

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; 日本骨髄腫患者の会)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>同列1位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Carfilzomib</p>
	<p>販売名</p>	<p>KYPROLIS</p>
	<p>会社名</p>	<p>Onyx Pharmaceuticals(米) 小野薬品工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会、日本骨髄腫学会 (選定理由) 血液診療全般及び、多発性骨髄腫の治療の向上を目的としていること。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・)</p>	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫</p>

	効果について記載する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<p>【米国で迅速承認された用法・用量】</p> <p>Carfilzomib should be administered intravenously over 2 to 10 minutes, on two consecutive days weekly (for 3 weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16), followed by a 12 day rest period (days 17 to 28). Recommended cycle one dose is 20 mg/m²/day, and, if tolerated, the recommended dose for the second and succeeding cycles is 27 mg/ m²/day.</p> <p>http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab/2012/202714lbl.pdf</p> <p>28 日間を 1 サイクルとして、KYPROLIS を週 2 回、3 週間(1,2,8,9,15,16 日目)2～10 分かけて静脈内投与した後、12 日間休薬(17～28 日目)する。第 1 サイクルでは20mg/m²の用量で投与し、忍容性が認められれば、第 2 サイクル以降は27mg/m²の用量で静脈内投与する。</p>
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 <u>14,000</u> 人</p> <p><推定方法></p> <p>厚生労働省大臣官房統計情報部 平成 23 年度 患 者 調 査 (傷 病 分 類 編) (P33)</p>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当する	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>治癒に至る治療方法が確立していない造血器腫瘍であること。</p>	

<p>と考えた根拠について記載する。)</p>	<p>多彩な合併症を呈し、特に患者の 8 割に見られる骨病変の影響で著しく PS を低下させること。 既存の治療法の副作用により、治療の長期継続が容易でないケースが珍しくないこと(例:ボルテゾミブの末梢神経障害)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤は、2012 年 7 月に米国において迅速承認され、少なくともボルテゾミブ及び免疫調整薬を含めた 2 回以上の前治療歴がある多発性骨髄腫の治療薬として使用されている。また、NCCN ガイドライン (Version 2.2013) において多発性骨髄腫のサルベージ療法として使用が推奨されている。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)						
	米国	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="347 1554 598 1644">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="603 1554 1345 1644">KYPROLIS (Onyx 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1650 598 1966">効能・効果</td> <td data-bbox="603 1650 1345 1966"> <u>ボルテゾミブ及び免疫調整薬を含めた少なくとも 2 回以上の前治療歴がある多発性骨髄腫</u>で、疾患進行あるいは前治療終了から 60 日以内に再発が認められた場合。 奏効率を基準として承認されており、生存率及び症状の改善といった臨床的有用性は確認されていない。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1973 598 2009">用法・用量</td> <td data-bbox="603 1973 1345 2009">28 日間を 1 サイクルとして、KYPROLIS を週 2 回、</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	KYPROLIS (Onyx 社)	効能・効果	<u>ボルテゾミブ及び免疫調整薬を含めた少なくとも 2 回以上の前治療歴がある多発性骨髄腫</u> で、疾患進行あるいは前治療終了から 60 日以内に再発が認められた場合。 奏効率を基準として承認されており、生存率及び症状の改善といった臨床的有用性は確認されていない。	用法・用量
販売名 (企業名)	KYPROLIS (Onyx 社)						
効能・効果	<u>ボルテゾミブ及び免疫調整薬を含めた少なくとも 2 回以上の前治療歴がある多発性骨髄腫</u> で、疾患進行あるいは前治療終了から 60 日以内に再発が認められた場合。 奏効率を基準として承認されており、生存率及び症状の改善といった臨床的有用性は確認されていない。						
用法・用量	28 日間を 1 サイクルとして、KYPROLIS を週 2 回、						

国の承認内容を記載する。)			3週間(1,2,8,9,15,16日目)2~10分かけて静脈内投与した後,12日間休薬(17~28日目)する。第1サイクルでは20mg/m ² の用量で投与し,忍容性が認められれば,第2サイクル以降は27mg/m ² の用量で静脈内投与する。	
		備考		
	英国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名(企業名)	承認なし	
		効能・効果		
用法・用量				
備考				
欧米等6か国での標準	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイ ド ラ	NCCN(National Comprehensive Cancer Network [®]) Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN guidelines version2.2013 Multiple Myeloma https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://	

<p>準 的 使 用 状 況 (<u>欧 米 等</u>⁶ か 国 で 要 望 内 容 に 関 する 承 認 が な い 適 応 外 薬 に つ い て の み、 該 当 国 に チェ ック し、 該 当 国</p>	イ ン 名	www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
	効 能 ・ 効 果 (ま た は 効 能 ・ 効 果 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	<p>MYEL-D (2 of 2)に記載:</p> <p>少なくともボルテゾミブ及び免疫調節薬 (IMiDs)を含む 2 回の前治療歴があり、疾患進行 (Progressive Disease: PD) 時または最終治療終了後 60 日以内に疾患が進行した、再発または難治性の多発性骨髄腫患者のサルベージ療法として適用がある。</p> <p>Indicated for patients who have received at least two prior therapies including bortezomib and an immunomodulatory agent and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.</p>
	用 法 ・ 用 量 (ま た は 用 法 ・ 用 量 に 関 連	<p>http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm312945.htm</p> <p>Carfilzomib should be administered intravenously over 2 to 10 minutes, on two consecutive days weekly (for 3 weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16), followed by a 12 day rest period (days 17 to 28). Recommended cycle one dose is 20 mg/m²/day, and, if tolerated, the recommended dose for the second and succeeding cycles is 27 mg/ m²/day</p> <p>http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202714lbl.pdf</p>

<p>の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p>のある記載箇所)</p>	<p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>Clin Cancer Res. 2011 May 1;17(9):2734-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1950. Epub 2011 Mar 1. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, Parlati F, Shenk KD, Lee SJ, Muchamuel T, Bennett MK, Driessen C, Ball AJ, Kirk CJ.</p> <p>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 2765 Myeloma - Pathophysiology and Preclinical Studies Excluding Therapy Poster II The Selective Proteasome Inhibitor Carfilzomib Is Well Tolerated in Experimental Animals with Dose Intensive Administration Christopher J Kirk^{1,*}, Jing Jiang^{1,*}, Tony Muchamuel^{1,*}, Maya Dajee^{1,*}, Deborah Swinarski^{1,*}, Monette Aujay^{1,*}, Mark K Bennett, PhD^{1,*}, Jinfu Yang^{1,*}, Evan Lewis^{1,*}, Guy Laidig^{1,*} and Christopher J. Molineaux, PhD²</p> <p>Blood. 2012 Oct 4;120(14):2817-25. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934. Epub 2012 Jul 25. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, Reu FJ, Somlo G, Zonder J, Song K, Stewart AK, Stadtmauer E, Kunkel L, Wear S, Wong AF, Orlowski RZ, Jagannath S.</p> <p>Blood. 2012 Jun 14;119(24):5661-70. doi: 10.1182/blood-2012-03-414359. Epub 2012 May 3. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.</p>
------------------------	-----------------	--

[Vij R](#), [Wang M](#), [Kaufman JL](#), [Lonial S](#), [Jakubowiak AJ](#), [Stewart AK](#), [Kukreti V](#), [Jagannath S](#), [McDonagh KT](#), [Alsina M](#), [Bahlis NJ](#), [Reu FJ](#), [Gabrail NY](#), [Belch A](#), [Matous JV](#), [Lee P](#), [Rosen P](#), [Sebag M](#), [Vesole DH](#), [Kunkel LA](#), [Wear SM](#), [Wong AF](#), [Orlowski RZ](#), [Siegel DS](#).

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 865

© 2008 [American Society of Hematology](#)

Initial Results of PX-171-004, An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed Myeloma (MM)
Ravi Vij, MD^{1,*}, Michael Wang, MD^{2,*}, Robert Orlowski, MD, PhD^{2,*}, A. Keith Stewart, MBChB³, Sundar Jagannath, MD⁴, Vishal Kukreti, MD, FRCPC⁵, Jessica Taylor, BA^{6,*}, Diana Fuhrman, BSN^{6,*}, Scott Cruickshank, MS^{6,*}, Richard Schwartz, MD^{6,*}, Lori Kunkel, MD^{6,*}, David Siegel, MD, PhD⁷ The Multiple Myeloma Research Consortium (MMRC)⁸

[Blood](#). 2012 Aug 30;120(9):1801-9. doi: 10.1182/blood-2012-04-422683. Epub 2012 Jun 4.

A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma.

[Jakubowiak AJ](#), [Dytfeld D](#), [Griffith KA](#), [Lebovic D](#), [Vesole DH](#), [Jagannath S](#), [Al-Zoubi A](#), [Anderson T](#), [Nordgren B](#), [Detweiler-Short K](#), [Stockerl-Goldstein K](#), [Ahmed A](#), [Jobkar T](#), [Durecki DE](#), [McDonnell K](#), [Mietzel M](#), [Couriel D](#), [Kaminski M](#), [Vij R](#).

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 732

© 2012 [American Society of Hematology](#)

Phase II Clinical and Correlative Study of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients

Neha Korde, MD¹, Adriana Zingone, MD, PhD^{*,1}, Mary Kwok, MD^{*,1}, Elisabet E. Manasanch, MD², Rene Costello^{*,1}, Diamond Zuchlinski, RN^{*,1}, Marcia Mulquin, RN^{*,1}, Irina Maric, MD³, Katherine R Calvo, MD, PhD⁴, Raul C. Braylan, MD³, Constance Yuan, MD, PhD^{*,5}, Prashant Ramesh Tembhare, MD^{*,5}, Maryalice Stetler-Stevenson, MD, PhD^{*,5}, Diane C Arthur, M.D.⁶, Mark Raffeld, MD⁷, Liqiang Xi, MD^{*,7}, Peter Choyke, MD^{*,8}, Karen Kurdziel, MD^{*,8}, Liza Lindenberg, MD^{*,8}, Seth M. Steinberg, PhD^{*,9}, Mark Roschewski, MD¹⁰ and Ola Landgren, M.D., Ph.D.¹¹

		<p>Blood. 2012 Oct 4;120(14):2817-25. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934. Epub 2012 Jul 25.</p> <p>A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.</p> <p>Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, Reu FJ, Somlo G, Zonder J, Song K, Stewart AK, Stadtmauer E, Kunkel L, Wear S, Wong AF, Orlowski RZ, Jagannath S.</p> <p>Br J Haematol. 2012 Sep;158(6):739-48. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09232.x. Epub 2012 Jul 30.</p> <p>An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib.</p> <p>Vij R, Siegel DS, Jagannath S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, McDonagh K, Bahlis N, Belch A, Kunkel LA, Wear S, Wong AF, Wang M.</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果（または効能・効果	

	に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	
	用 法 ・ 用 量 (ま た は 用 法 ・ 用 量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	
	ガ イ ド ラ イ ン の 根 拠 論 文	
	備 考	

独 国	ガイドライン名	
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量（または用法・	

	用量に関する関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライン名	
	効能・効果(または効能・効果に	

	関連のある記載箇所)	
	用法・用量(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

加 国	ガ イ ド ラ イ ン 名	
	効 能 ・ 効 果 (ま た は 効 能 ・ 効 果 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	
	用 法 ・ 用 量 (ま た は 効 能 ・	

	効果に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライン名	
	効能・効果(または効能・効果に	

	関連のある記載箇所)	
	用法・用量(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 文献の検索方法

•Clinical Trials.gov 及び JAPIC

•Pubmed

【検索式】

((("Clinical Trial"[Publication Type]) AND ((carfilzomib) OR kyprolis)) AND (multiple myeloma) (検索日:2013年8月24日)

2) 検索結果

•Clinical Trials.gov (54 試験が掲載)

•JAPIC (2 試験が掲載)

•Pubmed 13

【検索結果】

Results: 13

Select item 23118326 1.

[Clinical pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interaction of carfilzomib.](#)

Wang Z, Yang J, Kirk C, Fang Y, Alsina M, Badros A, Papadopoulos K, Wong A, Woo T, Bomba D, Li J, Infante JR.

Drug Metab Dispos. 2013 Jan;41(1):230-7. doi: 10.1124/dmd.112.047662. Epub 2012 Nov 1.

PMID:

23118326

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 23040437 2.

[An open-label single-arm pilot phase II study \(PX-171-003-A0\) of low-dose, single-agent carfilzomibin patients with relapsed and refractory multiple myeloma.](#)

Jagannath S, Vij R, Stewart AK, Trudel S, Jakubowiak AJ, Reiman T, Somlo G, Bahlis N, Lonial S, Kunkel LA, Wong A, Orlovski RZ, Siegel DS.

Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012 Oct;12(5):310-8. doi: 10.1016/j.clml.2012.08.003.

PMID:

23040437

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 22992303 3.

[Design and rationale of FOCUS \(PX-171-011\): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma \(R/R MM\).](#)

Hájek R, Bryce R, Ro S, Klencke B, Ludwig H.

BMC Cancer. 2012 Sep 19;12:415. doi: 10.1186/1471-2407-12-415.

PMID:

22992303

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Free PMC Article](#)

[Related citations](#)

Select item 22845873 4.

[An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib.](#)

Vij R, Siegel DS, Jagannath S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, McDonagh K, Bahlis N, Belch A, Kunkel LA, Wear S, Wong AF, Wang M.

Br J Haematol. 2012 Sep;158(6):739-48. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09232.x.

Epub 2012 Jul 30.

PMID:

22845873

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 22833546 5.

[A phase 2 study of single-agent carfilzomib \(PX-171-003-A1\) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.](#)

Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, Reu FJ, Somlo G, Zonder J, Song K, Stewart AK, Stadtmauer E, Kunkel L, Wear S, Wong AF, Orłowski RZ, Jagannath S.

Blood. 2012 Oct 4;120(14):2817-25. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934. Epub 2012 Jul 25.

PMID:

22833546

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 22761464 6.

[A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma.](#)

Alsina M, Trudel S, Furman RR, Rosen PJ, O'Connor OA, Comenzo RL, Wong A, Kunkel LA, Molineaux CJ, Goy A.

Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18(17):4830-40. Epub 2012 Jul 3.

PMID:

22761464

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 22665938 7.

[A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma.](#)

Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, Al-Zoubi A, Anderson T, Nordgren B, Detweiler-Short K, Stockerl-Goldstein K, Ahmed A, Jobkar T, Durecki DE, McDonnell K, Mietzel M, Couriel D, Kaminski M, Vij R.

Blood. 2012 Aug 30;120(9):1801-9. doi: 10.1182/blood-2012-04-422683. Epub 2012 Jun 4.

PMID:

22665938

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 22555973 8.

[An open-label, single-arm, phase 2 \(PX-171-004\) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.](#)

Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, Kukreti V, Jagannath S, McDonagh KT, Alsina M, Bahlis NJ, Reu FJ, Gabrail NY, Belch A, Matous JV, Lee P, Rosen P, Sebag M, Vesole DH, Kunkel LA, Wear SM, Wong AF, Orlowski RZ, Siegel DS.

Blood. 2012 Jun 14;119(24):5661-70. doi: 10.1182/blood-2012-03-414359. Epub 2012 May 3.

PMID:

22555973

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Free Article](#)

[Related citations](#)

Select item 22235146 9.

[Inactivating PSMB5 mutations and P-glycoprotein \(multidrug resistance-associated protein/ATP-binding cassette B1\) mediate resistance to proteasome inhibitors: ex vivo efficacy of \(immuno\)proteasome inhibitors in mononuclear blood cells from patients with rheumatoid arthritis.](#)

Verbrugge SE, Assaraf YG, Dijkmans BA, Scheffer GL, Al M, den Uyl D, Oerlemans R, Chan ET, Kirk CJ, Peters GJ, van der Heijden JW, de Gruijl TD, Scheper RJ, Jansen G.

J Pharmacol Exp Ther. 2012 Apr;341(1):174-82. doi: 10.1124/jpet.111.187542. Epub 2012 Jan 10.

PMID:

22235146

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Free Article](#)

[Related citations](#)

Select item 21628408 10.

[Pharmacogenomics of bortezomib test-dosing identifies hyperexpression of proteasome genes, especially PSMD4, as novel high-risk feature in myeloma treated with Total Therapy 3.](#)

Shaughnessy JD Jr, Qu P, Usmani S, Heuck CJ, Zhang Q, Zhou Y, Tian E, Hanamura I, van Rhee F, Anaissie E, Epstein J, Nair B, Stephens O, Williams R, Waheed S,

Alsayed Y, Crowley J, Barlogie B.

Blood. 2011 Sep 29;118(13):3512-24. doi: 10.1182/blood-2010-12-328252. Epub 2011 May 31.

PMID:

21628408

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Free PMC Article](#)

[Related citations](#)

Select item 21568676 11.

[Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor.](#)

Khan ML, Stewart AK.

Future Oncol. 2011 May;7(5):607-12. doi: 10.2217/fon.11.42.

PMID:

21568676

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 21477075 12.

[Alkaline phosphatase variation during carfilzomib treatment is associated with best response in multiple myeloma patients.](#)

Zangari M, Aujay M, Zhan F, Hetherington KL, Berno T, Vij R, Jagannath S, Siegel D, Keith Stewart A, Wang L, Orlowski RZ, Belch A, Jakubowiak A, Somlo G, Trudel S, Bahlis N, Lonial S, Singhal S, Kukreti V, Tricot G.

Eur J Haematol. 2011 Jun;86(6):484-7. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01602.x.

PMID:

21477075

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Select item 19903785 13.

[A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib \(PR-171\) in patients with hematologic malignancies.](#)

O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, Molineaux CJ, Kunkel LA, Gerecitano JF,

Orlowski RZ.

Clin Cancer Res. 2009 Nov 15;15(22):7085-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0822. Epub 2009 Nov 10.

PMID:

19903785

[PubMed - indexed for MEDLINE]

[Free Article](#)

[Related citations](#)

<海外における臨床試験等>

1) A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma

Blood 2012; 120: 2817-2825

この臨床試験は非盲検下での単剤による多施設共同第Ⅱ相試験であり、18歳以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に米国及びカナダで実施された。

主目的は、ボルテゾミブ及びサリドマイド(又はレナリドミド)による治療歴があり、2回以上の治療後に再発し、直近の治療に難治性を示した多発性骨髄腫患者を対象に、carfilzomibを最大12サイクル投与した際の全奏効率を評価することである。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、carfilzomibを2～10分かけて1,2,8,9,15,16日目に最大12サイクルまで静脈内投与する。第1サイクルでは20mg/m²の用量で投与し、忍容性が認められた場合、第2サイクル以降は27mg/m²の用量で静脈内投与する。

有効性(全奏効率, N=257)を下記に示す。

	全被験者 (n=257)	FISH法にて予後不良の遺伝子異常がある被験者(n=71)
奏効分類, n (%)		
完全奏効 (CR)	1 (0.4)	0 (0)
非常に良い部分奏効 (VGPR)	13 (5.1)	3 (4.2)
部分奏効 (PR)	47 (18.3)	18 (25.4)
最小奏効 (MR)	34 (13.2)	3 (4.2)
病勢安定 (SD)	81 (31.5)	28 (39.4)
病勢進行 (PD)	69 (26.8)	15 (21.1)
評価不能	12 (4.7)	4 (5.6)

全奏効率, n (%)	61 (23.7)	21 (29.6)
95%信頼区間	18.7-29.4	19.3-41.6
臨床的有用率, n (%)	95 (37.0)	24 (33.8)
95%信頼区間	31.1-43.2	23.0-46.0
無増悪生存期間の中央値 (月), (95%信頼区間)	3.7 (2.8-4.6)	3.6 (2.3-4.6)
奏効期間の中央値 (月), (95%信頼区間)	7.8 (5.6-9.2)	6.9 (3.7-8.5)
治療期間の平均値 (月), (範囲)	3.0 (0.3-16.9)	3.6 (0-11.1)

安全性 (25%以上の有害事象, N=266) を下記に示す

有害事象	全グレード n (%)	グレード3あるいは4 n (%)	全グレード カーフィルゾミブとの関連性あり (10%以上) n (%)
血液毒性			
貧血	122 (46)	63 (24)	59 (22)
血小板減少症	103 (39)	77 (29)	77 (29)
リンパ球減少症	62 (23)	52 (20)	44 (17)
好中球減少症	48 (18)	29 (11)	40 (15)
白血球減少症	37 (14)	18 (6.8)	31 (12)
非血液毒性			
疲労	130 (49)	20 (7.5)	98 (37)
悪心	119 (45)	5 (1.9)	90 (34)
呼吸困難	90 (34)	9 (3.4)	45 (17)
下痢	86 (32)	2 (0.8)	64 (24)
発熱	83 (31)	4 (1.5)	40 (15)
頭痛	74 (28)	5 (1.9)	46 (17)
上気道感染	71 (27)	12 (4.5)	15 (5.6)
血中クレアチン増加	67 (25)	7 (2.6)	44 (17)
その他			
嘔吐	59 (22.2)	2 (0.8)	44 (16.5)
末梢神経障害 関連事象	33 (12.4)	3 (1.1)	22 (8.3)
低リン酸血症	32 (12.0)	16 (6.0)	19 (7.1)
肺炎	32 (12.0)	25 (9.4)	13 (4.9)
低ナトリウム血症	31 (11.7)	22 (8.3)	13 (4.9)
腎不全(急性)	13 (4.9)	9 (3.4)	4 (1.5)

発熱性好中球減少症	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)

2) 526 名を対象に評価された安全性データ (KYPROLIS 添付文書)

合計 526 名の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者が KYPROLIS 単剤あるいは投与前にデキサメタゾンを含めた治療を受けた。治療回数の中央値は 4 サイクル (KYPROLIS 累積投与量 993.4mg) であった。

KYPROLIS 投与後 30 日以内のあらゆる原因による死亡は 37/526 例 (7%) であった。疾患進行を除く死因としては、心臓障害 5 名 (急性冠動脈症候群, 心停止, 心障害), 臓器不全 4 名 (多臓器不全, 肝不全, 腎不全), 感染 4 名 (敗血症, 肺炎, 気道細菌感染), 呼吸困難及び頭蓋内出血が各 1 名, 原因不明 1 名であった。

重篤な副作用は 45% の被験者において報告された。最も認められた重篤な副作用は肺炎 (10%), 急性腎不全 (4%), 発熱 (3%) 及びうつ血性心不全 (3%) であった。15% の被験者で副作用により KYPROLIS の投与が中止され, その内訳は, うつ血性心不全 (2%), 心停止, 呼吸困難, 血中クレアチン増加及び急性腎不全 (各 1%) であった。

10% 以上の副作用発現率を下記に示す

事象名	被験者 (N=526) 【n(%)】		
	全グレード	グレード 3	グレード 4
疲労	292 (55.5)	38 (7.2)	2 (0.4)
貧血	246 (46.8)	111 (21.1)	7 (1.3)
悪心	236 (44.9)	7 (1.3)	0
血小板減少症	191 (36.3)	69 (13.1)	54 (10.3)
呼吸困難	182 (34.6)	25 (4.8)	1 (0.2) [*]
下痢	172 (32.7)	4 (0.8)	1 (0.2)
発熱	160 (30.4)	7 (1.3)	2 (0.4)
上気道感染	149 (28.3)	17 (3.2)	0
頭痛	145 (27.6)	7 (1.3)	0
咳嗽	137 (26.0)	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	127 (24.1)	13 (2.5)	1 (0.2)
リンパ球減少症	126 (24.0)	84 (16.0)	11 (2.1)
末梢性浮腫	126 (24.0)	3 (0.6)	0
嘔吐	117 (22.2)	5 (1.0)	0
便秘	110 (20.9)	1 (0.2)	0
好中球減少症	109 (20.7)	50 (9.5)	4 (0.8)
背部痛	106 (20.2)	15 (2.9)	0

不眠症	94 (17.9)	0	0
悪寒	84 (16.0)	1 (0.2)	0
関節痛	83 (15.8)	7 (1.3)	0
筋痙縮	76 (14.4)	2 (0.4)	0
高血圧	75 (14.3)	15 (2.9)	2 (0.4)
無力症	73 (13.9)	12 (2.3)	1 (0.2)
低カリウム血症	72 (13.7)	14 (2.7)	3 (0.6)
低マグネシウム血症	71 (13.5)	2 (0.4)	0
白血球減少症	71 (13.5)	27 (5.1)	1 (0.2)
四肢痛	70 (13.3)	7 (1.3)	0
肺炎	67 (12.7)	52 (9.9)	3 (0.6)*
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	66 (12.5)	15 (2.9)	1 (0.2)
浮動性めまい	66 (12.5)	5 (1.0)	1 (0.2)
感覚鈍麻	64 (12.2)	3 (0.6)	0
食欲不振	63 (12.0)	1 (0.2)	0
疼痛	63 (12.0)	12 (2.3)	1 (0.2)
高血糖	62 (11.8)	16 (3.0)	3 (0.6)
胸壁痛	60 (11.4)	3 (0.6)	0
高カルシウム血症	58 (11.0)	13 (2.5)	8 (1.5)
低リン酸血症	55 (10.5)	24 (4.6)	3 (0.6)
低ナトリウム血症	54 (10.3)	31 (5.9)	3 (0.6)

※この内、1件はグレード5

<日本における臨床試験等* >

1) 公表文献なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 報告なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

1) 記載なし

<日本における教科書等 >

1) 記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Multiple Myeloma Version 2. 2013

MYEL-D (2 of 2) に記載:

少なくともボルテゾミブ及び免疫調節薬 (IMiDs) を含む 2 回の前治療歴があり、疾患進行 (Progressive Disease: PD) 時または最終治療終了後 60 日以内に疾患が進行した、再発または難治性の多発性骨髄腫患者のサルベージ療法として適用がある。

Indicated for patients who have received at least two prior therapies including bortezomib and an immunomodulatory agent and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.

<日本におけるガイドライン等>

1) 多発性骨髄腫の診療指針 第 3 版, 日本骨髄腫学会[編] p59 より

BOR で問題となっている神経障害を軽減 (Grade3 の末梢神経障害は 0.8% と低い発現頻度) することが期待されているプロテアソーム阻害剤である。プロテアソームへの結合が不可逆的であるため、BOR より長時間阻害作用が持続する可能性がある。米国では単剤での第 II 相試験の結果を踏まえ 2012 年 7 月に承認された。我が国では第 I/II 相試験が実施されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 国内においては小野薬品工業 (株) が第 I / II 相試験を実施中である。

20 歳以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした ONO-7057 (carfilzomib) の第 I / II 相試験。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

以下から、当要望は妥当。

- 1) 多発性骨髄腫は、治癒に至る治療方法が確立していない造血器腫瘍であること。
- 2) ボルテゾミブやレナリドミド等を含む、本邦で承認されている薬剤での治療の後に進行した場合でも効果があることが報告されていること。
- 3) 本剤は米国で既に承認されていること。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 承認までの期間を最短化するに必要最低限の試験。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma

Blood 2012; 120: 2817-2825

2) KYPROLIS 添付文書

3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Multiple Myeloma Version 2. 2013