令和 2 年 11 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

エルロチニブ塩酸塩の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	エルロチニブ塩酸塩	①タルセバ錠 25 mg、②同錠 100 mg、③同錠 150 mg（中外製薬株式会社）
効能・効果	①②③切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ①②③*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ①②治癒切除不能な膵癌	
改訂の概要	1. 非小細胞肺癌に関する、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の他の抗悪性腫瘍剤の併用について、有効性及び安全性は確立していない旨の記載を、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「臨床成績」及び「臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択する旨に変更する。 2. 「臨床成績」の項に化学療法歴のない上皮増殖因子受容体遺伝子（EGFR）変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤とラムシルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	化学療法歴のない上皮増殖因子受容体遺伝子（EGFR）変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤とラムシルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の有効性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

別添

【新旧対照表（タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg）】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 （略） ＜非小細胞肺癌＞ 7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。［15.1.2 参照］ （略）	7. 用法及び用量に関連する注意 （略） ＜非小細胞肺癌＞ 7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。［15.1.2、17.1.3 参照］ （略）
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 ＜がん化学療法未治療の非小細胞肺癌＞ 17.1.1 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 （略） ＜がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌＞ 17.1.3 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.4 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.5 海外第Ⅲ相試験 （略） ＜治癒切除不能な膵癌＞ 17.1.6 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.7 海外第Ⅲ相試験	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 ＜がん化学療法未治療の非小細胞肺癌＞ 17.1.1 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.2 海外第Ⅲ相試験 （略） 17.1.3 国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験（RELAY 試験） 化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異（Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 449 例（日本人症例 211 例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）を実施した。ラムシルマブ 10 mg/kg 又はプラセボ（2 週間に 1 回）と本剤 150 mg（1 日 1 回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1 年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で 71.9%（95%信頼区間 65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で 50.7%（95%信頼区間 43.7～

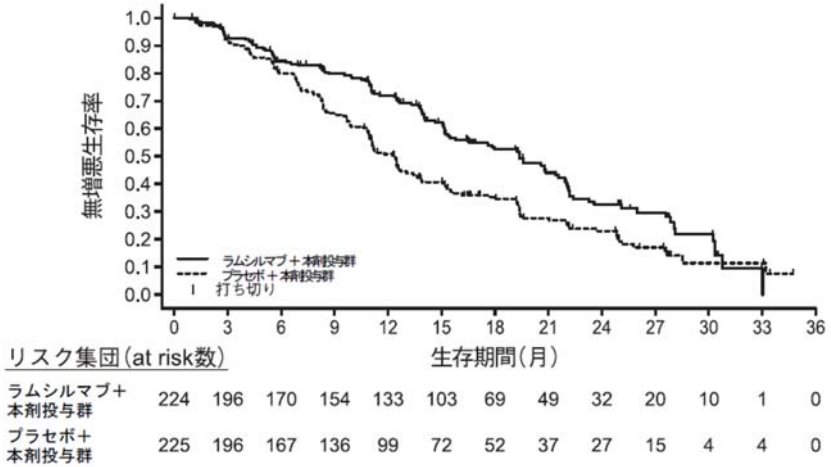
（略）

57.3）であった[12)]。

国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験（RELAY 試験）成績

	ラムシルマブ＋本剤投与群	プラセボ＋本剤投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	19.35（15.38-21.55）	12.39（10.97-13.50）
ハザード比（95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760） P＜0.0001	

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RELAY 試験）



本剤とラムシルマブが併用投与された 221 例（日本人症例 105 例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）

	、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。［7.3 参照］ ＜がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌＞ 17.1.4 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.5 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.6 海外第Ⅲ相試験 （略） ＜治癒切除不能な膵癌＞ 17.1.7 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.8 海外第Ⅲ相試験 （略）
23. 主要文献 （略） 12）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3(12): 1439-45. 13）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.5.4.3） 14）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.3.2.1.1） 15）Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102（2）:425-31. 16）切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3）（2011 年 7 月 1 日承認、CTD 2.5.4.1） 17）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）:4838-48. 18）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）:739-	23. 主要文献 （略） 12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019; 20(12): 1655-69. 13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3(12): 1439-45. 14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.5.4.3） 15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.3.2.1.1） 16）Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102（2）:425-31. 17）切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3）（2011 年 7 月 1 日承認、CTD 2.5.4.1） 18）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）:4838-48.

48. 19） Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）:503-12. 20） Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1（2）:231-5.	19） Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）:739-48. 20） Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）:503-12. 21） Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1（2）:231-5.

【新旧対照表（タルセバ錠 150 mg）】

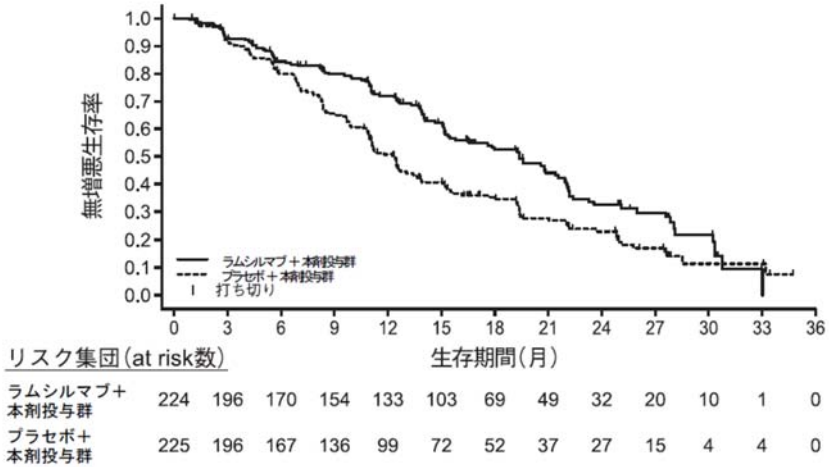
下線は変更箇所

<table>
<tr><th>改訂前</th><th>改訂後</th></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
（略）
7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。［15.1.2 参照］
（略）</td><td>7. 用法及び用量に関連する注意
（略）
7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。［15.1.2、17.1.3 参照］</td></tr>
<tr><td>17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
＜がん化学療法未治療の非小細胞肺癌＞
17.1.1 国内第Ⅱ相試験
（略）
17.1.2 海外第Ⅲ相試験
（略）
＜がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌＞
17.1.3 国内第Ⅱ試験
（略）
17.1.4 国内第Ⅱ相試験
（略）
17.1.5 海外第Ⅲ相試験
（略）</td><td>17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
＜がん化学療法未治療の非小細胞肺癌＞
17.1.1 国内第Ⅱ相試験
（略）
17.1.2 海外第Ⅲ相試験
（略）
17.1.3 国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験（RELAY 試験）
化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異（Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 449 例（日本人症例 211 例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）を実施した。ラムシルマブ 10 mg/kg 又はプラセボ（2 週間に 1 回）と本剤 150 mg（1 日 1 回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1 年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で 71.9%（95%信頼区間 65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で 50.7%（95%信頼区間 43.7～57.3）であった[12)]。

国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験（RELAY 試験）成績
<table><tr><th></th><th>ラムシルマブ</th><th>プラセボ</th></tr></table></td></tr>
</table>

	＋本剤 投与群	＋本剤 投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月） （95%信頼区間）	19.35 （15.38-21.55）	12.39 （10.97-13.50）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760） P＜0.0001	

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RELAY 試験）



本剤とラムシルマブが併用投与された 221 例（日本人症例 105 例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。［7.3 参照］

	＜がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌＞ 17.1.4 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.5 国内第Ⅱ相試験 （略） 17.1.6 海外第Ⅲ相試験 （略）
23. 主要文献 （略） 12）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45. 13）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.5.4.3） 14）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.3.2.1.1） 15）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）：4838-48. 16）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）：739-48. 17）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）：503-12.	23. 主要文献 （略） 12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019; 20(12): 1655-69. 13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45. 14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.5.4.3） 15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.3.2.1.1） 16）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）：4838-48. 17）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）：739-48. 18）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）：503-12.

令和 2 年 11 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

カルフィルゾミブの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	カルフィルゾミブ	カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg（小野薬品工業株式会社）
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	
改訂の概要	1. 「用法及び用量に関連する注意」の項の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、投与する旨の記載を、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与する旨に変更する。また、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ついて、有効性及び安全性は確立していない旨の記載を削除する。 2. 「臨床成績」の項に、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、デキサメタゾン及びダラツムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験（CANDOR 試験）成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、デキサメタゾン及びダラツムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の有効性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

別添

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 ＜用法及び用量共通＞ 7.1 （略） 7.2 レナリドミド又はデキサメタゾンの投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 7.3 レナリドミド又はデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 7.4～7.7 （略）	7. 用法及び用量に関連する注意 ＜用法及び用量共通＞ 7.1 （略） 7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 （削除） 7.3～7.6 （略）
11. 副作用 （略） 11.1 重大な副作用 11.1.1 心障害 心不全（2.7%）、心筋梗塞（0.2%）、QT 間隔延長（0.1%未満）、心嚢液貯留（0.1%未満）、心膜炎（頻度不明）等の心障害があらわれることがある。［8.3、9.1.1 参照］ 11.1.2 間質性肺疾患 間質性肺疾患（0.9%）（肺臓炎（0.4%）、間質性肺炎（0.3%）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）、急性呼吸不全（頻度不明）等）があらわれることがある。 11.1.3 肺高血圧症（0.6%） （略） 11.1.4 肝不全、肝機能障害 肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（7.1%）があらわれることがある。［8.1 参照］	11. 副作用 （略） 11.1 重大な副作用 11.1.1 心障害 心不全（3.4%）、心筋梗塞（0.2%）、QT 間隔延長（0.1%）、心嚢液貯留（0.1%未満）、心膜炎（頻度不明）等の心障害があらわれることがある。［8.3、9.1.1 参照］ 11.1.2 間質性肺疾患 間質性肺疾患（1.1%）（肺臓炎（0.5%）、間質性肺炎（0.6%）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）、急性呼吸不全（頻度不明）等）があらわれることがある。 11.1.3 肺高血圧症（0.8%） （略） 11.1.4 肝不全、肝機能障害 肝不全（0.1%未満）、AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.0%）があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.5 急性腎障害（2.0%）	11.1.5 急性腎障害（1.9%）
11.1.6 腫瘍崩壊症候群（1.1%） （略）	11.1.6 腫瘍崩壊症候群（1.0%） （略）
11.1.7 骨髄抑制 血小板減少（24.5%）、貧血（21.5%）、好中球減少（18.1%）、リンパ球減少（6.5%）、白血球減少（4.9%）、発熱性好中球減少（1.5%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.2 参照］	11.1.7 骨髄抑制 血小板減少（26.4%）、貧血（20.8%）、好中球減少（16.3%）、リンパ球減少（6.9%）、白血球減少（5.2%）、発熱性好中球減少（1.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.2 参照］
11.1.8 Infusion reaction （略）	11.1.8 Infusion reaction （略）
11.1.9 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）、溶血性尿毒症症候群（0.1%未満）等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11.1.9 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病（0.2%）、溶血性尿毒症症候群（0.1%未満）等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.10 可逆性後白質脳症症候群（0.2%）、脳症（頻度不明） （略）	11.1.10 可逆性後白質脳症症候群（0.3%）、脳症（頻度不明） （略）
11.1.11 高血圧（11.3%）、高血圧クリーゼ（0.2%） （略）	11.1.11 高血圧（14.4%）、高血圧クリーゼ（0.1%） （略）
11.1.12 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（2.8%）、肺塞栓症（1.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。	11.1.12 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（2.4%）、肺塞栓症（1.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
11.1.13 出血 （略）	11.1.13 出血 （略）
11.1.14 感染症 肺炎（6.3%）、敗血症（1.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。	11.1.14 感染症 肺炎（7.5%）、敗血症（1.3%）等の重篤な感染症があらわれることがある。
11.1.15 消化管穿孔（0.1%未満）	11.1.15 消化管穿孔（0.1%未満）
11.2 その他の副作用	11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、リンパ球増加、骨髄球数増加、好酸球増加、単球増加、単球減少、溶血、リンパ節痛、播種性血管内凝固、FDP 増加、血小板増加、血小板粘着性減少	
心臓障害		（略）	（略）	
耳及び迷路障害		（略）	（略）	
内分泌障害		（略）	（略）	
眼障害		（略）	（略）	
胃腸障害	（略）	腹痛、腹部膨満、腹部不快感、消化不良、口内炎	胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、歯痛、便習慣変化、変色便、おくび、唾液腺腫大、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、消化管運動障害、心窩部不快感、膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口内乾燥、口腔障害、歯肉腫脹、変色歯、呼気臭	
全身障害	疲労（18.8%）、無力症、末梢性浮腫、発熱	注射部位反応（炎症、疼痛、硬結、腫脹等）、倦怠感、悪寒、浮腫、顔面浮腫、	粘膜の炎症、疼痛、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、	多臓器不全

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度 不明
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、リンパ球増加、骨髄球数増加、好酸球増加、単球増加、単球減少、溶血、リンパ節痛、播種性血管内凝固、FDP 増加、血小板増加、血小板粘着性減少、大赤血球症	
心臓障害		（略）	（略）	
耳及び迷路障害		（略）	（略）	
内分泌障害		（略）	（略）	
眼障害		（略）	（略）	
胃腸障害	（略）	胃炎、腹痛、腹部膨満、消化不良、口内炎	腹部不快感、胃食道逆流性疾患、胃腸障害、歯痛、便習慣変化、変色便、おくび、唾液腺腫大、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、消化管運動障害、心窩部不快感、膵炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口内乾燥、口腔障害、歯肉腫脹、変色歯、呼気臭	
全身障害	疲労（17.9%）、無力症、末梢性浮腫、発熱	注射部位反応（炎症、疼痛、硬結、腫脹等）、倦怠感、悪寒、浮腫、胸痛	粘膜の炎症、疼痛、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、顔面浮腫、溢出、潰瘍、末梢腫脹	多臓器不全

		末梢腫脹、胸痛	溢出、潰瘍	
肝胆道系障害			（略）	
免疫系障害			薬物過敏症、低γグロブリン血症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症	
代謝及び栄養障害	高血糖、低カリウム血症	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症	
筋骨格系及び結合組織障害	（略）	（略）	（略）	
精神・神経系障害	不眠症（16.1%）、末梢性ニューロパチー、頭痛	（略）	（略）	
腎及び尿路障害			（略）	
生殖系及び乳房障害			（略）	
呼吸器障害	（略）	（略）	口腔咽頭痛、胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘	

肝胆道系障害			（略）	
免疫系障害		低γグロブリン血症	薬物過敏症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症	
代謝及び栄養障害	高血糖	食欲減退、糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症	
筋骨格系及び結合組織障害	（略）	（略）	（略）	
精神・神経系障害	不眠症（16.2%）、末梢性ニューロパチー、頭痛	（略）	（略）	
腎及び尿路障害			（略）	
生殖系及び乳房障害			（略）	
呼吸器障害	（略）	（略）	口腔咽頭痛、胸水、慢性閉塞性肺疾患、喀血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼	

			息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏	
皮膚及び皮下組織障害		（略）	（略）	
血管障害		（略）	（略）	
その他		（略）	（略）	

17.臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
＜レナリドミド及びデキサメタゾン併用＞
17.1.1～17.1.2 （略）

＜デキサメタゾン併用＞
17.1.3～17.1.4 （略）

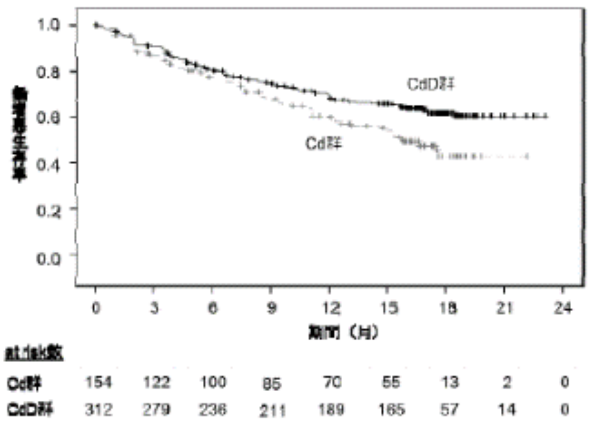
（新設）

			感、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏、くしゃみ	
皮膚及び皮下組織障害		（略）	（略）	
血管障害		（略）	（略）	
その他		（略）	（略）	

17.臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
＜レナリドミド及びデキサメタゾン併用＞
17.1.1～17.1.2 （略）

＜デキサメタゾン併用＞
17.1.3～17.1.4 （略）

＜デキサメタゾン及びダラツムマブ（遺伝子組換え）併用＞
17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（20160275（CANDOR）試験）
前治療歴が 1～3 回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 466 例（日本人患者 31 例を含む。CdD 群 312 例、Cd 群 154 例）に対して、本剤（週 2 回投与）[注15)] 及びデキサメタゾン[注16)] の併用（Cd レジメン）と Cd レジメンにダラツムマブ（遺伝子組換え）[注17)] を上乗せした CdD レジメンを比較した。主要評価項目である無増悪生存期間の結果（中央値［95%信頼区間］）は、CdD 群で NE[注18)]［NE～NE］、Cd 群で 15.8［12.1～NE[注18)]］カ月であり、Cd 群に対して CdD 群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.630［95%信頼区間：0.464～0.854］、p=0.0014［層別 log-rank 検定］、2019 年 7 月 14 日データカットオフ）。



また、副次評価項目である全生存期間の結果（中央値）は、CdD 群、Cd 群いずれも未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない（ハザード比 0.745［95%信頼区間：0.491～1.131］、p=0.0836［層別 log-rank 検定］、2019 年 7 月 14 日データカットオフ）。また、安全性評価対象となった 308 例（日本人 20 例含む）中 260 例（84.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた[7]。主な副作用（10%以上）は、血小板減少 103 例（33.4%）、高血圧 79 例（25.6%）、貧血 56 例（18.2%）、呼吸困難 52 例（16.9%）、不眠症 51 例（16.6%）、疲労 46 例（14.9%）、下痢 46 例（14.9%）、悪心 33 例（10.7%）及び好中球減少 31 例（10.1%）であった。

注 15）本剤の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回、1、2、8、9、15、16 日目に点滴静注した。投与量は、1 サイクル目の 1、2 日目のみ 20 mg/m^2（体表面積）、それ以降は 56 mg/m^2（体表面積）で点滴静注し

	た。 注 16）デキサメタゾンの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、20 mg を 1、2、8、9、15、16 日目に 40 mg を 22 日目（75 歳超の場合は 1 週ごとに 20 mg）に経口又は静脈内投与した。デキサメタゾンの投与日が本剤と同日の場合、本剤投与の 4 時間～30 分前、ダラツムマブ投与の 1～3 時間前に投与した。 注 17）ダラツムマブ（遺伝子組換え）の用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16 mg/kg を、1 週間間隔（1～8 週目、初回のみ 2 日間に分割して 8 mg/kg ずつ投与）、2 週間間隔（9～24 週目）、及び 4 週間間隔（25 週目以降）で点滴静注した。 注 18）NE は推定不能
18. 薬効薬理 18.1 作用機序 カルフィルゾミブは、プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制する [7~9]。 18.2 抗腫瘍効果 18.2.1 カルフィルゾミブは、*in vitro* 試験において、ヒト多発性骨髄腫由来 MM.1S 及び RPMI-8226 細胞株の増殖を抑制した。また、デキサメタゾンに耐性となった MM.1S 及びメルファランに耐性となった RPMI-8226 細胞株の増殖を抑制した [7~9]。 18.2.2 カルフィルゾミブは、MM.1S 細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した [10]。	18. 薬効薬理 18.1 作用機序 カルフィルゾミブは、プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制する [8~10]。 18.2 抗腫瘍効果 18.2.1 カルフィルゾミブは、*in vitro* 試験において、ヒト多発性骨髄腫由来 MM.1S 及び RPMI-8226 細胞株の増殖を抑制した。また、デキサメタゾンに耐性となった MM.1S 及びメルファランに耐性となった RPMI-8226 細胞株の増殖を抑制した [8~10]。 18.2.2 カルフィルゾミブは、MM.1S 細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した [11]。
23. 主要文献 1）～6）（略） 7）Demo S. D. et al.：Cancer Res. 2007；67：6383-6391 8）Kuhn D. J. et al.：Blood. 2007；110：3281-3290	23. 主要文献 1）～6）（略） 7）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（20160275、CANDOR 試験）試験成績（社内資料）

9）Parlati F. et al.：Blood. 2009；114：3439-3447 10）小野薬品工業：カルフィルゾミブの抗腫瘍効果（社内資料；2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2）	8）Demo S. D. et al.：Cancer Res. 2007；67：6383-6391 9）Kuhn D. J. et al.：Blood. 2007；110：3281-3290 10）Parlati F. et al.：Blood. 2009；114：3439-3447 11）小野薬品工業：カルフィルゾミブの抗腫瘍効果（社内資料；2016 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2.2）