

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤(ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体)

エムプリシテイ[®] 点滴静注用300mg
エムプリシテイ[®] 点滴静注用400mg

Empliciti[™]
(elotuzumab)

一般名：エロツズマブ(遺伝子組換え)製剤

薬価基準収載

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

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・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

目次

適正使用のお願い	3
1. エムプリシティの投与に際して	4
■1 ■ 本剤投与日の流れ	4
■2 ■ 投与対象	5
■3 ■ 投与時の注意事項	5
2. 注意すべき有害事象	13
■1 ■ Infusion reaction	13
・ 発現状況等	13
・ 発現時の対処法について	17
■2 ■ 感染症	19
■3 ■ 二次性悪性腫瘍	22
■4 ■ リンパ球減少	24
■5 ■ 白内障	26
■6 ■ 間質性肺疾患	28
3. Q&A	29
参考資料	32
臨床成績	32
① 国際共同第3相試験 (CA204004試験)	32
② 国際共同第2相試験 (CA204125試験)	36
副作用一覧	43
① 国際共同第3相試験 (CA204004試験)	43
② 国際共同第2相試験 (CA204125試験)	46

Drug Information

適正使用のお願い

エムプリシティ[®]点滴静注用300mg及びエムプリシティ[®]点滴静注用400mg(以下、本剤)の適応症は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」です。

本資材は適正使用及び患者の安全確保を目的として、本剤に特徴的な有害事象の対策を中心に、患者の選択や前投薬等について解説しました。

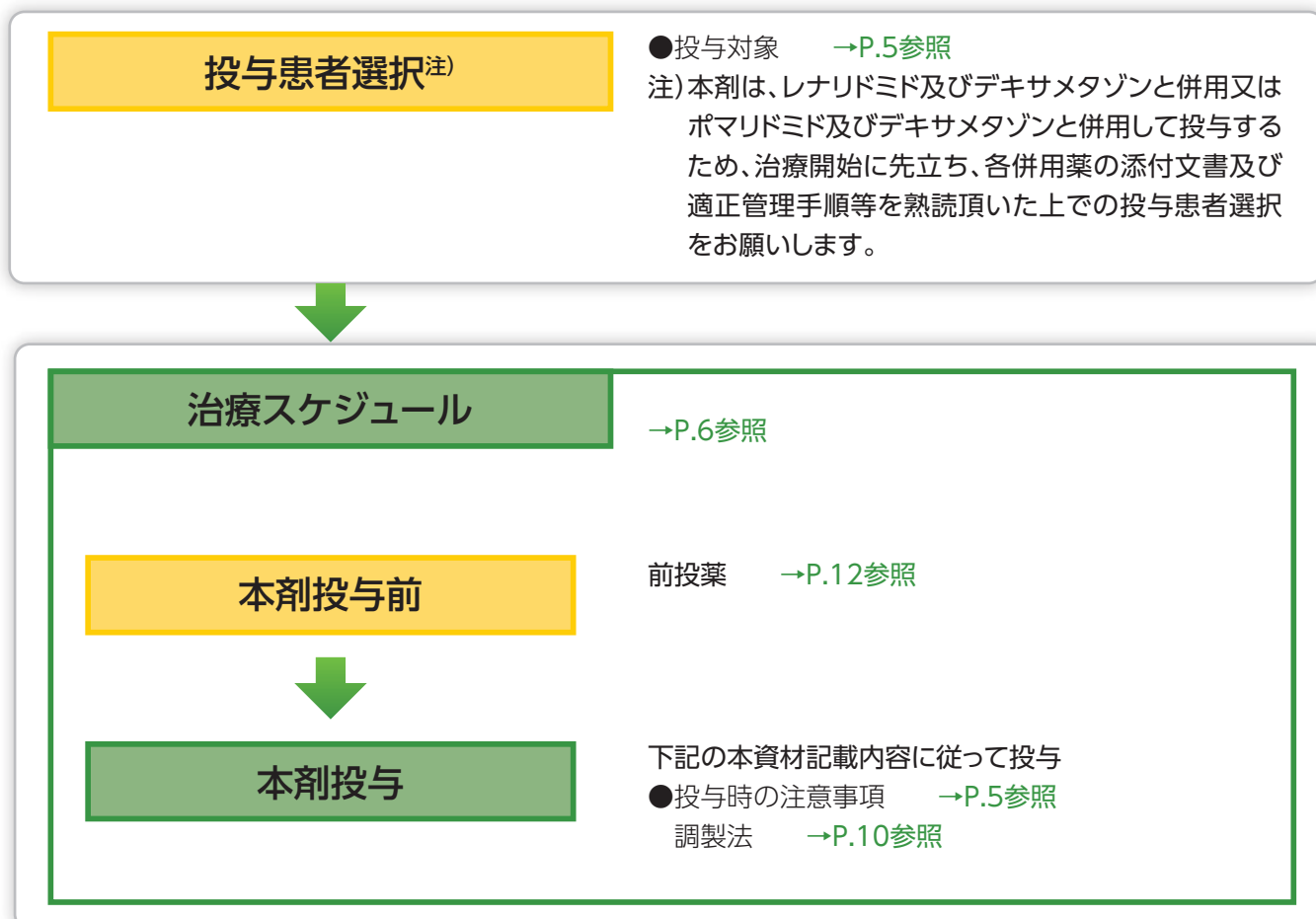
本剤は、ヒトSignaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7(以下、SLAMF7)に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体です。本剤は、骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し、Fc受容体を介したNK細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられます。また、本剤はNK細胞に発現するSLAMF7との結合により、NK細胞を直接活性化する作用を有することが報告されています。

本剤の注意すべき有害事象にはinfusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、リンパ球減少、白内障及び間質性肺疾患があります。なお、本資材で紹介している前投薬によって、infusion reaction発現を予防して頂くことは、本剤のリスクを最小限にするために重要となります。

本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の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してください。また、本剤のご使用に際しましては、最新の添付文書及び本資材を熟読の上、適正使用をお願いします。

1. エムプリシティの投与に際して

■1■ 本剤投与日の流れ



■2■ 投与対象

4. 効能又は効果：再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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してください。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、添付文書の「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、適応患者を選択してください。特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討してください。

【参照】国際共同第3相試験（CA204004試験）においては、1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としました。また、レナリドミドの前治療歴を有する場合は、次の条件を満たす患者を対象としました。

- ①最良総合効果が部分奏効以上であること
 - ②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと
 - ③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下、かつレナリドミド投与中又は投与終了後9カ月以内に疾患進行がないこと
- 国際共同第2相試験（CA204125試験）においては、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（次の①及び②の条件を満たす患者）が対象とされました。
- ①直近の治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた患者
 - ②次のいずれかを満たす患者
 - (i)レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた
 - (ii)レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの、6カ月以内に疾患進行が認められた

■3■ 投与時の注意事項

- 本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用又はポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において投与してください。
- 用法・用量及び治療スケジュールを十分にご確認ください。

本剤は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用又はポマリドミド及びデキサメタゾンと併用して使用する薬剤です。そのため、治療開始に先立ち、各併用薬の添付文書及び適正管理手順等を熟読し理解いただいた上で、投与患者を選択いただけますよう、お願いいたします。

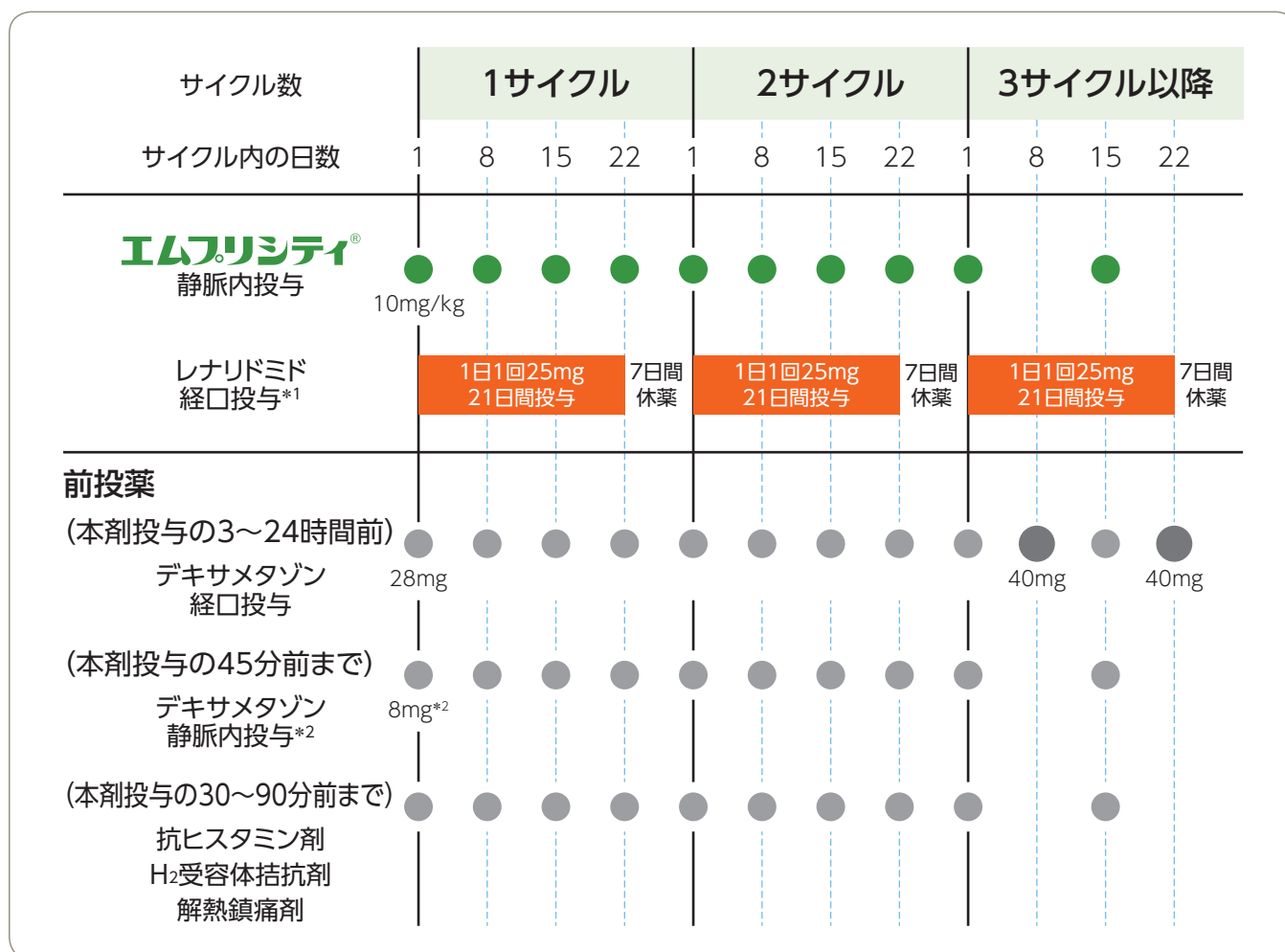
1. エムプリシティの投与に際して

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合

【治療スケジュール】

CA204004試験における治療スケジュールを示します。治療に際しては、以下を参考にしてください。

【参照】CA204004試験でのレナリドミドの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与した後に7日間休薬としました。また、デキサメタゾンの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与(28mgの経口投与と8mgの静脈内投与)を1、8、15及び22日目(本剤投与日)に行い、3サイクル以降は、分割投与を1及び15日目(本剤投与日)、1日1回40mgを8及び22日目に経口投与としました。



前投薬に関してはP.12をご参照ください。

*1 CA204004試験においては、有害事象の評価を確実にするため、レナリドミドは本剤投与終了後2時間以降に投与することとしていました。

*2 CA204004試験においては、デキサメタゾンの静脈内投与は、デキサメタゾンリン酸エステルとして、8mg投与していました。

【参照】CA204004試験では、本剤又は併用薬剤のいずれかの薬剤の投与を延期、中断、あるいは中止した場合には、その他の薬剤はスケジュールどおり投与を継続することができることとしています。

【投与速度】

本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始してください。

患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることが可能です。

ただし、投与速度は5mL/分を超えないよう設定してください。

投与時期		投与速度(mL/分)		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降		5		

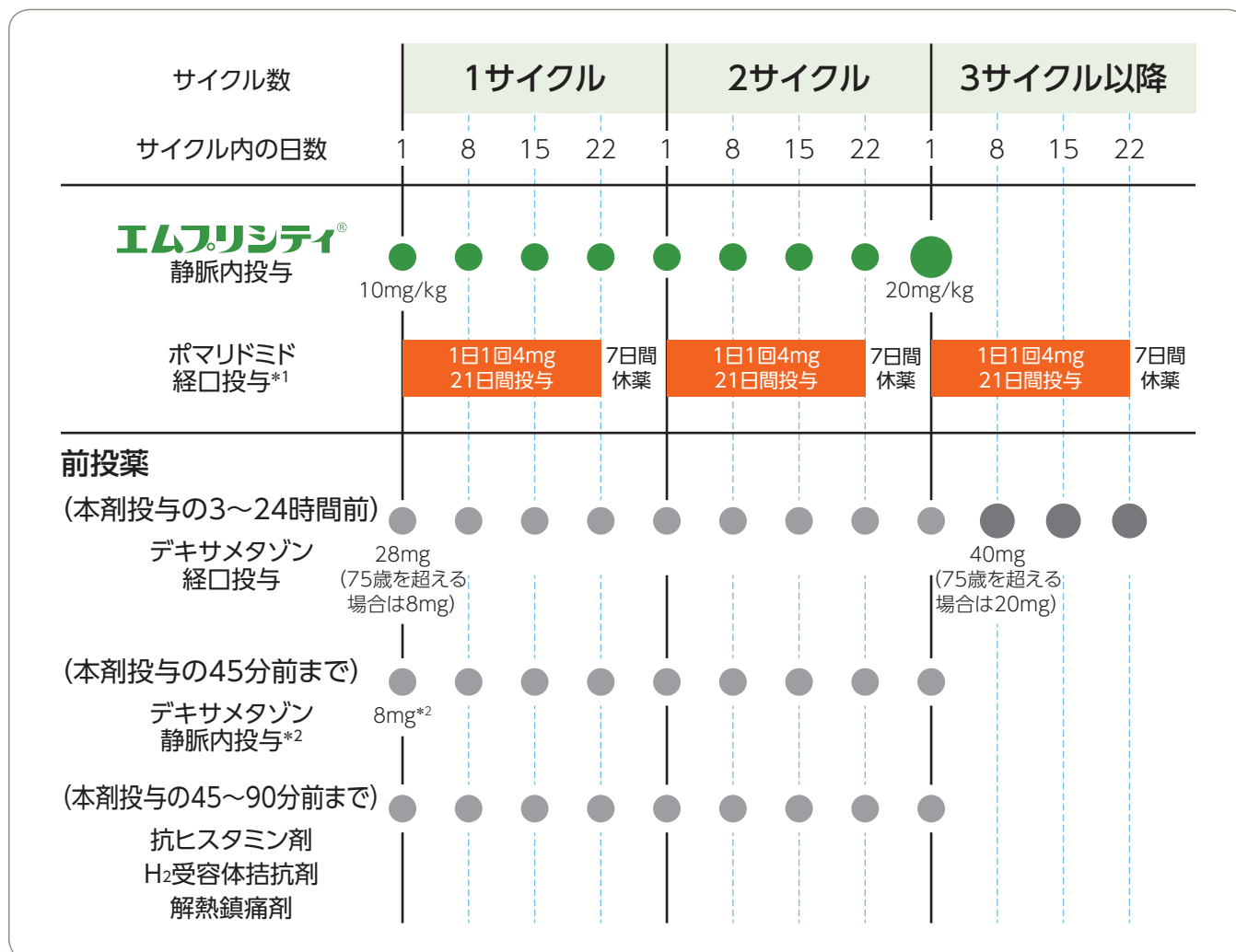
1. エムプリシティの投与に際して

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用の場合

【治療スケジュール】

CA204125試験における治療スケジュールを示します。治療に際しては、以下を参考にしてください。

【参照】CA204125試験でのポマリドミドの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間経口投与した後、7日間休薬としました。また、デキサメタゾンの用法及び用量は、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与(28mgの経口投与と8mgの静脈内投与。75歳を超える患者には8mgの経口投与と、8mgの静脈内投与。)を1、8、15及び22日目(本剤投与日)に行う。3サイクル以降は、分割投与を1日目(本剤投与日)に行い、1日1回40mg(75歳を超える患者には20mg)を8、15及び22日目に経口投与としました。



前投薬に関してはP.12をご参照ください。

*1 CA204125試験においては、有害事象の評価を確実にするため、ポマリドミドは本剤投与終了後2時間以降に投与することとしていました。

*2 CA204125試験においては、デキサメタゾンの静脈内投与は、デキサメタゾンリン酸エステルとして、8mg投与していました。

【参照】CA204125試験では、本剤又は併用薬剤のいずれかの薬剤の投与を延期、中断、あるいは中止した場合には、その他の薬剤はスケジュールどおり投与を継続することができることとしています。

【投与速度】

本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始してください。

患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることが可能です。

ただし、投与速度は5mL/分を超えないよう設定してください。

10mg/kg投与時の投与速度

投与時期		投与速度 (mL/分)		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降		5		

20mg/kg投与時の投与速度 (ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時、第3サイクル以降)

投与時期		投与速度 (mL/分)	
		投与開始 0～30分	投与開始 30分以降
1回目投与	3	4	
2回目投与以降	5		

1. エムプリシティの投与に際して









【調製法】

本剤は、300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とした後、以下の体重別投与量一覧を参照の上、患者の体重から計算した必要量(抜き取る液量)を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下の希釈液量で希釈して使用してください*。

*希釈液も含めてエンドトキシン規定値(希釈液量が患者の体重1kgあたり5mLを超えないこと)及び希釈後の安定性(Elotuzumabの最終濃度が1~6mg/mLの範囲内であることを考慮して設定しています)。

<本剤10mg/kgの場合>





























体重別投与量一覧(バイアル換算表)

体重(kg)	1回投与量(mg)	必要バイアル数(本)		抜き取る液量*(mL)	希釈液量*(mL)
		300mg	400mg		
30	300	 13mLで溶解		12.0	150
32	320			12.8	
34	340			13.6	
36	360			14.4	
38	380			15.2	
40	400		 17mLで溶解	16.0	
42	420			16.8	
44	440			17.6	
46	460			18.4	
48	480			19.2	
50	500			20.0	250
52	520			20.8	
54	540			21.6	
56	560			22.4	
58	580			23.2	
60	600			24.0	
62	620			24.8	
64	640			25.6	
66	660			26.4	
68	680			27.2	
70	700	 13mLで溶解	 17mLで溶解	28.0	
72	720			28.8	
74	740			29.6	
76	760			30.4	
78	780			31.2	
80	800		 各17mLで溶解	32.0	
82	820			32.8	
84	840			33.6	
86	860			34.4	
88	880			35.2	
90	900	 各13mLで溶解		36.0	
92	920			36.8	350
94	940			37.6	
96	960			38.4	
98	980			39.2	
100	1000	 各13mLで溶解	 17mLで溶解	40.0	

* 調製後の総投与薬液量=抜き取る液量+希釈液量

<本剤20mg/kgの場合>

体重別投与量一覧(バイアル換算表)

体重 (kg)	1回投与量 (mg)	必要バイアル数(本)		抜き取る液量* (mL)	希釈液量* (mL)
		300mg	400mg		
30	600	 各13mLで溶解		24.0	150
32	640			25.6	
34	680	13mLで溶解	17mLで溶解	27.2	
36	720			28.8	
38	760			30.4	
40	800		各17mLで溶解	32.0	
42	840	 各13mLで溶解		33.6	
44	880			35.2	
46	920			36.8	
48	960	各13mLで溶解	17mLで溶解	38.4	
50	1000			40.0	
52	1040			41.6	
54	1080	13mLで溶解	各17mLで溶解	43.2	
56	1120			44.8	
58	1160			46.4	
60	1200		各17mLで溶解	48.0	
62	1240	 各13mLで溶解		49.6	
64	1280		17mLで溶解	51.2	
66	1320			52.8	
68	1360	各13mLで溶解	各17mLで溶解	54.4	
70	1400			56.0	
72	1440			57.6	
74	1480	13mLで溶解	各17mLで溶解	59.2	
76	1520			60.8	
78	1560			62.4	
80	1600		各17mLで溶解	64.0	
82	1640	 各13mLで溶解		65.6	
84	1680		各17mLで溶解	67.2	
86	1720			68.8	
88	1760	各13mLで溶解	各17mLで溶解	70.4	
90	1800			72.0	
92	1840			73.6	
94	1880	13mLで溶解	各17mLで溶解	75.2	
96	1920			76.8	
98	1960			78.4	
100	2000		各17mLで溶解	80.0	

* 調製後の総投与薬液量=抜き取る液量+希釈液量

1. エムプリシティの投与に際して

【前投薬】

本剤投与の3時間前から
24時間前

●デキサメタゾン28mgを経口投与

*CA204125試験においては、75歳を超える患者にはデキサメタゾン8mgを経口投与していました。

本剤投与の45分前から
90分前

●デキサメタゾン8mgを静脈内投与

*CA204004試験及びCA204125試験においては、デキサメタゾンの静脈内投与は、デキサメタゾンリン酸エステルとして、8mg投与していました。

●ジフェンヒドラミン25～50mgを経口又は静脈内投与、もしくはそれと同等の薬剤

●ラニチジン50mg静脈内投与、もしくはそれと同等の薬剤

●アセトアミノフェン300～1000mg経口投与

*CA204004試験では、上記3種の薬物の投与を本剤投与開始の30～90分前までに完了する規定としていました。

*CA204125試験では、アセトアミノフェンは650～1000mg経口投与する規定としていました。

本剤投与

本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン25～50mgを経口又は静脈内投与、もしくはそれと同等の薬剤)、H₂受容体拮抗剤(ラニチジン50mg静脈内投与、もしくはそれと同等の薬剤)、解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン300～1000mg経口投与)を投与してください。また、本剤と併用するデキサメタゾン^{*注)}は、経口投与(28mgを本剤投与の3～24時間前に投与)と静脈内投与(8mgを本剤投与の45分前までに投与完了)に分割して投与してください。

*注)デキサメタゾンの減量について

副作用等の理由によりデキサメタゾンの減量が必要となった場合、デキサメタゾンの経口投与量を優先して減量してください。また、デキサメタゾンの経口投与量を0mgまで減量した上で、さらに減量が必要な場合は、デキサメタゾンの静脈内投与量を減量又はデキサメタゾン投与の中止を検討してください。

デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reactionのリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断してください。(P.16参照【デキサメタゾンの投与中止又は延期した患者でのinfusion reactionの発現状況】)

2. 注意すべき有害事象

■ 1 ■ Infusion reaction

・ 発現状況等

【発現状況】

国際共同第3相試験(CA204004試験)におけるinfusion reaction*の発現状況

	CA204004試験(N=318)	
	有害事象	治験薬との関連性が否定できない有害事象
Infusion reaction発現(全Grade)	230(72.3%)	149(46.9%)
Grade 3以上のinfusion reaction発現	27(8.5%)	16(5.0%)
Infusion reactionによる投与中止	7(2.2%)	5(1.6%)
Infusion reactionによる死亡	0	0

*本剤の投与開始日から投与翌日までに発現した以下に示す126のMedDRA PT (MedDRA ver.17.0)に該当する有害事象をinfusion reactionとして集計した結果

急性呼吸不全、アレルギー性咳嗽、アレルギー性浮腫、アレルギー性呼吸症状、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、無呼吸、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、口唇浮腫、口唇腫脹、心筋梗塞、悪心、浮腫、口腔浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、動悸、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、そう痒症、収縮期血圧低下、徐脈、気管支浮腫、気管支痙攣、心停止、急性心不全、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、胸部不快感、悪寒、息詰まり感、循環虚脱、口周囲浮腫、咳嗽、拡張期低血圧、浮動性めまい、薬物過敏症、発声障害、呼吸困難、紅斑、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、初回透析症候群、固定疹、潮紅、全身紅斑、頭痛、心拍数増加、ほてり、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発熱、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑状水疱性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、呼吸数増加、可逆性気道閉塞、異物感、ショック、洞性頻脈、皮膚反応、皮膚腫脹、くしゃみ、上気道性喘鳴、腫脹、顔面腫脹、舌腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、舌浮腫、多汗症、異常高熱、過敏症、過換気、低血圧、低酸素症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、コーニス症候群、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、気管閉塞、気管浮腫、1型過敏症、2型過敏症、4型過敏症、上気道閉塞、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血管炎性皮疹、血管炎、嘔吐、喘鳴、無力症、消化不良、胸痛、味覚異常、霧視、筋肉痛、下痢、高血圧、振戦、冷感、うつ血性心不全

国際共同第2相試験(CA204125試験)におけるinfusion reaction*の発現状況

	CA204125試験(N=60)	
	有害事象	治験薬との関連性が否定できない有害事象
Infusion reaction発現(全Grade)	17(28.3%)	13(21.7%)
Grade 3以上のinfusion reaction発現	2(3.3%)	1(1.7%)
Infusion reactionによる投与中止	1(1.7%)	1(1.7%)

*本剤の投与開始日から投与翌日までに発現した以下に示す126のMedDRA PT (MedDRA ver.20.1)に該当する有害事象をinfusion reactionとして集計した結果

急性呼吸不全、アレルギー性咳嗽、アレルギー性浮腫、アレルギー性呼吸症状、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、無呼吸、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、口唇浮腫、口唇腫脹、心筋梗塞、悪心、浮腫、口腔浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、動悸、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、そう痒症、収縮期血圧低下、徐脈、気管支浮腫、気管支痙攣、心停止、急性心不全、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、胸部不快感、悪寒、息詰まり感、循環虚脱、口周囲浮腫、咳嗽、拡張期低血圧、浮動性めまい、薬物過敏症、発声障害、呼吸困難、紅斑、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、透析膜反応、固定薬疹、潮紅、全身紅斑、頭痛、心拍数増加、ほてり、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発熱、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑状水疱性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、呼吸数増加、可逆性気道閉塞、異物感、ショック、洞性頻脈、皮膚反応、皮膚腫脹、くしゃみ、上気道性喘鳴、腫脹、顔面腫脹、舌腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、舌浮腫、多汗症、異常高熱、過敏症、過換気、低血圧、低酸素症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、コーニス症候群、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、気管閉塞、気管浮腫、1型過敏症、2型過敏症、4型過敏症、上気道閉塞、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血管炎性皮疹、血管炎、嘔吐、喘鳴、無力症、消化不良、胸痛、味覚異常、霧視、筋肉痛、下痢、高血圧、振戦、冷感、うつ血性心不全

2. 注意すべき有害事象

【補足】

CA204004試験において治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された事象をinfusion reactionとした場合、全gradeのinfusion reactionは10.4%(33/318例)、Grade 3以上のinfusion reactionは1.3%(4/318例)でした。

CA204125試験において治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された事象をinfusion reactionとした場合、全Gradeのinfusion reactionは3.3%(2/60例)、Grade 2のinfusion reactionは1.7%(1/60例)であり、Grade 3以上は認められませんでした。

CA204004試験におけるInfusion reaction発現回数の分布は以下のとおりです。

Infusion reaction 回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15回 以上
例	88	70	63	31	28	10	12	3	5	4	1	1	0	1	1	0
%	27.7	22.0	19.8	9.7	8.8	3.1	3.8	0.9	1.6	1.3	0.3	0.3	0.0	0.3	0.3	0.0

(E-Ld群：N=318)

発現頻度は、CA204004試験又はCA204125試験における有害事象の集計に基づき記載しました。

なお、CA204004試験又はCA204125試験では、infusion reactionを軽減するため、本剤投与前に前投薬(P.12参照)を行いました。

【臨床症状】

CA204004試験においては下記の症状が認められました。

- ・多く認められた事象(全Gradeで5%以上の事象)：下痢、無力症、咳嗽、呼吸困難、発熱、悪心、頭痛、浮腫性めまい、高血圧、振戦、消化不良、発声障害、多汗症、そう痒症、霧視、低血圧
- ・Grade 3以上のinfusion reactionで認められた事象：下痢(2.5%)、無力症(1.9%)、高血圧(1.3%)、呼吸困難(0.9%)、発熱、悪心、胸痛、インフルエンザ様症状、失神、霧視、うっ血性心不全及び振戦(各0.3%)

CA204125試験においては下記の症状が認められました。

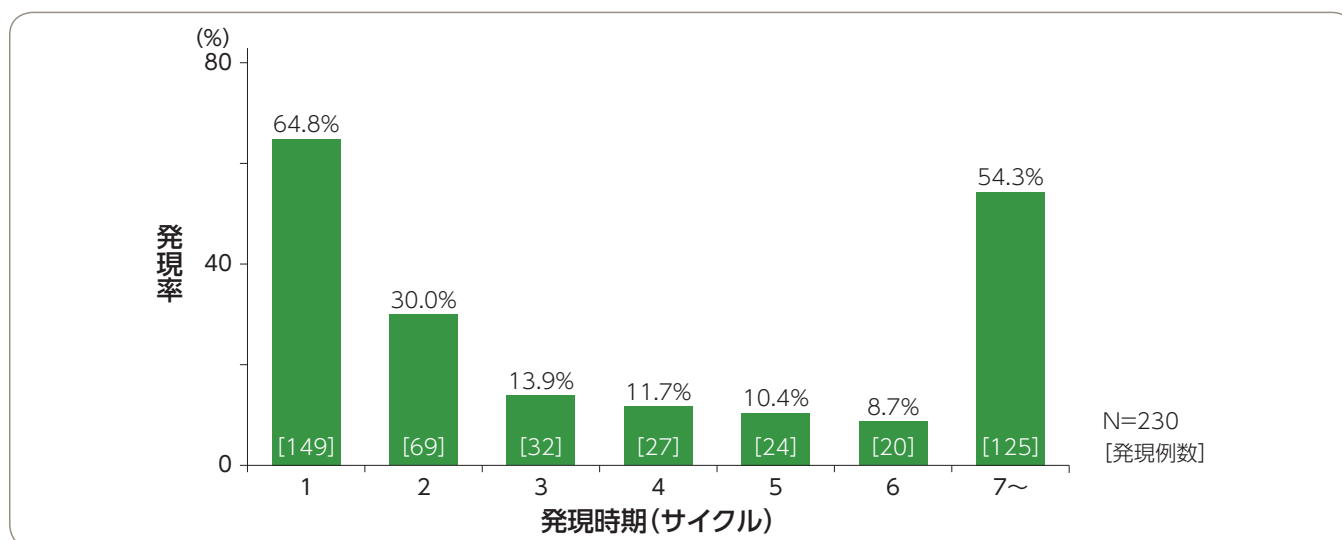
- ・多く認められた事象(全Gradeで5%以上の事象)：無力症、呼吸困難、頭痛、振戦
- ・Grade 3以上のinfusion reactionで認められた事象：呼吸困難(3.3%)、無力症(1.7%)

【発現時期】

CA204004試験においてinfusion reactionを発現した230例のうち、64.8% (149/230例)が投与サイクル1に、30.0% (69/230例)がサイクル2に発現し、CA204125試験でinfusion reactionを発現した17例においても、64.7% (11/17例)が投与サイクル1に、58.8% (10/17例)がサイクル2に発現していました。

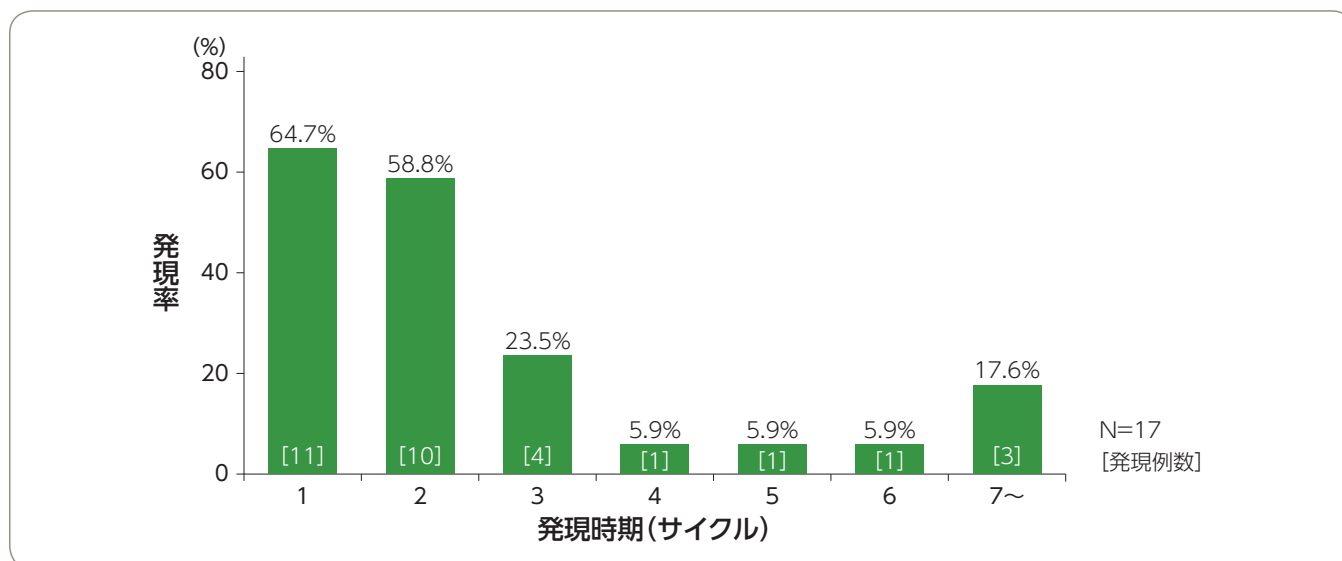
2試験ともに、それ以降での投与時の発現も報告されていますので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

CA204004試験における発現時期別のinfusion reaction発現状況



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

CA204125試験における発現時期別のinfusion reaction発現状況



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

また、一般的に、薬剤の投与開始直後から5分以内に生じることがあり、通常30分以内に症状があらわれることが多いとされています。(厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「過敏症」)

2. 注意すべき有害事象

【デキサメタゾンの投与中止又は延期した患者でのinfusion reactionの発現状況】

CA204004試験において、デキサメタゾンの投与を中止又は延期した患者で本剤をスケジュールどおり投与された患者は18例であり、そのうち3例(16.7%)にinfusion reactionが発現しましたが、全ての事象はGrade 1もしくは2でした。これら3例では、デキサメタゾンを併用投与していた時にも、infusion reactionが認められていました。

【Infusion reaction^{*注1}によってデキサメタゾンの用量を変更した患者でのinfusion reaction^{*注1}の発現状況】

CA204004試験において、infusion reaction^{*注1}により、デキサメタゾンの用量を変更した患者は8例でした。8例のうち、CA204004試験の規定(P.18参照)に従いデキサメタゾンの用量調整を行ったのは6例であり、その6例において、用量調整後の用量で投与中にinfusion reaction^{*注1}が発現した症例は2例であり、いずれもGrade 1でした。8例のうち、CA204004試験の規定に従わない用量変更を行ったのは2例であり、そのうち、用量変更後にinfusion reaction^{*注1}を発現したのは1例でした。この1例においては、Grade 3のうっ血性心不全により用量変更を行いました。用量変更後もGrade 3のうっ血性心不全が発現しデキサメタゾンの投与を中止しています。

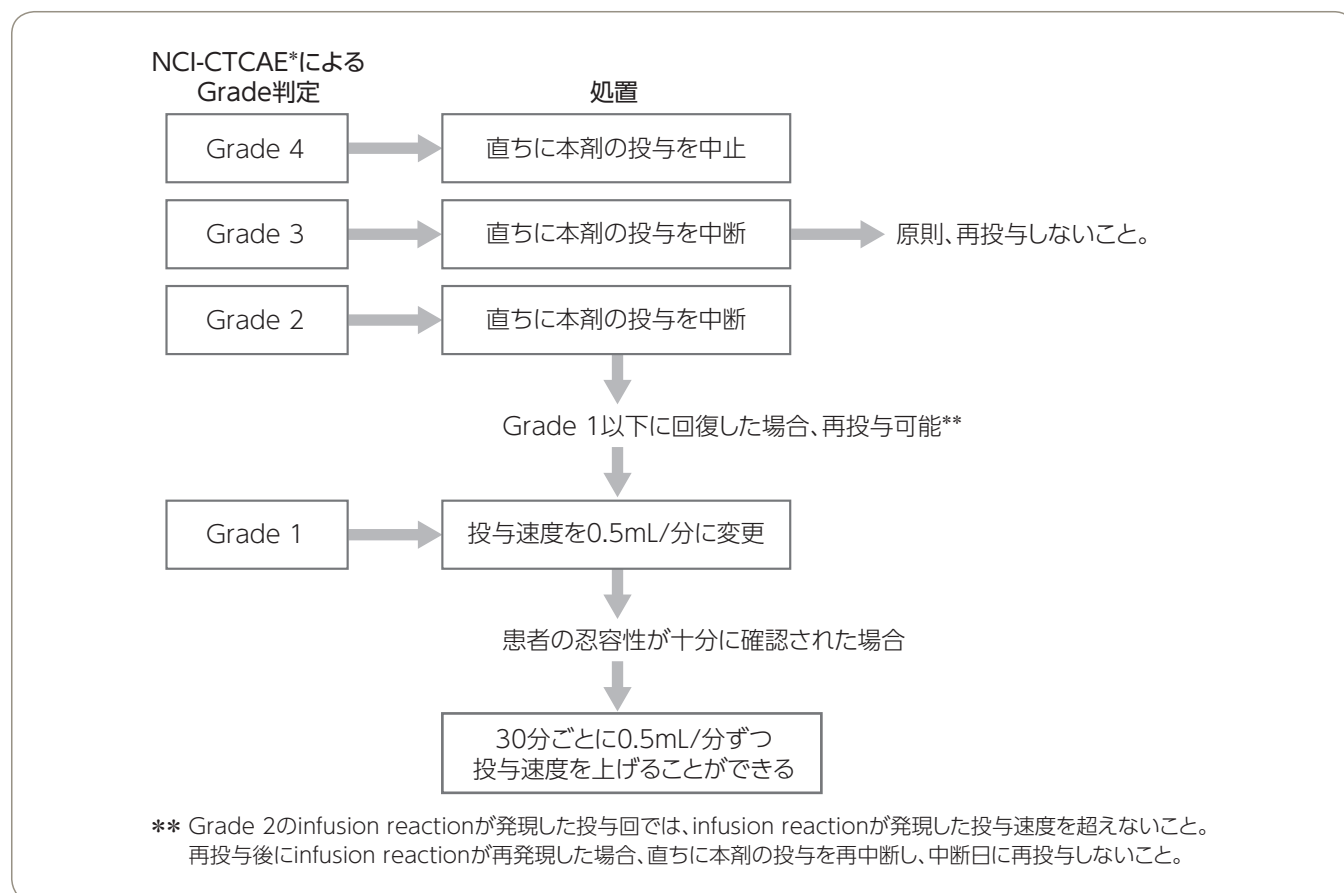
*注1：ここでのinfusion reactionは、本解析内容が集計可能であった治験担当医師により本剤の注入と関連があると判断された事象として集計した結果(P.14【補足】参照)を示しています。

・発現時の対処法について

本剤投与に伴ったinfusion reaction発現時の本剤投与に関する対処法(添付文書記載)を提示します。Infusion reaction発現時には本対処法を参照し、各医療機関で実施している対処法を用い適切な処置を実施してください。

【本剤投与に伴ったinfusion reaction発現時の本剤投与に関する対処法(添付文書記載)】

本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合は、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行ってください。



* : NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

2. 注意すべき有害事象

【参照】CA204004試験におけるinfusion reaction発現時のデキサメタゾンの用量調節

CA204004試験では、infusion reactionを認めた患者に対するデキサメタゾンの投与量として以下を推奨しています。

Infusion reactionの重症度	デキサメタゾンの用量*
Infusion reactionなし もしくは Grade 1のinfusion reaction**	デキサメタゾン錠28mgを本剤投与前3～24時間に経口投与 及び デキサメタゾン8mgを本剤投与前少なくとも45分前に静脈内投与
Grade 2のinfusion reaction***	デキサメタゾン錠28mgを本剤投与前3～24時間に経口投与 及び デキサメタゾン10mgを本剤投与前少なくとも45分前に静脈内投与
Grade 3又は 再発性のGrade 2の infusion reaction	デキサメタゾン錠8mgを本剤投与前12～24時間及び少なくとも3時間に経口投与 及び デキサメタゾン18mgを本剤投与前少なくとも45分前に静脈内投与

※治験責任(分担)医師の判断で、経口のデキサメタゾンの投与を分割投与(本剤投与前12～24時間及び3時間)に実施することも可。

※※Grade 1のinfusion reactionを発現した患者に対して、治験責任(分担)医師の判断でGrade 2のinfusion reactionが認められた際と同様の前投薬を実施しても可。

※※※Grade 2のinfusion reactionを発現した患者に対して、治験責任(分担)医師の判断でGrade 3のinfusion reactionが認められた際と同様の前投薬を実施しても可。

【参照】CA204125試験におけるinfusion reaction発現時のデキサメタゾンの用量調節

CA204125試験では、infusion reactionを認めた患者に対するデキサメタゾンの投与量として以下を推奨しています。

Infusion reactionの重症度	デキサメタゾンの用量*	
	75歳以下の患者	75歳を超える患者
Infusion reactionなし もしくは Grade 1の infusion reaction**	デキサメタゾン錠28mgを 本剤投与前3～24時間に経口投与 及び デキサメタゾン8mgを 本剤投与の45分以上前に静脈内投与	デキサメタゾン錠8mgを 本剤投与前3～24時間に経口投与 及び デキサメタゾン8mgを 本剤投与の45分以上前に静脈内投与
Grade 2の infusion reaction***	デキサメタゾン錠28mgを 本剤投与前3～24時間に経口投与 及び デキサメタゾン10mgを 本剤投与の45分以上前に静脈内投与	デキサメタゾン錠8mgを 本剤投与前3～24時間に経口投与 及び デキサメタゾン10mgを 本剤投与の45分以上前に静脈内投与
Grade 3又は 再発性のGrade 2の infusion reaction	デキサメタゾン錠8mgを 本剤投与前12～24時間及び3時間以上前に経口投与 及び デキサメタゾン18mgを 本剤投与の45分以上前に静脈内投与	デキサメタゾン錠2mgを 本剤投与前12～24時間及び3時間以上前に経口投与 及び デキサメタゾン12mgを 本剤投与の45分以上前に静脈内投与

※治験担当(分担)医師の判断で、デキサメタゾンの経口投与を分割(本剤投与前12～24時間前及び3時間前まで)することも可。

※※Grade 1のinfusion reactionの発現歴のある患者に対して、Grade 2のinfusion reactionの発現歴がある場合と同様の前投薬を実施しても可。

※※※Grade 2のinfusion reactionの発現歴のある患者に対して、Grade 3のinfusion reactionの発現歴がある場合と同様の前投薬を実施しても可。

■2■ 感染症

【発現状況】

CA204004試験における感染症*の発現状況

	全症例		日本人	
	E-Ld群*1 (N=318)	Ld群*2 (N=317)	E-Ld群*1 (N=31)	Ld群*2 (N=29)
感染症(全Grade)	259(81.4%)	236(74.4%)	25(80.6%)	23(79.3%)
Grade 3以上の感染症	97(30.5%)	84(26.5%)	12(38.7%)	5(17.2%)
死亡に至った感染症	8(2.5%)	7(2.2%)	0	0

*1：本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用群、*2：レナリドミド及びデキサメタゾン併用群

*感染症は、MedDRA SOC (MedDRA ver.17.0)の「感染症および寄生虫症」として集計

日本人集団における感染症のうち肺炎の発現割合はE-Ld群で29.0%(9/31例)であり、Ld群6.9%(2/29例)より多く認められましたが、本剤の休薬及び抗生剤の投与等によりすべて回復し、肺炎により本剤の投与を中止した患者はいませんでした。

CA204125試験における感染症*の発現状況

	全症例		日本人	
	E-Pd群*3 (N=60)	Pd群*4 (N=55)	E-Pd群*3 (N=13)	Pd群*4 (N=6)
感染症(全Grade)	39(65.0%)	36(65.5%)	10(76.9%)	5(83.3%)
Grade 3以上の感染症	11(18.3%)	14(25.5%)	2(15.4%)	2(33.3%)
死亡に至った感染症	3(5.0%)	2(3.6%)	0	1(16.7%)

*3：本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用群、*4：ポマリドミド及びデキサメタゾン併用群

*感染症は、MedDRA SOC (MedDRA ver.20.1)の「感染症および寄生虫症」として集計

【臨床症状】

CA204004試験においては下記の有害事象が認められました。(発現頻度 10%以上)

	E-Ld群(N=318)	
	感染症及び寄生虫症	鼻咽喉炎
	上気道感染	72(22.6%)
	気管支炎	55(17.3%)
	肺炎	48(15.1%)
	気道感染	34(10.7%)

CA204125試験においては下記の有害事象が認められました。(発現頻度 10%以上)

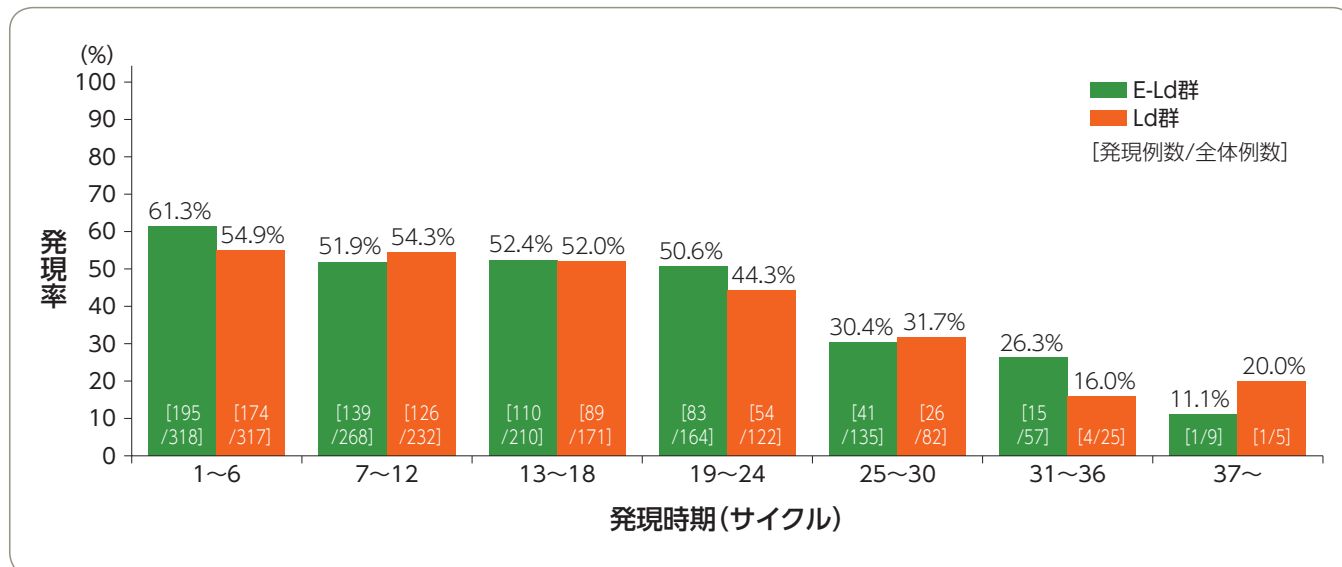
	E-Pd群(N=60)	
	感染症及び寄生虫症	鼻咽喉炎
	気道感染	10(16.7%)
	上気道感染	7(11.7%)

発現頻度は、CA204004試験又はCA204125試験における有害事象の集計に基づき記載しました。

2. 注意すべき有害事象

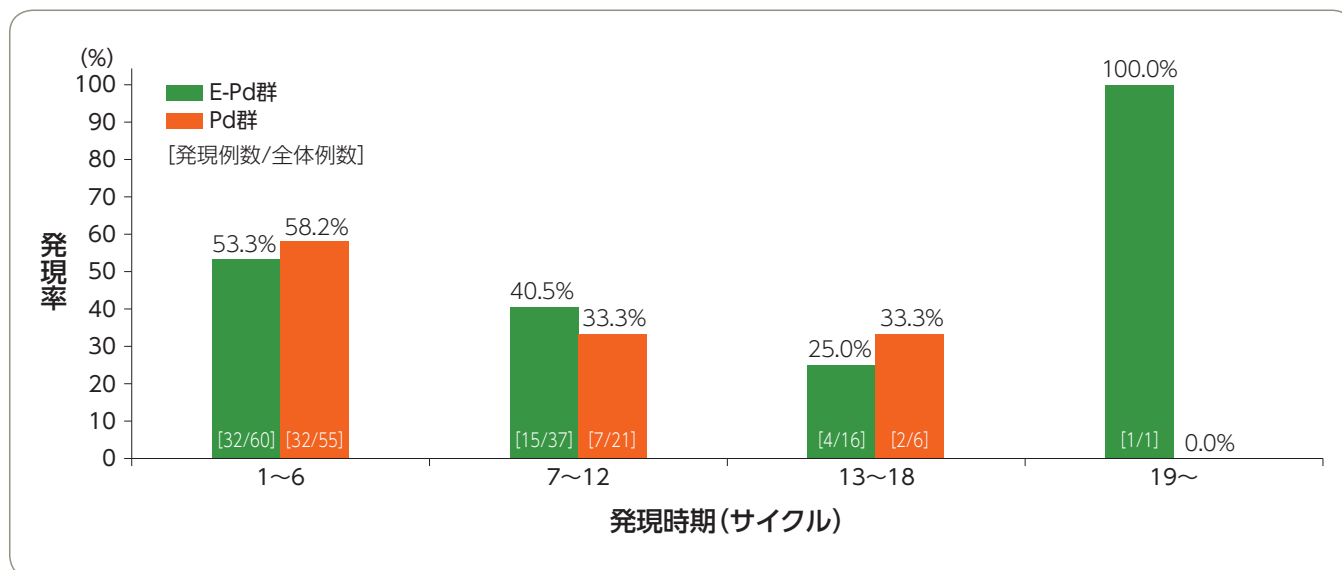
【発現時期】

CA204004試験における発現時期別の感染症の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

CA204125試験における発現時期別の感染症の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

【ヘルペスウイルス感染症の発現について】

多発性骨髄腫患者においては、带状疱疹を含むヘルペスウイルス感染症について易感染状態となることが想定されます。以下は、CA204004試験及びCA204125試験におけるヘルペスウイルス感染症の発現状況です。

ヘルペスウイルス感染症(带状疱疹を含む)の発現状況：抗ヘルペスウイルス製剤の予防投与の有無別(CA204004試験、治験薬投与例)

Preferred Term (PT)*	予防投与あり		予防投与なし	
	E-Ld群 (N=73)	Ld群 (N=84)	E-Ld群 (N=245)	Ld群 (N=233)
ヘルペスウイルス感染症**	1 (1.4%)	0	42 (17.1%)	21 (9.0%)
带状疱疹	1 (1.4%)	0	18 (7.3%)	9 (3.9%)
口腔ヘルペス	0	0	17 (6.9%)	13 (5.6%)
ヘルペスウイルス感染	0	0	7 (2.9%)	0

*MedDRA ver.17.0

**ヘルペスウイルス感染症は、MedDRA PT (MedDRA ver.17.0)の带状疱疹、口腔ヘルペス、ヘルペスウイルス感染として集計

ヘルペスウイルス感染症(带状疱疹を含む)の発現状況：抗ヘルペスウイルス製剤の予防投与の有無別(CA204125試験、治験薬投与例)

Preferred Term(PT)*	予防投与あり		予防投与なし	
	E-Pd群 (N=37)	Pd群 (N=43)	E-Pd群 (N=23)	Pd群 (N=12)
ヘルペスウイルス感染症**	0	0	5 (21.7%)	3 (25.0%)
带状疱疹	0	0	3 (13.0%)	1 (8.3%)
単純ヘルペス	0	0	1 (4.3%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (4.3%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (4.3%)	2 (16.7%)

*MedDRA ver.20.1

**ヘルペスウイルス感染症は、MedDRA PT (MedDRA ver.20.1)の带状疱疹、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスとして集計

2. 注意すべき有害事象

■3■ 二次性悪性腫瘍

【発現状況】

CA204004試験における二次性悪性腫瘍*の発現状況

	全症例		日本人	
	E-Ld群 (N=318)	Ld群 (N=317)	E-Ld群 (N=31)	Ld群 (N=29)
二次性悪性腫瘍(全Grade)	32(10.1%)	19(6.0%)	3(9.7%)	2(6.9%)
Grade 3以上の二次性悪性腫瘍	20(6.3%)	14(4.4%)	3(9.7%)	1(3.4%)
死亡に至った二次性悪性腫瘍	2(0.6%)	1(0.3%)	0	0

*二次性悪性腫瘍は、MedDRA SOC (MedDRA ver.17.0)の[良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)]に該当するMedDRA PTのうち、「悪性新生物進行」、「形質細胞性骨髄腫」及び「形質細胞腫」を除くすべてのMedDRA PT及び「皮膚新生物切除」として集計

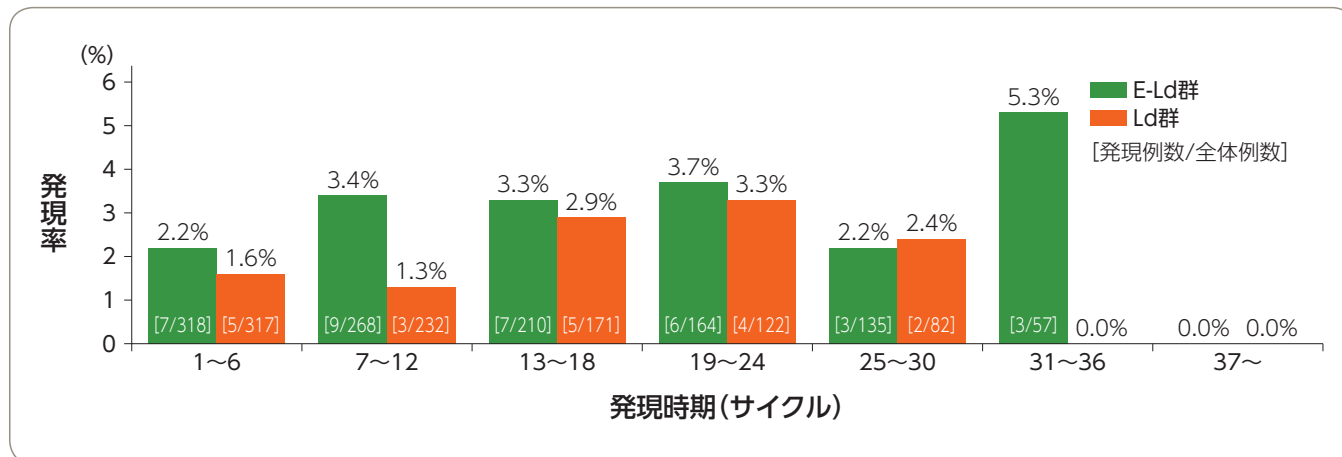
CA204004試験で発現頻度が高かった(0.6%以上)二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、E-Ld群で皮膚有棘細胞癌(1.9%)、基底細胞癌(1.6%)、脂肪腫、皮膚乳頭腫(各0.9%)、肺の悪性新生物、骨髄異形成症候群(各0.6%)であり、Ld群では基底細胞癌、骨髄異形成症候群(各0.9%)、皮膚有棘細胞癌(0.6%)でした。また、特定の事象の頻度が高い傾向はみられませんでした。

発現頻度は、CA204004試験における有害事象の集計に基づき記載しました。

CA204125試験のE-Pd群では二次性悪性腫瘍は認められませんでした。

【発現時期】

CA204004試験における発現時期別の二次性悪性腫瘍の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

2. 注意すべき有害事象

■4■ リンパ球減少

【発現状況】

CA204004試験におけるリンパ球減少*の発現状況

	全症例		日本人	
	E-Ld群 (N=318)	Ld群 (N=317)	E-Ld群 (N=31)	Ld群 (N=29)
リンパ球減少(全Grade)	44(13.8%)	22(6.9%)	6(19.4%)	1(3.4%)
Grade 3以上のリンパ球減少	29(9.1%)	10(3.2%)	6(19.4%)	1(3.4%)
死亡に至ったリンパ球減少	0	0	0	0

*リンパ球減少は、MedDRA PT (MedDRA ver.17.0)の「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」として集計

CA204125試験におけるリンパ球減少*の発現状況

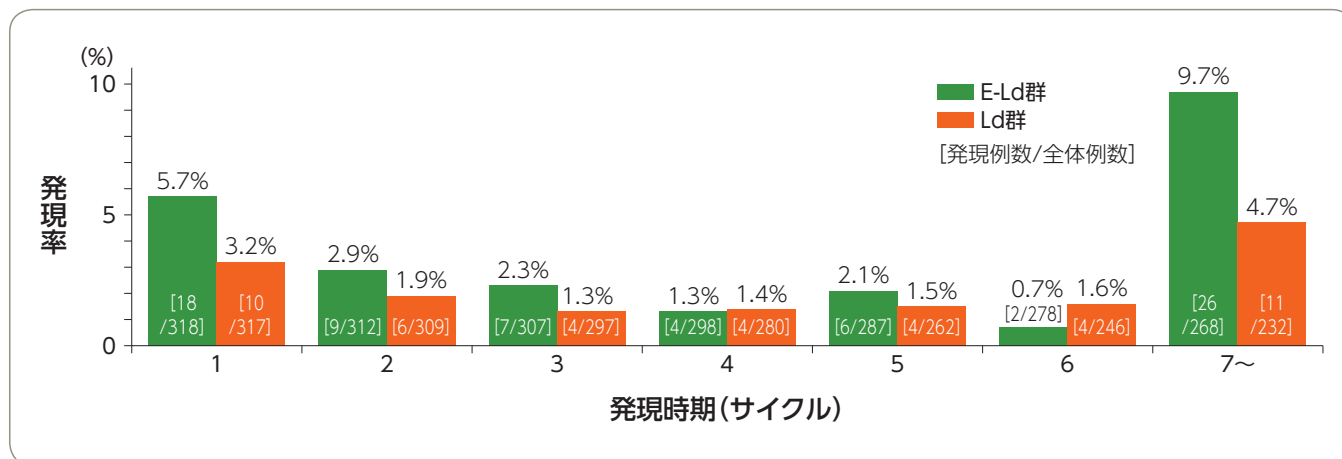
	全症例		日本人	
	E-Pd群 (N=60)	Pd群 (N=55)	E-Pd群 (N=13)	Pd群 (N=6)
リンパ球減少(全Grade)	6(10.0%)	1(1.8%)	6(46.2%)	1(16.7%)
Grade 3以上のリンパ球減少	5(8.3%)	1(1.8%)	5(38.5%)	1(16.7%)
死亡に至ったリンパ球減少	0	0	0	0

*リンパ球減少は、MedDRA PT (MedDRA ver.20.1)の「リンパ球減少症」として集計

発現頻度は、CA204004試験又はCA204125試験における有害事象の集計に基づき記載しました。

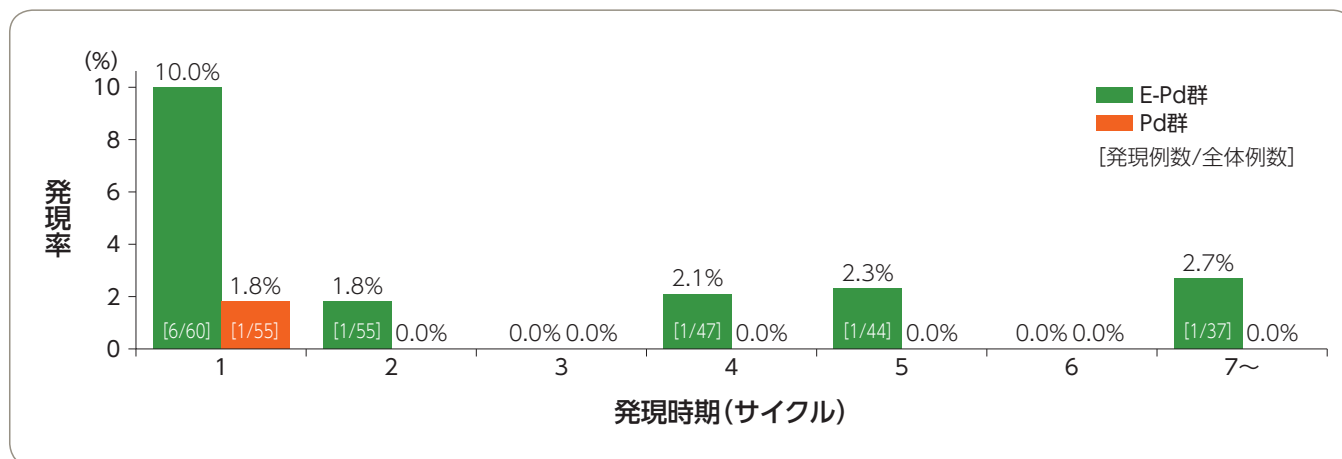
【発現時期】

CA204004試験における発現時期別のリンパ球減少の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

CA204125試験における発現時期別のリンパ球減少の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

【リンパ球減少と感染症の発現の関係について】

CA204004試験において、リンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者の割合は、E-Ld群及びLd群でそれぞれ7.2% (23/318例) 及び2.2% (7/317例) であり、また、Grade 3以上のリンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者は、それぞれ5.3% (17/318例) 及び1.3% (4/317例) であり、いずれもLd群に比べてE-Ld群で高く認められました。Ld群と比べてE-Ld群で全Grade及びGrade 3以上のリンパ球減少が発現した期間に感染症の発現頻度が高かったことから、本剤の投与時にはリンパ球減少の発現に注意してください。

CA204125試験において、E-Pd群でリンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者の割合は8.3% (5/60例) であり、また、Grade 3以上のリンパ球減少が発現した期間に感染症が認められた患者は6.7% (4/60例) でした。Pd群ではリンパ球減少が発現した期間に感染症の発現は認められていません。

2. 注意すべき有害事象

■5■ 白内障

【発現状況】

CA204004試験における白内障*の発現状況

	全症例		日本人	
	E-Ld群 (N=318)	Ld群 (N=317)	E-Ld群 (N=31)	Ld群 (N=29)
白内障(全Grade)	39(12.3%)	21(6.6%)	7(22.6%)	6(20.7%)
Grade 3以上の白内障	21(6.6%)	10(3.2%)	7(22.6%)	4(13.8%)
死亡に至った白内障	0	0	0	0

*白内障は、MedDRA PT (MedDRA ver.17.0)の「白内障」及び「核性白内障」として集計

CA204125試験における白内障*の発現状況

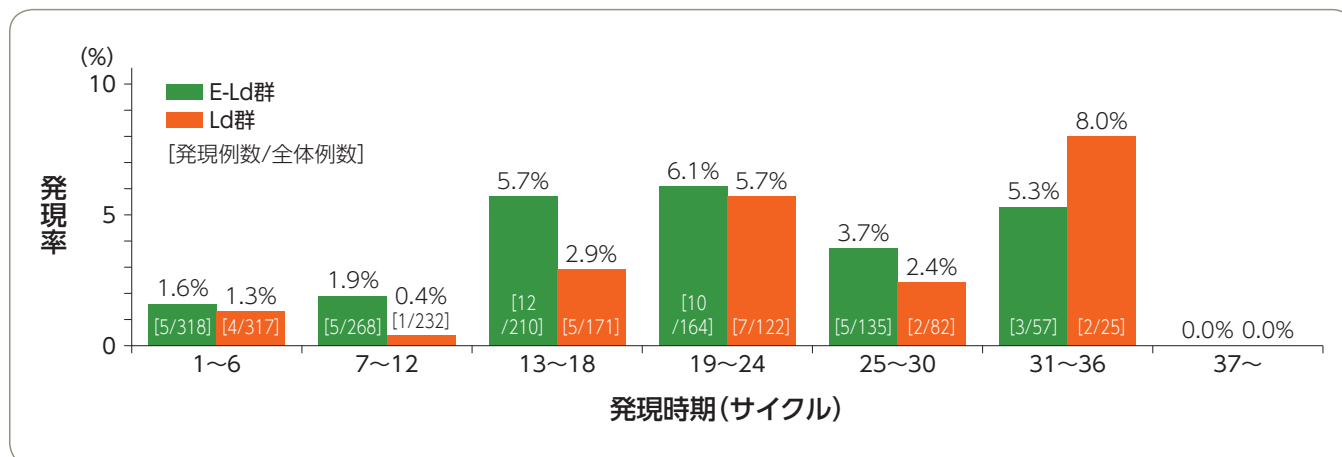
	全症例		日本人	
	E-Pd群 (N=60)	Pd群 (N=55)	E-Pd群 (N=13)	Pd群 (N=6)
白内障(全Grade)	3(5.0%)	0	2(15.4%)	0
Grade 3以上の白内障	3(5.0%)	0	2(15.4%)	0
死亡に至った白内障	0	0	0	0

*白内障は、MedDRA PT (MedDRA ver.20.1)の「白内障」として集計

発現頻度は、CA204004試験又はCA204125試験における有害事象の集計に基づき記載しました。

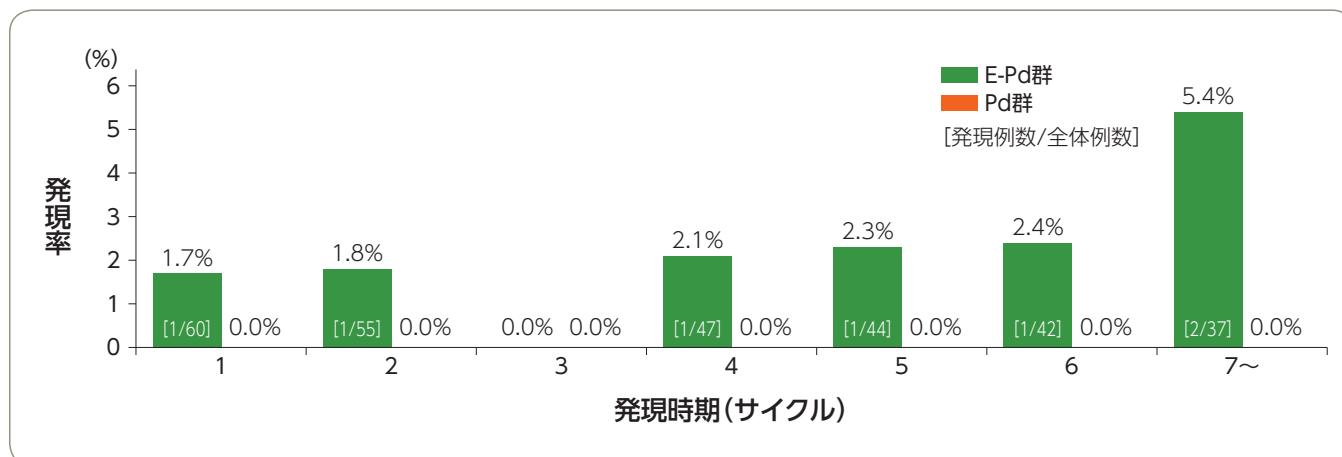
【発現時期】

CA204004試験における発現時期別の白内障の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

CA204125試験における発現時期別の白内障の発現状況は以下のとおりです。



*複数のサイクルで発現した症例は、それぞれのサイクルで例数をカウント

2. 注意すべき有害事象

■6■ 間質性肺疾患

【発現状況】

CA204004試験における間質性肺疾患*の発現状況

	全症例		日本人	
	E-Ld群 (N=318)	Ld群 (N=317)	E-Ld群 (N=31)	Ld群 (N=29)
間質性肺疾患(全Grade)	7(2.2%)	7(2.2%)	4(12.9%)	1(3.4%)
Grade 3以上の間質性肺疾患	1(0.3%)	3(0.9%)	1(3.2%)	1(3.4%)
死亡に至った間質性肺疾患	0	0	0	0

*間質性肺疾患は、MedDRA SMQ (MedDRA ver.17.0)の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PTとして集計

発現頻度は、CA204004試験で認められた有害事象の集計に基づき記載しました。

なお、現在実施中の未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを用いるランダム化国内第2相試験(CA204116試験)において、本剤投与群の1例に間質性肺疾患による死亡が認められています。この症例は5サイクル目において本剤及びレナリドミドを投与した翌日(治験薬投与開始後122日目)に労作性呼吸困難により入院となり治験薬の投与が中止されました。そのうち、ステロイドパルス療法が実施されましたが、本剤の投与中止後50日目に間質性肺疾患のため死亡しました。なお、レナリドミドと間質性肺疾患との因果関係は否定されず、本剤及びデキサメタゾンとの因果関係は否定されています。

CA204125試験においては、間質性肺疾患の発現は認められませんでした。

3. Q&A

■ Q1 ■ 妊婦や妊娠する可能性のある女性、そのパートナーには投与できますか？

- A1 ■ 本剤はヒトSLAMF7特異的で動物試験ができないため、生殖発生毒性試験は実施されておらず、本剤を妊婦に投与した際の安全性は不明です。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。

また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導してください。

■ Q2 ■ 避妊期間はどのくらい必要ですか？

- A2 ■ <必要な避妊期間*>

妊娠する可能性のある女性：本剤投与期間中及び投与終了後120日間

パートナーが妊娠する可能性のある男性：本剤投与期間中及び投与終了後180日間

*男性の避妊期間は本剤のwashout期間の90日と精子のターンオーバー周期である90日を併せて180日、女性の避妊期間はwashout期間と排卵周期である30日を併せて120日と設定しました。

■ Q3 ■ 第3相試験で発現頻度が高かった有害事象はどんなものがありますか？

- A3 ■ 国際共同第3相試験 (CA204004試験) において、発現頻度が高かった有害事象は以下のとおりです。

【Ld群と比べてE-Ld群で発現率が高かった有害事象*】

Ld群と比較してE-Ld群で発現頻度が10%以上高かった有害事象 (E-Ld群、Ld群、以下、同順) は、咳嗽 (31.4%、18.0%)、発熱 (37.4%、24.6%)、下痢 (46.9%、36.0%) でした。

【E-Ld群で外国人患者と比べて日本人患者で発現率が高かった有害事象*】

・外国人患者と比べて日本人患者で発現頻度が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象 (日本人、外国人、以下、同順) は、白内障 (19.4%、4.9%) 及びリンパ球減少症 (19.4%、7.7%) でした。

・外国人患者と比べて日本人患者で発現頻度が10%以上高かった重篤な有害事象 (日本人、外国人、以下、同順) は、肺炎 (29.0%、9.1%) 及び白内障 (12.9%、0.3%) でした。

*MedDRA PTで比較した結果

3. Q&A

■ Q4 ■ 免疫原性の発現状況は？

- A4 ■ CA204004試験において、本剤を投与した抗薬物抗体 (ADA) 評価可能例のうちADA陽性は15.1% (45/299例) で検出され、そのうち中和抗体 (NAb) は19例に認められています。ADA陽性は早期に発現し、2~4カ月後までに消失し、持続期間は2~3カ月と一過性でした。

有効性について、ADA陽性患者の奏効率は15/19例 (78.9%) と全体集団の奏効率 (78.5%) と同程度でした。安全性について、CA204004試験において本剤を投与したADA評価可能例のうち過敏性反応又はinfusion reactionが発現したのは、ADA陽性では18.1% (21/116例)、ADA陰性では81.9% (95/116例) で、ADAによる影響は認められないと考えられます。また、NAb陰性患者と陽性患者で、安全性プロファイルに明確な差異は認められませんでした。

以上より、本剤の有効性及び安全性に対し、ADAによる臨床的に有意な影響は認められなかったものの、臨床試験で認められたADA陽性患者数は限られていることから、現時点でADAが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論づけることは困難であると考えられます。

国際共同第2相試験 (CA204125試験) において、本剤を投与したADA評価可能例のうちADA陽性は35.8% (19/53例) であり、19例のすべてで本剤投与開始後2カ月以内にADAが発現し、そのうち18例 (95%) でADAが初回投与後2~3カ月以内に消失しました。ADAが陽性と判定された19例中2例でNAbの発現が認められました。

■ Q5 ■ 血中Mタンパク濃度に及ぼす影響は？

- A5 ■ 本剤はヒト化IgGκモノクローナル抗体であり、内在性Mタンパクの評価に用いられる免疫固定法及び血清蛋白電気泳動法の両検査にて検出される可能性があります。特に内因性の骨髄腫蛋白がIgA、IgM、IgD又はλ軽鎖である患者において、血清免疫固定法におけるIgGκである血清蛋白電気泳動法で認められるγ分画の早期の小さなピークは、本剤によるものである可能性があります。本剤による免疫固定法又は血清蛋白電気泳動法の検査結果への干渉については、IgGκ骨髄腫蛋白を有する患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に対して影響を及ぼす可能性があります。

■ Q6 ■ Hy's lawの基準*を満たす肝機能障害を発現した症例はありますか？

- A6 ■ CA204004試験において、Hy's lawの基準*を満たす肝機能障害が本剤投与群で1例認められています。

*Hy's lawの基準：次の3つの条件を満たすこと。(1)AST又はALTが基準値上限の3倍以上に増加。(2)総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加し、ALP増加を伴わない。(3)アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンがともに増加する原因が他に認められない。

診断：IgGκ型多発性骨髄腫

年齢・性別：50歳代・男性

罹患期間：4年

既往歴：脂肪肝、糖尿病

Day1(サイクル 1)

AST/ALTのベースライン値は高値であり、サイクル1 Day 22まで高値で推移した。

Day 211(サイクル 8)

Grade 3の肝炎のため入院となった。本事象の2週間前のベースラインでは、肝機能は正常であった。入院の1週間前、患者は感冒、頭痛、疲労及び発熱を発現し、治療のためアセトアミノフェン及びクラリスロマイシンの投与を受けていた。この感冒のため、治験薬投与は中断された。約1週間後、正常値であった総ビリルビンを除く肝機能検査値の上昇が認められ、肝炎の疑いにより入院となった。臨床検査値は、ALT：527U/L(ベースライン：134U/L、正常範囲：0～50U/L)、AST：474U/L(ベースライン：101U/L、正常範囲：0～50U/L)、ALP：173U/L(ベースライン：94U/L、正常範囲：57～120U/L)、TBILI：35 μ mol/L(ベースライン：14 μ mol/L、正常範囲：0～17.1 μ mol/L)であり、ASTが正常値上限(ULN)の3倍以上、ALTがULNの3倍以上、TBILIがULNの2倍以上であるとの基準を満たした。本事象の発現後、Day 211の本剤及びデキサメタゾンの投与を最後に、治験薬は投与中止とされた。

Day 216

患者は腹痛及び下痢(いずれもGrade 2)を発現し、治療のためアセトルファン及びメトロニダゾールを投与された。

Day 217

患者は依然として肝機能検査値異常の基準を満たしていた(ALT：713U/L、AST：535U/L及びTBILI：138 μ mol/L)。レナリドミドの最終投与が行われた。

Day 218

メトロニダゾール及びracecadotrilの投与が開始された。

Day 219

CTで脂肪肝が認められたが胆石症その他の異常の徴候はなかった。ウイルス血清学的検査の結果、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎及びE型肝炎は陰性であった。

Day 224

退院した。

Day 253

臨床検査値として、ALT値の低下(46U/L)、AST値の低下(42U/L)及びTBILI値の低下(31 μ mol/L)が認められた。ALP値は依然として高値(151U/L)であった。患者は抗平滑筋抗体陽性であり、自己免疫性肝炎が疑われた。

Day 261

肝生検が実施され、活動性は中等度で肝硬変及び胆管減少を伴う慢性肝炎が認められた(METAVIRスコア：A2F4)。この所見は、薬物が原因と考えると矛盾しない(好酸球の存在)。当該所見は自己免疫性肝炎では通常認められないものである(形質細胞の不検出及び中等度の中隔周囲の活動性)。

Day 280

肝炎は回復と判断された。治験責任医師は、肝炎について治験薬との関連ありと判断した。

臨床成績

①国際共同第3相試験(CA204004試験)^{1),2)}

1)社内資料：国際共同第3相試験(CA204004)(承認時評価資料)

2)Lonial S, et al.: N Engl J Med. 2015; 373(7):621-631. 本研究はBristol-Myers Squibbの資金・支援により行われた。

(1)試験概要

目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、エムプリシティ+レナリドミド+低用量デキサメタゾン(E-Ld)療法とレナリドミド+低用量デキサメタゾン(Ld)療法で無増悪生存期間(PFS)及び奏効割合を比較・検証する。	
試験デザイン	国際共同、第3相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	
対象	1~3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 ^{注1)} 646例 E-Ld群321例、Ld群325例(日本人患者60例 E-Ld群31例、Ld群29例)	
投与方法	<div style="text-align: center;"> <p>1サイクル=28日</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>E-Ld群(n=321) エムプリシティ10mg/kg 1-2サイクルDays 1, 8, 15, 22 3サイクル以降Days 1, 15[i.v.]</p> <p>+ レナリドミド25mg/日 Days 1-21[p.o.]</p> <p>+ デキサメタゾン^{注2)} Days 1, 8, 15, 22 エムプリシティ投与がない日 40mg/日[p.o.] エムプリシティ投与がある日 8mg/日[i.v.]+28mg/日[p.o.]</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>Ld群(n=325) レナリドミド25mg/日 Days 1-21[p.o.]</p> <p>+ デキサメタゾン40mg/日 Days 1, 8, 15, 22[p.o.]</p> </div> </div> <p style="margin-top: 10px;">再発又は難治性MM n=646 北米、欧州、日本、オーストラリア など168施設</p> <p style="margin-left: 100px;">無作為化</p> <p style="text-align: right; color: yellow; font-weight: bold;">増悪、不耐容*の有害事象まで継続</p> </div> <p style="font-size: small;">*疾患進行、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止</p>	
主要評価項目	無増悪生存期間(PFS)及び奏効割合(独立評価委員会による評価)	
副次評価項目	全生存期間(OS)等	
探索的評価項目	安全性等	
解析計画	主要評価項目	PFSは層別log-rank検定を行い、ハザード比及び両側p値を算出した。奏効割合はCochran-Mantel-Haenszel検定を行い、オッズ比及び両側95%信頼区間を算出した。いずれの解析でも割付け時の層別因子[β ₂ ミクログロブリン(<3.5mg/L vs. ≥3.5mg/L)、前治療のレジメン数(1vs. 2又は3)、免疫調節薬による前治療(なしvs. サリドマイドのみvs. その他)]による層別化を行った。PFS及び奏効割合のいずれかで有意差が認められた場合(PFSの有意水準両側4.5%、奏効割合の有意水準両側0.5%、試験全体の第一種の過誤確率5%)、それぞれの評価項目について、Ld療法に対するE-Ld療法の優越性が示されたと判断することとした。なお、PFSについては、あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析を実施することとした。解析方法は層別Cox比例ハザードモデルを用いた。PFSの中間解析は最後の患者の初回来院から少なくとも2年の追跡調査後、かつ目標PFSイベント数の70%が試験において観察された後に実施することとした。
	副次評価項目	OSの群間比較は層別log-rank検定を行い、主要評価項目であるPFS及び奏効割合に対して階層的に実施することとした。OSは以下の2つの解析において比較することとした。 1)以下の時点における中間解析 (a)PFSの中間解析の1年後(中間解析においてPFSが有意である場合) (b)又はPFSの最終解析(PFSが中間解析では有意ではないが最終解析では有意である場合) 2)治験を開始してから約6.75年後に起こると推定される427例の死亡が観察された後に実施する最終解析 OSの中間解析が有意ではない場合、427例の死亡が観察されるまで患者の追跡調査を継続し、その後、OSの最終解析を実施することとした。
	探索的評価項目	死亡、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、infusion reaction及び臨床検査値異常の発現割合を要約した。治験薬の投与を受けたすべての患者を対象として、治験薬投与開始から投与終了60日後までに発現した有害事象及び臨床検査値異常を要約した。

注1)レナリドミドの前治療歴を有する場合は、次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること、②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと、③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下、かつレナリドミド投与中又は投与終了後9カ月以内に疾患進行がないこと。注2)デキサメタゾンの承認された用法・用量は「通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる」(経口剤)、「通常1日量デキサメタゾンを33mgとし、21日から28日を1クールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に投与する。なお、投与量及び投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる」(注射剤)となっています(抜粋)。

*日本人のサブグループ解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって同計画書で計画した解析に加えて日本人サブグループ解析を実施し、承認審査過程で評価を受けた。

(2) 無増悪生存期間(PFS) (独立評価委員会による評価) [主要評価項目]

PFSの中央値は、E-Ld群で19.4カ月、Ld群で14.9カ月でした。また、E-Ld群はLd群に比べてPFSを有意に延長することが検証されました(ハザード比0.70、97.61%信頼区間：0.55, 0.88、層別log-rank検定 $p=0.0004$ (有意水準=0.0239))。

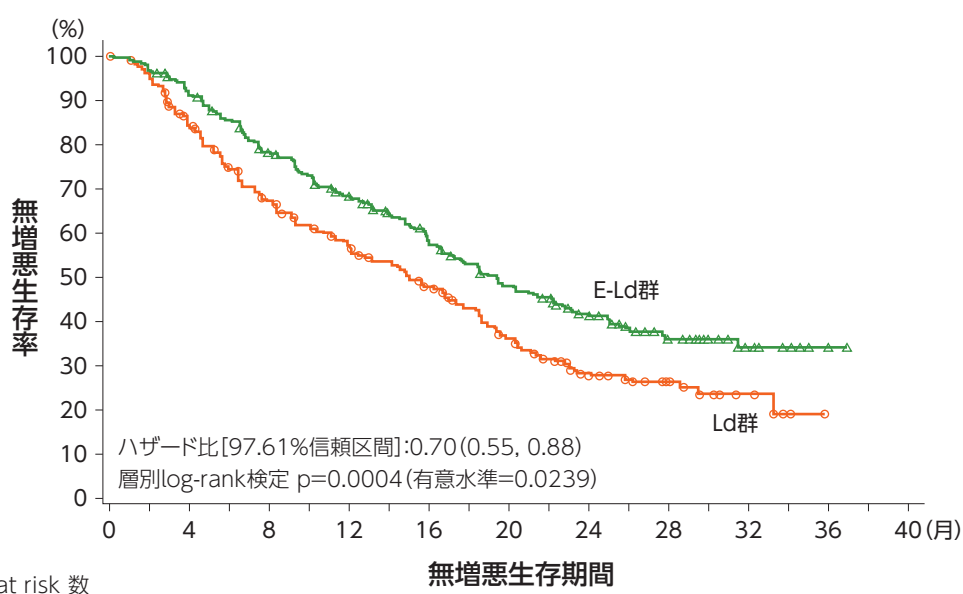
無増悪生存期間(PFS)

	E-Ld群 (n=321)	Ld群 (n=325)
イベント発生数	179	205
中央値(月) [95%信頼区間]	19.4[16.6, 22.2]	14.9[12.1, 17.2]
ハザード比[97.61%信頼区間]	0.70[0.55, 0.88]	
p値(有意水準)	$p=0.0004$ (0.0239)*	
1年PFS率(%) [95%信頼区間] (参考)	68[63, 73]	57[51, 62]
2年PFS率(%) [95%信頼区間] (参考)	41[35, 47]	27[22, 33]

*層別log-rank検定

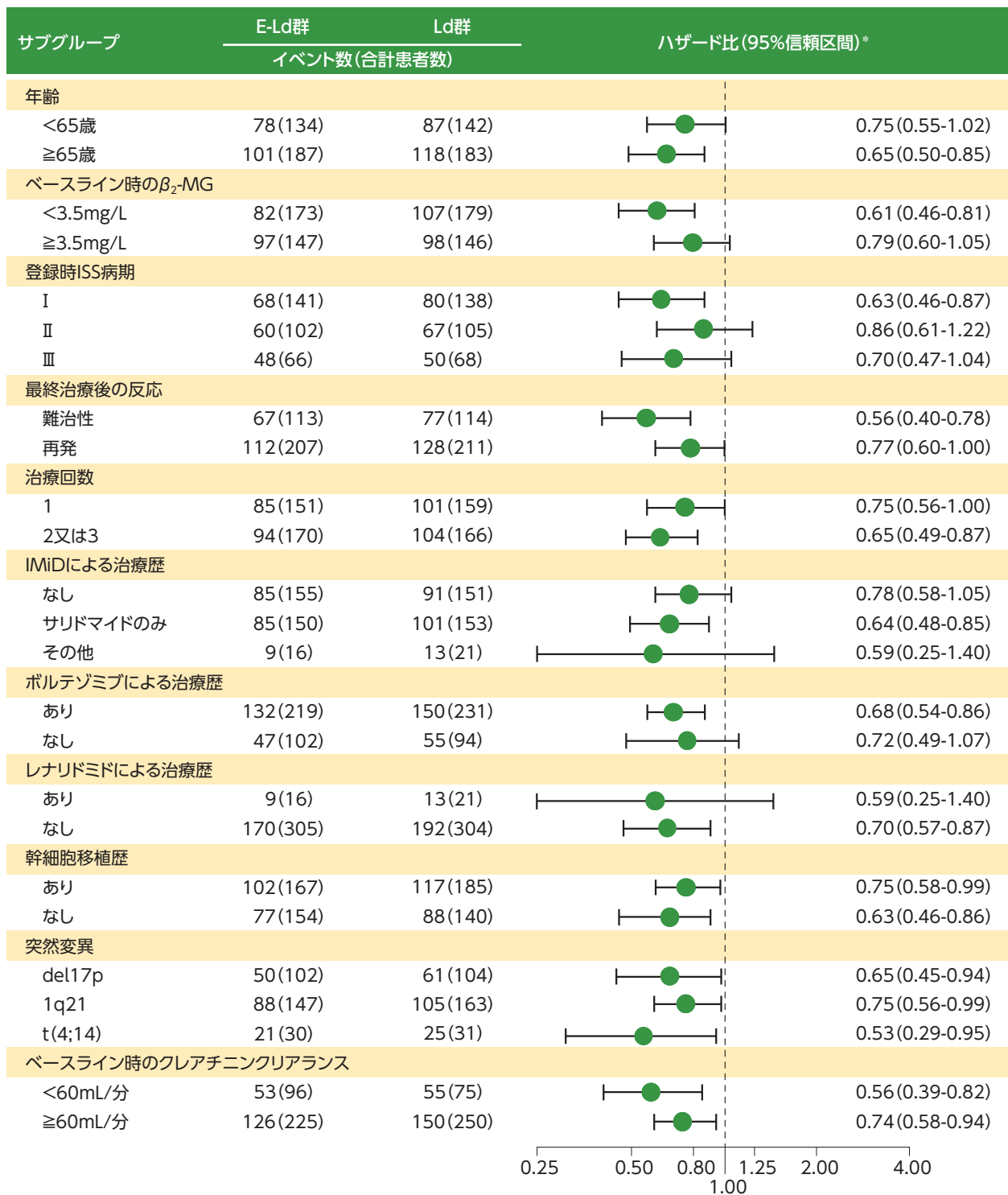
384件のイベント数(最終解析時に計画されたイベント数の82.4%)に基づき、Lan-DeMetsのO'Brien-Fleming型の α 消費関数により調整した有意水準(両側0.0239)を用いた。PFSの最終解析は、中間解析で統計学的に有意な結果が得られたため、実施しなかった。

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線



(2014年10月29日データカットオフ)

サブグループ別のPFS (サブグループ解析)



*層別Cox比例ハザードモデル

(3) 奏効割合 (独立評価委員会による評価) [主要評価項目]

奏効割合は、E-Ld群で321例中252例(78.5%)であり、Ld群の325例中213例(65.5%)に比べて有意に改善することが検証されました(オッズ比1.94、99.5%信頼区間：1.17, 3.23、Cochran-Mantel-Haenszel検定 $p=0.0002$ (有意水準=0.005))。

奏効割合^{a)}

	E-Ld群 (n=321)	Ld群 (n=325)
奏効割合-患者数 (%) [95%信頼区間]	252(78.5) [73.6, 82.9]	213(65.5) [60.1, 70.7]
オッズ比 [99.5%信頼区間]	1.94 [1.17, 3.23]	
p値 (有意水準)	$p=0.0002$ (0.005)*	

a) 修正European/International Bone Marrow Transplantation Registry (EBMT) 基準によりPartial response以上の効果を示した患者の割合

*Cochran-Mantel-Haenszel検定
(2014年10月29日データカットオフ)

(4) 全生存期間 (OS) [副次評価項目]

OSの中央値はE-Ld群で43.7カ月、Ld群で39.6カ月でした。生存率のハザード比は0.77で、統計学的に有意な延長は認められていません(層別log-rank検定 $p=0.0257$ (有意水準=0.014)) (中間解析)。

全生存期間 (OS) (中間解析結果)

	E-Ld群 (n=321)	Ld群 (n=325)
イベント発生数 (%)	136(42.4)	159(48.9)
中央値 (月) [95%信頼区間]	43.7 [40.3, NE]	39.6 [33.3, NE]
ハザード比 [98.6%信頼区間]	0.77 [0.58, 1.03]	
p値 (有意水準)	$p=0.0257$ (0.014)*	
1年OS率 (%) [95%信頼区間] (参考)	91 [87, 93]	83 [78, 87]
2年OS率 (%) [95%信頼区間] (参考)	73 [68, 78]	69 [63, 73]
3年OS率 (%) [95%信頼区間] (参考)	60 [54, 65]	53 [47, 58]

*層別log-rank検定

OSの中間解析時点では、295件のイベント数(最終解析時に計画されたイベント数の69%)に基づき、Lan-DeMetsのO'Brien-Fleming型の α 消費関数により調整した有意水準(両側0.014)を用いた。

NE：推定不可

(2015年10月29日データカットオフ)

②国際共同第2相試験(CA204125試験)^{3),4)}

3)社内資料：国際共同第2相試験(CA204125)(承認時評価資料)

4)Dimopoulos MA, et al.: N Engl J Med. 2018; 379(19): 1811-1822.より一部改変
[利益相反]本研究はBristol-Myers Squibbの資金・支援により行われた。

(1)試験概要

目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、エムプリシティ+ポマリドミド+低用量デキサメタゾン(E-Pd)療法とポマリドミド+低用量デキサメタゾン(Pd)療法で無増悪生存期間(PFS)を比較する。
試験デザイン	国際共同、第2相、多施設共同、オープンラベル、ランダム化試験
対象	レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 ^{注1)} 117例 E-Pd群60例、Pd群57例(日本人患者20例 E-Pd群13例、Pd群7例)
投与方法	<div style="text-align: center;"> <p>1サイクル=28日</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px auto; width: 80%;"> <p>E-Pd群(n=60) エムプリシティ 10mg/kg 1-2サイクルDays 1, 8, 15, 22 [i.v.] 20mg/kg 3サイクル以降Days 1 [i.v.] + ポマリドミド4mg/日 Days 1-21 [p.o.] + デキサメタゾン^{注2)} Days 1, 8, 15, 22 エムプリシティ投与がある日 75歳以下:8mg/日 [i.v.]+28mg/日 [p.o.] 75歳超:8mg/日 [i.v.]+8mg/日 [p.o.] エムプリシティ投与がない日 75歳以下:40mg/日 [p.o.] 75歳超:20mg/日 [p.o.]</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px auto; width: 80%;"> <p>Pd群(n=57) ポマリドミド4mg/日 Days 1-21 [p.o.] + デキサメタゾン Days 1, 8, 15, 22 [p.o.] 75歳以下:40mg/日 [p.o.] 75歳超:20mg/日 [p.o.]</p> </div> <p>再発又は難治性MM n=117 北米、欧州、日本、オーストラリアなど 43施設</p> <p>無作為化</p> <p>疾患進行、許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に該当するまで継続</p> </div>
主要評価項目	無増悪生存期間(PFS)(治験責任医師による評価)
副次評価項目	奏効割合、全生存期間(OS)
探索的評価項目	奏効期間(DOR)、安全性等
解析計画	<p>主要評価項目</p> <p>PFSについては層別log-rank検定を行い、両側有意水準$\alpha=0.2$で群間差を判定した。層別因子には、前治療レジメン数(2又は3 vs 4以上)及び試験登録時のISS病期(I又はII期 vs III期)を用いた。投与群を唯一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデルを用いて、E-Pd群のPd群に対するPFSのハザード比及びその95%信頼区間を算出した。層別因子には無作為割付時と同じ因子を使用した。なお、PFSについては、あらかじめ設定した背景因子別のサブグループ解析を主解析と同様に実施することとした。</p>
	<p>副次評価項目</p> <p>奏効割合については、Cochran-Mantel-Haenszel検定でのオッズ比及び両側95%信頼区間を算出した。各投与群について、正確両側95%信頼区間と共に奏効割合を算出した。OSのデータは、データベース固定時点で規定のイベント数に達していなかったため、OSの生存関数については予備的な解析を行いKaplan-Meier product limit法により推定した。無作為割付けされた患者での投与群別のOS中央値及びその両側95%信頼区間を算出した。予備的な解析でのハザード比を層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。層別因子にはPFS及び奏効割合解析で用いた同じ因子を使用した。</p>
	<p>探索的評価項目</p> <p>DORの分布はKaplan-Meier product limit法を用い、群毎に推定した。死亡、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、infusion reaction及び臨床検査値異常の発現頻度を集計した。治験薬を投与した患者を対象として、治験薬投与開始から投与終了60日後までに発現した全ての有害事象及び臨床検査値異常を要約した。</p>

注1) 次の①及び②の条件を満たす患者を対象とした。①直近の治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた患者、②次のいずれかを満たす患者 (i)レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた、(ii)レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの、6カ月以内に疾患進行が認められた。

注2) デキサメタゾンの承認された用法・用量は「通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる」(経口剤)、「通常1日量デキサメタゾンを33mgとし、21日から28日を1クールとして、第1日目から第4日目、第9日目から第12日目、第17日目から第20日目に投与する。なお、投与量及び投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる」(注射剤)となっています(抜粋)。

※日本人のサブグループ解析は治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって同計画書で計画した解析に加えて日本人サブグループ解析を実施し、承認審査過程で評価を受けた。

(2) 無増悪生存期間(PFS) (治験責任医師による評価) [主要評価項目]

PFSの中央値は、E-Pd群で10.3カ月、Pd群で4.7カ月でした(ハザード比0.54、95%信頼区間: 0.34, 0.86、層別log-rank検定 $p=0.008$ (有意水準=0.2))。

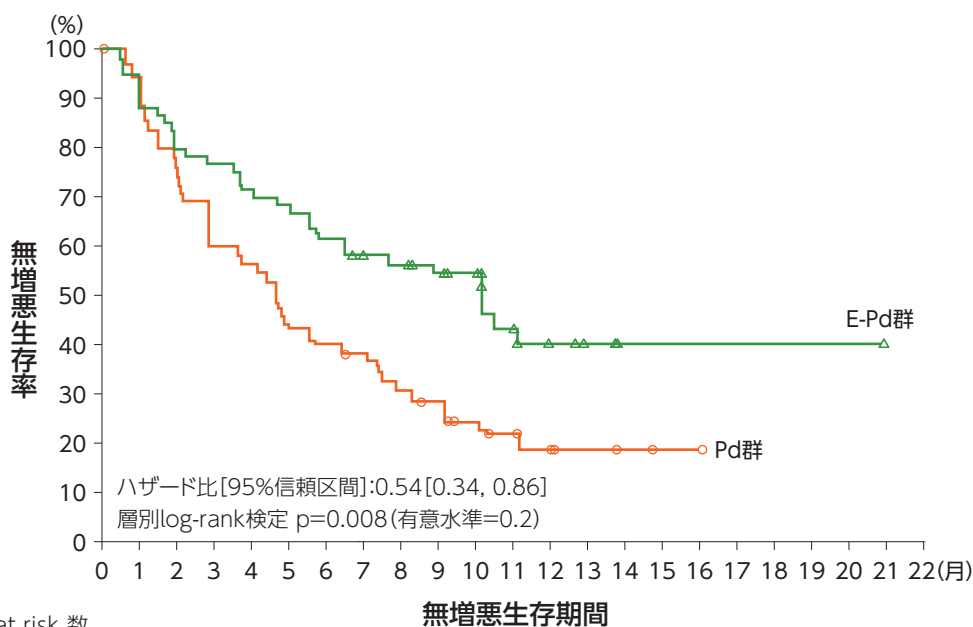
無増悪生存期間(PFS)

	E-Pd群 (n=60)	Pd群 (n=57)
イベント発生数	32	43
中央値(月) [95%信頼区間]	10.3 [5.6, NE]	4.7 [2.8, 7.2]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.54 [0.34, 0.86]	
p値 (有意水準)	$p=0.008$ (0.2)*	
1年PFS率 (%) [95%信頼区間] (参考)	40 [26, 54]	19 [9, 31]

NE : 推定不可

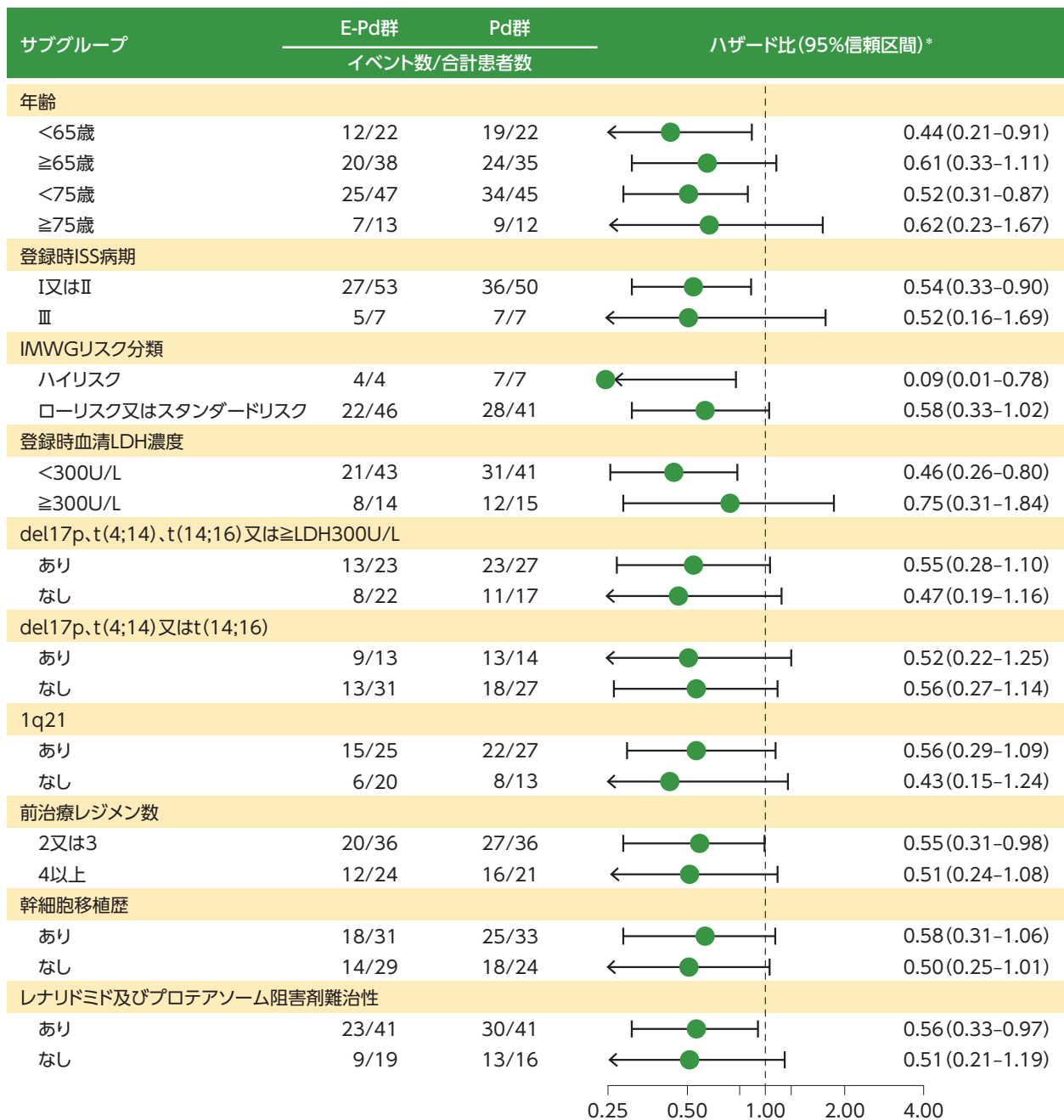
*層別log-rank検定

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線



(2018年2月21日データカットオフ)

サブグループ別のPFS (サブグループ解析)

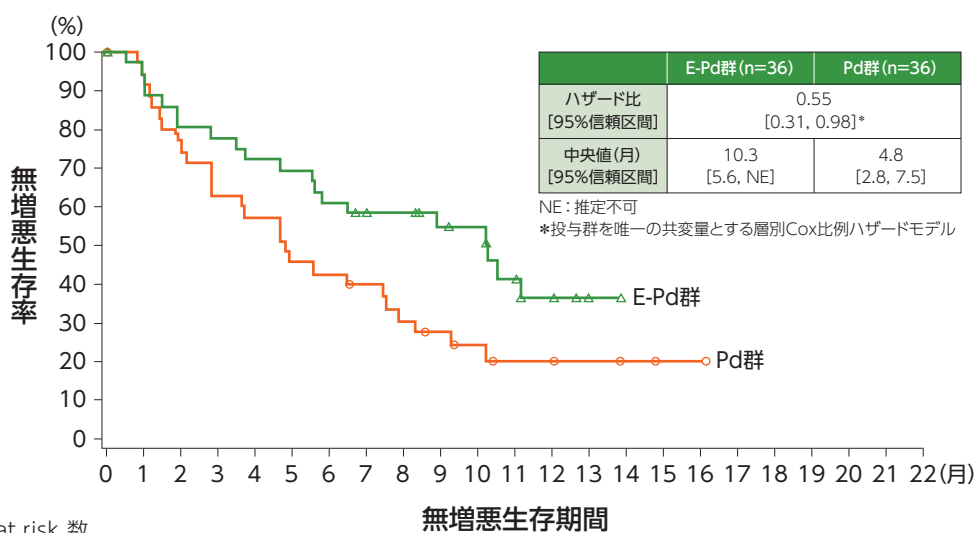


*投与群を唯一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデル

前治療レジメン数別PFS(サブグループ解析)

前治療のレジメン数によってサブグループ解析を実施した結果は以下のとおりでした。

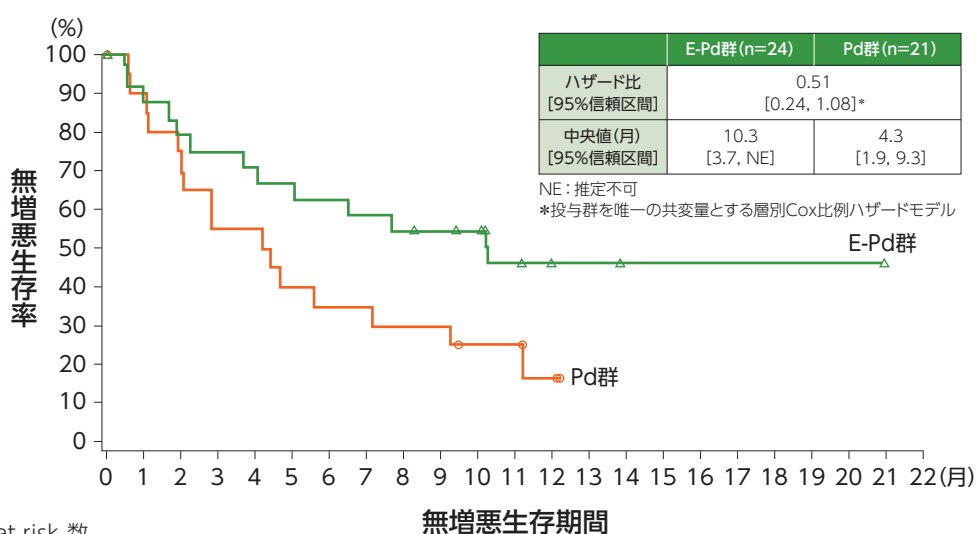
前治療レジメン数2又は3の患者におけるPFSのKaplan-Meier曲線



at risk 数

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
E-Pd群	36	33	29	28	26	25	22	19	19	15	14	9	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pd群	36	33	27	22	20	16	15	13	10	8	6	4	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0

前治療レジメン数4以上の患者におけるPFSのKaplan-Meier曲線



at risk 数

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
E-Pd群	24	21	19	18	17	16	15	14	13	12	11	6	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Pd群	21	18	15	11	11	8	7	7	6	6	4	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

参考資料

ハイリスク及びスタンダードリスク患者におけるPFS(サブグループ解析)

ここでのハイリスクは、ISS病期分類stage II又はIIIかつt(4;14)又はdel17pを認める患者とし、それ以外の患者をスタンダードリスクとして定義しました。

ハイリスク及びスタンダードリスク患者におけるPFSは以下のとおりでした。

ハイリスク患者におけるPFS

	E-Pd群 (n=4)	Pd群 (n=7)
ハザード比[95%信頼区間]	0.09[0.01, 0.78]*	
中央値(月)[95%信頼区間]	6.2[3.7, 7.7]	2.2[1.5, 3.6]

*投与群を唯一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデル

スタンダードリスク患者におけるPFS

	E-Pd群 (n=46)	Pd群 (n=41)
ハザード比[95%信頼区間]	0.58[0.33, 1.02]*	
中央値(月)[95%信頼区間]	10.5[5.6, NE]	5.2[2.8, 9.2]

NE：推定不可

*投与群を唯一の共変量とする層別Cox比例ハザードモデル

(3) 奏効割合* (副次評価項目)

Partial response以上の効果を示した患者の割合は、E-Pd群で60例中32例(53%)、Pd群で57例中15例(26%) (オッズ比3.25、95%信頼区間:1.49, 7.11、Cochran-Mantel-Haenszel検定)でした。

奏効割合

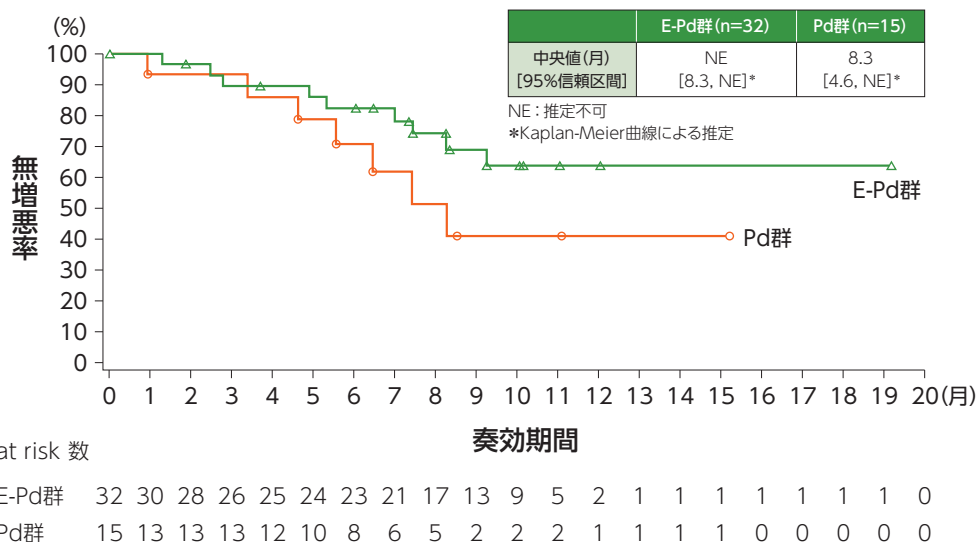
奏効分類	E-Pd群 (n=60)	Pd群 (n=57)
奏効割合-患者数(%) [95%信頼区間]	32(53) [40, 66]	15(26) [16, 40]
最良総合効果-n(%)		
Stringent complete response	2(3)	0
Complete response	3(5)	1(2)
Very good partial response	7(12)	4(7)
Partial response	20(33)	10(18)
Minor response	4(7)	8(14)
Stable disease	13(22)	16(28)
Progressive disease	7(12)	9(16)
Response could not be evaluated or was not reported	4(7)	9(16)

*修正International Myeloma Working Group(IMWG)基準によりPartial response以上の効果を示した患者の割合 (2018年2月21日データカットオフ)

(4) 奏効期間(DOR) (探索的評価項目)

DORの中央値は、E-Pd群が推定不可、Pd群が8.3カ月でした (Kaplan-Meier曲線による推定)。

奏効期間(DOR)のKaplan-Meier曲線

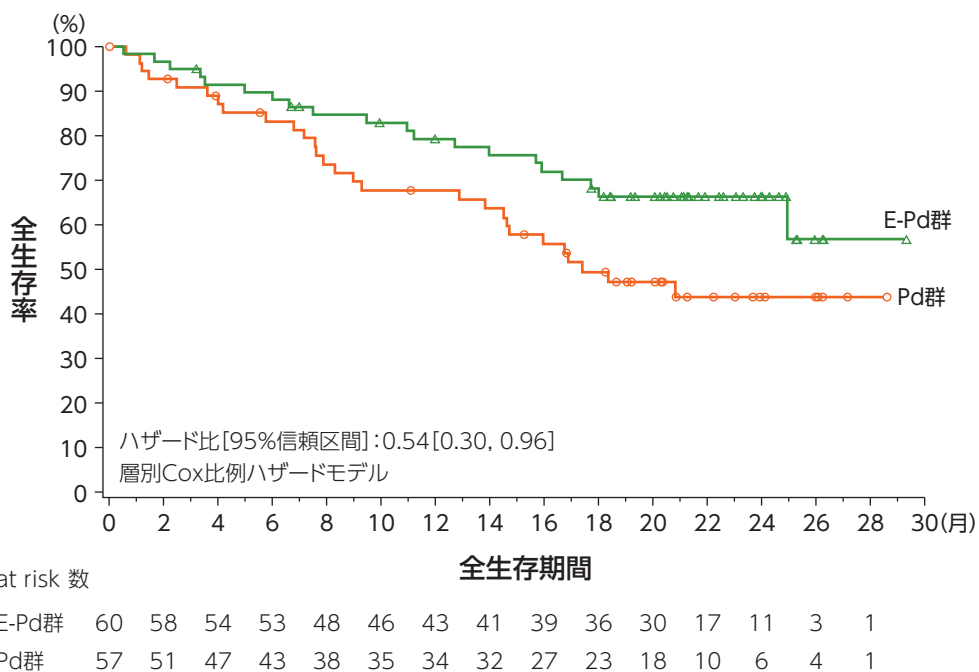


参考資料

(5) 全生存期間(OS) (副次評価項目)

OSの中央値はE-Pd群が未到達、Pd群が17.41カ月でした(ハザード比0.54、95%信頼区間:0.30, 0.96、層別Cox比例ハザードモデル)(中間評価)。

全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線(中間評価)



(2018年11月29日データカットオフ)

副作用一覧

①国際共同第3相試験(CA204004試験)

試験全体(E-Ld群)で1%以上
例数(%)

国際共同第3相試験(CA204004試験)における副作用(臨床検査値異常を含む)

器官別大分類 副作用名 ^{*1)}	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全 Grade ^{*2)}	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade ^{*2)}	Grade 3-4
副作用発現症例数	293(92.1)	196(61.6)	4(1.3)	30(96.8)	23(74.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	180(56.6)	37(11.6)	0	20(64.5)	1(3.2)
疲労	92(28.9)	20(6.3)	0	1(3.2)	0
末梢性浮腫	46(14.5)	2(0.6)	0	7(22.6)	0
発熱	40(12.6)	2(0.6)	0	10(32.3)	0
無力症	37(11.6)	11(3.5)	0	1(3.2)	0
倦怠感	11(3.5)	3(0.9)	0	5(16.1)	0
悪寒	8(2.5)	0	0	2(6.5)	0
血液およびリンパ系障害	145(45.6)	101(31.8)	0	16(51.6)	12(38.7)
好中球減少症	86(27.0)	66(20.8)	0	9(29.0)	7(22.6)
血小板減少症	56(17.6)	28(8.8)	0	3(9.7)	1(3.2)
貧血	48(15.1)	15(4.7)	0	6(19.4)	2(6.5)
リンパ球減少症	30(9.4)	22(6.9)	0	5(16.1)	5(16.1)
白血球減少症	19(6.0)	9(2.8)	0	2(6.5)	2(6.5)
発熱性好中球減少症	6(1.9)	3(0.9)	0	0	0
胃腸障害	140(44.0)	18(5.7)	0	13(41.9)	1(3.2)
下痢	59(18.6)	12(3.8)	0	2(6.5)	0
便秘	46(14.5)	2(0.6)	0	8(25.8)	0
悪心	39(12.3)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
口内炎	15(4.7)	0	0	2(6.5)	0
消化不良	15(4.7)	0	0	0	0
嘔吐	14(4.4)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
上腹部痛	9(2.8)	1(0.3)	0	0	0
腹痛	7(2.2)	0	0	0	0
口内乾燥	5(1.6)	0	0	0	0
放屁	5(1.6)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	4(1.3)	0	0	0	0
神経系障害	116(36.5)	18(5.7)	0	18(58.1)	3(9.7)
末梢性ニューロパチー	23(7.2)	5(1.6)	0	3(9.7)	0
味覚異常	21(6.6)	0	0	6(19.4)	0
振戦	16(5.0)	2(0.6)	0	0	0
頭痛	15(4.7)	1(0.3)	0	3(9.7)	0
浮動性めまい	15(4.7)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	13(4.1)	3(0.9)	0	3(9.7)	1(3.2)
錯感覚	13(4.1)	0	0	0	0
感覚鈍麻	8(2.5)	0	0	4(12.9)	0
記憶障害	5(1.6)	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	4(1.3)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
傾眠	4(1.3)	1(0.3)	0	2(6.5)	1(3.2)

*1) : MedDRA Ver. 17.0

*2) : CTCAE Ver. 3.0

注：日本人(E-Ld群)にGrade 5の副作用は発現しなかった。

試験全体 (E-Ld群) で1%以上
例数 (%)

器官別大分類 副作用名 ^{*1)}	試験全体 (E-Ld群) N=318			日本人 (E-Ld群) N=31	
	全 Grade ^{*2)}	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade ^{*2)}	Grade 3-4
感染症および寄生虫症	99(31.1)	42(13.2)	2(0.6)	18(58.1)	11(35.5)
肺炎	22(6.9)	17(5.3)	0	9(29.0)	6(19.4)
気管支炎	12(3.8)	1(0.3)	0	3(9.7)	0
気道感染	11(3.5)	5(1.6)	0	0	0
鼻咽頭炎	11(3.5)	0	0	4(12.9)	0
上気道感染	10(3.1)	1(0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	8(2.5)	0	0	0	0
副鼻腔炎	7(2.2)	1(0.3)	0	0	0
带状疱疹	6(1.9)	2(0.6)	0	1(3.2)	0
下気道感染	6(1.9)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肺感染	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0
鼻炎	4(1.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	97(30.5)	33(10.4)	0	11(35.5)	6(19.4)
高血糖	44(13.8)	20(6.3)	0	3(9.7)	2(6.5)
食欲減退	29(9.1)	3(0.9)	0	3(9.7)	1(3.2)
低カリウム血症	13(4.1)	4(1.3)	0	1(3.2)	1(3.2)
低マグネシウム血症	7(2.2)	0	0	0	0
低リン酸血症	6(1.9)	3(0.9)	0	0	0
糖尿病	5(1.6)	2(0.6)	0	3(9.7)	2(6.5)
脱水	5(1.6)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
低カルシウム血症	4(1.3)	0	0	1(3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	83(26.1)	10(3.1)	0	7(22.6)	1(3.2)
筋痙縮	52(16.4)	0	0	5(16.1)	0
筋力低下	16(5.0)	4(1.3)	0	2(6.5)	1(3.2)
四肢痛	8(2.5)	1(0.3)	0	0	0
ミオパチー	7(2.2)	2(0.6)	0	0	0
筋肉痛	5(1.6)	0	0	0	0
筋骨格痛	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0
骨痛	4(1.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	83(26.1)	6(1.9)	0	14(45.2)	0
発疹	24(7.5)	1(0.3)	0	8(25.8)	0
そう痒症	13(4.1)	0	0	1(3.2)	0
多汗症	13(4.1)	0	0	0	0
寝汗	10(3.1)	0	0	0	0
蕁麻疹	7(2.2)	0	0	3(9.7)	0
紅斑	6(1.9)	0	0	1(3.2)	0
精神障害	81(25.5)	9(2.8)	0	7(22.6)	1(3.2)
不眠症	51(16.0)	5(1.6)	0	4(12.9)	0
気分変化	15(4.7)	0	0	2(6.5)	0
錯乱状態	8(2.5)	2(0.6)	0	0	0
うつ病	6(1.9)	0	0	1(3.2)	0
不安	6(1.9)	0	0	0	0
易刺激性	5(1.6)	0	0	0	0
神経過敏	5(1.6)	0	0	0	0
激越	4(1.3)	0	0	0	0
臨床検査	65(20.4)	13(4.1)	0	12(38.7)	3(9.7)
血小板数減少	12(3.8)	3(0.9)	0	3(9.7)	0

*1) : MedDRA Ver. 17.0

*2) : CTCAE Ver. 3.0

試験全体(E-Ld群)で1%以上
例数(%)

器官別大分類 副作用名*1)	試験全体(E-Ld群) N=318			日本人(E-Ld群) N=31	
	全 Grade*2)	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade*2)	Grade 3-4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(3.1)	1(0.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	10(3.1)	0	0	1(3.2)	0
体重減少	7(2.2)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.9)	0	0	0	0
白血球数減少	5(1.6)	3(0.9)	0	3(9.7)	2(6.5)
腎クレアチニン・クリアランス減少	5(1.6)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
ヘモグロビン減少	5(1.6)	1(0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	5(1.6)	0	0	0	0
好中球数減少	4(1.3)	2(0.6)	0	2(6.5)	2(6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	64(20.1)	17(5.3)	1(0.3)	9(29.0)	1(3.2)
発声障害	15(4.7)	0	0	2(6.5)	0
呼吸困難	13(4.1)	2(0.6)	0	0	0
咳嗽	10(3.1)	0	0	0	0
肺塞栓症	9(2.8)	8(2.5)	1(0.3)	0	0
しゃっくり	6(1.9)	0	0	3(9.7)	0
血管障害	53(16.7)	22(6.9)	0	5(16.1)	1(3.2)
深部静脈血栓症	19(6.0)	15(4.7)	0	2(6.5)	1(3.2)
高血圧	12(3.8)	1(0.3)	0	0	0
潮紅	7(2.2)	0	0	0	0
低血圧	4(1.3)	2(0.6)	0	0	0
ほてり	4(1.3)	0	0	3(9.7)	0
眼障害	45(14.2)	11(3.5)	0	6(19.4)	3(9.7)
白内障	15(4.7)	7(2.2)	0	2(6.5)	2(6.5)
霧視	14(4.4)	1(0.3)	0	1(3.2)	0
視力低下	4(1.3)	0	0	0	0
心臓障害	19(6.0)	4(1.3)	0	2(6.5)	0
動悸	8(2.5)	0	0	1(3.2)	0
内分泌障害	15(4.7)	2(0.6)	0	3(9.7)	0
クッシング様症状	9(2.8)	1(0.3)	0	2(6.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	14(4.4)	1(0.3)	0	0	0
挫傷	7(2.2)	1(0.3)	0	0	0
腎および尿路障害	9(2.8)	2(0.6)	0	2(6.5)	1(3.2)
腎不全	4(1.3)	1(0.3)	0	0	0
耳および迷路障害	8(2.5)	2(0.6)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	8(2.5)	6(1.9)	1(0.3)	2(6.5)	2(6.5)
肝胆道系障害	6(1.9)	2(0.6)	0	1(3.2)	0

*1) : MedDRA Ver. 17.0

*2) : CTCAE Ver. 3.0

②国際共同第2相試験(CA204125試験)

例数(%)

国際共同第2相試験における副作用(臨床検査値異常を含む)(用法及び用量変更時)

器官別大分類 副作用名*1)	試験全体(E-Pd群) N=60		日本人(E-Pd群) N=13	
	全Grade*2)	Grade 3-4	全Grade*2)	Grade 3-4
副作用発現症例数	47(78.3)	26(43.3)	11(84.6)	9(69.2)
血液およびリンパ系障害	21(35.0)	16(26.7)	8(61.5)	7(53.8)
好中球減少症	11(18.3)	8(13.3)	4(30.8)	4(30.8)
貧血	6(10.0)	2(3.3)	1(7.7)	1(7.7)
リンパ球減少症	6(10.0)	5(8.3)	6(46.2)	5(38.5)
血小板減少症	6(10.0)	3(5.0)	2(15.4)	0
白血球減少症	5(8.3)	5(8.3)	4(30.8)	4(30.8)
感染症および寄生虫症	17(28.3)	3(5.0)	7(53.8)	1(7.7)
肺炎	3(5.0)	2(3.3)	2(15.4)	1(7.7)
気道感染	3(5.0)	0	0	0
気管支炎	2(3.3)	1(1.7)	1(7.7)	0
带状疱疹	2(3.3)	0	2(15.4)	0
咽頭炎	2(3.3)	0	2(15.4)	0
上気道感染	2(3.3)	0	0	0
膀胱炎	1(1.7)	0	1(7.7)	0
ヘルペスウイルス感染	1(1.7)	0	0	0
インフルエンザ	1(1.7)	0	0	0
上咽頭炎	1(1.7)	0	0	0
全身性感染	1(1.7)	1(1.7)	0	0
代謝および栄養障害	16(26.7)	6(10.0)	3(23.1)	2(15.4)
高血糖	11(18.3)	4(6.7)	2(15.4)	2(15.4)
食欲減退	2(3.3)	0	0	0
脱水	1(1.7)	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1(1.7)	1(1.7)	0	0
低カルシウム血症	1(1.7)	1(1.7)	0	0
低カリウム血症	1(1.7)	0	1(7.7)	0
低マグネシウム血症	1(1.7)	0	1(7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15(25.0)	1(1.7)	2(15.4)	0
発熱	7(11.7)	0	1(7.7)	0
無力症	6(10.0)	1(1.7)	0	0
疲労	6(10.0)	0	0	0
末梢性浮腫	3(5.0)	0	1(7.7)	0
胸部不快感	1(1.7)	0	1(7.7)	0
悪寒	1(1.7)	0	0	0
浮腫	1(1.7)	0	0	0
末梢腫脹	1(1.7)	0	0	0
胃腸障害	9(15.0)	1(1.7)	3(23.1)	1(7.7)
便秘	7(11.7)	1(1.7)	3(23.1)	1(7.7)
口内炎	2(3.3)	0	2(15.4)	0
下痢	1(1.7)	0	0	0
腸炎	1(1.7)	0	0	0
腸閉塞	1(1.7)	0	0	0

*1) : MedDRA Ver. 20.1

注 : Grade 5の副作用は発現しなかった。

*2) : CTCAE Ver. 3.0

器官別大分類 副作用名*1)	試験全体(E-Pd群) N=60		日本人(E-Pd群) N=13	
	全Grade*2)	Grade 3-4	全Grade*2)	Grade 3-4
舌障害	1(1.7)	0	1(7.7)	0
神経系障害	9(15.0)	1(1.7)	1(7.7)	0
振戦	4(6.7)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3(5.0)	0	1(7.7)	0
多発ニューロパチー	2(3.3)	1(1.7)	0	0
健忘	1(1.7)	0	0	0
浮動性めまい	1(1.7)	0	0	0
頭痛	1(1.7)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(1.7)	0	0	0
精神障害	9(15.0)	2(3.3)	3(23.1)	0
不眠症	7(11.7)	1(1.7)	2(15.4)	0
うつ病	2(3.3)	1(1.7)	1(7.7)	0
気分変化	1(1.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8(13.3)	0	2(15.4)	0
筋痙縮	5(8.3)	0	1(7.7)	0
筋力低下	2(3.3)	0	0	0
筋萎縮症	1(1.7)	0	0	0
関節痛	1(1.7)	0	1(7.7)	0
四肢不快感	1(1.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(13.3)	2(3.3)	1(7.7)	0
呼吸困難	5(8.3)	0	0	0
咳嗽	2(3.3)	0	0	0
喘息	1(1.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	1(1.7)	0	0	0
湿性咳嗽	1(1.7)	1(1.7)	0	0
肺塞栓症	1(1.7)	1(1.7)	0	0
上気道の炎症	1(1.7)	0	1(7.7)	0
皮膚および皮下組織障害	8(13.3)	0	5(38.5)	0
発疹	4(6.7)	0	3(23.1)	0
そう痒症	3(5.0)	0	2(15.4)	0
ざ瘡	1(1.7)	0	0	0
紅斑	1(1.7)	0	0	0
寝汗	1(1.7)	0	0	0
皮膚剥脱	1(1.7)	0	1(7.7)	0
血管障害	4(6.7)	1(1.7)	0	0
深部静脈血栓症	1(1.7)	0	0	0
潮紅	1(1.7)	0	0	0
末梢性虚血	1(1.7)	1(1.7)	0	0
血栓症	1(1.7)	0	0	0
臨床検査	3(5.0)	2(3.3)	2(15.4)	2(15.4)
好中球数減少	2(3.3)	2(3.3)	2(15.4)	2(15.4)
血小板数減少	2(3.3)	1(1.7)	2(15.4)	1(7.7)
白血球数減少	2(3.3)	2(3.3)	2(15.4)	2(15.4)
ヘモグロビン減少	1(1.7)	0	1(7.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	1(1.7)	0	0	0

*1) : MedDRA Ver. 20.1

*2) : CTCAE Ver. 3.0

例数(%)

器官別大分類 副作用名*1)	試験全体(E-Pd群) N=60		日本人(E-Pd群) N=13	
	全Grade*2)	Grade 3-4	全Grade*2)	Grade 3-4
心臓障害	2(3.3)	1(1.7)	0	0
急性心筋梗塞	1(1.7)	1(1.7)	0	0
頻脈	1(1.7)	0	0	0
耳および迷路障害	2(3.3)	0	0	0
難聴	1(1.7)	0	0	0
回転性めまい	1(1.7)	0	0	0
眼障害	2(3.3)	2(3.3)	1(7.7)	1(7.7)
白内障	2(3.3)	2(3.3)	1(7.7)	1(7.7)
腎および尿路障害	2(3.3)	0	0	0
急性腎障害	1(1.7)	0	0	0
膀胱刺激症状	1(1.7)	0	0	0
肝胆道系障害	1(1.7)	1(1.7)	1(7.7)	1(7.7)
肝機能異常	1(1.7)	1(1.7)	1(7.7)	1(7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1(1.7)	0	0	0
注入に伴う反応	1(1.7)	0	0	0

*1) : MedDRA Ver. 20.1

*2) : CTCAE Ver. 3.0

抗悪性腫瘍剤(ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体)

エムプリシテイ® 点滴静注用300mg

エムプリシテイ® 点滴静注用400mg

Empliciti™
(elotuzumab)

一般名：エロツズマブ(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

日本標準商品分類番号		874291
	エムプリシテイ点滴静注用300mg	エムプリシテイ点滴静注用400mg
承認番号	22800AMX00698000	22800AMX00699000
薬価基準収載年月	2016年11月	2016年11月
販売開始年月	2016年11月	2016年11月
国際誕生年月	2015年11月	2015年11月

1. 警告

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・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

商品名	(和名) エムプリシテイ® 点滴静注用300mg エムプリシテイ® 点滴静注用400mg (洋名) EMLICITI® for IV. INFUSION
一般名	エロツズマブ(遺伝子組換え) Elotuzumab (Genetical Recombination)
貯法	凍結を避け、2~8℃で保存
有効期間	36箇月

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エムプリシテイ 点滴静注用300mg	エムプリシテイ 点滴静注用400mg	
成分	1バイアル中の分量		
有効成分	エロツズマブ(遺伝子組換え)	340mg	440mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	16.6mg	21.5mg
	クエン酸水和物	2.44mg	3.17mg
	精製白糖	510mg	660mg
	ポリソルベート80	3.40mg	4.40mg

本剤はマウスミエローマ(NSO)細胞を用いて製造される。
本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからエロツズマブ(遺伝子組換え)300mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エムプリシテイ 点滴静注用300mg	エムプリシテイ 点滴静注用400mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)	
pH	5.7~6.3(25mg/mL 日局注射用水)	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約0.5(25mg/mL 日局注射用水)	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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。特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのボマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

6. 用法及び用量

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1, 8, 15, 22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1, 15日目)点滴静注する。

〈ボマリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回(1, 8, 15, 22日目)、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔(1日目)で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン等)、H₂受容体拮抗剤(ラニチジン等)及び解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン等)を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与(28mgを本剤投与の3~24時間前に投与)と静脈内投与(デキサメタゾンリン酸エステル8mg(デキサメタゾンとして6.6mg)を本剤投与の45分前までに投与完了)に分割して投与すること。[8.1, 11.1.1, 17.1.1, 17.1.2 参照]
- 7.4 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は5mL/分を超えないこと。

10mg/kg投与時の投与速度

投与時期	投与速度(mL/分)			
	投与開始 0~30分	投与開始 30~60分	投与開始 60分以降	
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降	5			

20mg/kg投与時の投与速度(ボマリドミド及びデキサメタゾン併用時、第3サイクル以降)

投与時期	投与速度(mL/分)	
	投与開始 0~30分	投与開始 30分以降
1回目投与	3	4
2回目投与以降	5	

- 7.5 本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。[8.1, 11.1.1 参照]

NCI-CTCAE*によるGrade判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。原則、再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。Grade 1以下に回復した場合には、本剤の投与速度を0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reactionが発現した投与回ではinfusion reactionが発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reactionが再発した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

*NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

- 7.6 デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reactionのリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。[11.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 7.5, 11.1.1 参照]

8.2 リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため)。[2.2, 9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (42.9%) 発熱、悪寒、高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 7.5, 7.6, 8.1 参照]

11.1.2 感染症 肺炎(7.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 リンパ球減少(9.8%) [8.2 参照]

11.1.4 間質性肺疾患(0.8%)

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
全身	疲労(25.9%)、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛
消化器	下痢、便秘、悪心	
免疫系		過敏症
血液	好中球減少(27.2%)、血小板減少、貧血	
眼		白内障
精神・神経系	不眠症	気分変化、感覚鈍麻
感染症		带状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染
代謝	高血糖	
皮膚		寝汗
筋骨格	筋痙縮	
呼吸器		咳嗽、湿性咳嗽
その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌

- 詳細は添付文書をご参照ください。
- 添付文書の改訂にご留意ください。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、ヒト化IgGκモノクローナル抗体であることから、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgGκ型の多発性骨髄腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とする。

14.1.2 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回回転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。

14.1.3 完全に溶解した後、5～10分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.4 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈すること。

体重	希釈液量
50kg未満	150mL
50kg～90kg	250mL
90kg超	350mL

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験(CA204004試験)及び国際共同第2相試験(CA204125試験)において、本剤に対する結合抗体がそれぞれ299例中45例(15.1%)、53例中19例(35.8%)で検出され、そのうち中和抗体の発現がそれぞれ19例、2例で認められた。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

〈エムプリシティ点滴静注用300mg〉 1バイアル
〈エムプリシティ点滴静注用400mg〉 1バイアル

製造販売元

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 **メディカル情報グループ** TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200

[監修] 埼玉医科大学総合医療センター 血液内科 教授 木崎 昌弘

製造販売元



ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200