

審査報告書

令和元年 10 月 9 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 31 年 3 月 19 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、本品目の、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おける本薬の週 1 回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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(変更なし)

[用法及び用量]

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉の場合⇨

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

〈デキサメタゾン併用〉の場合：

週2回投与の場合：

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

週1回投与の場合：

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

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和元年9月2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 31 年 3 月 19 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
[申請時の効能・効果] 再発又は難治性の多発性骨髄腫

(変更なし)

[申請時の用法・用量] 〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉の場合：
通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m^2 (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：
週 2 回投与する場合、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。
週 1 回投与する場合、通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20 mg/m^2 (体表面積)、それ以降は 70 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)

[目 次]

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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	5
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	6
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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

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、Cd 投与の用法・用量にて承認されて以降、2017 年 5 月に Cd 投与の用法・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 投与における本薬の週 1 回投与に係る臨床開発として、海外において、米国 Onyx Therapeutics 社（現：米国 Amgen 社）により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I / II 相試験（0403 試験）が 2012 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（0355 試験）が 2015 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、0355 試験を主要な試験成績として、2018 年 8 月に再発又は難治性の MM に対する Cd 投与における本薬の週 1 回投与に係る承認申請が行われた。米国では、2018 年 9 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.」の効能・効果に対して、Cd 投与における本薬の週 1 回投与に係る用法・用量が承認されたが、EU では、EMA より、当該用法・用量と既承認用法・用量である Cd 投与における本薬 20/56 mg/m² の週 2 回投与を直接比較した臨床試験成績が提出されておらず、当該用法・用量の臨床的位置付けが不明確であることから承認は困難である旨の見解が出され、2019 年 8 月に当該申請は取り下げられた。

なお、2019 年 7 月時点において、本薬は、再発又は難治性の MM に対する Cd 投与における本薬の週 1 回投与に係る用法・用量にて、8 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、0355 試験の患者登録が 20■年■月から開始された。

今般、0355 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MM に対する Cd 投与における本薬の週 1 回投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

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エンドトキシン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ている SBECD は、本一変申請に係る用量の追加に伴い、1日最大投与量が既承認の用量から増加するため、新添加剤に該当する。

2.R.1.1 安全性について

SBECD は、本薬の初回承認時等の審査において、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10mg、同点滴静注用40mg」及び「平成29年4月3日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用10mg、同点滴静注用40mg」参照）。

申請者は、本薬の反復投与毒性試験では、申請用法・用量における1日最大投与量（96 mg/kg）を超える投与量の SBECD が投与されたものの、明らかな毒性発現は認められていな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。

SBECD のイヌにおける反復投与毒性試験において、60 mg/kg で腎尿細管上皮の空胞化が認められたことを考慮すると（「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10mg、同点滴静注用40mg」及び「平成29年4月3日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用10mg、同点滴静注用40mg」参照）、SBECD 96 mg/kg が反復投与された場合に腎臓に対する病理組織学的変化の誘発が発現する可能性がある。しかしながら、申請用法・用量で実施した臨床試験では、既承認の用法・用量の臨床使用時と比較して、腎毒性の発現に明らかな差異は認められていないことに加え、再発又は難治性の MM の重篤性を考慮すると、本製剤の使用は差し支えないと判断した。ただし、SBECD は、上記の懸念があることから、本製剤に限定して承認することとし、引き続き使用前例としない添加剤として取り扱うことが適切と考える。

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」は提出されていない。ただし、本一変申請に係る用量の追加に伴い、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B*、不純物C*、不純物A*、不純物D*、不純物E*、不純物F*及び不純物G*が存在する。

申請者は、申請用法・用量では、既承認の用法・用量と比較して、上記の不純物の1日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、当該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、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

表記	本薬の用法・用量
本薬 20/45 又は 20/56 週 2 回投与*1	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 又は 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。
Cd 20/27 週 2 回投与*2	1 サイクルを 28 日間とし、DEX との併用で、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。
Cd 20/45、20/56、20/70 又は 20/88 週 1 回投与*1	1 サイクルを 28 日間とし、DEX との併用で、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 日目に投与、本薬 45、56、70 又は 88 mg/m ² 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。
Cd 20/56 週 2 回投与*1	1 サイクルを 28 日間とし、DEX との併用で、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。
CLd 20/27 週 2 回投与*2	1 サイクルを 28 日間とし、第 1～12 サイクルには、Ld との併用で、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、第 13～18 サイクルには、Ld との併用で、本薬 27 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1、2、15 及び 16 日目に投与、第 19 サイクル以降には Ld 投与。

*1：30 分かけて静脈内投与、*2：10 分かけて静脈内投与

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、Cd 投与時について検討された。

6.1.1 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 : 2016 年 11 月 30 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 13 例 (PK 解析対象は 13 例)¹⁾ 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。なお、本試験では、本薬 20/45 及び 20/56 週 2 回投与についても検討されたが、当該投与時の PK パラメータについては、既承認の Cd 投与に係る用法・用量の承

¹⁾ 本薬 20/45、20/56 週 2 回投与群及び Cd 20/70 週 1 回投与群でそれぞれ 3、4 及び 6 例 (PK 解析対象はそれぞれ 3、4 及び 6 例) が対象とされた。

認時に評価済みであることから、記載は省略した（「平成 29 年 4 月 3 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）。

週 1 回投与の用法・用量は、Cd 20/70 週 1 回²⁾ 投与することとされた。

Cd 20/70 週 1 回投与時の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
1	20	6	924±452	0.575 (0.250, 0.617)	355±120	0.684±0.251	101±30.1	18.0±5.05
15	70	5	2,500±777	0.467 (0.250, 0.617)	1,250±285	0.900±0.0740	103±34.6	14.2±4.80

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、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 3 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験が提出された。

表 3 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	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	02	I	再発又は難治性の MM 患者	6	Cd 20/70 週 1 回投与 ^{*1, 2}	安全性 PK
	国際 共同	0355	III	再発又は難治性の MM 患者	478 ①240 ②238	①Cd 20/70 週 1 回投与 ^{*1, 2} ②Cd 20/27 週 2 回投与 ^{*1, 2}	有効性 安全性
	海外	0403	I / II	再発又は難治性の MM 患者	116 ①27 ②89	①第 I 相パート：Cd 20/45、20/56、20/70 又は 20/88 週 1 回投与 ^{*1, 3} ②第 II 相パート：Cd 20/70 週 1 回投与 ^{*1, 3}	安全性 PK

*1：1 サイクルを 28 日間とし、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与、*2：第 10 サイクル以降は第 22 日目の DEX 投与は行わないこととされた、*3：第 9 サイクル以降は第 22 日目の DEX 投与は行わないこととされた。

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する臨床試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

²⁾ 本薬の用法・用量は表 1 を参照。なお、DEX の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1～9 サイクルは第 1、8、15 及び 22 日目に、第 10 サイクル以降は 1、8 及び 15 日目に DEX 40 mg を経口又は静脈内投与することとされた。

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<2015 年 3 月～実施中 [データカットオフ : 2016 年 11 月 30 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 本薬 20/45 及び 20/56 週 2 回投与群各 3~6 例、Cd 20/70 週 1 回投与群 6 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等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。なお、本薬 20/45 及び 20/56 週 2 回投与群の成績については、本薬の Cd 投与に係る一変申請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 Cd 20/70 週 1 回投与群の成績のみ記載する (「平成 29 年 4 月 3 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)。

週 1 回投与の用法・用量は、Cd 20/70 週 1 回投与²⁾ することとされた。

Cd 20/70 週 1 回投与群に登録された 6 例全例が安全性の解析対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、1 例 (Grade 3 の TMA) に DLT が認められたものの、DLT が認められたのは 1/6 例であり、Cd 20/70 週 1 回投与の忍容性が確認された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 0355 試験<2015 年 9 月～実施中 [データカットオフ : 2017 年 6 月 15 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 460 例) を対象に、Cd 20/70 週 1 回投与の有効性及び安全性を Cd 20/27 週 2 回投与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 20 の国又は地域、118 施設で実施された。

用法・用量は、Cd 20/70 週 1 回投与群では、Cd 20/70 週 1 回投与²⁾ することとされ、Cd 20/27 週 2 回投与群では、Cd 20/27 週 2 回投与²⁾ することとされた。Cd 20/70 週 1 回投与群及び Cd 20/27 週 2 回投与群のいずれにおいても疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を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 478 例 (Cd 20/70 週 1 回投与群 240 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 238 例) が ITT 集団とされ (うち、日本人患者は Cd 20/70 週 1 回投与群 26 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 14 例)、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 20/70 週 1 回投与群 2 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 3 例を除く 473 例 (Cd 20/70 週 1 回投与群 238 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 235 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は Cd 20/70 週 1 回投与群 26 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 14 例)。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73 等) に基づく中央判定³⁾ 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、263 件の PFS イベント (目標の PFS イベント数 350 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。

有効性について、中間解析時点 (データカットオフ日 : 2017 年 6 月 15 日) における、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 1 のとおりであり、Cd

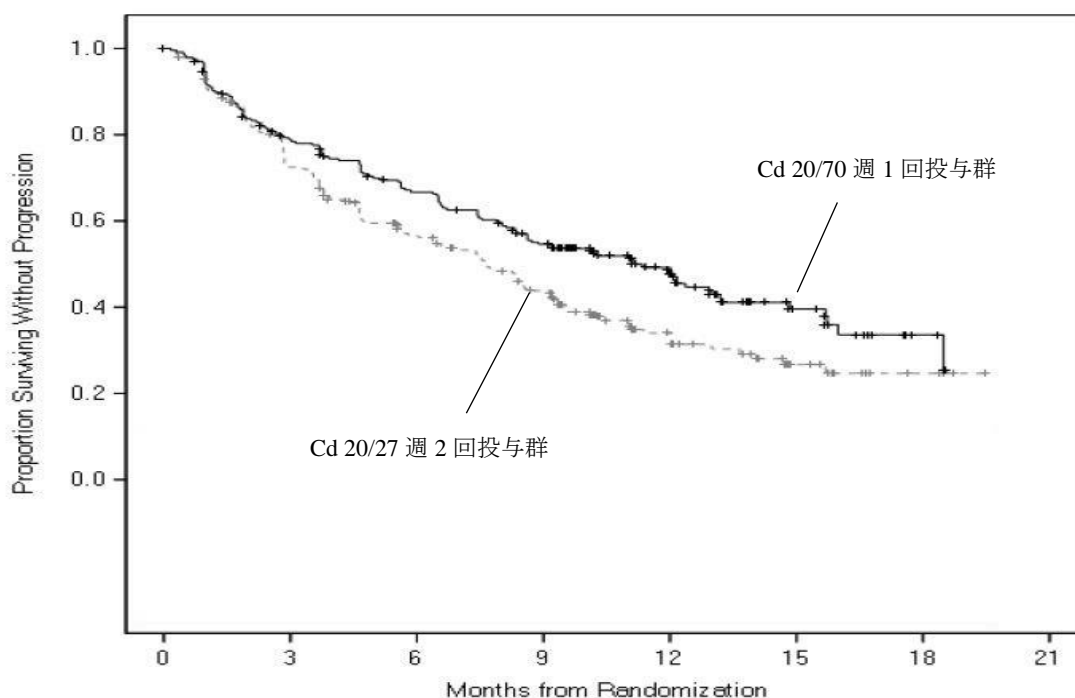
³⁾ コンピュータアルゴリズム (ORCA) に基づく中央判定

20/27 週 2 回投与群に対する Cd 20/70 週 1 回投与群の優越性が検証されたことから、IDMC により試験の早期有効中止が勧告された。

表 4 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 15 日データカットオフ)

	Cd 20/70 週 1 回投与群	Cd 20/27 週 2 回投与群
例数	240	238
死亡又は増悪数 (%)	126 (52.5)	148 (62.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.2 [8.6, 13.0]	7.6 [5.8, 9.2]
ハザード比*1 [95%CI]	0.69 [0.54, 0.88]	
p 値 (片側) *2	0.0014	

*1 : スクリーニング時の ISS による病期 (1、2~3)、ボルテゾミブ治療に対する反応性 (難治性、難治性以外)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした層別 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 0.011



Number of Subjects at Risk:		0	3	6	9	12	15	18	21
Cd 20/27 週 2 回投与群	238	164	119	86	41	15	4	0	
Cd 20/70 週 1 回投与群	240	178	145	114	69	24	5	0	

図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 15 日データカットオフ)

なお、再発⁴⁾ の MM 患者 (Cd 20/70 週 1 回投与群 240 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 238 例) における中央判定による PFS の中央値は、Cd 20/70 週 1 回投与群 11.2 カ月、Cd 20/27 週 2 回投与群 7.6 カ月 (ハザード比 [95%CI] : 0.69 [0.54, 0.88])、難治性⁵⁾ の MM 患者 (Cd 20/70 週 1 回投与群 237 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 235 例) における中央判定による PFS の中央値は、Cd 20/70 週 1 回投与群 11.2 カ月、Cd 20/27 週 2 回投与群 7.6 カ月 (ハザード比 [95%CI] : 0.70 [0.55, 0.89]) であった⁶⁾。

4) 前治療後に M タンパク増加や臓器障害が認められた患者。なお、0355 試験では選択基準に再発の MM 患者が規定されていたことから、全例が再発に該当した。

5) 直近の治療中止後 60 日以内に PD となった患者、又は直近の治療中に SD 若しくは PD となった患者。

6) 難治性以外であった再発の MM 患者 (Cd 20/70 週 1 回投与群及び Cd 20/27 週 2 回投与群各 3 例) における中央判定による PFS の中央値は、Cd 20/70 週 1 回投与群 NE、Cd 20/27 週 2 回投与群 12.0 カ月 (ハザード比 [95%CI] : 0 [0, NE]) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Cd 20/70 週 1 回投与群 24/238 例 (10.1%)、Cd 20/27 週 2 回投与群 19/235 例 (8.1%) に認められた。形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫又は疾患進行 (Cd 20/70 週 1 回投与群 12 例、Cd 20/27 週 2 回投与群 8 例) 以外の死因は、Cd 20/70 週 1 回投与群で感染及び敗血症性ショック各 2 例、過粘稠度症候群、急性肺損傷、殺人の被害者、死亡、全身健康状態低下、尿路感染、脳出血及び敗血症各 1 例、Cd 20/27 週 2 回投与群で多臓器機能不全症候群及び敗血症各 2 例、急性腎盂腎炎、呼吸不全、脊髄感染、突然死、敗血症性ショック、肺炎及び不明各 1 例であった。このうち、Cd 20/70 週 1 回投与群の死亡及び急性肺損傷各 1 例、Cd 20/27 週 2 回投与群の多臓器機能不全症候群 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった (日本人患者における死亡 (Cd 20/70 週 1 回投与群 2 例) の死因は、急性肺損傷及び疾患進行各 1 例であり、このうち、急性肺損傷 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 / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 0403 試験 <2012 年 9 月 ~ 2016 年 7 月 >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 123 例⁷⁾) を対象に、本薬週 1 回投与と DEX との併用投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 1 カ国、36 施設で行われた。

用法・用量は、第 I 相パートの用量漸増コホートは、Cd 20/45、20/56、20/70 又は 20/88 週 1 回投与⁸⁾、第 I 相パートの用量拡大コホート及び第 II 相パートでは、Cd 20/70 週 1 回投与⁸⁾ することとされた。

本試験に登録された 116 例 (第 I 相パートの用量漸増コホート : Cd 20/45 週 1 回投与群 3 例、Cd 20/56 週 1 回投与群 3 例、Cd 20/70 週 1 回投与群 6 例、Cd 20/88 週 1 回投与群 6 例、第 I 相パートの用量拡大コホート 9 例、第 II 相パート : 89 例) が安全性の解析対象とされた。

用量漸増コホートにおいて、DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、Cd 20/88 週 1 回投与群 2/6 例 (Grade 3 の呼吸困難⁹⁾ 及び Grade 3 の嘔吐各 1 例) に DLT が認められた。そのため、用量拡大コホートの用法・用量として 20/70 mg/m² 週 1 回投与が選択された。用量拡大コホートにおける、Cd 20/70 週 1 回投与群の 1/9 例 (Grade 3 の呼吸困難) に DLT が認められたこと等から、本薬週 1 回投与の MTD は 20/70 mg/m² と判断された。

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 5/116 例 (第 II 相パート : 5 例) に認められた。疾患進行 (2 例) 以外の死亡は、心肺停止、敗血症及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例であった。このうち、心肺停止及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、Cd 20/70 週 1 回投与の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 (0355 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。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治

⁷⁾ 第 I 相パートは、用量漸増コホートが各群最低 3 例及び用量拡大コホートが 15 例、並びに第 II 相パートが 90 例。

⁸⁾ 本薬の用法・用量は表 1 を参照。なお、DEX の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1~8 サイクルは第 1、8、15 及び 22 日目に、第 9 サイクル以降は 1、8 及び 15 日目に DEX 40 mg を経口又は静脈内投与することとされた。

⁹⁾ データ固定時に Grade 3 のうっ血性心不全に変更された。

験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、0355 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

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 患者に対して、Cd 20/70 週 1 回投与の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、0355 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

0355 試験の計画当時（20■年■月）の国内外の教科書、診療ガイドライン等において、0355 試験の対照群である Cd 20/27 週 2 回投与に関する記載はなかった。しかしながら、下記の点を考慮すると、0355 試験の対象患者に対する Cd 20/27 週 2 回投与は、本薬 20/27 mg/m² 週 2 回投与¹⁰⁾ と比較して高い臨床的有用性が期待できると考えたこと等から、DEX 併用下での本薬週 1 回投与と週 2 回投与の臨床的有用性を検討することを目的とした 0355 試験において、Cd 20/27 週 2 回投与群を対照群と設定したことは適切であったと考える。

- NCCN ガイドライン (v.2.2014) において、0355 試験の対象患者である、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤による 2 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療として、本薬 20/27 mg/m² 週 2 回投与¹⁰⁾ 及び Pd が Category 2A¹¹⁾ として推奨されていたこと。なお、0355 試験の計画当時（20■年■月）において、本薬の既承認の用法・用量である Cd 20/56 週 2 回投与¹²⁾ の臨床的有用性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）成績は得られておらず、当該用法・用量の臨床的位置付けは確立されていなかった。
- 本薬と同様の作用機序を有するボルテゾミブについて、ボルテゾミブ単独投与と比較して Bd 投与で、安全性を悪化させることなく、有効性が向上する旨が報告されていたこと（Br J Haematol 2004; 127: 165-72、Haematologica 2006; 91: 929-34）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Cd 20/27 週 2 回投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等から、Cd 20/70 週 1 回投与の臨床的位置付けの評価には注意が必要であるものの、上記の申請者の説明については一定の理解が可能であることから、0355 試験の結果に基づき Cd 20/70 週 1 回投与の有効性を評価することは可能と判断した。

なお、0355 試験の結果を踏まえた当該週 1 回投与の臨床的位置付けに関する機構の判断については、7.R.4 項に記載する。

¹⁰⁾ 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 及び 2 日目に投与、本薬 27 mg/m² 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（10 分かけて静脈内投与）。

¹¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、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。

¹²⁾ 本薬の用法・用量は表 1 を参照。なお、DEX の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目に DEX 20 mg を経口又は静脈内投与することとされた。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、0355 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

MM は、既存の治療では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、PFS の延長により、疾患進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、0355 試験の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。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、再発又は難治性の MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、本薬の有効性については、主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく中央判定による PFS を中心に評価し、OS について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

0355 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定³⁾による PFS について、Cd 20/27 週 2 回投与群に対する Cd 20/70 週 1 回投与群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

また、補足的な解析として実施された、IMWG 基準に基づく IRC 判定及び治験責任医師判定による PFS の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 PFS の中間解析結果（ITT 集団、2017 年 6 月 15 日データカットオフ）

	IRC 判定		治験責任医師判定	
	Cd 20/70 週 1 回投与群	Cd 20/27 週 2 回投与群	Cd 20/70 週 1 回投与群	Cd 20/27 週 2 回投与群
例数	240	238	240	238
死亡又は増悪数 (%)	126 (52.5)	148 (62.2)	128 (53.3)	149 (62.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.3 [8.6, 13.2]	7.6 [5.7, 8.7]	11.0 [8.3, 13.0]	7.6 [6.0, 8.6]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.68 [0.54, 0.87]		0.71 [0.55, 0.90]	
p 値 (片側) ^{*2}	0.0010		0.0022	

*1：スクリーニング時の ISS による病期（1、2～3）、ボルテゾミブ治療に対する反応性（難治性、難治性以外）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）を層別因子とした層別 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）

なお、0355 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による奏効率、②OS の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析では統計学的な有意差が認められたものの、②の解析では統計学的な有意差は認められなかった¹³⁾。

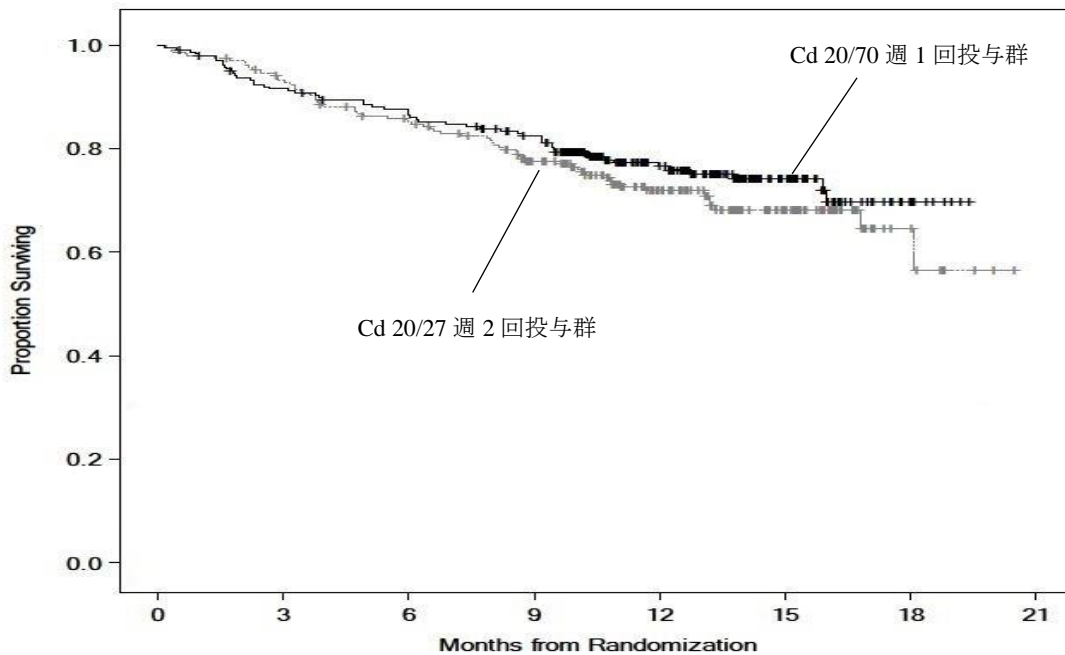
副次評価項目とされた OS の解析（データカットオフ日：2017 年 6 月 15 日）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。

¹³⁾ OS の検定に係る有意水準（片側）は、OS の予測イベント数に基づき、Lan-DeMets 法による Pocock 型の α 消費関数を用いて 0.018 と設定された。

表 6 OS の解析結果 (ITT 集団、2017 年 6 月 15 日データカットオフ)

	Cd 20/70 週 1 回投与群	Cd 20/27 週 2 回投与群
例数	240	238
死亡数 (%)	58 (24.2)	68 (28.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [18.1, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.80 [0.56, 1.14]	
p 値 (片側) *2	0.11	

*1: スクリーニング時の ISS による病期 (1、2~3)、ボルテゾミブ治療への反応性 (難治性、難治性以外)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした層別 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 0.018



Number of Subjects at Risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21
Cd 20/27 週 2 回投与群	238	219	196	165	97	50	9	0
Cd 20/70 週 1 回投与群	240	217	203	186	115	48	10	0

図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2017 年 6 月 15 日データカットオフ)

また、0355 試験の日本人集団における、中間解析時点での IMWG 基準に基づく中央判定³⁾による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 3 のとおりであった。

表 7 日本人集団における PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 15 日データカットオフ)

	Cd 20/70 週 1 回投与群	Cd 20/27 週 2 回投与群
例数	26	14
死亡又は増悪数 (%)	12 (46.2)	8 (57.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.8 [7.5, NE]	9.7 [3.8, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.54 [0.16, 1.81]	
p 値 (片側) *2	0.16	

*1: スクリーニング時の ISS による病期 (1、2~3)、ボルテゾミブ治療への反応性 (難治性、難治性以外)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) を層別因子とした層別 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)

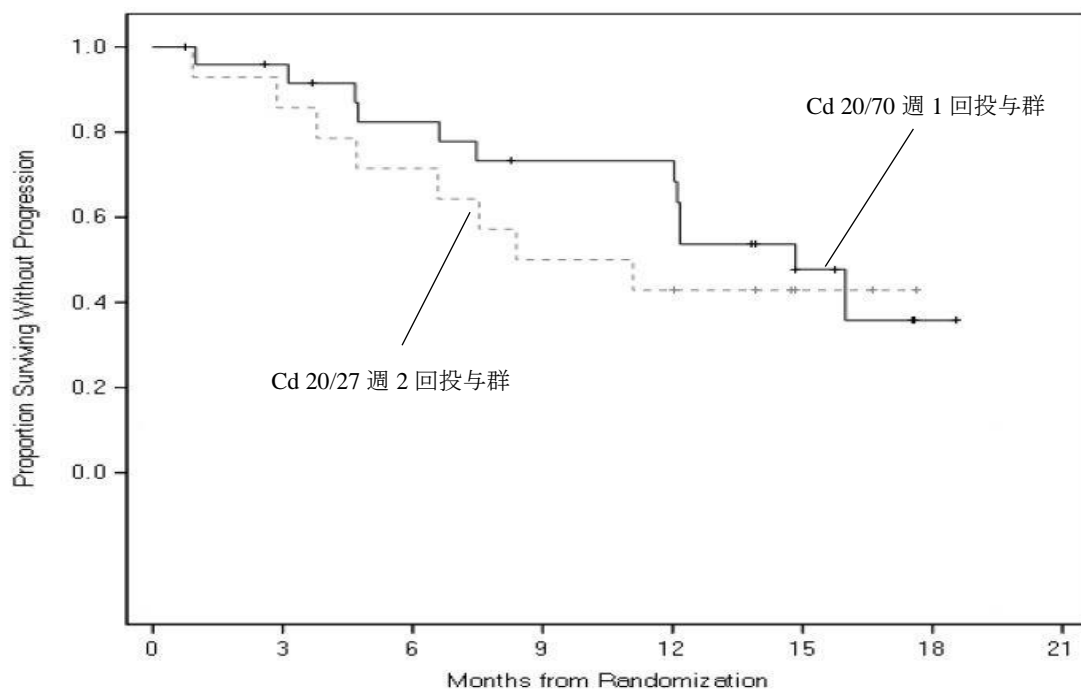


図3 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 15 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、0355 試験の対象患者に対する Cd 20/70 週 1 回投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Cd 20/27 週 2 回投与群に対する Cd 20/70 週 1 回投与群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- 副次評価項目とされた OS について、Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して、Cd 20/70 週 1 回投与群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- 0355 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、日本人集団の PFS の結果について、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 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 20/70 週 1 回投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量に係る審査時に注意が必要とされた事象 (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、高血圧クレーゼを含む高血圧、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」及び「平成 29 年 4 月 3 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 20/70 週 1 回投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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、Cd 20/70 週 1 回投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 Cd 20/70 週 1 回投与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、0355 試験において認められた安全性情報を基に、Cd 20/70 週 1 回投与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。

0355 試験における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (0355 試験)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	Cd 20/70 週 1 回投与群 238 例	Cd 20/27 週 2 回投与群 235 例	Cd 20/70 週 1 回投与群 26 例	Cd 20/27 週 2 回投与群 14 例	Cd 20/70 週 1 回投与群 212 例	Cd 20/27 週 2 回投与群 221 例
全有害事象	227 (95.4)	229 (97.4)	26 (100)	14 (100)	201 (94.8)	215 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	161 (67.6)	145 (61.7)	21 (80.8)	11 (78.6)	140 (66.0)	134 (60.6)
死亡に至った有害事象	22 (9.2)	18 (7.7)	2 (7.7)	0	20 (9.4)	18 (8.1)
重篤な有害事象	103 (43.3)	96 (40.9)	16 (61.5)	4 (28.6)	87 (41.0)	92 (41.6)
投与中止に至った有害事象*	35 (14.7)	27 (11.5)	9 (34.6)	2 (14.3)	26 (12.3)	25 (11.3)
休薬に至った有害事象*	130 (54.6)	123 (52.3)	15 (57.7)	8 (57.1)	115 (54.2)	115 (52.0)
減量に至った有害事象*	51 (21.4)	42 (17.9)	8 (30.8)	1 (7.1)	43 (20.3)	41 (18.6)

*: 本薬又は DEX の投与中止、休薬、若しくは減量

Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、発熱 (Cd 20/70 週 1 回投与群 : 55 例 (23.1%)、Cd 20/27 週 2 回投与群 : 38 例 (16.2%)、以下、同順) であった。Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 (24 例 (10.1%)、16 例 (6.8%))、疲労 (11 例 (4.6%)、5 例 (2.1%))、TLS (7 例 (2.9%)、2 例 (0.9%)) 及び好中球数減少 (7 例 (2.9%)、1 例 (0.4%)) であった。Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、肺炎 (22 例 (9.2%)、16 例 (6.8%))、疲労 (7 例 (2.9%)、1 例 (0.4%)) であった。Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

Cd 20/70 週 1 回投与に係る安全性の国内外差について、Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 20%以上高かった有害事象は、発熱 (日本人集団 : 11 例 (42.3%)、外国人集団 : 44 例 (20.8%)、以下、同順)、血小板数減少 (10 例 (38.5%)、14 例 (6.6%))、ウイルス性上気道感染 (8 例 (30.8%)、16 例 (7.5%)) 及び好中球数減少 (7 例 (26.9%)、5 例 (2.4%)) であった。Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (7 例 (26.9%)、35 例 (16.5%))、好中球数減少 (5 例 (19.2%)、2 例 (0.9%))、好中球減少症 (4 例 (15.4%)、10 例 (4.7%)) 及び TLS (4 例 (15.4%)、3 例 (1.4%)) であった。Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 5%以上高かった重篤な有害事象は、TLS (3 例 (11.5%)、1 例 (0.5%))、急性心不全 (2 例 (7.7%)、1 例 (0.5%)) 及び急性肺損傷 (2 例 (7.7%)、0 例) であった。Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、急性心不全 (2 例 (7.7%)、0 例) 及び急性肺損傷 (2 例 (7.7%)、0 例) であった。Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 5%以上高かった休薬に

至った有害事象は、インフルエンザ（3例（11.5%）、4例（1.9%））、疲労（2例（7.7%）、5例（2.4%））、ウイルス性上気道感染（2例（7.7%）、2例（0.9%））及びGGT増加（2例（7.7%）、1例（0.5%））であった。Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、TLS（3例（11.5%）、0例）であった。Cd 20/70 週 1 回投与群の外国人集団と比較して日本人集団で発現が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構は、Cd 20/70 週 1 回投与と既承認の用法・用量（Cd 20/56 週 2 回投与及び CLd 20/27 週 2 回投与）との間における本薬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。

0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群、Cd 20/56 週 2 回投与¹²⁾の有用性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）の Cd 20/56 週 2 回投与群、及び CLd 20/27 週 2 回投与¹⁴⁾の有用性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（009 試験）の CLd 20/27 週 2 回投与群における安全性の概要は、表 9 のとおりであった。

表 9 Cd 20/70 週 1 回投与群（0355 試験）、Cd 20/56 週 2 回投与群（003 試験）及び CLd 20/27 週 2 回投与群（009 試験）の安全性の概要

	例数 (%)		
	0355 試験	003 試験	009 試験
	Cd 20/70 週 1 回投与群 238 例	Cd 20/56 週 2 回投与群 463 例	CLd 20/27 週 2 回投与群 392 例
全有害事象	227 (95.4)	455 (98.3)	380 (96.9)
Grade 3 以上の有害事象	161 (67.6)	339 (73.2)	328 (83.7)
死亡に至った有害事象	22 (9.2)	25 (5.4)	36 (9.2)
重篤な有害事象	103 (43.3)	224 (48.4)	234 (59.7)
投与中止に至った有害事象*	35 (14.7)	92 (19.9)	102 (26.0)
休薬に至った有害事象*	130 (54.6)	318 (68.7)	308 (78.6)
減量に至った有害事象*	51 (21.4)	208 (44.9)	223 (56.9)

*：本薬又は併用薬の投与中止、休薬、若しくは減量。

003 試験の Cd 20/56 週 2 回投与群及び 009 試験の CLd 20/27 週 2 回投与群と比較して、0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 5%以上高かった有害事象は認められなかった。003 試験の Cd 20/56 週 2 回投与群及び 009 試験の CLd 20/27 週 2 回投与群と比較して、0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、TLS（Cd 20/70 週 1 回投与群：7 例（2.9%）、Cd 20/56 週 2 回投与群：2 例（0.4%）、Cd 20/27 週 2 回投与群：3 例（0.8%）、以下、同順）であった。003 試験の Cd 20/56 週 2 回投与群及び 009 試験の Cd 20/27 週 2 回投与と比較して、0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害（10 例（4.2%）、8 例（1.7%）、6 例（1.5%））であった。003 試験の Cd 20/56 週 2 回投与群及び 009 試験の Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して、0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0355 試験において、Cd 20/27 週 2 回投与群と比較して Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が高かった有害事象については、Cd 20/70 週 1 回投与により発現する事象として注意が必要である。

¹⁴⁾ 本薬の用法・用量は表 1 を参照。なお、Ld の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目まで経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与することとされた。

Cd 20/70 週 1 回投与の安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、0355 試験の結果を基に当該投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

既承認の用法・用量である、Cd 20/56 週 2 回投与及び CLd 20/27 週 2 回投与との安全性の比較について、本薬の用法・用量、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、003 試験の Cd 20/56 週 2 回投与群又は 009 試験の CLd 20/27 週 2 回投与群と比較して、0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、①Cd 20/70 週 1 回投与時に認められた有害事象は、いずれも本薬又は DEX の既知の有害事象であること、②既承認の用法・用量と比較して、0355 試験の対照である Cd 20/27 週 2 回投与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かったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に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、再発又は難治性の MM 患者において、Cd 20/70 週 1 回投与は忍容可能と判断した。

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・効果の変更は行われていない。また、効能・効果に関連する注意の項についても、既承認と同じ以下の旨が設定されていた。

- 本薬による治療は、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。
- 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、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 Cd 20/70 週 1 回投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の MM に対する Cd 20/70 週 1 回投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2019) : 再発又は難治性の MM 患者に対して、Cd 20/56 週 2 回投与及び CLd 20/27 週 2 回投与 (いずれも Category 1¹⁵⁾)、Cd 20/70 週 1 回投与 (Category 2A¹¹⁾) 等が推奨される。

申請者は、Cd 20/70 週 1 回投与の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

再発又は難治性の MM に対する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、レナリドミド等の免疫調節薬、イキサゾミブクエン酸エステル等のプロテアソーム阻害剤、エロツズマブ (遺伝子組換え)、

¹⁵⁾ 高レベルのエビデンスに基づいて、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。

ダラツムマブ（遺伝子組換え）等の抗体医薬品等が治療選択肢として記載されている（NCCN ガイドライン（v.2.2019）等）。

0355 試験の組入れ対象とされた MM 患者の前治療歴は、下記をすべて満たすこととされ、また、0355 試験における、前治療数別での PFS の結果は、表 10 のとおりであった。

- 前治療数が 2 又は 3 であること。
- 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤による前治療歴を有すること。
- 少なくとも 1 つの前治療で PR 以上の奏効が認められていること。
- 直近の治療が無効（SD 又は PD）又は直近の治療中止後 60 日以内に PD を認めること。

表 10 前治療数別の PFS の解析結果（ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 15 日データカットオフ）

前治療数	Cd 20/70 週 1 回投与群		Cd 20/27 週 2 回投与群		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	240	11.2 [8.6, 13.0]	238	7.6 [5.8, 9.2]	0.69 [0.54, 0.88]
2	116	12.1 [8.6, NE]	125	7.6 [4.7, 9.2]	0.61 [0.43, 0.86]
3	124	8.9 [7.4, 12.9]	113	7.9 [5.6, 10.4]	0.82 [0.59, 1.15]

以上より、上記のような再発又は難治性の MM に対する治療の状況において、0355 試験の結果により、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 又は 3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、Cd 20/70 週 1 回投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を考慮すると、Cd 20/70 週 1 回投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、Cd 20/70 週 1 回投与と①既承認の用法・用量である Cd 20/56 週 2 回投与又は②本邦において既承認の他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、それぞれ以下のように考える。

① Cd 20/56 週 2 回投与との使い分けについて：

下記の点から、Cd 20/70 週 1 回投与は Cd 20/56 週 2 回投与よりも優先して選択されると考える。

- 003 試験において、0355 試験の対象患者と同様の前治療歴¹⁶⁾をもつ患者集団に対する Cd 20/56 週 2 回投与の PFS 中央値 [95%CI]（カ月）は 7.5 [3.7, 10.2] であった一方で、0355 試験における Cd 20/70 週 1 回投与群の PFS 中央値 [95%CI] は 11.2 [8.6, 13.0] であり、Cd 20/70 週 1 回投与で高い治療効果が期待できること。
- Cd 20/70 週 1 回投与については、本薬の投与が週 1 回であり患者の利便性が高いと考えられること。

② 上記①以外の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて：

再発又は難治性の MM に対して本邦で承認されている抗悪性腫瘍剤を用いた 2 剤併用投与（Ld 投与、Bd 投与及び Pd 投与）及び 3 剤併用投与（パノビノスタット乳酸塩/Bd 投与、エロツズマブ（遺伝子組換え）/Ld 投与、イキサゾミブクエン酸エステル/Ld 投与、ダラツムマブ（遺伝子組換え）/Ld 投与及びダラツムマブ（遺伝子組換え）/Bd 投与）での臨床試験成績を考慮すると（Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66、Haematologica 2018; 103: 2088-96 等）、Cd 20/70 週 1 回投与は、当該併用投与と比較して高い又は同等の臨床的有用性が期待できる。しかしながら、当該併用投与と Cd 20/70 週 1 回投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、当該併用投与との使い分けについては、それぞれの

¹⁶⁾ 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 又は 3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者。なお、003 試験では、プロテアソーム阻害剤を含む 1～3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者が対象とされた。

薬剤の有効性及び安全性、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。

免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む2又は3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者を対象とした0355試験の結果、Cd 20/70週1回投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）等から、Cd 20/70週1回投与は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、Cd 20/70週1回投与と既承認のCd 20/56週2回投与及び他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、当該治療の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、現時点でCd 20/70週1回投与が当該治療を上回る臨床的有用性を有するか否かについて結論付けることは困難である。したがって、当該治療との使い分けは不明であり、患者の状態等を考慮した上で選択されるものとする。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、0355試験の対象とされなかった再発又は難治性のMM患者に対するCd 20/70週1回投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0355試験の対象とされなかった再発又は難治性のMM患者を対象とした検証的試験成績は得られていない。しかしながら、1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者を対象とした海外第I/II相試験（0403試験）の奏効率の結果（表11）から、0355試験の対象とされなかった①免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤による治療歴のない再発又は難治性のMM患者、及び②1レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者に対しても、Cd 20/70週1回投与は推奨されると考える。

表 11 前治療の状況別の有効性の結果（0403試験）

前治療	例数	奏効率 [95%CI] (%)
全体	104	76.9 [67.6, 84.6]
プロテアソーム阻害剤による治療歴なし	17	94.1 [71.3, 99.9]
免疫調節薬の治療歴なし	40	77.5 [61.5, 89.2]
免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤による治療歴なし	1	100 [2.5, 100]
1レジメンの前治療歴	54	85.2 [72.9, 93.4]

以上より、Cd 20/70週1回投与の投与対象は、1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者と考えることから、既承認の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を変更する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0355試験の対象とされなかった再発又は難治性のMM患者を対象とした検証的試験成績は得られていないこと等から、Cd 20/70週1回投与が推奨される対象は、0355試験の対象とされた免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む2又は3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者であると判断した。なお、既承認のCd 20/56週2回投与及びCLD 20/27週2回投与の臨床的有用性を検討した臨床試験（003試験及び009試験）の対象は、1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者（「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10mg、同点滴静注用40mg」及び

「平成 29 年 4 月 3 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、上記の Cd 20/70 週 1 回投与が推奨される対象と異なっている。

以上の検討に加え、本薬は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り使用される薬剤であること等も考慮した上で、0355 試験、003 試験及び 009 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同じ下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。
- 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。

7.R.5 用法・用量について

Cd 20/70 週 1 回投与に係る本薬の申請用量・用法は、「週 1 回投与する場合、通常、成人には 1 日 1 回、本薬を 1、8 及び 15 日目に点滴静注し、13 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本薬の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 日目のみ 20 mg/m² (体表面積)、それ以降は 70 mg/m² (体表面積) とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、既承認の用法・用量に関連する注意に加えて、以下の旨が設定されていた。なお、本一変申請後に、Cd 投与においては、受診可能な頻度等を考慮して本薬の投与方法を選択する旨の記載が削除された。

- 副作用が発現した際の、Cd 20/70 週 1 回投与における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

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、Cd 投与に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈デキサメタゾン併用〉

○週 2 回投与の場合：

通常、成人には 1 日 1 回、本薬を 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。本薬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。

○週 1 回投与の場合：

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

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 本薬の投与については、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。

注*：NCI-CTCAE v4.0

DEX 併用（週 2 回投与の場合）

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
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

DEX 併用（週 1 回投与の場合）

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、Cd 20/70 週 1 回投与に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした 0403 試験では、DEX 併用での本薬の週 1 回投与の忍容性等が検討された結果、当該週 1 回投与時の本薬の MTD は、20/70 mg/m² と判断されたこと（7.1.3.1 参照）から、0355 試験での本薬の用法・用量を Cd 20/70 週 1 回投与と設定した。

上記の設定で 0355 試験を実施した結果、当該投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Cd 20/70 週 1 回投与の用法・用量に関する申請者の説明を了承した。

また、用法・用量に関連する注意の項について、Cd 20/70 週 1 回投与及び既承認の用法・用量で実施された臨床試験の内容を理解して投与方法を選択する必要があることから、既承認の用法・用量と同様の下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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。

7.R.5.2 本薬の週 2 回投与から週 1 回投与の切替えについて

申請者は、DEX 併用での本薬の週 2 回投与から週 1 回投与への切替えについて、以下のように説明している。

Cd 20/70 週 1 回投与は、①既承認の Cd 20/56 週 2 回投与と比較して、より高い治療効果が期待できると考えること、及び②本薬の投与間隔が週 2 回投与より長期間であり患者の利便性が高いと考えることから（7.R.4.1 参照）、Cd 20/56 週 2 回投与から Cd 20/70 週 1 回投与への切替えは推奨できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で Cd 20/70 週 1 回投与と Cd 20/56 週 2 回投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、Cd 20/56 週 2 回投与と比較して Cd 20/70 週 1 回投与で治療効果が高い旨の申請者の説明は根拠に乏しいと考える。したがって、現時点において、Cd 20/56 週 2 回投与から Cd 20/70 週 1 回投与への切替えが推奨されるか否かについて明確に結論付けることは困難であり、両投与方法については、臨床試験における有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の状態等に応じて選択されるものとする。なお、Cd 20/70 週 1 回投与及び既承認の用法・用量で実施された臨床試験の内容を熟知した上で投与する旨の注意喚起を行うことから（7.R.5.1 参照）、当該切替えについて添付文書で別途注意喚起を行う必要はないと判断した。

7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、Cd 20/70 週 1 回投与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。

Cd 20/70 週 1 回投与時の本薬の用量調節基準については、0355 試験での本薬の用量調節基準に準じて設定した。なお、①血液毒性に係る基準及び②非血液毒性に係る基準については、下記の点を考慮し、いずれも既承認の用法・用量で注意喚起している内容と同じ基準を設定した。

- ① 血液毒性に係る基準について、0355 試験では血小板数、好中球数及び発熱性好中球減少症に係る規定を設定していたが、（i）血小板数及び好中球数に係る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ること、（ii）発熱性好中球減少症は Grade 3 以上の好中球減少症に含まれていることから、既承認の用法・用量で設定されている内容を変更する必要はないと考えること。
- ② 非血液毒性に係る基準について、0355 試験で規定した Grade 2 以下の場合に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等から、既承認の用法・用量で設定されている内容を変更する必要はないと考えること。

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、以下の検討等を踏まえ、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、再発又は難治性の MM 患者を対象とした Cd 20/70 週 1 回投与に係る安全性等を検討する

ことを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 既承認の用法・用量における本薬投与時の安全性プロファイル（003 試験の Cd 20/56 週 2 回投与群及び 009 試験の CLd 20/27 週 1 回投与群）と比較して、0355 試験における Cd 20/70 週 1 回投与群で発現率が高い有害事象が認められ、また、0355 試験の Cd 20/70 週 1 回投与群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められたものの（7.R.3.1 参照）、当該事象については、本薬投与により認められる既知の事象であったこと。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与時の新たな安全性に関する懸念は認められないと考えること。
- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした既承認の用法・用量に係る使用成績調査（目標症例数：安全性解析対象症例として、CLd 投与及び Cd 投与各 300 例）は実施中であるものの、日本人患者における本薬の投与経験は一定程度得られており¹⁷⁾、また、現時点までに収集された日本人患者 823 例¹⁸⁾での本薬の安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 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」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、国内第 I 相試験（02 試験）における、本薬 20/45 及び 20/56 週 2 回投与群の成績については、本薬の Cd 投与に係る一変申請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 Cd 20/70 週 1 回投与群の成績のみ記載する（「平成 29 年 4 月 3 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）。

7.2.1 国内第 I 相試験（02 試験）

Cd 20/70 週 1 回投与群について、有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。複数例に認められた有害事象は、発熱 4 例（66.7%）、肺炎、体重増加、低リン酸血症及び上気道の炎症各 3 例（50.0%）、血小板減少症、便秘、倦怠感、末梢性浮腫、気管支炎、鼻咽頭炎、血小板数減少、頭痛、不眠症及び皮膚乾燥各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は 5/6 例（83.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例（33.3%）、TMA、血栓性血小板減少性紫斑病、大腸ポリープ及び気管支炎が各 1 例（16.7%）であった。このうち、肺炎 2 例、TMA、血栓性血小板減少性紫斑病及び気管支炎各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/6 例（33.3%）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、TMA 及び血栓性血小板減少性紫斑病各 1 例（16.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹⁷⁾ 2019 年 8 月 2 日までに、3,208 例（CLd 投与：2,292 例、Cd 投与：916 例）が登録され、調査票の回収対象となる症例数は 1,024 例（CLd 投与：612 例、Cd 投与：412 例）であった。このうち、調査票が回収された症例数は 1,012 例（CLd 投与：608 例、Cd 投与：404 例）であった。

¹⁸⁾ 2019 年 1 月 19 日までに調査票が固定された 823 例のすべての患者が安全性解析対象症例とされた。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (0355 試験)

有害事象は、Cd 20/70 週 1 回投与群 227/238 例 (95.4%) 及び Cd 20/27 週 2 回投与群 229/235 例 (97.4%) 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 20/70 週 1 回投与群 173/238 例 (72.7%) 及び Cd 20/27 週 2 回投与群 173/235 例 (73.6%) 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 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	Cd 20/70 週 1 回投与群 238 例		Cd 20/27 週 2 回投与群 235 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	227 (95.4)	161 (67.6)	229 (97.4)	145 (61.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	63 (26.5)	42 (17.6)	75 (31.9)	42 (17.9)
胃腸障害				
下痢	44 (18.5)	2 (0.8)	47 (20.0)	3 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	55 (23.1)	2 (0.8)	38 (16.2)	4 (1.7)
疲労	48 (20.2)	11 (4.6)	47 (20.0)	5 (2.1)
精神障害				
不眠症	35 (14.7)	2 (0.8)	47 (20.0)	0
血管障害				
高血圧	51 (21.4)	13 (5.5)	48 (20.4)	12 (5.1)

重篤な有害事象は Cd 20/70 週 1 回投与群 103/238 例 (43.3%)、Cd 20/27 週 2 回投与群 96/235 例 (40.9%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、Cd 20/70 週 1 回投与群で肺炎 20 例 (8.4%)、急性腎障害 10 例 (4.2%)、敗血症 6 例 (2.5%)、敗血症性ショック 5 例 (2.1%)、貧血、発熱、感染、TLS、形質細胞性骨髄腫及び肺塞栓症各 4 例 (1.7%)、本薬 (20/27) 週 2 回投与群で肺炎 17 例 (7.2%)、急性腎障害 8 例 (3.4%)、貧血及び形質細胞性骨髄腫各 7 例 (3.0%)、発熱 5 例 (2.1%)、気管支炎、上気道感染及び高カルシウム血症各 4 例 (1.7%) であった。このうち、Cd 20/70 週 1 回投与群の肺炎 6 例、急性腎障害及び TLS 各 4 例、発熱 3 例、敗血症 2 例、敗血症性ショック及び肺塞栓症各 1 例、Cd 20/27 週 2 回投与群の肺炎 8 例、貧血 2 例、発熱及び形質細胞性骨髄腫各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Cd 20/70 週 1 回投与群 35/238 例 (14.7%)、Cd 20/27 週 2 回投与群 27/235 例 (11.5%) 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 20/70 週 1 回投与群で急性腎障害 4 例 (1.7%)、形質細胞性骨髄腫及び高血圧各 3 例 (1.3%)、心不全、急性心不全、敗血症、駆出率減少、気分変化、急性肺損傷及び肺塞栓症各 2 例 (0.8%)、Cd 20/27 週 2 回投与群で急性腎障害 4 例 (1.7%)、心不全、うっ血性心不全、発熱、肺炎、高カルシウム血症及び形質細胞性骨髄腫各 2 例 (0.9%) であった。このうち、Cd 20/70 週 1 回投与群の高血圧 3 例、心不全、急性心不全、敗血症、駆出率減少、気分変化及び急性肺損傷各 2 例、急性腎障害 1 例、Cd 20/27 週 2 回投与群の心不全及びうっ血性心不全各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 I / II 相試験 (0403 試験)

7.2.3.1 第 I 相パート

有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現

率が40%以上の有害事象は、用量漸増コホートでは、Cd 20/45 週1回投与群で疲労3例(100%)、背部痛、下痢、不眠症及び血中クレアチニン増加各2例(66.7%)、Cd 20/56 週1回投与群で疲労、関節痛、変形性関節症、上気道感染、頭痛、不眠症、心雑音、貧血及び霧視各2例(66.7%)、Cd 20/70 週1回投与群で上気道感染6例(100%)、疲労及び咳嗽各4例(66.7%)、四肢痛、筋痙縮、便秘及び頭痛各3例(50.0%)、Cd 20/88 週1回投与群で頭痛4例(66.7%)、疲労、発熱、四肢痛、悪心及び不眠症各3例(50.0%)、用量拡大コホートでは、下痢7例(77.8%)、上気道感染6例(66.7%)、疲労、発熱及び悪心各5例(55.6%)、末梢性浮腫、倦怠感、筋力低下及び末梢性ニューロパチー各4例(44.4%)に認められた。

重篤な有害事象は、用量漸増コホートでは、Cd 20/45 週1回投与群で1/3例(33.3%)、Cd 20/70 週1回投与群で2/6例(33.3%)、Cd 20/88 週1回投与群で1/6例(16.7%)、用量拡大コホートでは、2/9例(22.2%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、用量漸増コホートでは、Cd 20/45 週1回投与群で低ナトリウム血症及び血中クレアチニン増加各1例(33.3%)、Cd 20/70 週1回投与群で敗血症、肺炎、尿路感染、脳症及び急性腎障害各1例(16.7%)、Cd 20/88 週1回投与群でうっ血性心不全1例(16.7%)、用量拡大コホートでは、慢性閉塞性肺疾患2例(22.2%)であった。このうち、用量漸増コホートのCd 20/88 週1回投与群のうっ血性心不全1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、用量漸増コホートでは、Cd 20/70 週1回投与で1/6例(16.7%)、Cd 20/88 週1回投与群で3/6例(50.0%)、用量拡大コホートでは、1/9例(11.1%)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、用量漸増コホートでは、Cd 20/70 週1回投与群で血中クレアチニン増加1例(16.7%)、Cd 20/88 週1回投与群でうっ血性心不全、頭痛及び上気道感染各1例(16.7%)、用量拡大コホートでは、無力症1例(11.1%)であった。このうち、用量漸増コホートのCd 20/88 週1回投与群のうっ血性心不全、頭痛及び上気道感染各1例、用量拡大コホートの無力症1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.2 第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は81/89(91.0%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、疲労47例(52.8%)、悪心36例(40.4%)、不眠症29例(32.6%)、下痢及び頭痛各26例(29.2%)、上気道感染、貧血、呼吸困難及び咳嗽各25例(28.1%)、発熱23例(25.8%)、血小板減少症22例(24.7%)、末梢性浮腫20例(22.5%)、背部痛18例(20.2%)であった。

重篤な有害事象は35/89例(39.3%)に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害6例(6.7%)、敗血症5例(5.6%)、肺炎4例(4.5%)、慢性閉塞性肺疾患3例(3.4%)、うっ血性心不全、無力症、心房細動、股関節部骨折、インフルエンザ、筋骨格系胸痛、脊髄圧迫、失神及び血小板減少症各2例(2.2%)であった。このうち、肺炎3例、急性腎障害、心房細動及びインフルエンザ各2例、敗血症、失神及び血小板減少症各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は14/89例(15.7%)に認められた。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、疲労3例(3.4%)、急性腎障害2例(2.2%)であった。このうち、疲労3例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本品目の再発又は難治性の MM に対する Cd 投与における本薬の週 1 回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考える。Cd 投与における本薬の週 1 回投与は、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られる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量等については、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)

令和元年 10 月 8 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 31 年 3 月 19 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (0355 試験) において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Cd 20/27 週 2 回投与群に対する Cd 20/70 週 1 回投与群の優越性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 Cd 20/70 週 1 回投与の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、再発又は難治性の MM 患者に対する Cd 20/70 週 1 回投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量に係る審査時に注意が必要とされた事象(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)であると判断した。

また、機構は、Cd 20/70 週 1 回投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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、Cd 20/70 週 1 回投与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 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。
- 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。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意事項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 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、Cd 20/70 週1回投与に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈デキサメタゾン併用〉

○週2回投与の場合：

通常、成人には1日1回、本薬を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。本薬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。

○週1回投与の場合：

通常、成人には1日1回、本薬を1、8及び15日目に点滴静注し、13日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本薬の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1日目のみ 20 mg/m^2 （体表面積）、それ以降は 70 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

- 腎機能低下時又は透析を要する際の、本薬の休薬・再開の目安について。
- 副作用が発現した際の、Cd 20/70 週 1 回投与における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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、再発又は難治性の MM 患者を対象とした Cd 20/70 週 1 回投与に係る製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 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 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 消化管穿孔 • 脳症 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

「急性腎障害」が「急性腎不全」から記載整備された以外で今般の一変申請において変更なし

表 14 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の MM 患者における使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の MM 患者を対象とした製造販売後臨床試験（2011-003 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の MM 患者における使用成績調査（全例調査） 再発又は難治性の MM 患者を対象とした製造販売後臨床試験（2011-003 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（適切な時期に治験薬投与を中止していなかった）

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、承認申請された効能・効果及び用法・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（令和 8 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：

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：

週2回投与の場合：

通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルズミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20 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。

週1回投与の場合：

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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・用量に関連する注意]（下線部追加）

〈用法及び用量共通〉

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。
3. レナリドミド又はデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

4. 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。
5. 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/m² を超えないこととし、また透析後に投与すること。
6. 本剤の投与については、以下に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。
血液毒性 (Grade 4 ^{注)} の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade 3 ^{注)} 以上の好中球減少) 又は Grade 3 ^{注)} 以上の非血液毒性 (脱毛症又は Grade 3 ^{注)} の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く) に該当する副作用が発現した場合には、回復するまで本剤を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本剤による有益性と危険性を慎重に検討した上で下表を目安として減量等を考慮する。なお、再び副作用が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、下表を目安として本剤を減量又は投与中止すること。

注) NCI-CTCAE v4.0

レナリドミド及びデキサメタゾン併用

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
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 (週 2 回投与の場合)

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
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

デキサメタゾン併用 (週 1 回投与の場合)

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

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Bd		ボルテゾミブと DEX との併用
Cd		本薬と DEX との併用
CI	confidence interval	信頼区間
CLd		本薬、レナリドミドと DEX との併用
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
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		IMWG が作成した評価基準
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISS	international staging system	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	
Ld		レナリドミドと DEX との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
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	
NE	not evaluable	評価不能
ORCA	Onyx Response Computational Assessment	
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression disease	進行
Pd		ポマリドミドと DEX との併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	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
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
003 試験		2011-003 試験
009 試験		PX-171-009 試験

略語	英語	日本語
02 試験		ONO-7057-02 試験
0355 試験		20140355 試験
0403 試験		20130403 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本製剤		カイプロリス点滴静注用
本薬		カルフィルゾミブ
本薬 20/27 mg/m ²		本薬 20 又は 27 mg/m ²
本薬 20/45 mg/m ²		本薬 20 又は 45 mg/m ²
本薬 20/56 mg/m ²		本薬 20 又は 56 mg/m ²
本薬 20/70 mg/m ²		本薬 20 又は 70 mg/m ²
本薬 20/88 mg/m ²		本薬 20 又は 88 mg/m ²
レナリドミド		レナリドミド水和物