

審査報告書

平成 29 年 4 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg
[一 般 名] カルフィルゾミブ
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 25 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にカルフィルゾミブ 10.7 mg 又は 42.6 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (27 薬) 第 363 号、平成 27 年 8 月 20 日付け薬食審査発 0820 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本薬及びデキサメタゾンの併用投与に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、心障害、間質性肺疾患、肺高血圧症、血液毒性、感染症、肝障害、腎障害、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、高血圧クリーゼを含む高血圧、静脈血栓塞栓症、可逆性後白質脳症症候群、血栓性微小血管症、消化管穿孔及び脳症について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合:

~~レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、~~通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m² (体表

面積)、それ以降は 27 mg/m^2 (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

デキサメタゾン併用の場合：

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

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

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

審査報告 (1)

平成 29 年 2 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	カイクロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg
[一 般 名]	カルフィルゾミブ
[申 請 者]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 8 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にカルフィルゾミブ 10.7 mg 又は 42.6 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	再発又は難治性の多発性骨髄腫
[申請時用法・用量]	<u>レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の場合：</u> 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 20 mg/m²（体表面積）、それ以降は 27 mg/m²（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>デキサメタゾン併用療法の場合：</u> <u>通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m²（体表面積）、それ以降は 56 mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bd レジメン		ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与
Cd レジメン		カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与
CI	confidence interval	信頼区間
CLd レジメン		カルフィルゾミブ、レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用投与
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EBMT 基準		欧州血液骨髄移植学会が作成した評価基準
ELd レジメン		エロツズマブ（遺伝子組換え）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与
ESRD	end stage renal disease	血液透析を必要とする末期の腎疾患
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		国際骨髄腫ワーキンググループが作成した評価基準
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISS	international staging system	
ITT	intent-to-treat	
IVRS	interactive voice response system	音声自動応答システム
IWRS	interactive web response system	ウェブ自動応答システム
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
Ld レジメン		レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量

NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PBd レジメン		パノビノスタット乳酸塩、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	preferred term	基本語
SBECD	sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
Td レジメン		サリドマイド及びデキサメタゾンの併用投与
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
003 試験		2011-003 試験
007 試験		PX-171-007 試験
009 試験		PX-171-009 試験
02 試験		ONO-7057-02 試験
エロツズマブ		エロツズマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
パノビノスタット		パノビノスタット乳酸塩
本製剤		カイプロリス点滴静注用
本薬		カルフィルゾミブ
レナリドミド		レナリドミド水和物

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は、2016 年 7 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、CLd レジメンの用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の MM に対する Cd レジメンの臨床開発として、海外において、米国 Onyx Therapeutics 社（現米国 Amgen 社）により、進行固形癌、並びに再発又は難治性の悪性リンパ腫及び MM 患者を対象とした第 I b/II 相試験（007 試験）が 2007 年 9 月から実施された。また、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（003 試験）が 2012 年 6 月から実施された。

米国及び EU において、003 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 7 月及び 12 月に MM に対する Cd レジメンに係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2016 年 1 月に「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.」、EU では 2016 年 6 月に「Kyprolis in combination with either lenalidomide and dexamethasone or dexamethasone alone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.」に本薬の併用投与に係る効能・効果が変更された。

なお、2016 年 12 月時点において、本薬は、MM に対する Cd レジメンに係る用法・用量にて、43 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした Cd レジメンの第 I 相試験（02 試験）が 2013 年 6 月から実施された。また、003 試験の患者登録が 2014 年 1 月から実施された。

今般、003 試験を主要な試験成績として、MM に対する Cd レジメンに係る本薬の用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、2015 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（27 薬）第 363 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、製剤の規格及び試験方法における純度試験の規格値の変更に係る品質に関する資料、並びに本薬の 1 日最大投与量が増量されることに伴う、添加剤の安全性に関する資料が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤に含有される、使用前例としない添加剤として取り扱われる SBECD は、新用量の追加に伴い 1 日最大投与量が初回承認時から増加することから、新添加剤に該当する。

2.R.1.1 安全性について

SBECD は、本薬の初回承認時の審査において、腎毒性が発現する可能性があること等から、使用前例としない添加剤として取り扱われている（「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）。

申請者は、腎毒性に関連した有害事象の発現率について、既承認の用法・用量で実施した臨床試験¹⁾（3.8～24.2%）と申請用法・用量で実施した臨床試験²⁾（8.2～25.0%）との間に明らかな差異は認められなかったことから、申請用法・用量の臨床使用時において SBECD に起因する腎毒性のリスクが増大する可能性は低い旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は受入れ可能であり、また、適応疾患の重篤性を考慮すると、本製剤に対する SBECD の使用は許容可能と判断した。ただし、本製剤に含有される SBECD は、1 日最大投与量として 77 mg/kg であり、イヌを用いた SBECD の反復投与毒性試験で尿細管上皮細胞の空胞化等が認められた投与量（60 mg/kg）を超えるため、本製剤の臨床使用時に腎毒性が発現する可能性があること等から、SBECD については、引き続き使用前例としない添加剤として取り扱う必要があると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。なお、安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬又は製剤に含まれる不純物が存在することから、不純物に関する安全性評価が実施された。

5.1 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬又は製剤に含まれる不純物として、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*及び不純物G*が存在する。

¹⁾ 009 試験、PX-171-011 試験、ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験。

²⁾ 003 試験及び 02 試験。

申請者は、本申請において、初回承認時と比較してこれらの不純物の臨床最大投与量が増加するものの、初回承認時に提出された毒性試験成績等に基づき、これらの不純物の安全性上の懸念は小さいと考える旨を説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、初回承認時と比較して本薬の臨床使用に関する新たな問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項及び「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項に記載した各臨床試験における本薬の用法・用量は、特記しない限り表 1 のとおりであった。

表 1 臨床試験における本薬の用法・用量

	本薬の用法・用量*
20/36 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 36 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与
20/45 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 45 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与
20/56 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 56 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与
20/70 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 70 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与
20/27/56 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 27 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目に投与、本薬 56 mg/m ² を 1 日 1 回、第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与

*：30 分かけて静脈内投与

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における本薬、並びに代謝物である M15（加水分解体）、M14（M15 の加水分解体）及び M16（ジオール体）の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 0.1³⁾、0.5、0.5 及び 0.5 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与及び Cd レジメン投与時について検討された。なお、評価資料として提出された海外第 I b/II 相試験（007 試験）及び参考資料として提出された海外第 I 相試験（CFZ002 試験）の PK データについては、本薬の初回承認時に評価済みであることから、記載は省略する（「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）。

³⁾ 本申請において提出された臨床試験のうち、CFZ001 試験及び CFZ002 試験における血漿中本薬の定量下限値は 0.3 ng/mL であった。

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 02 試験<2013 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2013 年 12 月 10 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 20/45 又は 20/56 mg/m² とされた。

本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。第 1 及び 16 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。

表 2 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
1	20 ^{*2}	7	856±155	0.500 (0.250, 0.583)	369±50.1	0.797±0.319	88.8±11.0	15.7±5.41
16	45	3	2,070±1,040	0.500 (0.500, 0.550)	790±162	0.784±0.119	98.8±8.81	20.6±2.80
	56	3	2,110±587	0.550 (0.483, 0.583)	1,040±180	0.892±0.132	83.6±21.5	13.7±6.09

算術平均値±標準偏差、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : 20/45 mg/m² 群及び 20/56 mg/m² 群のデータを合算

6.2.2 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : CFZ001 試験<2014 年 1 月～2014 年 12 月>)

腎機能が正常な⁴⁾ 再発又は難治性の MM 患者 15 例 (PK 解析対象は 13 例) 及び ESRD を有する再発又は難治性の MM 患者 11 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、本薬及び代謝物 (M14、M15 及び M16) の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 20/27/56 mg/m² とされた。

腎機能が正常又は腎機能障害を有する MM 患者における本薬及び代謝物の PK パラメータは表 3 のとおりであった。腎機能が正常な患者と比較して、ESRD を有する患者における本薬の AUC_{last} は約 33～40%高値を示したものの、腎機能障害による AUC_{last} の増加は概ね変動係数 (24.8～143.9%) の範囲内であったことから、腎機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。M14 及び M15 の AUC_{last} は腎機能が正常な患者と比較して ESRD を有する患者で高値を示し、M16 の AUC_{last} は腎機能が正常な患者と ESRD を有する患者との間で明確な差異は認められなかった。

⁴⁾ CrCL が 75 mL/分以上。

表 3 腎機能が正常又は ESRD を有する MM 患者における本薬及び代謝物の PK パラメータ

腎機能障害 の重症度	投与量 (mg/m ²)	n	測定 対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)
正常	27 ^{*1}	13	本薬	851±250	353±90.2	0.358±0.152 ^{*3}	147±32.9 ^{*3}
			M14	158±38.2	336±109	1.43±0.246 ^{*4}	—
			M15	22.4±9.32	37.1±16.4	1.06±0.237	—
			M16	100±38.9	92.2±42.8	0.681±0.155	—
	56 ^{*2}	10	本薬	1,432±364	605±248	0.335±0.130	190±71.7
			M14	306±56.2	592±104	1.20±0.274	—
			M15	42.7±15.0	65.9±27.2	0.989±0.130	—
			M16	192±75.6	162±70.9	0.614±0.0442	—
ESRD	27 ^{*1}	9	本薬	1,078±343	504±154	3.52±6.09 ^{*5}	114±56.3 ^{*5}
			M14	434±161	1,561±579	—	—
			M15	27.9±11.3	59.0±23.4	1.45±0.192 ^{*6}	—
			M16	98.9±44.4	94.3±43.3	0.813±0.287	—
	56 ^{*2}	8	本薬	2,037±1,121	1,018±635	1.41±0.992	264±454
			M14	762±363	2,700±1,329	—	—
			M15	58.0±32.0	126±80.6	1.30±0.168 ^{*7}	—
			M16	192±84.9	175±82.1	0.687±0.127	—

算術平均値±標準偏差、*1：第 1 サイクル第 16 日目、*2：第 2 サイクル第 1 日目、*3：n=11、*4：n=10、*5：n=6、*6：n=7、*7：n=5、—：算出せず

6.2.3 PPK 解析

海外臨床試験（PX-171-003-A1 試験、PX-171-004 試験、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、007 試験、009 試験、CFZ001 試験及び CFZ002 試験）及び国際共同臨床試験（003 試験）で得られた本薬の PK データ（627 例、4,675 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2）。なお、本薬の PK は 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL 及び②V1 に対する共変量として、それぞれ①体表面積、性別、年齢、体重、人種、がん腫、地域、肝機能障害⁵⁾、腎機能障害⁶⁾、人工透析の有無、CrCL 及びアルブミン、並びに②体表面積、性別、年齢、体重、人種、がん腫、地域、肝機能障害⁵⁾、腎機能障害⁶⁾、人工透析の有無及びアルブミンが検討された。その結果、CL に対する有意な共変量として体表面積が選択され、PPK 解析において推定された本薬の CL は、体表面積が中央値（1.88 m²）の患者と比較して、体表面積が最小値（1.20 m²）及び最大値（2.82 m²）の患者ではそれぞれ 24.9%低値及び 29.5%高値を示した。しかしながら、CL の個体間変動が 36.5%であったことを考慮すると、体表面積が本薬の CL に及ぼす影響は小さいと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

申請用法・用量で本薬を投与することとされた 003 試験の結果を基に、PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された本薬の C_{max} 及び AUC と奏効率⁷⁾との関連が、ロジスティック回帰分析により検討された。また、003 試験の結果を基に、PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された本薬の C_{max} 及び AUC の四分位

⁵⁾ National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準に基づき分類された。

⁶⁾ 正常（CrCL が 90 mL/分以上）、軽度（CrCL が 60 mL/分以上 90 mL/分未満）、中等度（CrCL が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）、重度（CrCL が 30 mL/分未満）又は ESRD に分類された。

⁷⁾ IMWG 基準（Leukemia 2006; 20: 1467-73 等）に基づく。

点で 4 群に分割し、奏効期間⁷⁾ 及び PFS⁷⁾ との関連が、log-rank 検定により検討された。その結果、本薬の C_{max} 及び AUC と奏効率、奏効期間及び PFS との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

PX-171-003-A1 試験、PX-171-004 試験、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、007 試験、009 試験及び 003 試験の結果を基に、PPK 解析 (6.2.3 参照) により推定された本薬の C_{max} 及び AUC と、投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率との関連が、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、いずれの有害事象の発現率についても本薬の C_{max} 及び AUC との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の PK に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I b/ II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 4 に示す海外第 I 相試験 2 試験が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	主な用法・用量	主な評価項目
評価	国内	02	I	再発又は難治性の MM	7	本薬 20/45 又は 20/56 mg/m ²	安全性 PK
	国際共同	003	III	再発又は難治性の MM	929 ①464 ②465	①Cd 群：本薬 20/56 mg/m ² 、DEX 20 mg を第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口又は静脈内投与 ②Bd 群：1 サイクルを 21 日間とし、ボルテゾミブ 1.3 mg/m ² を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内又は皮下投与、DEX 20 mg を第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口又は静脈内投与	有効性 安全性
	海外	007	I b/ II	進行固形癌	119 ①79 ②40	①急速投与パート：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 2～10 分かけて静脈内投与、又は本薬 20/27 若しくは 20/36 mg/m ² ②持続投与パート：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 36 又は 45 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 30 分かけて静脈内投与、又は本薬 20/36、20/45、20/56 若しくは 20/70 mg/m ²	有効性 安全性
				再発又は難治性の悪性リンパ腫	10	本薬 20/56 又は 20/70 mg/m ²	
				再発又は難治性の MM	55 ①33 ②22	①持続投与パート：本薬 20/36、20/45、20/56 又は 20/70 mg/m ² ②DEX 併用下持続投与パート：本薬 20/45 又は 20/56 mg/m ² 、DEX 20 mg を第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に経口又は静脈内投与	

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	主な用法・用量	主な評価項目
参考	海外	CFZ001	I	腎機能正常又はESRDを有する再発又は難治性のMM	26	本薬 20/27/56 mg/m ²	安全性 PK
		CFZ002	I	肝機能正常又は肝機能障害を有する進行性の固形癌又は造血器悪性腫瘍	46	本薬 20/27/56 mg/m ²	安全性 PK

急速投与パート：2～10分かけて静脈内投与するパート、持続投与パート：30分かけて静脈内投与するパート、DEX併用下持続投与パート：DEX併用下で本薬を30分かけて静脈内投与するパート

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2-1：02 試験＜2013年6月～実施中〔データカットオフ日：2013年12月10日〕＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：20/45及び20/56 mg/m²群各3～6例、20/70 mg/m²群6例）を対象に、本薬の忍容性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内4施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20/45、20/56 又は 20/70 mg/m²⁸⁾ とされた。

本試験に登録された7例全例（20/45 mg/m²群3例、20/56 mg/m²群4例）⁹⁾ が安全性の解析対象とされた。

DLTの評価期間とされた第1サイクルにおいて、20/56 mg/m²群1例がDLT評価不能とされたが、他の患者ではDLTは認められず、20/56 mg/m²までの忍容性が確認された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は1/7例（14.3%、20/56 mg/m²群）に認められ、死因は敗血症であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 国際共同臨床試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：003 試験＜2012年6月～実施中〔データカットオフ日：2014年11月10日〕＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：888例）を対象に、Cdレジメンの有効性及び安全性をBdレジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む27の国又は地域の208施設で実施された。

用法・用量は、Cdレジメンについては、本薬を20/56 mg/m²、DEX 20mgを第1、2、8、9、15、16、22及び23日目に経口又は静脈内投与することとされた。また、Bdレジメンについては、1サイクルを21日間とし、ボルテゾミブ1.3 mg/m²を第1、4、8及び11日目に静脈内又は皮下投与、DEX 20mgを第

⁸⁾ 1サイクルを28日間とし、本薬 20 mg/m²を1日1回、第1サイクルの第1日目に投与、本薬 70 mg/m²を1日1回、第1サイクルの第8及び15日目並びに第2サイクル以降の第1、8及び15日目に投与。

⁹⁾ データカットオフ時点で20/70 mg/m²群に登録された患者はいなかった。

1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口又は静脈内投与することとされた。Cd レジメン及び Bd レジメンのいずれについても、PD 又は中止基準に合致しない限り継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 929 例（Cd 群 464 例、Bd 群 465 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を投与されなかった Cd 群 1 例及び Bd 群 9 例を除く 919 例（Cd 群 463 例、Bd 群 456 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目は IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が、395 件の PFS イベント（目標の PFS イベント数 526 件の 75%）が観察された時点で IDMC により実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。2014 年 11 月、414 件の PFS イベント（目標の PFS イベント数 526 件の 79%）が観察された時点で実施された中間解析の結果、Cd 群における PFS の有意な延長が確認されたことから、IDMC の提言を受けて本試験は早期有効中止とされた。

中間解析における PFS の結果は表 5 及び図 1 のとおりであり、Bd 群に対する Cd 群の優越性が検証された。

表 5 PFS の中間解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2014 年 11 月 10 日データカットオフ）

	Cd 群	Bd 群
例数	464	465
死亡又は増悪数 (%)	171 (36.9)	243 (52.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.7 [15.6, -]	9.4 [8.4, 10.4]
ハザード比*1 [95%CI]	0.533 [0.437, 0.651]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

－：推定不可、*1：層別因子（本薬又はボルテゾミブによる前治療の有無、前治療数（1 回、2～3 回）、スクリーニング時の ISS による病期（1、2～3）、ボルテゾミブの投与経路（静脈内、皮下）により調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準片側 0.0115

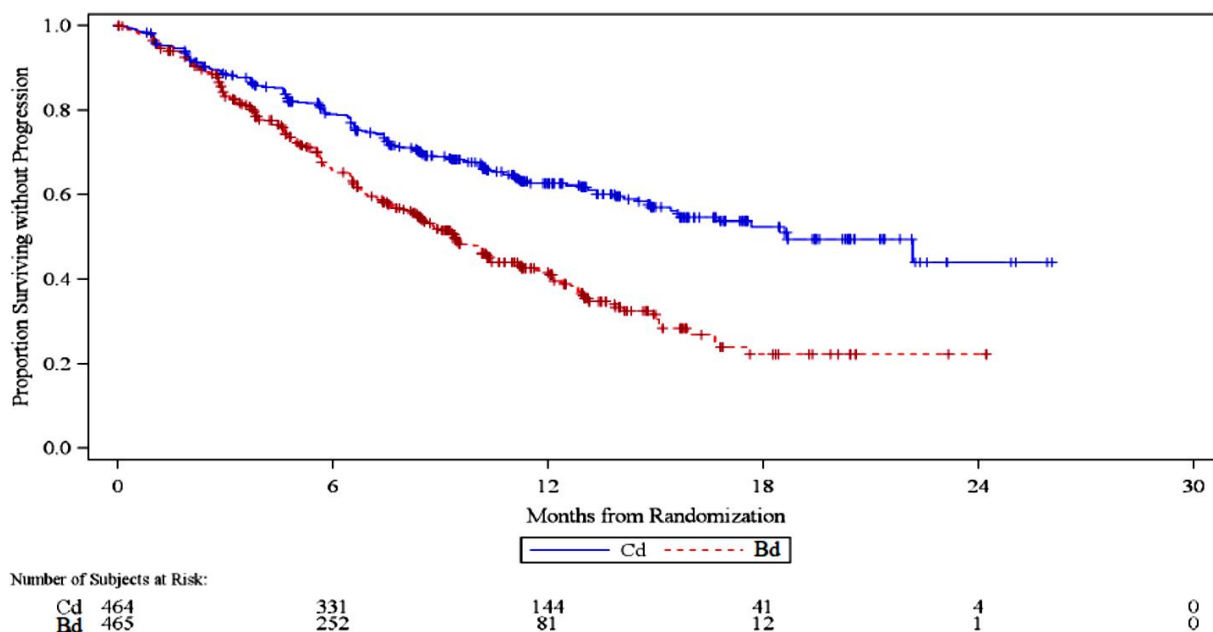


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（IRC 判定、ITT 集団、2014 年 11 月 10 日データカットオフ）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Cd 群 22/463 例（4.8%）、Bd 群 21/456 例（4.6%）に認められた。疾患進行（Cd 群 6 例、Bd 群 4 例）を除く死因は、Cd 群で敗血症性ショック 3 例、心停止及び突然死各 2 例、心臓死、ILD、肝不全、敗血症、急性骨髄性白血病、心不全、急

性心不全、呼吸不全及び急性呼吸窮迫症候群/無尿/細菌性肺炎各 1 例、Bd 群で敗血症、敗血症性ショック、心筋梗塞及び肺炎各 2 例、心停止、肺水腫、急性心筋梗塞、頭部損傷、肺障害、肺敗血症、急性心不全、尿路性敗血症及び不明各 1 例であった。うち、Cd 群の敗血症性ショック及び ILD 各 1 例、Bd 群の心停止及び肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 007 試験<2007 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 10 月 7 日] >)

進行固形癌、並びに再発又は難治性の悪性リンパ腫及び MM 患者 (目標症例数 : 180～200 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験は、本薬を①2～10 分かけて静脈内投与するパート (急速投与パート)、②30 分かけて静脈内投与するパート (持続投与パート)、及び③DEX 併用下で本薬を 30 分かけて静脈内投与するパート (DEX 併用下持続投与パート) から構成された。なお、急速投与パートの成績については、本薬の初回承認時に評価済みであることから、当該成績の記載は省略し、新たに提出された持続投与の成績のみ記載する (「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照)。

用法・用量は、上記①～③のパートでそれぞれ以下のとおりとされた。

- ① 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、又は本薬 20/27 若しくは 20/36 mg/m²。
- ② 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 36 若しくは 45 mg/m² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、又は本薬 20/36、20/45、20/56 若しくは 20/70 mg/m²。
- ③ 本薬 20/45 又は 20/56 mg/m²、並びに DEX 20mg を第 1、2、8、9、15、16 日目及び DEX 40mg を第 22 日目に経口又は静脈内投与。

本試験に登録された 184 例 (急速投与パート 79 例、持続投与パート 83 例、DEX 併用下持続投与パート 22 例) 全例が安全性の解析対象とされた。また、同一の集団が有効性の解析対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、持続投与パートでは、固形癌患者においては、45 mg/m² 群 2/6 例 (Grade 3 の肺水腫及び Grade 2 のうっ血性心不全各 1 例) に DLT が認められたため、本薬を段階的に増量する漸増法が検討された。その結果、20/70 mg/m² 群 1/6 例 (Grade 3 の呼吸不全) に DLT が認められたが、20/70 mg/m² 群 6 例の安全性データに基づき、MTD は 20/56 mg/m² と判断された。MM 患者においては、20/56 mg/m² 群 1/6 例 (Grade 3 の低酸素症) 及び 20/70 mg/m² 群 2/2 例 (Grade 3 の尿細管壊死及び Grade 3 のタンパク尿/疲労各 1 例) に DLT が認められ、MTD は 20/56 mg/m² と判断された。悪性リンパ腫患者においては、20/70 mg/m² 群 1/7 例 (Grade 2 の下痢) に DLT が認められた。DEX 併用下持続投与パートでは、DLT は認められなかった。

MM 患者 (持続投与パート 33 例、DEX 併用下持続投与パート 22 例の計 55 例) における有効性について、評価項目の一つとされた IMWG 基準に基づく医師判定による最良総合効果及び奏効率は、表 6 のとおりであった。

表 6 最良総合効果（医師判定、有効性の解析対象（MM 患者）、2014 年 10 月 7 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	持続投与パート 33 例	DEX 併用下持続投与パート 22 例
sCR	1 (3.0)	1 (4.5)
CR	0	0
VGPR	5 (15.2)	5 (22.7)
PR	10 (30.3)	6 (27.3)
MR*	0	0
SD	8 (24.2)	9 (40.9)
PD	6 (18.2)	0
NE	3 (9.1)	1 (4.5)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%))	16 (48.5 [30.8, 66.5])	12 (54.5 [32.2, 75.6])

* : EBMT 基準 (Br J Haematol 1998; 102: 1115-23) で評価された。SD については、IMWG 基準により SD と判定された患者のうち EBMT 基準により MR と判定された患者が除かれた。

安全性について、持続投与パート及び DEX 併用下持続投与パートにおける本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 8/105 例 (7.6% : 固形癌患者 7 例、MM 患者 1 例) に認められた。疾患進行 (固形癌患者 5 例、MM 患者 1 例) を除く死因は、肝不全 (45 mg/m² 群) 及び肺臓炎 (20/70 mg/m² 群) 各 1 例であった。うち、肺臓炎では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : CFZ001 試験<2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 10 月 12 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 16 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 26 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4/26 例 (15.4%) に認められた。疾患進行 3 例を除く死因は、心肺停止 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : CFZ002 試験<2013 年 10 月～2015 年 9 月>)

進行性の固形癌又は造血器悪性腫瘍患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

本試験に登録された 46 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 9/46 例 (19.6%) に認められた。疾患進行 2 例を除く死因は、敗血症 2 例、出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック及び多臓器不全各 1 例であり、うち、胃腸出血及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の Cd レジメンに係る有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の Cd レジメンに係る有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、003 試験における対照群の適切性について、以下のように説明している。

003 試験が計画された 2012 年当時、海外では NCCN ガイドライン（v.1.2012）、また、本邦では「多発性骨髄腫の診療指針 第 2 版」（文光堂、2008 年）において、海外臨床試験成績（Br J Haematol 2004; 127: 165-72 等）を基に、003 試験の対象とされた再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして Bd レジメンが推奨されていた。

上記の国内外の診療ガイドラインにおける記載内容等を考慮すると、003 試験の対照群として Bd レジメンを設定したことは適切であると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 主要評価項目について

申請者は、003 試験の主要評価項目として PFS を設定した経緯について、以下のように説明している。

MM は治癒が困難な疾患であり、MM 患者に対する治療は、延命を期待して施行される。再発又は難治性の MM 患者では、PFS が臨床試験において推奨される評価項目であると考えられていること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、再発又は難治性の MM 患者を対象とした 003 試験では、主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、標準的な治療が確立していない再発又は難治性の MM に対する治療効果の評価に際しては、OS も重要と考える。したがって、本薬の有効性については PFS を中心に評価を行い、OS も確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

003 試験の主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果について、Bd 群に対する Cd 群の優越性が示された（7.1.2.1 参照）。

加えて、003 試験では、PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目である OS、奏効率及び Grade 2 以上の末梢神経障害の発現率について検定を実施すること、また、副次評価項目に対する多重性に関しては group sequential Holm procedure（Statist Med 2013; 32: 1112-24）を用いて調整することが、申請者による解析実施前に治験実施計画書（20■年 ■月 ■日付け改訂）に規定された。

OS については2回の中間解析を実施することとされ、第1回中間解析（PFS の中間解析実施時点）における有意水準は片側 0.0001、第2回中間解析（394 件の OS イベントが観察された時点）及び最終解析（496 件の OS イベントが観察された時点）における有意水準は、多重性を調整した OS に対する有意水準から 0.0001 を除いた有意水準に対して Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることによりそれぞれ算出することとされた。

奏効率については Bd 群と比較して Cd 群で統計学的に有意に高く、Grade 2 以上の末梢神経障害の発現率については Bd 群と比較して Cd 群で統計学的に有意に低かった。また、OS の第1回中間解析の結果は表7及び図2のとおりであった。なお、当該結果は有効中止の基準を満たさなかったため、本試験の OS の評価は継続中であり、OS の第2回中間解析結果及び最終解析結果はそれぞれ2017年第1四半期及び2018年上半期に得られる見込みである。

表7 OS の第1回中間解析結果（ITT 集団、2014 年 11 月 10 日データカットオフ）

	Cd 群	Bd 群
例数	464	465
死亡数 (%)	75 (16.2)	88 (18.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	24.3 [24.3, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.786 [0.575, 1.075]	
p 値 (片側) *2	0.0650	

—：推定不可、*1：層別因子（本薬又はボルテゾミブによる前治療の有無、前治療数（1回、2～3回）、スクリーニング時の ISS による病期（1、2～3）、ボルテゾミブの投与経路（静脈内、皮下）により調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準片側 0.0001

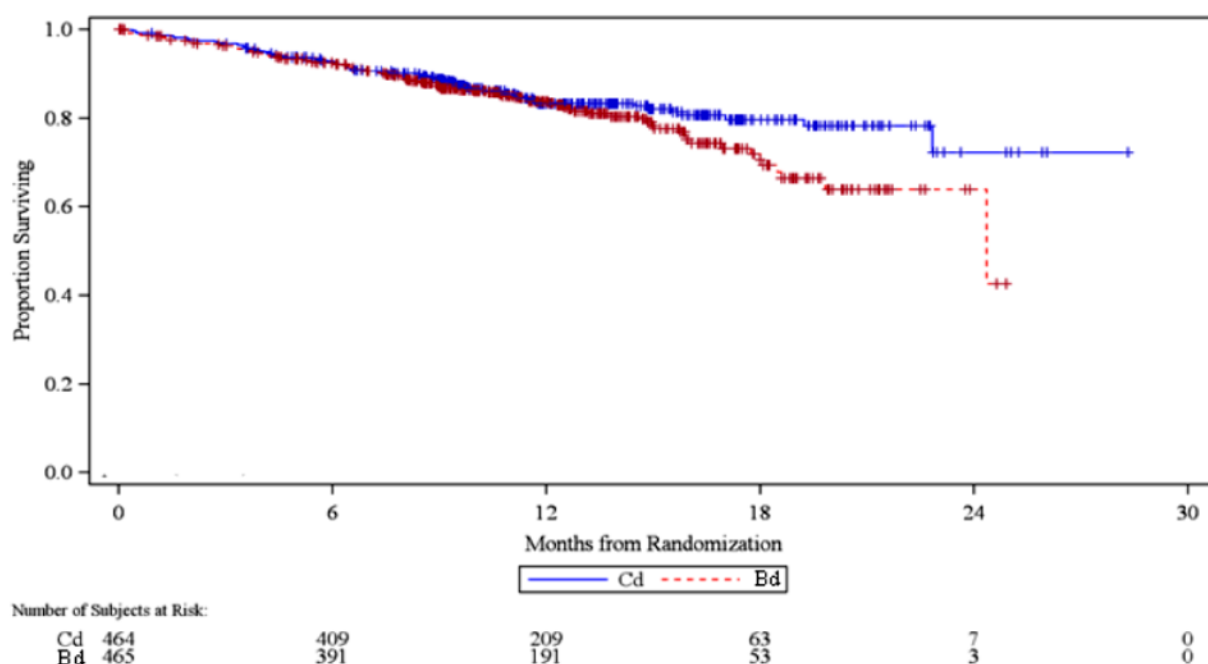


図2 OS の第1回中間解析時点の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2014 年 11 月 10 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、003 試験の対象患者に対する Cd レジメンの有効性は示されたと判断した。なお、003 試験の OS の第2回中間解析結果及び最終解析については、結果が得られ次第、資材等を用いて医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

- 003 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、Bd 群に対する Cd 群の優越性が検証されたこと。
- OS の第 1 回中間解析の結果、Bd 群と比較して Cd 群で劣る傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 日本人患者における本薬の Cd レジメンに係る有効性について

申請者は、日本人患者における本薬の Cd レジメンに係る有効性について、以下のように説明している。

003 試験には、本邦からは、組入れ開始から ■ 年 ■ カ月後の 20■■ 年 ■ 月から参加した。003 試験に組み入れられた日本人患者 44 例（Cd 群 23 例、Bd 群 21 例）について、PFS の中間解析時点（データカットオフ日：2014 年 11 月 10 日）では追跡期間が短く、全体集団との PFS の一貫性を確認するためのイベント数が不足していたため、日本人集団のみ PFS の追加解析（データカットオフ日：20■■ 年 ■ 月 ■ 日）が実施された。日本人集団における IRC 判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 3 のとおりであった。

表 8 日本人集団における PFS の中間解析結果（IRC 判定、20■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）

	Cd 群	Bd 群
例数	23	21
死亡又は増悪数 (%)	8 (34.8)	10 (47.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [8.6, —]	17.7 [7.5, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.556 [0.215, 1.440]	
p 値 (片側) *2	0.1104	

—：推定不可、*1：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：log-rank 検定

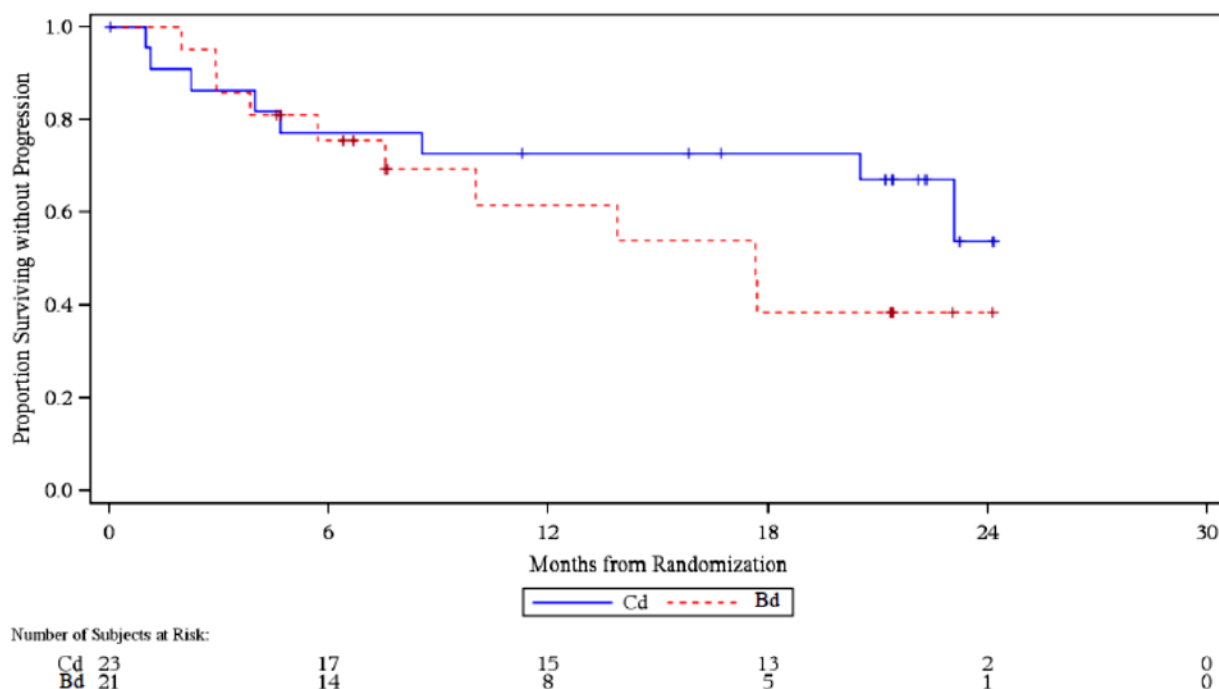


図 3 日本人集団における PFS の中間解析時点の Kaplan-Meier 曲線（IRC 判定、20■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）

以上より、外国人患者と同様に、日本人の再発又は難治性の MM 患者においても本薬の Cd レジメンに係る有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、Cd レジメン投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の CLd レジメンに係る審査時に注意が必要と判断された事象（心障害、ILD、肺高血圧症、血液毒性、感染症、肝障害、腎障害、出血、infusion reaction、TLS、高血圧クリーゼを含む高血圧、静脈血栓塞栓症、PRES、TMA、消化管穿孔及び脳症）（「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）であり、Cd レジメン投与時にも、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。しかしながら、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によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を含む適切な対応がなされるのであれば、Cd レジメンは忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の Cd レジメンに係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、003 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、Cd レジメンの安全性プロファイル及び安全性の国内外差について以下のように説明している。

003 試験における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要（003 試験、安全性の解析対象）

	例数（％）					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	Cd 群 463 例	Bd 群 456 例	Cd 群 22 例	Bd 群 21 例	Cd 群 441 例	Bd 群 435 例
全有害事象	455 (98.3)	447 (98.0)	22 (100)	21 (100)	433 (98.2)	426 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	339 (73.2)	305 (66.9)	21 (95.5)	18 (85.7)	318 (72.1)	287 (66.0)
死亡に至った有害事象	25 (5.4)	21 (4.6)	1 (4.5)	0	24 (5.4)	21 (4.8)
重篤な有害事象	224 (48.4)	162 (35.5)	8 (36.4)	6 (28.6)	216 (49.0)	156 (35.9)
投与中止に至った有害事象	92 (19.9)	95 (20.8)	3 (13.6)	6 (28.6)	89 (20.2)	89 (20.5)
休薬に至った有害事象	318 (68.7)	290 (63.6)	18 (81.8)	16 (76.2)	300 (68.0)	274 (63.0)
減量に至った有害事象	208 (44.9)	255 (55.9)	9 (40.9)	16 (76.2)	199 (45.1)	239 (54.9)

Bd 群と比較して Cd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、貧血（Cd 群：182 例（39.3%）、Bd 群：123 例（27.0%）、以下、同順）、呼吸困難（132 例（28.5%）、60 例（13.2%））、発熱（130 例（28.1%）、63 例（13.8%））、高血圧（115 例（24.8%）、40 例（8.8%））、咳嗽（115 例（24.8%）、64 例（14.0%））及び筋痙攣（86 例（18.6%）、27 例（5.9%））であった。Bd 群と比較して Cd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（41 例（8.9%）、12 例（2.6%））であった。Bd 群と比較して Cd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発熱（53 例（11.4%）、26 例（5.7%））であった。Bd 群と比較して Cd 群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

Cd レジメンに係る安全性の国内外差について、Cd 群の外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 20%以上高かった有害事象は、リンパ球数減少（日本人集団：12 例（54.5%）、外国人集団：27 例（6.1%）、以下、同順）、血小板数減少（9 例（40.9%）、46 例（10.4%））及び倦怠感（6 例（27.3%）、14 例（3.2%））であった。Cd 群の外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事

象は、リンパ球数減少（11 例（50.0%）、15 例（3.4%））、血小板数減少（3 例（13.6%）、14 例（3.2%））及び高血糖（3 例（13.6%）、15 例（3.4%））であった。Cd 群の外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、敗血症性ショック（2 例（9.1%）、2 例（0.5%））であった。Cd 群の外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、倦怠感（2 例（9.1%）、3 例（0.7%））及び血小板数減少（2 例（9.1%）、6 例（1.4%））であった。Cd 群の外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、倦怠感（2 例（9.1%）、0 例）及び高血圧（2 例（9.1%）、13 例（2.9%））であった。Cd 群の外国人集団と比較して日本人集団で発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、機構は、Cd レジメンと既承認の CLd レジメンとの安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

003 試験の Cd 群において認められた有害事象と、CLd レジメンの臨床的有用性を検討した海外第Ⅲ相試験（009 試験）の CLd 群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は表 10 のとおりであった。

表 10 Cd 群（003 試験）及び CLd 群（009 試験）の安全性の概要		
	例数（%）	
	Cd 群 463 例	CLd 群 392 例
全有害事象	455 (98.3)	380 (96.9)
Grade 3 以上の有害事象	339 (73.2)	328 (83.7)
死亡に至った有害事象	25 (5.4)	36 (9.2)
重篤な有害事象	224 (48.4)	235 (59.9)
投与中止に至った有害事象	92 (19.9)	102 (26.0)
休薬に至った有害事象	318 (68.7)	290 (74.0)
減量に至った有害事象	208 (44.9)	223 (56.9)

009 試験の CLd 群と比較して 003 試験の Cd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、高血圧（Cd 群：115 例（24.8%）、CLd 群：57 例（14.5%）、以下、同順）であった。009 試験の CLd 群と比較して 003 試験の Cd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少（26 例（5.6%）、0 例）であった。009 試験の CLd 群と比較して 003 試験の Cd 群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

003 試験の Cd 群と比較して 009 試験の CLd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢（143 例（30.9%）、166 例（42.3%））、低カリウム血症（50 例（10.8%）、108 例（27.6%））、好中球減少症（25 例（5.4%）、148 例（37.8%））及び低カルシウム血症（24 例（5.2%）、63 例（16.1%））であった。003 試験の Cd 群と比較して 009 試験の CLd 群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（10 例（2.2%）、116 例（29.6%））であった。003 試験の Cd 群と比較して 009 試験の CLd 群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（28 例（6.0%）、56 例（14.3%））であった。003 試験の Cd 群と比較して 009 試験の CLd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症（14 例（3.0%）、35 例（8.9%））及び好中球減少症（4 例（0.9%）、76 例（19.4%））であった。003 試験の Cd 群と比較して 009 試験の CLd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（3 例（0.6%）、51 例（13.0%））及び血小板減少症（3 例（0.6%）、31 例（7.9%））であった。003 試験の Cd 群と比較して 009 試験の CLd 群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

上記より、Cd レジメンと CLd レジメンとの間で発現率に差異のある有害事象が認められた。しかしながら、CLd レジメンで発現率が高かった事象は併用薬であるレナリドミドの影響が考えられ、Cd レジメンで発現率が高かった事象は管理可能な範囲と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験において、Bd 群と比較して Cd 群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。Cd レジメンに係る安全性の国内外差については、日本人患者数が限られていることから、003 試験の結果を基に安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることには限界がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上又は重篤な有害事象については注意が必要である。

Cd レジメンと既承認の CLd レジメンとの安全性の比較については、本薬の用法・用量、一部の併用薬の有無等が異なっているため比較には限界があるものの、いずれの事象も本薬又は併用薬で既知の事象であり、Cd レジメン投与時に新たに注意すべき安全上の問題は認められていないと考える。

なお、日本人患者における本薬の安全性情報は限られることから、引き続き情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

7.R.3.2 PRES 及び脳症について

申請者は、本薬投与による PRES 及び脳症について、以下のように説明している。

PRES 及び脳症に関連する有害事象として、それぞれ MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「PRES」並びに「脳症」、「代謝性脳症」及び「肝性脳症」を集計した。

003 試験において、PRES 及び脳症は Cd 群 2 例 (0.4% : PRES 2 例)、Bd 群 0 例に認められた。認められた PRES はいずれも重篤であり、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った PRES 及び脳症は認められなかった。

国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験 (2016 年 9 月 30 日データカットオフ)¹⁰⁾において、PRES 及び脳症は 31 例に認められた。初回承認以降に認められた事象について、死亡に至った PRES 及び脳症は認められず、重篤な PRES 及び脳症は 3 例認められた。重篤な事象はいずれも PRES であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRES については、初回承認後にも本薬との因果関係が否定できない重篤例が複数認められていることから、国内外の臨床試験及び製造販売後の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する等、引き続き注意喚起が必要と考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請はなされていない。また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現在の添付文書で既に注意喚起されている以下の内容を設

¹⁰⁾ 初回承認時に報告された事象 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) も含む。

定する予定である旨を説明している。

- 本薬による治療は、少なくとも一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。
- 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、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、申請者が提示した上記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の Cd レジメンに係る臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、再発又は難治性の MM に対する本薬の Cd レジメンに係る記載内容は、以下のとおりであった¹¹⁾。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2017) 及び米国 NCI-PDQ (2016 年 11 月 4 日版)：複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした 003 試験の結果をもって、Cd レジメンを再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢として推奨する (NCCN ガイドラインは Category 1¹²⁾、米国 NCI-PDQ ではエビデンスレベル 1iiDiii¹³⁾)。
- 多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版 日本骨髄腫学会編 (文光堂、2016 年)：003 試験において Cd レジメンと Bd レジメンが比較され、Cd レジメンの有効性が報告された。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA)：再発又は難治性の MM 患者約 900 例を対象として、Cd レジメンと Bd レジメンを比較する第Ⅲ相試験 (003 試験) が実施中である。

申請者は、本薬の Cd レジメンに係る臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における再発又は難治性の MM に対する治療について、本邦の診療ガイドラインである「多発性骨髄腫の診療指針 (第 4 版)」では、本薬の他にボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド、ポマリドミド、パノビノスタット、エロツズマブ等の薬剤と DEX の併用による治療が記載されており、パノビノスタット及びエロツズマブは、それぞれボルテゾミブ及びレナリドミドとも併用される旨が記載されている。当該薬剤のうち、ポマリドミドはボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療歴を有する患者が対象と記載されており、少なくとも一つの標準的な治療を受けた患者が対象となる Cd レジメンとの臨床

¹¹⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (金原出版株式会社、2013 年)、国内の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年)、海外の代表的な血液学の教科書の一つである Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) 及び Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA) において、再発又は難治性の MM に対する Cd レジメンに関する記載はなかった。

¹²⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

¹³⁾ 評価項目に PFS を用いた無作為化対照非盲検試験によるエビデンス。

的位置付けは異なると考えられる。

また、上記の各薬剤の臨床試験における有効性の結果は、表 11 のとおりであり、一部は外部比較であるものの、上記の他の治療レジメンと比較して、2 剤併用レジメン及び 3 剤併用レジメンのいずれにおいても本薬を用いた治療レジメンではより高い治療効果が認められると考える。

表 11 再発又は難治性の MM に対する抗悪性腫瘍剤の臨床試験成績

治療レジメン	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	臨床試験名又は引用文献
2 剤併用レジメン		
Cd レジメン	18.7 [15.6, -]	003 試験
Bd レジメン	9.4 [8.4, 10.4]	003 試験
Ld レジメン	17.6 [15.0, 20.6]	009 試験
Td レジメン	13.6 [9.9, 16.1]	J Clin Oncol 2012; 30: 2475-82
3 剤併用レジメン		
CLd レジメン	26.3 [23.3, 30.5]	009 試験
PBd レジメン	12.0 [10.3, 12.9]	Lancet Oncol 2014; 15: 1195-206
ELd レジメン	19.4 [16.6, 22.2]	N Engl J Med 2015; 373: 621-31

—：推定不可

Cd レジメンと CLd レジメンの使い分けについては、表 11 を考慮すると、いずれの治療レジメンも適応となる患者に対しては CLd レジメンでより高い治療効果が期待できると考える。ただし、前治療による副作用の持続又は腎機能障害を有すること等によりレナリドミドの使用が困難な患者、又は前治療においてレナリドミド抵抗性となった患者においては、Cd レジメンが選択されると考える。

以上より、Cd レジメンと他の治療レジメンとの使い分けについては、それぞれの薬剤の有効性、安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対して、Bd レジメンと比較して Cd レジメンで PFS の有意な延長が示されたこと等から、Cd レジメンを再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。しかしながら、他の治療レジメンよりも Cd レジメンで高い治療効果が期待できる旨の上記の申請者の説明については、外部比較の結果に基づく説明であり、根拠に乏しいと考える。

7.R.4.2 本薬の投与対象について

申請者は、003 試験における、本薬の Cd レジメンに係る前治療歴別の有効性及び投与対象について、以下のように説明している。

003 試験の組入れ対象とされた MM 患者の前治療歴は、下記を満たすこととされた。

- 前治療レジメン数が 1～3 であること。
- 少なくとも一つ以上の前治療に対して PR 以上の治療効果を認めたこと。
- ボルテゾミブによる前治療歴がある場合、当該治療に PR 以上の治療効果を認め、当該治療の最終投与から治験薬の初回投与までにボルテゾミブの無治療期間が 6 カ月以上であること。
- 本薬による前治療歴がある場合、当該治療に PR 以上の治療効果を認め、当該治療の最終投与から治験薬の初回投与までに本薬の無治療期間が 6 カ月以上であること。
- ボルテゾミブ又は本薬による前治療を、不耐容を理由に中止していないこと。

003 試験における前治療レジメン数別での PFS の結果は、表 12 のとおりであった。なお、4 レジメン以上の前治療歴を有する患者 2 例¹⁴⁾ が Bd 群に登録された。

表 12 PFS の中間解析結果 (IRC 判定、ITT 集団、2014 年 11 月 10 日データカットオフ)

前治療 レジメン数	Cd 群		Bd 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	464	18.7 [15.6, -]	465	9.4 [8.4, 10.4]	0.53 [0.44, 0.65]
1 レジメン	232	22.2 [17.7, -]	232	10.1 [8.8, 12.7]	0.45 [0.33, 0.61]
2 レジメン	157	14.9 [10.2, -]	145	8.4 [6.5, 11.2]	0.60 [0.43, 0.83]
3 レジメン以上	75	13.9 [7.6, -]	88	7.4 [6.0, 11.7]	0.61 [0.39, 0.95]

－：推定不可

いずれの前治療レジメン数においてもハザード比が 1 を下回り、全体集団と同様の傾向が認められたこと等から、前治療レジメン数にかかわらず 003 試験の組入れ対象であった MM 患者に対して Cd レジメンの投与は推奨できると考える。なお、003 試験の対象から除外された再発又は難治性の MM 患者について、Cd レジメンの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていない。

以上より、Cd レジメンの投与対象は 003 試験の対象となった MM 患者であると考えことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現在の添付文書で既に注意喚起されている下記の内容を設定することが適切と考える。

- 本薬による治療は、少なくとも一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。
- 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、本薬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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

Cd レジメンに係る本薬の申請用法・用量は「通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m² (体表面積)、それ以降は 56 mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、既承認の用法・用量に関連する使用上の注意に加えて、以下の旨が設定されていた。

- Cd レジメンにおける DEX 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。
- レナリドミド又は DEX 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。
- 有害事象が発現した際の、Cd レジメンにおける本薬の休薬・減量・中止の目安。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、Cd レジメンに係る本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。また、以下の

¹⁴⁾ 当該 2 例について、IVRS 又は IWRS と症例報告書との間で層別因子 (前治療数) の不一致が認められており、IVRS 又は IWRS では前治療数は 2~3 回と入力され割り付けられたが、症例報告書では前治療数は 4 回と記載されていた。なお、003 試験における PFS 及び OS の解析結果 (7.1.2.1、7.R.2.3 及び 7.R.2.4 参照) は、IVRS 又は IWRS に入力された層別因子に基づく結果である。

項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を追加又は修正することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- Cd レジメンにおける DEX 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。
- レナリドミド又は DEX 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。
- Cd レジメンにおける本薬の投与については、以下の表に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。血液毒性（Grade 4*の血小板減少症、リンパ球減少症、貧血又は Grade 3*以上の好中球減少症）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）に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで本薬を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本薬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薬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
56 mg/m ²	45 mg/m ²
45 mg/m ²	36 mg/m ²
36 mg/m ²	27 mg/m ²
27 mg/m ²	投与中止

なお、初回承認時に設定した用法・用量に関連する使用上の注意の項における以下の内容については、Cd レジメンについても同様に設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 体表面積が 2.2 m² を超える患者では、体表面積 2.2 m² として投与量を算出すること。
- CrCL が 15 mL/分未満となった場合には、本薬を休薬すること。CrCL が 15 mL/分以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として 20 mg/m² を超えないこととし、また透析後に投与すること。

7.R.5.1 用量及び投与速度について

申請者は、Cd レジメンに係る本薬の用量及び投与速度の設定について、以下のように説明している。

ラットを用いた非臨床試験において、本薬の単回急速静脈内投与と 30 分かける単回静脈内投与を比較した結果、本薬の AUC 及びプロテアソーム阻害作用は同程度であったが、30 分間静脈内投与群における本薬の C_{max} は急速投与群より低く、急性毒性の軽減が認められた（「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）。当該結果より、30 分かけて静脈内投与することによって、本薬の忍容性を維持したまま、より高用量の投与が可能となると考えた。

007 試験では、本薬を 30 分かけて単独投与又は DEX と併用投与した際の忍容性等が検討され、再発又は難治性の MM 患者における MTD は、本薬単独で 20/56 mg/m² と判断されたこと（7.1.3.1 参照）から、003 試験における本薬の用法・用量として 20/56 mg/m² を設定した。

本薬と併用する DEX の用法・用量については、海外臨床試験において、ボルテゾミブ単独投与で効果が不十分であった患者に対して DEX 20 mg をボルテゾミブの投与日及びその翌日に追加することにより、治療効果の増強が認められたこと（Br J Haematol 2004; 127: 165-72 等）を参考にし、007 試験では第

1 サイクルから DEX 20 mg を本薬投与日である第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に、並びに DEX 40 mg を本薬の休薬週である第 22 日目に投与することとした。なお、003 試験では、対照群である Bd レジメンにおける DEX の用法・用量（1 サイクルに DEX 20 mg/日を 8 回投与）に合わせて、本薬投与日である第 1、2、8、9、15 及び 16 日目、並びに本薬の休薬週である第 22 及び 23 日目に DEX 20 mg を投与する規定とした。

上記の理由を基に用法・用量を設定した 003 試験において、Cd レジメンの有効性及び安全性が示されたことから、当該試験で設定された用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 用量調節について

申請者は、Cd レジメンにおける副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した、Cd レジメンにおける副作用発現時の本薬の用量調節に係る規定は、003 試験における本薬の減量、休薬及び中止に関する規定を基に設定した。

ただし、副作用発現時の本薬の用量調節基準のうち、血液毒性に係る基準については、003 試験では血小板数及び好中球数に係る規定が設定されたが、当該規定は既承認の用法・用量の設定根拠となった 009 試験における基準と同様であり、既承認の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、既に NCI-CTCAE 基準に基づく血液毒性に係る用量調節基準が設定されていることから、当該基準を変更する必要はないと考えた。また、非血液毒性に係る基準については、003 試験で規定された Grade 2 以下の場合においても用量調節を必要とする有害事象は、既に添付文書にて用量調節等の適切な処置を実施する旨の注意喚起を行っていること、Grade 2 以下の用量調節を必要とする有害事象のうち、003 試験において本薬の投与中止に至った事象が認められなかったこと等から、現行の添付文書における基準を変更する必要はないと考えた。

機構は、003 試験において、本薬 27 mg/m²に減量しても有害事象が持続する場合には、第 8 及び 9 日目の本薬の投与を実施しない投与スケジュールで治療を継続できる規定が設定されていたことから、当該規定を Cd レジメンにおける副作用発現時の本薬の用量調節に係る規定に設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

003 試験において、本薬 27 mg/m²に減量後に、第 8 及び 9 日目の本薬の投与を実施しない投与スケジュールで治療を継続した患者は 2/463 例（0.4%）であった。当該 2 例は、それぞれ Grade 1 の四肢痛及び Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が発現したことから、本薬の投与スケジュールが変更されたが、当該変更はいずれも有害事象から回復後に実施されており、本薬 27 mg/m²に減量しても有害事象が持続する場合には投与スケジュールを変更できる旨の規定には合致していなかった。以上より、投与頻度を下げたスケジュールが適応された患者が 2 例のみであったこと、及び事前に規定された設定に従った投与スケジュールの変更が実施された患者がいなかったことから、投与スケジュール変更についての当該規定の有用性は評価困難と考え、副作用発現時の本薬の用量調節に係る規定において、投与スケジュール変更についての当該規定は設定しなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤と併用投与について、以下のように説明している。

レナリドミド又は DEX を除く他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の有効性及び安全性を検討した成績は得られていないことから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、再発又は難治性の MM 患者を対象とした Cd レジメンの臨床試験（003 試験及び 02 試験）の結果と、既承認の CLd レジメンの臨床試験（009 試験及び ONO-7057-05 試験）の結果との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められないこと等から、CLd レジメンでの承認取得後に実施中の製造販売後調査（全例調査）における重点調査項目と同一の事象である下記の項目を設定した。

【重点調査項目】

心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、ILD、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、腎障害、TLS、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、TMA、感染症、PRES、消化管穿孔及び脳症

目標症例数については、Cd レジメンと CLd レジメンとの間で上記の重点調査項目に設定した事象の発現状況を比較することを考慮し、現在実施中である CLd レジメンでの本薬の製造販売後調査における目標症例数と同一の例数である 300 例と設定した。

観察期間については、003 試験及び 02 試験の結果に基づき、重点調査項目に設定した事象のサイクル別での発現状況を検討した結果、第 7 サイクルまでに約 80% の有害事象が発現したこと等から、現在実施中である CLd レジメンでの本薬の製造販売後調査と同様に本薬投与開始日から第 7 サイクル開始直前までと設定した。

また、Cd レジメンに係る承認取得後に行う本調査と現在実施中である製造販売後調査では、対象疾患が同一であり、調査実施医療機関及び調査担当医師が重複することから、本調査は現在実施中の製造販売後調査に Cd レジメンの患者（目標症例数：300 例）を追加する計画とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対して Cd レジメンにより本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること、及び現在実施中の製造販売後調査の結果が得られていないことから、Cd レジメンの承認取得後も一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の重点調査項目、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。また、本調査について、申請者が計画したとおり、現在実施中である製造販売後調査に Cd レジメンの患者を追加する計画とすることで差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、海外第 I b/II 相試験（007 試験）における急速投与パートの成績については、本薬の初回承認時に評価済みであることから、当該成績の記載は省略し、新たに提出された持続投与パートの成績のみ記載する（「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）。

7.3.1 国内第 I 相試験（02 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、全例（100%）で治験薬との因果関係は否定できない有害事象が認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で複数例に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	20/45 mg/m ² 群 3 例		20/56 mg/m ² 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	1 (33.3)	0	2 (50.0)	2 (50.0)
胃腸障害				
悪心	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
口内炎	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
嘔吐	0	0	2 (50.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0
臨床検査				
リンパ球数減少	3 (100)	3 (100)	3 (75.0)	3 (75.0)
血小板数減少	3 (100)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)
白血球数増加	3 (100)	0	1 (25.0)	0
好中球数減少	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)
白血球数減少	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)
血中クレアチニン増加	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0
好中球数増加	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0
C-反応性タンパク増加	0	0	2 (50.0)	0
代謝及び栄養障害				
低リン酸血症	0	0	2 (50.0)	0
血管障害				
高血圧	0	0	2 (50.0)	0

重篤な有害事象は 20/56 mg/m² 群 2/4 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、敗血症及び結腸癌各 1 例（25.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 20/56 mg/m² 群 2/4 例（50.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症及び結腸癌各 1 例（25.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）

有害事象は Cd 群 455/463 例（98.3%）及び Bd 群 447/456 例（98.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Cd 群 404/463 例（87.3%）及び Bd 群 406/456 例（89.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	Cd 群 463 例		Bd 群 456 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	455 (98.3)	339 (73.2)	447 (98.0)	305 (66.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	182 (39.3)	67 (14.5)	123 (27.0)	45 (9.9)
血小板減少症	95 (20.5)	39 (8.4)	78 (17.1)	43 (9.4)
胃腸障害				
下痢	143 (30.9)	16 (3.5)	175 (38.4)	34 (7.5)
便秘	68 (14.7)	2 (0.4)	123 (27.0)	9 (2.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	136 (29.4)	25 (5.4)	130 (28.5)	32 (7.0)
発熱	130 (28.1)	11 (2.4)	63 (13.8)	3 (0.7)
末梢性浮腫	101 (21.8)	4 (0.9)	78 (17.1)	3 (0.7)
無力症	94 (20.3)	16 (3.5)	75 (16.4)	14 (3.1)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	94 (20.3)	9 (1.9)	67 (14.7)	3 (0.7)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	43 (9.3)	6 (1.3)	121 (26.5)	24 (5.3)
精神障害				
不眠症	117 (25.3)	7 (1.5)	119 (26.1)	11 (2.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	132 (28.5)	25 (5.4)	60 (13.2)	10 (2.2)
咳嗽	115 (24.8)	0	64 (14.0)	1 (0.2)
血管障害				
高血圧	115 (24.8)	41 (8.9)	40 (8.8)	12 (2.6)

重篤な有害事象は Cd 群 224/463 例（48.4%）、Bd 群 162/456 例（35.5%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、Cd 群で肺炎 28 例（6.0%）、発熱 15 例（3.2%）、呼吸困難 14 例（3.0%）、肺塞栓症 10 例（2.2%）、心不全及び急性腎不全各 8 例（1.7%）、上気道感染及び疾患進行各 7 例（1.5%）、気管支肺炎及び敗血症各 6 例（1.3%）、気道感染、尿路感染、心房細動、下痢、嘔吐、MM、形質細胞腫及び背部痛各 5 例（1.1%）、Bd 群で肺炎 39 例（8.6%）、下痢 9 例（2.0%）、血小板減少症 6 例（1.3%）、気道感染、疾患進行、急性腎不全及び高カルシウム血症各 5 例（1.1%）であった。うち、Cd 群の呼吸困難 10 例、肺炎及び発熱各 8 例、肺塞栓症及び心不全各 5 例、下痢 4 例、尿路感染 3 例、心房細動、嘔吐及び急性腎不全各 2 例、気管支肺炎、上気道感染、背部痛各 1 例、Bd 群の肺炎 11 例、下痢 7 例、血小板減少症 3 例、気道感染 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は Cd 群 92/463 例（19.9%）、Bd 群 95/456 例（20.8%）に認められた。各群で複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、Cd 群で心不全 6 例（1.3%）、呼吸困難 4 例（0.9%）、狭心症、無力症、疾患進行、発熱、MM、急性腎不全及び駆出率減少各 3 例（0.6%）、急性冠動脈症候群、左室機能不全、肺塞栓症、肺高血圧症、末梢性浮腫、肺炎、敗血症、筋力低下、形質細胞腫、激越、不眠症、低血圧、高血糖、血小板減少症、悪心及び肝不全各 2 例（0.4%）、Bd 群で末

梢性ニューロパチー19例（4.2%）、疲労8例（1.8%）、末梢性感覚ニューロパチー7例（1.5%）、呼吸困難及び神経痛各6例（1.3%）、肺炎、不眠症及び下痢各4例（0.9%）、筋力低下、筋肉痛、多発ニューロパチー、悪心、腹痛及び駆出率減少各3例（0.7%）、無力症、発熱、敗血症、錯感覚、気分変化、食欲減退及び上腹部痛各2例（0.4%）であった。うち、Cd群の心不全5例、狭心症、呼吸困難、発熱及び駆出率減少各3例、急性冠動脈症候群、左室機能不全、肺高血圧症、無力症、筋力低下、激越、不眠症、血小板減少症、悪心及び急性腎不全各2例、肺塞栓症、末梢性浮腫、低血圧及び肝不全各1例、Bd群の末梢性ニューロパチー19例、疲労及び末梢性感覚ニューロパチー各7例、呼吸困難及び神経痛各6例、不眠症及び下痢各4例、筋力低下、筋肉痛、多発ニューロパチー、悪心、腹痛及び駆出率減少各3例、無力症、錯感覚、気分変化、食欲減退及び上腹部痛各2例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第I b/II相試験（007試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は36 mg/m²群 4/6例（66.7%）、45 mg/m²群 5/7例（71.4%）、20/36 mg/m²群 3/4例（75.0%）、20/45 mg/m²群 9/9例（100%）、20/56 mg/m²群 36/37例（97.3%）及び20/70 mg/m²群 17/20例（85.0%）、DEX併用 20/45 mg/m²群 12/14例（85.7%）、DEX併用 20/56 mg/m²群 7/8例（87.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象は、表15のとおりであった。

表15 いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver. 8.1)	例数 (%)							
	36 mg/m ² 群 6例		45 mg/m ² 群 7例		20/36 mg/m ² 群 4例		20/45 mg/m ² 群 9例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	2 (33.3)	7 (100)	4 (57.1)	4 (100)	2 (50.0)	9 (100)	8 (88.9)
血液及びリンパ系障害								
貧血	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (50.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)
血小板減少症	0	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)	1 (11.1)
胃腸障害								
悪心	2 (33.3)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	3 (75.0)	0	4 (44.4)	1 (11.1)
嘔吐	2 (33.3)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (50.0)	0	3 (33.3)	0
全身障害及び投与局所状態								
発熱	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0	3 (33.3)	0
悪寒	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	0	5 (55.6)	0
疲労	0	0	4 (57.1)	0	3 (75.0)	0	6 (66.7)	1 (11.1)
末梢性浮腫	0	0	0	0	2 (50.0)	0	3 (33.3)	0
感染症及び寄生虫症								
上気道感染	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
臨床検査								
血中クレアチニン増加	0	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (33.3)	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	0	0	2 (28.6)	0	2 (50.0)	0	1 (11.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
肩痛	0	0	0	0	2 (50.0)	0	2 (22.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	1 (25.0)	0	2 (22.2)	1 (11.1)
咳嗽	0	0	1 (14.3)	0	1 (25.0)	0	3 (33.3)	0
血管障害								
高血圧	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (11.1)	0

表 15 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象（続き）

SOC PT (MedDRA/J ver. 8.1)	例数 (%)							
	20/56 mg/m ² 群 37 例		20/70 mg/m ² 群 20 例		DEX 併用 20/45 mg/m ² 群 14 例		DEX 併用 20/56 mg/m ² 群 8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	37 (100)	33 (89.2)	20 (100)	17 (85.0)	14 (100)	11 (78.6)	8 (100)	7 (87.5)
血液及びリンパ系障害								
貧血	15 (40.5)	9 (24.3)	6 (30.0)	4 (20.0)	5 (35.7)	4 (28.6)	3 (37.5)	2 (25.0)
血小板減少症	15 (40.5)	13 (35.1)	8 (40.0)	6 (30.0)	5 (35.7)	4 (28.6)	3 (37.5)	3 (37.5)
胃腸障害								
悪心	18 (48.6)	0	8 (40.0)	0	4 (28.6)	0	3 (37.5)	0
嘔吐	10 (27.0)	0	6 (30.0)	0	4 (28.6)	0	0	0
全身障害及び投与局所状態								
発熱	22 (59.5)	1 (2.7)	9 (45.0)	1 (5.0)	2 (14.3)	0	4 (50.0)	0
悪寒	11 (29.7)	0	6 (30.0)	0	0	0	1 (12.5)	0
疲労	20 (54.1)	3 (8.1)	10 (50.0)	4 (20.0)	9 (64.3)	1 (7.1)	5 (62.5)	1 (12.5)
末梢性浮腫	9 (24.3)	0	2 (10.0)	0	3 (21.4)	0	1 (12.5)	0
感染症及び寄生虫症								
上気道感染	6 (16.2)	1 (2.7)	5 (25.0)	0	7 (50.0)	1 (7.1)	4 (50.0)	0
臨床検査								
血中クレアチニン増加	9 (24.3)	1 (2.7)	6 (30.0)	0	1 (7.1)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	4 (10.8)	0	2 (10.0)	0	1 (7.1)	0	2 (25.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
肩部痛	0	0	0	0	2 (14.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	16 (43.2)	3 (8.1)	6 (30.0)	1 (5.0)	6 (42.9)	1 (7.1)	2 (25.0)	0
咳嗽	11 (29.7)	1 (2.7)	6 (30.0)	0	8 (57.1)	0	2 (25.0)	0
血管障害								
高血圧	11 (29.7)	3 (8.1)	4 (20.0)	1 (5.0)	6 (42.9)	3 (21.4)	2 (25.0)	0

重篤な有害事象は 36 mg/m² 群 2/6 例 (33.3%)、45 mg/m² 群 4/7 例 (57.1%)、20/36 mg/m² 群 2/4 例 (50.0%)、20/45 mg/m² 群 5/9 例 (55.6%)、20/56 mg/m² 群 17/37 例 (45.9%)、20/70 mg/m² 群 13/20 例 (65.0%)、DEX 併用 20/45 mg/m² 群 5/14 例 (35.7%)、DEX 併用 20/56 mg/m² 群 3/8 例 (37.5%) に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、20/45 mg/m² 群で疾患進行 2 例 (22.2%)、20/56 mg/m² 群で発熱、疾患進行及び肺炎各 3 例 (8.1%)、背部痛 2 例 (5.4%)、20/70 mg/m² 群で疾患進行 4 例 (20.0%)、呼吸困難 2 例 (10.0%) であった。うち、20/56 mg/m² 群の発熱及び肺炎各 3 例、背部痛 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 45 mg/m² 群 2/7 例 (28.6%)、20/45 mg/m² 群 4/9 例 (44.4%)、20/56 mg/m² 群 8/37 例 (21.6%)、20/70 mg/m² 群 4/20 例 (20.0%)、DEX 併用 20/56 mg/m² 群 2/8 例 (25.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg/m² 群でうっ血性心不全、低酸素症及び肺水腫各 1 例 (14.3%)、20/45 mg/m² 群で疾患進行 2 例 (22.2%)、うっ血性心不全、腸管閉塞、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸各 1 例 (11.1%)、20/56 mg/m² 群で好中球減少症、血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病、大腸閉塞、疲労、疾患進行、尿路感染、転移性新生物、急性腎不全及び肺高血圧症各 1 例 (2.7%)、20/70 mg/m² 群で疲労、疾患進行、胆管閉塞、ライノウイルス感染、末梢性感覚ニューロパチー、労作性呼吸困難、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例 (5.0%)、DEX 併用 20/56 mg/m² 群で無力症、ALT 増加、AST 増加及び肺高血圧症各 1 例 (12.5%) であった。うち、45 mg/m² 群のうっ血性心不全、低酸素症及び肺水腫各 1 例、20/45 mg/m² 群のうっ血性心不全、高ビリルビン血症及び胆汁うっ滞性黄疸各 1 例、20/56 mg/m² 群の好中球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病、疲労、急性腎不全及

び肺高血圧症各 1 例、20/70 mg/m² 群の疲労、ライノウイルス感染、末梢性感覚ニューロパチー、労作性呼吸困難、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例、DEX 併用 20/56 mg/m² 群の肺高血圧症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (CFZ001 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は腎機能正常群 12/15 例 (80.0%)、ESRD 群 8/11 例 (72.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	腎機能正常群 15 例		ESRD 群 11 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	12 (80.0)	11 (100)	9 (81.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	8 (53.3)	4 (26.7)	6 (54.5)	5 (45.5)
血小板減少症	8 (53.3)	7 (46.7)	2 (18.2)	2 (18.2)
胃腸障害				
悪心	10 (66.7)	0	6 (54.5)	0
下痢	7 (46.7)	0	6 (54.5)	0
嘔吐	3 (20.0)	0	4 (36.4)	0
便秘	2 (13.3)	0	4 (36.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	9 (60.0)	0	4 (36.4)	0
疲労	8 (53.3)	1 (6.7)	5 (45.5)	1 (9.1)
神経系障害				
頭痛	5 (33.3)	0	3 (27.3)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	7 (46.7)	2 (13.3)	1 (9.1)	0
咳嗽	6 (40.0)	0	3 (27.3)	0

重篤な有害事象は腎機能正常群 10/15 例 (66.7%)、ESRD 群 9/11 例 (81.8%) に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、腎機能正常群で肺炎 3 例 (20.0%)、発熱及び急性腎不全各 2 例 (13.3%)、ESRD 群で貧血、無力症、発熱、下気道感染、肺炎及び低血圧各 2 例 (18.2%) であった。うち、腎機能正常群の肺炎 2 例、急性腎不全 1 例、ESRD 群の貧血、無力症及び下気道感染各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は腎機能正常群 6/15 例 (40.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、全身健康状態低下 2 例 (13.3%)、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少症、急性腎不全、低酸素症、肺高血圧症及び急性間質性肺臓炎各 1 例 (6.7%) であった。うち、微小血管症性溶血性貧血、血小板減少症、急性腎不全、低酸素症、肺高血圧症及び急性間質性肺臓炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (CFZ002 試験)

有害事象は肝機能正常群 10/11 例 (90.9%)、軽度肝機能障害群 17/17 例 (100%)、中等度肝機能障害群 14/14 例 (100%)、重度肝機能障害群 4/4 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は肝機能正常群 8/11 例 (72.7%)、軽度肝機能障害群 13/17 例 (76.5%)、中等度肝機能障害

群 12/14 例 (85.7%)、重度肝機能障害群 1/4 例 (25.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30% 以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)							
	肝機能正常群 11 例		軽度肝機能障害群 17 例		中等度肝機能障害群 14 例		重度肝機能障害群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (90.9)	7 (63.6)	17 (100)	12 (70.6)	14 (100)	13 (92.9)	4 (100)	3 (75.0)
血液及びリンパ系障害								
貧血	6 (54.5)	2 (18.2)	10 (58.8)	3 (17.6)	3 (21.4)	1 (7.1)	2 (50.0)	1 (25.0)
胃腸障害								
腹痛	0	0	3 (17.6)	0	5 (35.7)	0	1 (25.0)	0
下痢	4 (36.4)	0	4 (23.5)	1 (5.9)	4 (28.6)	0	1 (25.0)	0
悪心	3 (27.3)	0	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (35.7)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	8 (72.7)	2 (18.2)	7 (41.2)	3 (17.6)	9 (64.3)	2 (14.3)	0	0
末梢性浮腫	4 (36.4)	0	2 (11.8)	1 (5.9)	5 (35.7)	0	0	0
臨床検査								
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.9)	0	10 (71.4)	10 (71.4)	0	0
神経系障害								
肝性脳症	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
腎及び尿路障害								
急性腎不全	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (50.0)	1 (25.0)

重篤な有害事象は肝機能正常群 3/11 例 (27.3%)、軽度肝機能障害群 10/17 例 (58.8%)、中等度肝機能障害群 8/14 例 (57.1%)、重度肝機能障害群 4/4 例 (100%) に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、中等度肝機能障害群で腹水 3 例 (21.4%)、血中ビリルビン増加 2 例 (14.3%)、重度肝機能障害群で肝性脳症及び急性腎不全各 2 例 (50.0%) であった。うち、中等度肝機能障害群の血中ビリルビン増加 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は肝機能正常群 1/11 例 (9.1%)、軽度肝機能障害群 2/17 例 (11.8%)、中等度肝機能障害群 4/14 例 (28.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能正常群で肺臓炎 1 例 (9.1%)、軽度肝機能障害群で出血性十二指腸潰瘍及び疾患進行各 1 例 (5.9%)、中等度肝機能障害群で血中ビリルビン増加 2 例 (14.3%)、注入に伴う反応及び肺臓炎各 1 例 (7.1%) であった。うち、肝機能正常群の肺臓炎 1 例、中等度肝機能障害群の注入に伴う反応、血中ビリルビン増加及び肺臓炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の MM に対する本薬の Cd レジメンに係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。Cd レジメンは、再発又は難治性の MM

に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 3 月 31 日

申請品目

〔販 売 名〕	カイクロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg
〔一 般 名〕	カルフィルゾミブ
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 8 月 25 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2011-003 試験、以下、「003 試験」）において、対照群として設定されたボルテゾミブ及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）の併用投与（以下、「Bd レジメン」）群と比較して、カルフィルゾミブ（以下、「本薬」）及び DEX の併用投与（以下、「Cd レジメン」）群で、主要評価項目とされた無増悪生存期間の延長が検証されたこと等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の Cd レジメンに係る有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、Cd レジメン投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量（本薬、レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）及び DEX の併用投与、以下、「CLd レジメン」）の審査時に注意が必要と判断した有害事象（心障害、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、肺高血圧症、血液毒性、感染症、肝障害、腎障害、出血、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）、高血圧クリーゼを含む高血圧、静脈血栓塞栓症、可逆性後白質脳症症候群（以下、「PRES」）、血栓性微小血管症（以下、「TMA」）、消化管穿孔及び脳症）と同一であり、新たに注意喚起が必要となる有害事象の発現は認められていないと判断した。当該事象のうち、初回承認時に策定された医薬品リスク管理計画において、「重要な潜在的リスク」として設定された PRES については、初回承認後にも本薬との因果関係が否定できない重篤例が複数認められていることから、「重要な特定されたリスク」に変更した上で、引き続き注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、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によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の Cd レジメンに係る用法・用量に関連する使用上の注意の項で下記の旨を追記又は修正した上で、本薬の Cd レジメンに係る用法・用量を「通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m²（体表面積）、それ以降は 56 mg/m²（体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- Cd レジメンにおける DEX 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。
- レナリドミド又は DEX 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。
- Cd レジメンにおける本薬の投与については、以下の表に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。血液毒性（Grade 4*の血小板減少症、リンパ球減少症、貧血又は Grade 3*以上の好中球減少症）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）に該当する本薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）が発現した場合は、回復するまで本薬を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本薬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薬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
56 mg/m ²	45 mg/m ²
45 mg/m ²	36 mg/m ²
36 mg/m ²	27 mg/m ²
27 mg/m ²	投与中止

なお、機構は、本薬の CLd レジメン承認時に設定した用法・用量に関連する使用上の注意の項における以下の内容については、Cd レジメンにおいても同様に設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 体表面積が 2.2 m²を超える患者では、体表面積 2.2 m²として投与量を算出すること。
- クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）が 15 mL/分未満となった場合には、本薬を休薬すること。CrCL が 15 mL/分以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として 20 mg/m²を超えないこととし、また透析後に投与すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象に、観察期間を本薬投与開始日から第7サイクル開始直前までとする製造販売後調査を実施することを計画している。なお、本調査はCLdレジメンに係る承認取得後より現在実施中の製造販売後調査にCdレジメンの患者（目標症例数：300例）を追加する計画としている。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、Cdレジメンに係る承認取得後も一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えない。
- 申請者が計画したとおり、現在実施中である製造販売後調査にCdレジメンの患者を追加する計画とすることで差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論及び「1.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表18に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表19に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 心障害（心不全、心筋梗塞、QT延長、心膜炎、心嚢液貯留） - ILD - 肺高血圧症 - 高血圧・高血圧クリーゼ - 急性腎不全 - TLS - Infusion reaction - 出血 - 血液毒性 - 静脈血栓塞栓症 - 肝不全・肝機能障害 - TMA - 感染症 - PRES	- 消化管穿孔 PRES 及び脳症	設定なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
使用実態下での再発又は難治性のMM患者に対する本薬のCdレジメンに係る有効性		

下線及び取消線部：今回の用法・用量の追加に伴う変更箇所

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- MM 患者を対象とした CLd レジメンの市販直後調査 - 製造販売後調査（全例調査） - 再発又は難治性の MM 患者を対象とした CLd レジメンの製造販売後臨床試験（ONO-7057-05 試験の継続試験） - 再発又は難治性の MM 患者を対象とした Cd レジメンの製造販売後臨床試験（003 試験の継続試験）	- MM 患者を対象とした CLd レジメンの市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配布

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 20 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	7 サイクル開始直前まで
予定症例数	CLd レジメン及び Cd レジメンの患者についてそれぞれ 300 例*
主な調査項目	重点調査項目：心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、ILD、肺高血圧症、高血圧・高血圧クリーゼ、腎障害、TLS、Infusion reaction、出血、血液毒性、静脈血栓塞栓症、肝不全・肝機能障害、TMA、感染症、PRES、消化管穿孔及び脳症 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬及び併用薬剤の使用状況、有害事象等

*：CLd レジメンに係る承認取得後より現在実施中の製造販売後調査に、Cd レジメンの患者（目標症例数：300 例）を追加する。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 38 年 7 月 3 日まで）と設定する。

〔効能・効果〕（変更なし）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

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

デキサメタゾン併用の場合：

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

[承認条件]

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

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]（変更なし）

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・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

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~~又は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. レナリドミド及び又はデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 体表面積が 2.2 m^2 を超える患者では、体表面積 2.2 m^2 として投与量を算出すること。
5. レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合、本剤を 18 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
6. クレアチニンクリアランス (Ccr) が 15 mL/分 未満となった場合には、本剤を休薬すること。Ccr が 15 mL/分 以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として 20 mg/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 (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) 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

レナリドミド及びデキサメタゾン併用

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

デキサメタゾン併用

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

8. 本剤は、 10 mg 製剤の場合は 5 mL 、 40 mg 製剤の場合は 20 mL の注射用水で溶解して 2 mg/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。

以上