

2016年9月7日

各位

小野薬品工業株式会社

**プロテアソーム阻害剤「カイクロリス[®]点滴静注用10 mg、40 mg」
新発売のお知らせ**

小野薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：相良 暁、以下、当社）は、プロテアソーム阻害剤「カイクロリス[®]点滴静注用 10 mg、40mg」（一般名：カルフィルズミブ、以下、カイクロリス）を、2016年8月31日に国内において、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として新発売しましたので、お知らせします。

多発性骨髄腫は骨髄中にある形質細胞の異常により引き起こされる血液がんで、日本国内における総患者数は約 18,000 人と報告*されています。現在、多発性骨髄腫に対する治療法は複数存在しますが、寛解と再発を繰り返し進行する、もしくはどの治療法も有効でなくなる難治性の病状に移行する場合も少なくありません。また、長期的な治療では副作用や合併症が報告されており、治療に難渋する場合があります。これらのことから、多発性骨髄腫に対する新たな治療薬の開発が期待されていました。

カイクロリスは、当社が米国 Onyx Pharmaceuticals, Inc.（現 Amgen 社の子会社）より 2010年9月に導入した、高い選択性を有するプロテアソーム阻害剤です。プロテアソームは細胞内に存在する酵素複合体で、ポリユビキチン化されたタンパクを分解する作用を有しており、細胞の増殖、分化および機能的細胞死を制御しています。カイクロリスはプロテアソームを阻害することにより、骨髄腫細胞の機能的細胞死を誘導します。

海外においては、米国で 2012年7月に、多発性骨髄腫の治療薬として単剤療法で迅速承認されて以降、現在、1) 単剤療法にて 1 回以上の治療歴を有する再発または難治性の多発性骨髄腫、および 2) デキサメタゾン、またはレナリドミドおよびデキサメタゾンとの併用療法にて、1~3 回の治療歴を有する再発または難治性の多発性骨髄腫を効能・効果として使用されています。また、欧州においては、2015年11月にレナリドミドおよびデキサメタゾンとの併用療法にて多発性骨髄腫の治療薬として承認されて以降、現在はデキサメタゾンとの併用療法、もしくはレナリドミドおよびデキサメタゾンとの併用療法にて、1 回以上の治療歴を有する多発性骨髄腫の成人患者の治療薬として使用されています。

当社は、カイクロリスが適正かつ有効に使用されるために、一層の臨床データの蓄積が重要であると考えています。本剤の承認条件に従い、製造販売承認後の使用成績調査（全例調査）を実施し、安全性および有効性に関する臨床データを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じていきます。

※ 平成 26 年人口動態統計・患者調査（厚生労働省大臣官房統計情報部）

「カイクロリス®点滴静注用 10 mg、カイクロリス®点滴静注用 40 mg」の製品概要

製品名	カイクロリス®点滴静注用 10 mg カイクロリス®点滴静注用 40 mg
一般名	カルフィルゾミブ
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/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。
特性	<ol style="list-style-type: none"> 1. カイクロリスは、不可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害剤である。 2. カイクロリスは、プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害し、その結果、がん細胞内にユビキチン化タンパク質を蓄積させ、がん細胞のアポトーシスを誘導する。 3. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 792 例（前治療回数 1–3 回）を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）において、カイクロリス、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（KRd）療法はレナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）療法と比較して無増悪生存期間（PFS）の有意な延長が示された（$p < 0.0001$（層別 log-rank 検定）、層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比 = 0.690、95%信頼区間 [0.570, 0.834]）。 4. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 26 例（前治療回数 1 回以上）を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、KRd 療法の全奏効率（ORR）※¹は、88.5%（90%信頼区間 [72.8, 96.8]）であった。 ※¹：IMWG-URC（国際骨髄腫作業部会統一効果判定基準）に基づく判定による sCR、CR、VGPR 及び PR の割合 5. 再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において、本剤が投与された 26 例中 26 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は、血小板減少 12 例（46.2%）、リンパ球減少 11 例（42.3%）、高血糖 10 例（38.5%）、ALT（GPT）増加 7 例（26.9%）、発疹 7 例（26.9%）、便秘 6 例（23.1%）、筋痙縮 6 例（23.1%）、低リン酸血症 5 例（19.2%）、白血球増加 5 例（19.2%）、AST（GOT）増加 4 例（15.4%）、好中球減少 4 例（15.4%）、好中球増加 4 例（15.4%）、発熱 4 例（15.4%）、末梢性ニューロパチー 4 例（15.4%）、血中ビリルビン増加 4 例（15.4%）、白血球減少 4 例（15.4%）、高カリウム血症 3 例（11.5%）、低カリウム血症 3 例（11.5%）、悪心 3 例（11.5%）、高血圧 3 例（11.5%）、下痢 3 例（11.5%）、肺炎 3 例（11.5%）、上気道の炎症 3 例（11.5%）、味覚異常 3 例（11.5%）、紅斑 3 例（11.5%）、血中コレステロール増加 3 例（11.5%）、ヘモグロビン減少 3 例（11.5%）及び低ナトリウム血症 3 例（11.5%）であった。（承認時）

	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）において、本剤が投与された 392 例中 332 例（84.7%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少 142 例（36.2%）、貧血 104 例（26.5%）、血小板減少 99 例（25.3%）、疲労 88 例（22.4%）、下痢 74 例（18.9%）、筋痙縮 72 例（18.4%）、不眠症 56 例（14.3%）、気道感染 50 例（12.8%）、低カリウム血症 43 例（11.0%）、高血糖 41 例（10.5%）及び無力症 41 例（10.5%）であった。（承認時） <p>副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）の成績に基づき記載した。</p> <p>※：PX-171-009 試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>なお、重大な副作用として、1) 心障害、2) 間質性肺疾患、3) 肺高血圧症、4) 肝不全、肝機能障害、5) 急性腎不全、6) 腫瘍崩壊症候群、7) 骨髄抑制、8) Infusion reaction、9) 血栓性微小血管症、10) 可逆性後白質脳症症候群、脳症、11) 高血圧、高血圧クリーゼ、12) 静脈血栓塞栓症、13) 出血、14) 感染症、15) 消化管穿孔が報告されている。</p>
包装	カイプロリス点滴静注用 10 mg： 1 バイアル カイプロリス点滴静注用 40 mg： 1 バイアル
製造販売承認日	2016 年 7 月 4 日
薬価収載日	2016 年 8 月 31 日
薬価	カイプロリス点滴静注用 10 mg バイアル： 23,982 円 カイプロリス点滴静注用 40 mg バイアル： 86,255 円
発売日	2016 年 8 月 31 日
製造販売	小野薬品工業株式会社
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 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。

以上

製品写真



＜本件に関する問い合わせ先＞
 小野薬品工業株式会社 広報部
 TEL：06-6263-5670
 FAX：06-6263-2950