin) for PX-171-009 Clinical Study

5.3.1.4-13　PRD11-100

＊新薬情報提供時に置換えた

ONO-7057 第Ⅰ／Ⅱ相試験（治験実施計画書番号：ONO-7057-01）：血漿中 ONO-7057 濃度測定

5.3.1.4-14　TR-0182-171

Bioanalytical Report for the Analysis of PR-171 in Human Plasma

5.3.1.4-15　TR-0183-171

Chromatogram Report for the Analysis of PR-171 in Human Plasma

5.3.1.4-16　TR-0401-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Lithium Heparin) for PX-171-002 Clinical Study

5.3.1.4-17　TR-0402-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Lithium Heparin) for PX-171-002 Clinical Study

5.3.1.4-18　TR-0462-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-003 Clinical Study

5.3.1.4-19　TR-0463-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-003 Cinical Study

5.3.1.4-20　TR-0464-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-004 Clinical Study

5.3.1.4-21　TR-0465-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-004 Clinical Study

5.3.1.4-22　TR-0466-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物Ⅱ, *不純物Ⅰ and *不純物Ａ in Human Plasma for PX-171-005 Clinical Study

5.3.1.4-23　TR-0467-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物Ⅱ, *不純物Ⅰ and *不純物Ａ in Human Plasma for PX-171-005 Clinical Study

5.3.1.4-24　TR-0473-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib, *不純物Ⅱ and *不純物Ⅰ in Human Urine in Support of PX-171-005 Clinical Study

5.3.1.4-25　TR-0468-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-006 Clinical Study

5.3.1.4-26　TR-0469-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma for PX-171-006 Clinical Study

5.3.1.4-27　TR-0405-171

Bioanalytical Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Sodium Heparin) for PX-171-007 Clinical Study (IV Bolus)

5.3.1.4-28　TR-0406-171

Chromatogram Report for the Analysis of Carfilzomib (PR-171) in Human Plasma (Sodium Heparin) for PX-171-007 Clinical Study (IV Bolus)

5.3.1.4-29　PRD14-367

「ONO-7057 第Ⅰ相試験（治験実施計画書番号：ONO-7057-05）」における血漿中 ONO-7057 濃度測定

＊新薬情報提供時に置換えた

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.1-1 TR-0452-171

Binding of Carfilzomib to Plasma Proteins in Multiple Myeloma Patients with Varying Degrees of Renal Dysfunction (PX-171-005 Trial)

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.2-1 TR-0077-171

Metabolite Profiling and Identification for Carfilzomib in Human Plasma and Urine

5.3.2.2-2 TR-0201-171

Structure Confirmation and Abundance Evaluation of Metabolites of Carfilzomib in Human Plasma and Urine

5.3.2.2-3 TR-0081-171

In Vitro Evaluation of Carfilzomib as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes

5.3.2.2-4 TR-0086-171

Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by Carfilzomib in Cultured Human Hepatocytes

5.3.2.2-5 TR-0212-171

In Vitro Metabolism of Carfilzomib in Human Hepatocytes

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.2.3-1 TR-0087-171

Assessment of Carfilzomib as Substrate and Inhibitor of P-glycoproteins in a Caco-2 Monolayer System

5.3.2.3-2 TR-0625-171

Assessment of Carfilzomib, ONX 0912 and ONX 0914 as Substrates and Inhibitors of Efflux Transporters (P-glycoprotein and Breast Cancer Resistant Protein)

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2-1 TR-0204-171

Pharmacokinetic Study Report: TR-0204-171(Protocol PX-171-001)

5.3.3.2-2 TR-0398-171

Pharmacokinetic Study Report TR-0398-171 (Protocol PX-171-002)

5.3.3.2-3 TR-0479-171

Pharmacokinetic Report TR-0479-171 (Protocol PX-171-005)

5.3.3.2-4 TR-0475-171

Plasma Pharmacokinetic Report TR-0475-171 (Protocol PX-171-007 A1)

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.4-1 PX-171-008

Phase Ib Open-Label, Non-Randomized Study on the Effects of Carfilzomib on Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects with Solid Tumors

5.3.3.4-2 TR-0453-171

Pharmacokinetic Study Report TR-0453-171 (Protocol PX-171-008)

5.3.3.4-3 TR-0494-171

Renal and Biliary Elimination of Carfilzomib in Patients with Solid Tumors

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5-1 TR-1015-171

Population Pharmacokinetic Analysis of Carfilzomib in Subjects with Multiple Myeloma and Solid Tumor Malignancies

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験および PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者における PD 試験および PK/PD 試験報告書

5.3.4.2-1 TR-0118-171（PX-171-001，PD 解析）

A Phase I Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Two Week Cycle: Pharmacodynamic Report

5.3.4.2-2 TR-0427-171（PX-171-002，PD 解析）

A Phase I Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Four Week Cycle: Pharmacodynamic Report

5.3.4.2-3 TR-0476-171（PX-171-005，PD 解析）

Phase 2 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function: Pharmacodynamic Report

5.3.4.2-4 TR-0477-171（PX-171-005，PD 解析）

Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: Pharmacodynamic Report

5.3.4.2-5 TR-0478-171（PX-171-007）

A Phase 1b/2 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Solid Tumors: Four Week Cycle: Pharmacodynamic Report

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1-1　PX-171-009

A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma

5.3.5.1-2　PX-171-011

A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

5.3.5.2　非対照試験報告書

5.3.5.2-1　ONO-7057-01

ONO-7057 第Ⅰ／Ⅱ相試験　再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する多施設共同非盲検試験

5.3.5.2-2　PX-171-001

A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Two Week Cycle

5.3.5.2-.3　PX-171-002 part 1

A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Four-week Cycle

5.3.5.2-4　PX-171-002 part 2

A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Four-week Cycle

5.3.5.2-5　PX-171-003 part 1（A0）

An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

5.3.5.2-6　PX-171-003 part 2（A1）

An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

5.3.5.2-7　PX-171-004 part 1

An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

5.3.5.2-8　PX-171-004 part 2

An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

5.3.5.2-9　PX-171-005

Phase 2 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function

5.3.5.2-10　PX-171-006

PX-171-006: Phase 1b Multicenter Dose Escalation Study of Carfilzomib with Lenalidomide and Dexamethasone for Safety and Activity in Relapsed Multiple Myeloma

5.3.5.2-11　PX-171-007

Phase 1b/2, Multicenter Open-label Study of the Safety and Activity of Carfilzomib in Subjects with Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma or Lymphoma

5.3.5.2-12　ONO-7057-05

ONO-7057 第Ⅰ相試験　再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する多施設共同非盲検試験

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3-1　Y15CP003

ONO-7057　薬物動態パラメータの試験間比較－1－

5.3.5.3-2　Y15CP004

ONO-7057　血漿中 ONO-7057 濃度と QT 間隔の関連性評価　併合解析－1－

5.3.5.3-3　TR-1092-171

Exposure-response relationship of carfilzomib for safety and efficacy endpoints based on PX-171-009 (ASPIRE) and 5 Phase 1b/2 studies

5.3.5.3-4　TR-0540-171

Cardiac Safety Report

5.3.5.3-5　Module 2.7.4　Appendices　volume 1

Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Supporting Tables, Figures, and Listings Volume 1

5.3.5.3-6　Module 2.7.4　Appendices　volume 2

Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Supporting Tables, Figures, and Listings Volume 2

5.3.5.3-7　TR-1118-171

SUBGROUP IDENTIFICATION FOR CARDIAC AND RENAL FAILURE IN PATIENTS RECEIVING CARFILZOMIB

5.3.5.3-8　TR-1119-171

LIVER SAFETY REPORT FOR CARFILZOMIB

5.3.5.4　その他の試験報告書

5.3.5.4-1　PX-171-010

An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols

5.3.5.4-2　2011-002

Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol (C-MAP) for Subjects with Relapsed and Refractory Disease

5.3.5.4-3　TR-0480-171

Cardiac Safety Report

5.3.5.4-4　TR-0481-171

Cardiac Safety Report

5.3.5.4-5　PX-171-007（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study PX-171-007

5.3.5.4-6　PX-171-010（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study PX-171-010

5.3.5.4-7　2011-003（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study 2011-003

5.3.5.4-8　2012-002（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study 2012-002

5.3.5.4-9　2012-003（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study 2012-003

5.3.5.4-10　2012-005（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study 2012-005

5.3.5.4-11　CFZ001（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study CFZ001 (Renal PMR)

5.3.5.4-12　CFZ002（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study CFZ002 (Hepatic PMR)

5.3.5.4-13　CFZ004（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Study CFZ004 (SCLC)

5.3.5.4-14　ONO-7057-02（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Non-Onyx Sponsored Trials: Ono Pharmaceuticals Clinical Trials

5.3.5.4-15　医師主導治験（SAE）

Serious Adverse Event Summaries for Non-Onyx Sponsored Trials: Investigator-Sponsored Trials

5.3.5.4-16　CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

5.3.6-1

Postmarketing Experience Report

5.3.6-2

厚生労働省に報告した重篤な副作用一覧（海外）

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1

患者データ一覧表

5.3.7-2

副作用一覧表

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-5

臨床検査値変動図

5.4　参考文献

5.4-1

日本骨髄腫学会［編］．多発性骨髄腫の診療指針　第 3 版．文光堂．2012.

5.4-2

International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.

5.4-3
注射用ボルテゾミブ（ベルケイド®注射用 3mg，ヤンセンファーマ株式会社）医薬品添付文書

5.4-4
Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348(26):2609-17.

5.4-5
Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165-72.

5.4-6
Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

5.4-7
サリドマイド製剤（サレド®カプセル 25・50・100，藤本製薬株式会社）医薬品添付文書

5.4-8
Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.

5.4-9
Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2006;132(5):584-93.

5.4-10
レナリドミド水和物カプセル（レブラミド®カプセル 5mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

5.4-11

Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood. 2008;112(12):4445-51.

5.4-12

Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-20.

5.4-13

Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

5.4-14

一般社団法人　日本血液学会［編］．造血器腫瘍診療ガイドライン　2013 年版．金原出版．2013：268-75

5.4-15

Bennett MK, Kirk CJ. Development of proteasome inhibitors in oncology and autoimmune diseases. Curr Opin Drug Discov Devel. 2008;11(5):616-25.

5.4-16

Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res. 2007;67(13):6383-91.

5.4-17

Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, Strader JS, Shenk KD, Sun CM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood. 2007;110(9):3281-90.

5.4-18

Parlati F, Lee SJ, Aujay M, Suzuki E, Levitsky K, Lorens JB, et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. Blood. 2009;114(16):3439-47.

5.4-19

Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011;39(10):1873-82.

5.4-20

Suzuki E, Demo S, Deu E, Keats J, Arastu-Kapur S, Bergsagel PL, et al. Molecular mechanisms of bortezomib resistant adenocarcinoma cells. PLoS One. 2011;6(12):e27996.

5.4-21

厚生労働大臣官房統計情報部，平成 23 年患者調査 傷病別年次推移表 多発性骨髄腫（C90.0）

5.4-22

Konstantinova IM, Tsimokha AS, Mittenberg AG. Role of proteasomes in cellular regulation. Int Rev Cell Mol Biol. 2008;267:59-124.

5.4-23

独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター 全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告 部位別集計表. 2015;316-7.

5.4-24

ポマリドミドカプセル（ポマリスト ®カプセル 1・2・3・4 mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

5.4-25

パノビノスタット乳酸塩カプセル（ファリーダック ®カプセル 10・15 mg，ノバルティスファーマ株式会社）医薬品添付文書

5.4-26

Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14: 1055-66.

5.4-27

Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.

5.4-28

Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. J Clin Oncol. 2004;22(10):1857-63.

5.4-29

Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJM, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013;13:122.

5.4-30

奥野　豊，畑　裕之．末梢神経障害の予防－ボルテゾミブ週 1 回静脈内投与による予防．医学のあゆみ．2012;242(13):1229-33.

5.4-31

Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

5.4-32

Siegel D, Berdeja J, Wong M, Martin T, Rajangam K, Huang M, et al. Updated results from a phase 2 extension study of patients with multiple myeloma (MM) previously enrolled in carfilzomib company-sponsored phase 1 and 2 clinical trials (PX-171-010). 2014 Annual Scientific Meeting of the HAA (Haematology Society of Australia and New Zealand, the Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion and the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis). October 19–22; Perth, Australia. Abstract P325.

5.4-33

Lipkovich I, Dmitrienko A. Strategies for identifying predictive biomarkers and subgroups with enhanced treatment effect in clinical trials using SIDES. J Biopharm Stat. 2014;24(1):130–53.

5.4-34

Lipkovich I, Dmitrienko A, Denne J, Enas G. Subgroup identification based on differential effect search – A recursive partitioning method for establishing response to treatment in patient subpopulations. Stat Med. 2011;30(21):2601–21.

5.4-35

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009 July

5.4-36

Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Laboratory reference values. N Engl J Med. 2004;351(15):1548–63.

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

項　目		項目名
モジュール	番号	
第 3 部	3.2.A.1	製造施設及び設備
	3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第 4 部	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.3.4	がん原性試験
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
第 5 部	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者における PD 試験および PK/PD 試験報告書