2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 多発性骨髄腫の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.3 多発性骨髄腫に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述 8
2.5.1.5 多発性骨髄腫を対象とした臨床開発プログラム 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.2 薬物相互作用 14
2.5.3.3 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 14
2.5.3.4 薬物動態と QT 延長の関係 15
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要 15
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 20
2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要 23
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の検討 28
2.5.4.5 PX-171-011 試験の有効性についての考察 29
2.5.4.6 有効性のまとめ 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 安全性の概括評価 32
2.5.5.2 全般的な曝露状況 36
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
2.5.5.4 有害事象 39
2.5.5.5 器官別又は症候群別有害事象 52
2.5.5.6 臨床検査値 64
2.5.5.7 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
2.5.5.8 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 66
2.5.5.9 過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク 67
2.5.5.10 市販後データ 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1 本剤のベネフィットとリスク 69

2.5.6.2 結論 71
2.5.7 参考文献 72

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	0 から測定値が得られた最終時点までの AUC
AUCinf	0 から無限大時間までの AUC
BSC	Best Supportive Care
CBR	臨床的有用率
CI	信頼区間
CL	クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CR	完全奏効
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRd	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用
CYP	チトクロム P450
DCR	病勢コントロール率
DLT	用量制限毒性
DMC	独立データモニタリング委員会
DOR	奏効期間
EBMT	欧州血液骨髄移植グループ
ECOG PS	米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status
EORTC	欧州がん研究・治療機構
FISH	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HR	ハザード比
Ig	免疫グロブリン
IMWG-URC	国際骨髄腫ワーキンググループによる治療効果判定国際統一基準
IRC	独立評価委員会
ISS	国際病期分類基準
ITT	intent-to-treat
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MR	最少奏効
MTD	最大耐量
NCI-CTCAE	米国国立がん研究所　有害事象共通用語規準
ONO-7057	カルフィルゾミブ
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PD	進行
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PT	基本語
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core Module
QoL	Quality of Life
QT	心電図 QT 間隔
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔
Rd	レナリドミド及びデキサメタゾン併用

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
sCR	厳密な完全奏効
SD	安定
SMQB	MedDRA 標準検索式（広域スコープ）
SMQN	MedDRA 標準検索式（狭域スコープ）
SOC	器官別大分類
SPEP	血清蛋白電気泳動
TLS	腫瘍崩壊症候群
TTP	無増悪期間
UPEP	尿蛋白電気泳動
VGPR	非常に良い部分奏効

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

ONO-7057（一般名：カルフィルゾミブ）は，米国 Proteolix Inc.（現，米国 Onyx Therapeutics, Inc，Onyx Pharmaceuticals, Inc.の子会社）にて創薬された不可逆的かつ選択性の高いプロテアソーム阻害剤である．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特異的かつ急速に分解する作用を有しており，細胞周期制御因子，シグナル伝達因子及び転写因子などを分解することにより，細胞の増殖，分化及びアポトーシスを制御している[1)]．このことから，プロテアソームは医薬品開発において重要な標的である．

カルフィルゾミブは，多発性骨髄腫細胞株を含む各種がん細胞株においてプロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害する．その結果，がん細胞内にポリユビキチン化タンパクを蓄積させ，がん細胞のアポトーシスを誘導する[2)~6)]．また，カルフィルゾミブは既存のプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブに耐性を示すがん細胞株においても細胞傷害作用を示した[7)]．これらのことから，カルフィルゾミブは多発性骨髄腫に対する新規治療薬になる可能性があると考えられた．

2.5.1.2 多発性骨髄腫の臨床的／病態生理学的側面

多発性骨髄腫は，日本における全悪性腫瘍の約 1%，全造血器腫瘍の約 10%を占め，発症率，死亡率ともに年々増加傾向にある[8)]．日本における多発性骨髄腫の総患者数は，厚生労働省の患者調査において 2011 年 10 月時点で約 14000 人と推定され[9)]，国立がん研究センターがん対策情報センターの全国がん罹患モニタリング集計では，2011 年時点で年間罹患数は 6860 人，死亡数は 4066 人と推計されている[10)]．

多発性骨髄腫は，B リンパ球から分化した形質細胞が骨髄中で単クローン性（腫瘍性）に増殖する造血器腫瘍である．多発性骨髄腫の臨床所見は多様であり，腫瘍性に増殖した形質細胞から産生されるモノクローナルタンパク（M 蛋白）の血中又は尿中への出現，骨融解を主体とする骨病変，高カルシウム血症，貧血，息切れ，めまい，全身倦怠感，腎障害，アミロイドーシス及び過粘稠度症候群などが現れる[11) 12)]．また，正常免疫グロブリンの産生低下による感染症も認められる[11) 12)]．多発性骨髄腫は，初期治療により一時的に沈静化がもたらされるものの，治癒に至る患者は稀で，多くは寛解と再発（又は再燃）を繰り返し[11) 13)]，再発後の治療を繰り返すごとに奏効期間が短くなり[13)]，やがてはいずれの治療法も有効でなくなる難治性（治療抵抗性）の病状に移行し，最終的に死亡に至る．

多発性骨髄腫の初期治療では，メルファラン及びプレドニゾロン併用療法，メルファラン，プレドニゾロン及びボルテゾミブ併用療法，アルキル化剤を中心とした多剤併用化学療法並

びに造血幹細胞移植を伴う大量化学療法などが施行されている[11]．再発又は難治性の多発性骨髄腫に対しては，ボルテゾミブ[14)~17)]，サリドマイド[18)~20)]又はレナリドミド[22)~23)]を用いた治療法が主に実施されているが，これらの治療法には，末梢神経障害，血液毒性，感染症及び肺障害などの副作用が認められ[14)，18)，22)]，治療に苦慮する場合がある．なお，2015 年 3 月にポマリドミド[24)]が，2015 年 7 月にパノビノスタット[25)]が承認されている．多発性骨髄腫に対する治療薬は複数存在するものの，多発性骨髄腫は依然として治癒に至る疾患ではない[21)]．

このように，多発性骨髄腫に対しては，治療効果の向上及び副作用を軽減した長期的な治療法を充実させることの臨床的意義は大きく，更なる新規薬剤の承認が切望されている．

2.5.1.3 多発性骨髄腫に対して本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

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特異的かつ急速に分解する作用を有しており，細胞周期制御因子，シグナル伝達因子及び転写因子などを分解することにより，細胞の増殖，分化及びアポトーシスを制御している[1)]．プロテアソームが阻害されると細胞内にポリユビキチン化タンパクが蓄積され，その結果，細胞のアポトーシスが誘導される．カルフィルゾミブと同様のプロテアソーム阻害活性を有するボルテゾミブは，日本において多発性骨髄腫を適応として承認されている．しかし，ボルテゾミブは末梢神経障害などの副作用の発現が臨床上問題となっている．ボルテゾミブはプロテアソームのキモトリプシン様活性以外にも神経細胞の生存促進性プロテアーゼを含むいくつかのセリンプロテアーゼを阻害するのに対し，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選択性に阻害する［4.2.1.2-1 TR-0002-171］［4.2.1.2-3 Arashu-Kapur et al］．この選択性の違いによりカルフィルゾミブはボルテゾミブで認められる末梢神経障害を軽減できる可能性がある．カルフィルゾミブは，ヒト多発性骨髄腫細胞を含む各種のヒト血液がん細胞及びヒト固形がん細胞に対して細胞傷害作用を示し［4.2.1.1-6 [redacted]0521］［4.2.1.1-5 TR-00031-171］［4.2.1.1-7 TR-00032-171］［4.2.1.1-4 Kuhn et al.，2007］［4.2.1.1-3 Demo et al.，2007］，ボルテゾミブ，メルファラン又はデキサメタゾンに耐性を有する細胞，並びにボルテゾミブの治療中に進行した多発性骨髄腫患者由来の CD138 陽性形質細胞に対しても細胞傷害作用を示す［4.2.1.1-4 Kuhn et al.，2007］．更に，カルフィルゾミブは，多発性骨髄腫細胞を移植した担がんモデルにおいて抗腫瘍作用を示し［4.2.1.1-8 [redacted]0524］，ボルテゾミブの抗腫瘍作用が示されなかった担がんモデルにおいても抗腫瘍作用を示す［4.2.1.1-3 Demo et al.，2007）］．これらのことから，カルフィルゾミブは，ボルテゾミブなどの抗がん剤に耐性又は不応性となったがん細胞も含め，各種がん細胞に対して抗腫瘍作用を有することが示唆される．したがって，カルフィルゾミブは，プロテアソームのキモト

リプシン様活性を選択的に阻害し，がん細胞内のポリユビキチン化タンパクの蓄積を介して，がん細胞のアポトーシスを誘導することが考えられ，再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する新たな治療薬になり得ると考えられた.

2.5.1.4 臨床開発計画の簡潔的記述

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した．本承認申請の評価資料は，国内臨床試験成績として再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ単剤の安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学を検討する日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01，以下，ONO-7057-01 試験）及び再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（CRd）療法の安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を検討する日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05，以下，ONO-7057-05 試験），海外臨床試験成績として血液がん患者を対象にカルフィルゾミブ単剤の安全性及び忍容性を検討した海外第Ⅰ相試験（PX-171-002，以下，PX-171-002 試験），再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ単剤療法の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 part 2（A1），以下，PX-171-003 試験 part 2（A1）），再発の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法の安全性及び忍容性を検討した海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006，以下，PX-171-006 試験），再発の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法とレナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）療法の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（PX-171-009，以下，PX-171-009 試験）並びに再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ単剤療法の有効性及び安全性の結果をベストサポーティブケア群（BSC 群）と比較した海外第Ⅲ相試験（PX-171-011，以下，PX-171-0011 試験）とした.

また，海外で実施された臨床試験のうち，本剤の薬物動態，薬物間相互作用，有効性及び安全性を評価する上で参考となる 8 試験（PX-171-001 試験，PX-171-003 試験 part 1（A0），PX-171-004 試験，PX-171-005 試験，PX-171-007 試験，PX-171-008 試験，PX-171-010 試験，2011-002 試験）を参考資料とした.

日本及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した.

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ

試験の種類 治験実施計画書 の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	多発性骨髄腫 被験者数／被験 者数（名）
国内試験				
第Ⅰ／Ⅱ相試験 ONO-7057-01 評価資料	非盲検，用量漸増，非対照	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：15，20，20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	50/50
第Ⅰ相試験 ONO-7057-05 評価資料	非盲検，非対照	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 レナリドミド：25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン：40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	26/26 （忍容性評価：6 名）
海外試験				
第Ⅰ相試験 PX-171-002 評価資料	非盲検，用量漸増，非対照	血液がん患者	カルフィルゾミブ：1.2～27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	28/48
第Ⅱ相試験 PX-171-003 part 2（A1） 評価資料	非盲検，非対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20/27** mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	266/266
第Ⅰb 相試験 PX-171-006 評価資料	非盲検，用量漸増，非対照	再発の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：15～20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 レナリドミド：10～25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン：40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与 （28 日間 1 サイクル）	84/84
第Ⅲ相試験 PX-171-009 （ASPIRE） 評価資料	非盲検，無作為化，実薬対照	再発の多発性骨髄腫患者	＜CRd 群＞ カルフィルゾミブ： 20/27* mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 レナリドミド： 25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン： 40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口投与 （28 日間 1 サイクル） ＜Rd 群＞ レナリドミド： 25 mg を 1～21 日目に経口投与 デキサメタゾン： 40 mg を 1，8，15 及び 22 日目に経口投与 （28 日間 1 サイクル）	792/792

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ（続き）

試験の種類 治験実施計画書 の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	多発性骨髄腫 被験者数／被験 者数（名）
第Ⅲ相試験 PX-171-011 （FOCUS） 評価資料	非盲検，無作為化，実薬対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	＜カルフィルゾミブ投与群＞ カルフィルゾミブ： 20/27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル） ＜BSC 群＞ コルチコステロイド： 1 サイクルにデキサメタゾン 84 mg を上限として投与（プレドニゾロン 30 mg を経口投与，デキサメタゾン 6 mg を経口投与，又は相当量のコルチコステロイド） シクロホスファミド（任意）： 1 サイクル 1400 mg を上限とし，50 mg を 1 日 1 回経口投与（28 日間 1 サイクル）	315/315
第Ⅰ相試験 PX-171-001 参考資料	非盲検，用量漸増，非対照	血液がん患者	カルフィルゾミブ：1.2～20 mg/m^{2}を 1～5 日目に静脈内投与（14 日間 1 サイクル）	10/29
第Ⅰb 相試験 PX-171-008 参考資料	非盲検，非対照	固形がん患者	カルフィルゾミブ：27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	0/18
第Ⅰb／Ⅱ相試験 PX-171-007 参考資料	非盲検，用量漸増，非対照	再発固形がん患者	カルフィルゾミブ：20～36 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	0/79
		進行固形がん患者 リンパ腫患者 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ： 20～88 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 30 分かけて静脈内持続投与 デキサメタゾン（多発性骨髄腫患者のみ）： 20 又は 40 mg を経口又は静脈内投与	55/105
第Ⅱ相試験 PX-171-003 part 1（A0） 参考資料	非盲検，非対照	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	46/46
第Ⅱ相試験 PX-171-004 参考資料	非盲検，非対照	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：20， 20/27** mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	164/164
第Ⅱ相試験 PX-171-005 参考資料	非盲検，非対照	腎機能障害の程度が異なる再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	カルフィルゾミブ：15～27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与（28 日間 1 サイクル）	50/50
第Ⅱ相試験 PX-171-010 参考資料	非盲検，継続投与，非対照	過去にカルフィルゾミブの臨床試験に参加した患者	過去に参加したカルフィルゾミブの臨床試験の最終サイクルと同じ用法・用量及び頻度で静脈内投与	91/100

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージ（続き）

試験の種類 治験実施計画書 の識別コード 評価／参考の別	試験デザイン 及び 対照の種類	健康被験者 又は 患者の診断名	被験薬 投与方法 投与経路	多発性骨髄腫 被験者数／被験 者数（名）
治験薬拡大利用 プログラム 2011-002 （C-MAP） 参考資料	非盲検，非対照	再発及び難治性 の多発性骨髄腫 患者	カルフィルゾミブ： 20/27 mg/m^{2}を 1，2，8，9，15 及 び 16 日目に静脈内投与 デキサメタゾン： 4～40 mg を 1，8，15 及び 22 日目 に経口投与（28 日間 1 サイクル）	338/338

*）第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}を静脈内投与し，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降は 27 mg/m^{2}の用量で静脈内投与する．

**）第 1 サイクルにカルフィルゾミブ 20 mg/m2 を静脈内投与し，第 2 サイクル以降は 27 mg/m2 の用量で静脈内投与する．

2.5.1.5　多発性骨髄腫を対象とした臨床開発プログラム

2.5.1.5.1　外国における臨床開発の経緯

海外では 2005 年 9 月に血液がん患者を対象とした PX-171-002 試験が開始された．PX-171-002 試験の結果，カルフィルゾミブの忍容性が確認され，多発性骨髄腫患者における有効性が示唆されたことを受けて，2007 年 8 月に再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ単剤における有効性及び安全性を検討する PX-171-003 試験が開始された．PX-171-003 試験 part 2（A1）の結果，カルフィルゾミブ単剤の有効性（全奏効率 22.9%（95%信頼区間（CI）［18.0，28.5］）及び安全性が確認され，米国において 2012 年 7 月にカルフィルゾミブ単剤について「ボルテゾミブ及び免疫調節薬を含む 2 回以上の前治療を受け，直近の治療中又は終了後 60 日以内に進行した再発及び難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として迅速承認を取得した．

カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（CRd）の開発について，2008 年 5 月に再発の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法を検討する PX-171-006 試験が開始された．PX-171-006 試験の結果，CRd 療法の忍容性が確認され，CRd 療法での有効性が示唆されたことを受け，2010 年 7 月に CRd 療法と，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）療法を比較する PX-171-009 試験が開始された．PX-171-009 試験の中間解析の結果，主要評価項目である無増悪生存期間において，CRd 療法の Rd 療法に対する有意な延長が認められた．PX-171-009 試験の結果をふまえ，2015 年 1 月 27 日に米国にて通常承認への変更及び適応拡大，並びに欧州にて新規承認申請をおこない，2015 年 7 月 24 日には米国にて CRd 療法について「1～3 回の前治療を受けた再発の多発性骨髄腫」を効能・効果として通常承認を取得した．

2.5.1.5.2 日本における臨床開発の経緯

日本では 2010 年 9 月に小野薬品工業株式会社が Onyx Pharmaceuticals, Inc.社からカルフィルゾミブを日本で独占的に開発・商業化する権利を取得し，開発を進めている．日本での臨床試験の開始に際し，医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付薬機審長発第[redacted]号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談した．[redacted]との見解が示された．また，[redacted]との見解が示された．本対面助言をふまえ，[redacted]．なお，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]された．

20[redacted]年[redacted]月に ONO-7057-01 試験を開始した．ONO-7057-01 試験の結果，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫におけるカルフィルゾミブ単剤の忍容性が確認され，薬物動態，有効性及び安全性についても大きな国内外差はないと考えられた．また，20[redacted]年[redacted]月に ONO-7057-05 試験を開始した．ONO-7057-01 試験，PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験の結果をふまえ医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]について相談した．[redacted]との見解が示された．その後，医薬品[redacted]相談（平成

[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）を実施し，[redacted]との見解が示された．ONO-7057-05 試験の結果，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における CRd 療法の忍容性が確認され，薬物動態，有効性及び安全性についても大きな国内外差はないと考えられたことから，本承認申請に至った．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国内外で実施した 11 試験において本剤の薬物動態を評価した．日本人の薬物動態は，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01），並びに再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とし，カルフィルゾミブをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与した日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）において評価した．ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験のデータを併せて血漿中カルフィルゾミブ濃度と心室電気的活動時間（QT）延長の関係についても評価した．非日本人の薬物動態は，血液がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PX-171-001 及び PX-171-002），再発固形がん患者を対象とした海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）において評価した．腎機能障害を有する再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）では腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討するとともに代謝物の薬物動態を評価した．固形がん患者を対象とした海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）ではカルフィルゾミブと CYP3A の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用を検討した．また，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（PX-171-003-A1），再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（PX-171-004），再発の多発性骨髄腫患者を対象としたレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006），再発の多発性骨髄腫患者を対象としたレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した海外第Ⅲ相試験（PX-171-009），並びに他の 2 試験（PX-171-005，PX-171-007）のデータを併せて母集団薬物動態解析を実施した．

2.5.3.1 薬物動態

日本人の多発性骨髄腫患者において，血漿中カルフィルゾミブ濃度は静脈内投与後速やかに低下し，T1/2 は 0.4～0.7 時間，クリアランス（CL）は 105～132 L/h であった．カルフィ

ルゾミブの Cmax 及び AUCinf は 15～27 mg/m^{2}の範囲で投与量に比例して増加し，CL 及び Vss はいずれの投与量においても同程度であった．血液／血漿中濃度比より推定されるカルフィルゾミブの血液 CL は肝血流と比較して 2 倍以上大きいことから，カルフィルゾミブの消失には肝臓以外の関与が大きいと考えられた．第 1 サイクルの 1 日目と 16 日目の Cmax 及び AUCinf は同程度であり，反復投与による蓄積は認められなかった．

多発性骨髄腫患者の血漿蛋白結合率は 97.6～98.3%であり，腎機能障害の影響を受けなかった．カルフィルゾミブの主要な代謝経路はエポキシド及びペプチド結合の加水分解と考えられた．カルフィルゾミブは主にペプチド結合が加水分解された代謝物として尿中に排泄された．尿中への未変化体の排泄，並びに糞中への未変化体及び代謝物の排泄はわずか（< 1%）であった．

2.5.3.2 薬物相互作用

カルフィルゾミブの主要な代謝経路はエポキシド及びペプチド結合の加水分解であり，CYP の関与は小さいと考えられることから，カルフィルゾミブの薬物動態は CYP の誘導薬又は阻害薬との併用による影響を受けないと考えられた．CYP3A の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験の結果，カルフィルゾミブはミダゾラムの Cmax 及び AUCinf に影響を与えなかったことから，カルフィルゾミブは臨床的に意味のある CYP3A 阻害作用を示さないと考えられた．*In vitro* 試験において，カルフィルゾミブは CYP3A を除く CYP 分子種（CYP1A2，2C8，2C9，2C19 及び 2D6）を阻害せず，CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった．これらのことから，カルフィルゾミブは CYP の基質となる薬剤との併用により，併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．*In vitro* 試験においてカルフィルゾミブは P-gp の基質であることが示されたが，カルフィルゾミブは静脈内投与される薬剤であり，速やかに代謝されることを踏まえると，カルフィルゾミブの薬物動態は P-gp 阻害薬や誘導薬の影響を受けないと考えられた．

2.5.3.3 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

国内外で実施した 4 試験（ONO-7057-01，ONO-7057-05，PX-171-005，PX-171-007）から得られたカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf，T1/2）を比較した結果，日本人と非日本人の薬物動態に大きな差異は認められなかった．また，レナリドミド及びデキサメタゾンの併用，並びにがんの種類（多発性骨髄腫又は固形がん）はカルフィルゾミブの薬物動態に影響を与えないと考えられた．

海外で実施した 6 試験（PX-171-003-A1，PX-171-004，PX-171-005，PX-171-006，PX-171-007，PX-171-009）から得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度を解析対象として母集団薬物

動態解析を実施した．CL に有意な影響を及ぼす共変量として体表面積が選択されたが，体表面積の影響による CL の変化は個体間変動の範囲内であり，体表面積がカルフィルゾミブの曝露量に与える影響は小さいと考えられた．その他の共変量候補（年齢，体重，クレアチニンクリアランス（CrCL），性別，人種，がんの種類）はカルフィルゾミブの薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択されなかった．

カルフィルゾミブの CL は肝血流の 2 倍以上であり，カルフィルゾミブの消失には肝臓以外の関与が大きいと示唆されたことから，肝機能の変化がカルフィルゾミブの消失に与える影響は小さいと考えられた．

腎機能がカルフィルゾミブの薬物動態に及ぼす影響を海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）で検討した．カルフィルゾミブの Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL について，腎機能障害を有する患者と腎機能正常患者の間に明らかな違いは認められず，腎機能障害はカルフィルゾミブの薬物動態に影響を与えなかった．

2.5.3.4 薬物動態と QT 延長の関係

血漿中カルフィルゾミブ濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01）及び日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）の 15～27 mg/m^{2}の投与量範囲の併合データを用いて評価した結果，血漿中カルフィルゾミブ濃度と QTcF 間隔の変化量に統計的に有意な関係は認められなかった．

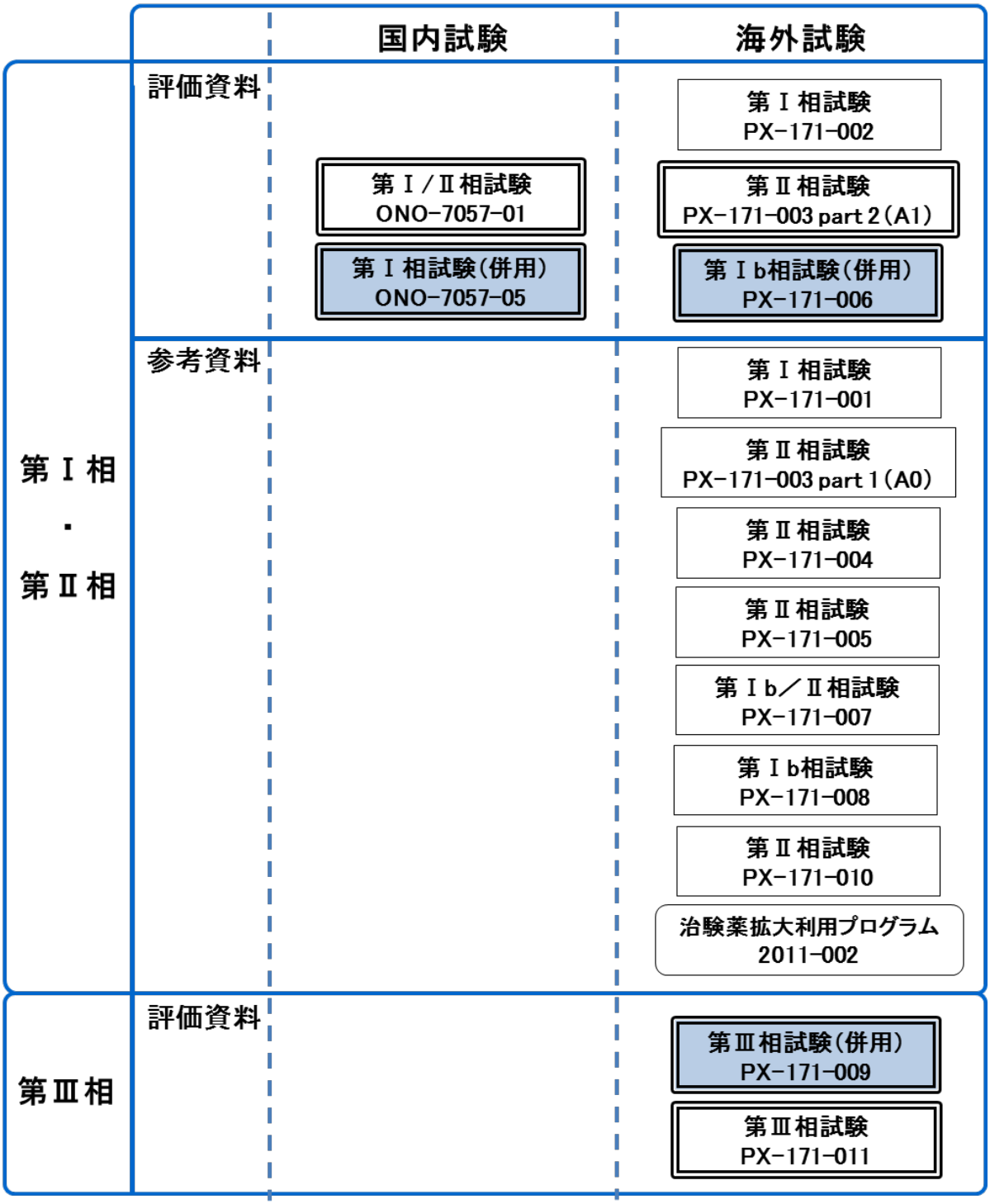
また，海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）及び海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）の併合解析において 15～70 mg/m^{2}の投与量範囲で評価した結果，血漿中カルフィルゾミブ濃度に依存した QTcF 間隔の延長は認められなかった．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を裏付ける試験の概要

カルフィルゾミブの再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する有効性の裏付けとなる臨床データパッケージを図 2.5.4.1-1 に示した．有効性評価の主たる評価資料は，日本人でのカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（CRd）療法の有効性を検討した日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05），非日本人での CRd 療法の有効性を検討した海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006），有効性の検証を目的とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009），日本人でのカルフィルゾミブ単剤療法の有効性を検討した日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01），非日本人でのカルフィルゾミブ単剤療法の有効性を検討した海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 part 2（A1）］及び有効性の検証を目的とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-011）の計 6 試験とした．

図 2.5.4.1-1　臨床データパッケージ



※　主たる有効性評価試験（二重枠），CRd 併用試験（網掛け）
　　評価資料：ONO-7057-01，ONO-7057-05，PX-171-003 part 2（A1），PX-171-006，PX-171-009
　　PX-171-011

2.5.4.1.1 主たる有効性評価試験の試験デザインの概略

2.5.4.1.1.1 CRd 併用療法

1） 日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）

ONO-7057-05 試験は，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅰ相多施設共同非盲検非対照試験であり，CRd 療法の安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を検討した．

28 日間を 1 サイクルとし，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}を約 10 分間かけて静脈内投与した．第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目，第 2～12 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目，並びに第 13～18 サイクルの 1，2，15 及び 16 日目にはカルフィルゾミブ 27 mg/m^{2}を約 10 分間かけて静脈内投与した．また，各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，各サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与した．

有効性評価項目は医師判定による全奏効率（ORR）とし，最良抗腫瘍効果は国際骨髄腫ワーキンググループによる治療効果判定国際統一基準（IMWG-URC）に従って判定した．その他の有効性評価項目は OS，無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP），奏効期間（DOR），最良抗腫瘍効果［IMWG-URC 及び欧州血液骨髄移植グループ（EBMT）での評価］，臨床的有用率（CBR）及び病勢コントロール率（DCR）とした．

2） 海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006 試験）

PX-171-006 試験は，1～3 回の前治療歴を有する再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅰb 相多施設共同非盲検用量漸増試験であり，CRd 療法の安全性及び最大耐量（MTD）を検討した．なお，本試験は用量漸増パートと用量拡大パートで構成した．

28 日間を 1 サイクルとし，第 1～12 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ（15，20 又は 20/27 mg/m^2）を約 10 分間かけて静脈内投与した．また，各サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 10，15，20 又は 25 mg を経口投与し，各サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与した．第 13 サイクル以降は，8 及び 9 日目のカルフィルゾミブの投与は任意とした．

探索的有効性評価項目として，IMWG-URC に基づいた ORR，CBR，DCR，PFS，TTP，DOR，奏効に至るまでの期間（TTR）及び最少奏効（MR）以上の効果が得られるまでの期間を設定した．

3） 海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）

PX-171-009 試験は，1～3 回の前治療歴を有する再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相多施設共同非盲検無作為化試験であり，CRd 群又はレナリドミド及びデキサメタゾン併

用（Rd）群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付し，カルフィルゾミブの Rd 療法への上乗せによる有効性及び安全性を検討した．

CRd 群は，28 日間を 1 サイクルとし，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}を約 10 分間かけて静脈内投与し，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目は 27 mg/m^{2}まで増量後，第 2～12 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目まで継続した．第 13～18 サイクルでは 1，2，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^{2}を約 10 分間かけて静脈内投与した．また，すべてのサイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与した．Rd 群は，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与した．両群とも PD 又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した．

主要評価項目は PFS とし，主たる有効性解析の増悪判定には独立評価委員会（IRC）による評価（IRC 評価）を用いた．副次的評価項目は OS，ORR，DCR，DOR，病勢コントロール期間（DDC）及び European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaire Core Module（QLQ-C30）Global Health Status/Quality of Life（QoL）スコアの投与前からの変化とした．独立データモニタリング委員会（DMC）が安全性及び有効性データを定期的に評価した．

2.5.4.1.1.2 カルフィルゾミブ単剤療法

1） 日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01 試験）

ONO-7057-01 試験は，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相多施設共同非盲検非対照用量漸増試験であり，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートで構成した．第Ⅰ相試験パートではカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の投与量まで静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，有効性及び薬力学を，第Ⅱ相試験パートでは第Ⅰ相試験パートで決定したカルフィルゾミブの用量での安全性及び有効性を検討した．

第Ⅰ相試験パートにおけるカルフィルゾミブの用量は，15，20 及び 20/27 mg/m^{2}とした．28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に約 10 分間かけてカルフィルゾミブを静脈内投与した．20/27 mg/m^{2}投与例では，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目に 20 mg/m^{2}を投与し，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目，並びに第 2 サイクル以降の各投与日に 27 mg/m^{2}を投与した．治験薬の投与期間は，第 12 サイクル投与終了時点で治験薬による有効性が認められていた場合は，中止基準に該当しない限り継続投与を可能とした．第Ⅱ相試験パートにおけるカルフィルゾミブの投与スケジュール及び継続可能サイクル数は，第Ⅰ相試験パートに準じた．

主要評価項目は治験担当医師判定による ORR とし，最良抗腫瘍効果は IMWG-URC に従って判定した．副次的評価項目は，CBR，DOR，PFS，TTP，OS，DCR 及び最良抗腫瘍効果（IMWG-URC 及び EBMT での評価）とした．

2） 海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 試験 part 2（A1）］

PX-171-003 試験 part 2（A1）は，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相多施設共同非盲検非対照試験であり，カルフィルゾミブの有効性及び安全性を検討した．

28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを最長で 10 分間かけて静脈内投与した．用量は，20 mg/m^2 で開始し，第 2 サイクルの 1 日目から 27 mg/m^{2}へ増量した．最大 12 サイクルまで投与可能としたが，継続投与試験である PX-171-010 試験へ移行することにより，カルフィルゾミブの継続投与を可能とした．

主要評価項目は IMWG-URC に基づいた ORR（IRC 評価）とした．主な副次的評価項目は，CBR，DOR，PFS，TTP 及び OS とした．

3） 海外第Ⅲ相試験（PX-171-011 試験）

PX-171-011 試験は，3 回以上の前治療歴を有し，直近の治療後に再発した再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相多施設共同非盲検無作為化試験であり，カルフィルゾミブ群又は BSC 群（Best Supportive Care：コルチコステロイド及び任意でシクロホスファミドを投与）に 1：1 の割合で無作為割付した．

カルフィルゾミブ群は 28 日間を 1 サイクルとし，第 1～9 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを約 10 分間かけて静脈内投与した．用量は，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目を 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目，並びに第 2～9 サイクルの各投与日を 27 mg/m^{2}とした．第 10 サイクル以降は 1，2，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^{2}を静脈内投与し，8 及び 9 日目のカルフィルゾミブの投与は任意とした．

BSC 群は，28 日間を 1 サイクルとし，サイクルごとに最大 84 mg のデキサメタゾンに相当するコルチコステロイドを投与した（プレドニゾロン 30 mg の隔日経口投与，デキサメタゾン 6 mg の隔日経口投与，又はその他の等価コルチコステロイドの投与）．また，任意でシクロホスファミド（50 mg/日，サイクルごとに最大 1400 mg）の投与を可能とした．

主要評価項目は OS とし，主な副次的評価項目は PFS，ORR，CBR，DCR 及び DOR とした．

2.5.4.1.2 有効性評価項目

主な有効性評価項目を表 2.5.4.1-1 に示した．なお，有効性評価項目の評価方法は［2.7.3.1］に示した．

表 2.5.4.1-1 主な有効性評価項目

	日本		海外			
	第Ⅰ相	第Ⅰ／Ⅱ相	第Ⅰb相	第Ⅲ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相
評価項目	ONO-7057-05（CRd）	ONO-7057-01（単剤）	PX-171-006（CRd）	PX-171-009（CRd）	PX-171-003 part 2(A1)（単剤）	PX-171-011（単剤）
全奏効率（ORR）	○	◎	○	○	◎	○
無増悪生存期間（PFS）	○	○	○	◎	○	○
全生存期間（OS）	○	○	—	○	○	◎
奏効期間（DOR）	○	○	○	○	○	○
臨床的有用率（CBR）	○	○	○	—	○	○
無増悪期間（TTP）	○	○	○	—	○	—

◎：主要評価項目，○：副次的評価項目，－：実施せず

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

2.5.4.2.1 CRd 併用療法

1） 日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）［2.7.6.15，5.3.5.2-12］

本試験では 26 名が登録され，全例にカルフィルゾミブが投与された．男性が 13 名（50.0%），年齢の中央値は 64 歳（範囲：38～81）であった．ECOG Performance Status（PS）は，0 が 16 名（61.5%），1 が 9 名（34.6%）及び 2 が 1 名（3.8%）であった．ISS による病期は，1 が 11 名（42.3%），2 が 10 名（38.5%）及び 3 が 5 名（19.2%）であった．診断日からの期間の中央値は 1552 日（範囲：520～8855）であった．神経障害の合併症ありの被験者は 12 名（46.2%）で，クレアチニンクリアランスの中央値は 79.8 mL/min であった．

前治療回数の中央値は 4 回（範囲：1～10）であった．多発性骨髄腫に対する治療歴は，ボルテゾミブが 23 名（88.5%），レナリドミドが 16 名（61.5%）及びサリドマイドが 8 名（30.8%）であった．

2） **海外第Ⅰb相試験（PX-171-006 試験）**［2.7.6.13，5.3.5.2-10］

本試験では 84 名が登録され，全例にカルフィルゾミブが投与された．男性が 48 名（57.1%），年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：43～86），白人が 64 名（76.2%）及び黒人が 9 名（10.7%）であった．PS は，0 が 33 名（39.3%），1 が 46 名（54.8%）及び 2 が 5 名（6.0%）であった．ISS による病期は，1 が 35 名（41.7%），2 が 36 名（42.9%）及び 3 が 10 名（11.9%）であった．診断日からの期間の中央値は 3.1 年（範囲：0～22）であった．神経障害の既往歴があった被験者は 72 名（85.7%）であった．クレアチニンクリアランスの中央値は 83.7 mL/min であった．

前治療回数の中央値は 2 回（範囲：1～5）であった．多発性骨髄腫に対する治療歴は，ボルテゾミブが 65 名（77.4%），レナリドミドが 59 名（70.2%），サリドマイドが 39 名（46.4%）であり，免疫調節薬（レナリドミド又はサリドマイド）の治療歴は 75 名（89.3%）であった．

3） **海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）**［2.7.6.2，5.3.5.1-1］

本試験では 792 名（CRd 群 396 名及び Rd 群 396 名）が登録され，781 名（98.6%）が治験薬を投与された．男性が 447 名（56.4%），年齢の中央値は 64 歳（範囲：31～91），白人が 754 名（95.2%）及び黒人が 23 名（2.9%）であった．PS は，0 が 340 名（42.9%），1 が 377 名（47.6%）及び 2 が 75 名（9.5%）であった．ISS による病期は，1 が 321 名（40.5%），2 が 301 名（38.0%）及び 3 が 155 名（19.6%）であった．診断日からの期間の中央値は 3.1 年（範囲：0.4～27.3）であった．神経障害の合併症ありの被験者は 281 名（35.5%）であった．クレアチニンクリアランスの中央値は 80.9 mL/min であった．

前治療回数の中央値は 2 回（範囲：1～4）であった．多発性骨髄腫に対する治療歴は，ボルテゾミブが 521 名（65.8%），レナリドミドが 157 名（19.8%），サリドマイドが 347 名（43.8%）であり，免疫調節薬（レナリドミド，サリドマイド又はポマリドミド）の治療歴は 462 名（58.3%）であった．

2.5.4.2.2 カルフィルゾミブ単剤療法

1） **日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01 試験）**［2.7.6.4，5.3.5.2-1］

本試験では 50 名が登録され，全例にカルフィルゾミブが投与された．男性が 26 名（52.0%），年齢の中央値は 66.5 歳（範囲：48～81）であった．PS は，0 が 29 名（58.0%），1 が 21 名（42.0%）であった．ISS による病期は，1 が 16 名（35.6%），2 が 18 名（40.0%）及び 3 が 11 名（24.4%）であった．診断日からの期間の中央値は 1700.5 日

（範囲：594～4601）であった．神経障害の合併症ありの被験者は 35 名（70.0%）であった．クレアチニンクリアランスの中央値は 68.2 mL/min であった．

前治療回数の中央値は 5 回（範囲：3～10）であった．多発性骨髄腫に対する治療歴は，ボルテゾミブが 50 名（100%），レナリドミドが 43 名（86.0%）及びサリドマイドが 29 名（58.0%）であった．

2） 海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 試験 part 2（A1）］［2.7.6.9，5.3.5.2-6］

本試験では 266 名が登録され，全例にカルフィルゾミブが投与された．男性が 155 名（58.3%），年齢の中央値は 63 歳（範囲：37～87），白人が 190 名（71.4%）及び黒人が 53 名（19.9%）であった．PS は，0 が 69 名（25.9%），1 が 162 名（60.9%）及び 2 が 35 名（13.2%）であった．ISS による病期は，1 が 76 名（28.6%），2 が 102 名（38.3%）及び 3 が 81 名（30.5%）であった．診断日からの期間の中央値は 5.4 年（範囲：0.5～22.3）であった．神経障害の合併症ありの被験者は 206 名（77.4%）であった．クレアチニンクリアランスの中央値は 69.5 mL/min であった．

前治療回数の中央値は 5 回（範囲：1～20）であった．多発性骨髄腫に対する治療歴は，ボルテゾミブが 265 名（99.6%），レナリドミドが 249 名（93.6%），サリドマイドが 199 名（74.8%）であり，免疫調節薬（レナリドミド又はサリドマイド）の治療歴は 266 名（100%）であった．

3） 海外第Ⅲ相試験（PX-171-011 試験）［2.7.6.3，5.3.5.1-2］

本試験では 315 名（カルフィルゾミブ群 157 名及び BSC 群 158 名）が登録された．男性が 178 名（56.5%），年齢の中央値は 65 歳及び白人が 299 名（94.9%）であった．PS は，0 が 80 名（25.4%），1 が 171 名（54.3%），2 が 62 名（19.7%）及び 3 が 2 名（0.6%）であった．ISS による病期は，1 が 62 名（19.7%），2 が 89 名（28.3%）及び 3 が 158 名（50.2%）であった．診断日からの期間の中央値は 5.7 年（範囲：1.5～23.5）であった．神経障害の合併症ありの被験者は 158 名（50.2%）であった．クレアチニンクリアランスの中央値は 64.2 mL/min であった．

前治療回数の中央値は 5 回（範囲：3～17）であった．多発性骨髄腫に対する治療歴は，ボルテゾミブが 315 名（100%），レナリドミドが 257 名（81.6%），サリドマイドが 240 名（76.2%），ポマリドミドが 20 名（6.3%）であり，免疫調節薬（レナリドミド，サリドマイド又はポマリドミド）の治療歴は 315 名（100%）であった．

2.5.4.3 有効性を裏付ける試験の結果の概要

2.5.4.3.1 無増悪生存期間（PFS）

2.5.4.3.1.1 CRd 併用療法（ONO-7057-05 試験，PX-171-006 試験，PX-171-009 試験）

ONO-7057-05 試験，PX-171-006 試験及び PX-171-009 試験の無増悪生存期間を表 2.5.4.3-1 に示した．また，PX-171-009 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-1 に示した．

PX-171-009 試験において，Rd 群と比較し CRd 群では有意に PFS が延長した〔ハザード比（HR）= 0.69（95%CI［0.57，0.83］），p < 0.0001（層別 log-rank 検定）〕［2.7.3.2.1.1］．

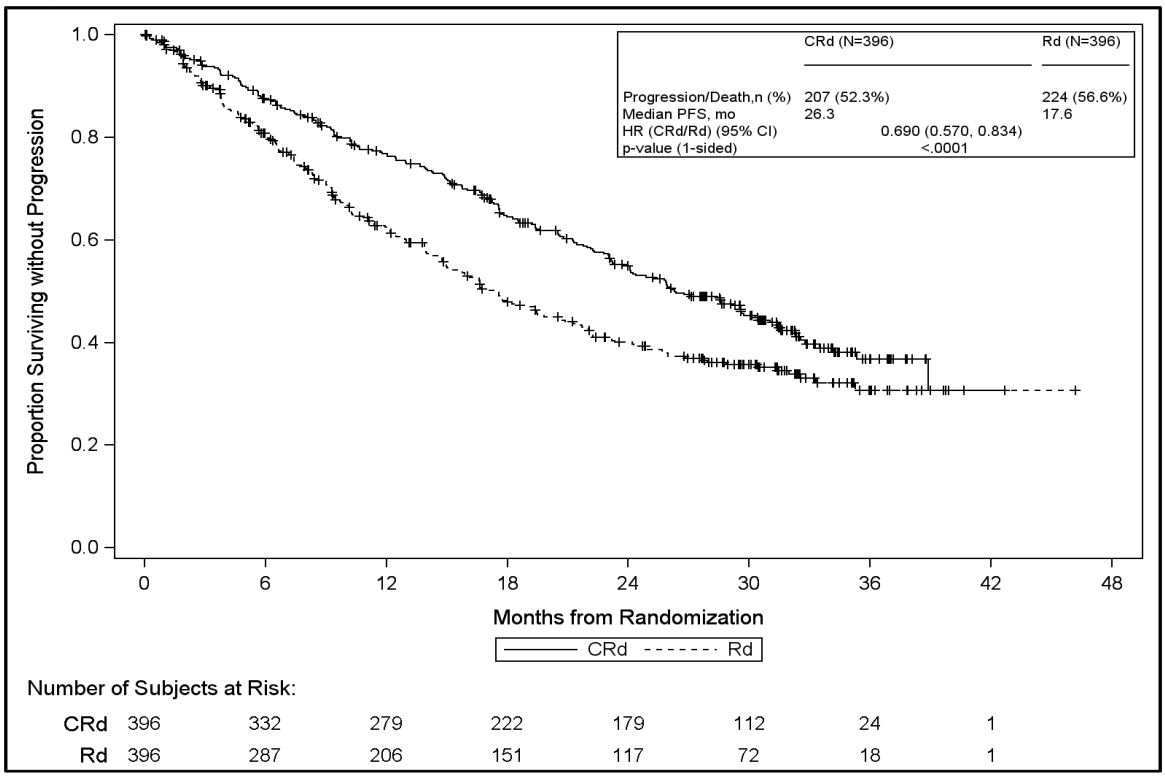
表 2.5.4.3-1 無増悪生存期間（併用療法）

	ONO-7057-05 試験	PX-171-006 試験		PX-171-009 試験	
	CRd	全被験者	20/27 mg/m^2 投与例	CRd 群	Rd 群
対象者数	26	83	51	396	396
PD 又は死亡（%）	0 （0.0）	47 （56.6）	27 （52.9）	207 （52.3）	224 （56.6）
打ち切り例数（%）	26 （100.0）	36 （43.4）	24 （47.1）	189 （47.7）	172 （43.4）
中央値 a)，カ月	NE	14.6	15.4	26.3	17.6
95%信頼区間 a)，カ月	NE，NE	12.7，37.7	9.9，34.1	23.3，30.5	15.0，20.6

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．NE ; Not estimable　1 カ月 = 30.4 日として算出

図 2.5.4.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（IRC 判定）（PX-171-009）

解析対象集団：ITT



Source:　Figure 14.2.2.1
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

2.5.4.3.1.2　カルフィルゾミブ単剤療法（ONO-7057-01 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-011 試験）

ONO-7057-01 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び PX-171-011 試験の PFS を表 2.5.4.3-2 に示した.

PX-171-011 試験において，PFS は両群とも同程度であった〔HR = 1.091，95%CI［0.843, 1.410］，p = 0.2479（層別 log-rank 検定）〕［2.7.3.2.2.1］.

表 2.5.4.3-2　無増悪生存期間（単剤療法）

	ONO-7057-01 試験		PX-171-003 試験 part 2（A1）	PX-171-011 試験	
	有効性解析対象集団	20/27 mg/m^2 投与例	有効性解析対象集団	カルフィルゾミブ群	BSC 群
対象者数	50	40	257	157	158
PD 又は死亡（%）	28（56.0）	22（55.0）	195（75.9）	132（84.1）	109（69.0）
打ち切り例数（%）	22（44.0）	18（45.0）	62（24.1）	25（15.9）	49（31.0）
中央値[a)]，カ月	5.1	5.1	3.7	3.7	3.3
95%CI[a)]，カ月	2.8，7.0	2.8，7.0	2.8，4.6	2.8，4.2	2.2，5.2

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．1 カ月 = 30.4 日として算出.

2.5.4.3.2　全生存期間（OS）

2.5.4.3.2.1　CRd 併用療法（ONO-7057-05 試験，PX-171-009 試験）

ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の OS を表 2.5.4.3-3 に示した.

PX-171-009 試験では，カットオフ時点で CRd 群及び Rd 群ともに OS の中央値には到達していなかったが，Rd 群と比較して CRd 群の OS は長かった（HR = 0.79，95%CI［0.63，0.99］，p = 0.018）．また，各評価時点の OS を比較した解析の結果，いずれの時点においても CRd 群でより多くの被験者が生存しており，24 カ月生存率は CRd 群で 73.3%（95%CI［68.6，77.5］），Rd 群で 65.0%（95%CI［59.9，69.5］）であった（p = 0.0046）［2.7.3.2.1.1］.

表 2.5.4.3-3　全生存期間（CRd 併用療法）

	ONO-7057-05 試験	PX-171-009 試験	
	CRd	CRd 群	Rd 群
対象者数	26	396	396
死亡（%）	0（0.0）	143（36.1）	162（40.9）
打ち切り例数（%）	26（100.0）	253（63.9）	234（59.1）
中央値[a)]，カ月	－	－	－
95%CI[a)]，カ月	－	－，－	32.1，－

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．1 カ月 = 30.4 日として算出

2.5.4.3.2.2　カルフィルゾミブ単剤療法（ONO-7057-01 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-011 試験）

ONO-7057-01 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び PX-171-011 試験の OS を表 2.5.4.3-4 に示した.

PX-171-011 試験では，BSC 群に対するカルフィルゾミブ群の OS における優越性を検証できなかった〔HR = 0.975，95%CI［0.760，1.249］，p = 0.4172（層別 log-rank 検定）〕［2.7.3.2.2.1］.

表 2.5.4.3-4　全生存期間（単剤療法）

	ONO-7057-01 試験		PX-171-003 試験 part 2（A1）	PX-171-011 試験	
	有効性解析対象集団	20/27 mg/m^2 投与例	有効性解析対象集団	カルフィルゾミブ群	BSC 群
対象者数	50	40	257	157	158
死亡（%）	15（30.0）	8（20.0）	125（48.6）	129（82.2）	125（79.1）
打ち切り例数（%）	35（70.0）	32（80.0）	132（51.4）	28（17.8）	33（20.9）
中央値[a)]，カ月	23.4	―	15.6	10.2	10.0
95%CI[a)]，カ月	10.3，―	7.4，―	13.0，19.2	8.4，14.4	7.7，12.0

a）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．1 カ月 = 30.4 日として算出.

2.5.4.3.3　全奏効率（ORR）

2.5.4.3.3.1　CRd 併用療法（ONO-7057-05 試験，PX-171-006 試験，PX-171-009 試験）

ONO-7057-05 試験，PX-171-006 試験及び PX-171-009 試験の最良抗腫瘍効果及び ORR を表 2.5.4.3-5 に示した．PX-171-009 試験において，Rd 群と比較して CRd 群の ORR は有意に高かった（p < 0.0001）［2.7.3.2.1.1］.

表 2.5.4.3-5　最良抗腫瘍効果及び全奏効率（ORR）（CRd 併用療法）

試験名	対象集団	最良抗腫瘍効果							ORR（PR 以上）
		sCR	CR	VGPR	PR	MR+SD	PD	判定不能	
ONO-7057-05 試験	全被験者（n=26）	0（0）	1（3.8）	5（19.2）	17（65.4）	3（11.5）	0（0）	0（0）	23（88.5）
PX-171-006 試験	全被験者（n=83）	3（3.6）	1（1.2）	30（36.1）	24（28.9）	13（15.7）	6（7.2）	6（7.2）	58（69.9）
	20/27 mg/m^2 投与例（n=51）	2（3.9）	1（2.0）	19（37.3）	18（35.3）	3（5.9）	5（9.8）	3（5.9）	40（78.4）
PX-171-009 試験	CRd 群（n=396）	56（14.1）	70（17.7）	151（38.1）	68（17.2）	22（5.6）	7（1.8）	22（5.6）	345（87.1）
	Rd 群（n=396）	17（4.3）	20（5.1）	123（31.1）	104（26.3）	81（20.5）	16（4.0）	35（8.8）	264（66.7）

上段：n　下段：（%）

2.5.4.3.3.2 カルフィルゾミブ単剤療法（ONO-7057-01 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-011 試験）

ONO-7057-01 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び PX-171-011 試験の最良抗腫瘍効果及び ORR を表 2.5.4.3-6 に示した．PX-171-011 試験において，BSC 群と比較しカルフィルゾミブ群の ORR は有意に高かった（p = 0.0305）［2.7.3.2.2.1］．

表 2.5.4.3-6 最良抗腫瘍効果及び全奏効率（ORR）（単剤療法）

試験名	対象集団	最良抗腫瘍効果							ORR（PR 以上）
		sCR	CR	VGPR	PR	MR+SD	PD	判定不能	
ONO-7057-01 試験	全被験者（n=50）	0 （0）	0 （0）	2 （4.0）	8 （16.0）	22 （44.0）	10 （20.0）	8 （16.0）	10 （20.0）
	20/27 mg/m^2 投与例（n=40）	0 （0）	0 （0）	2 （5.0）	7 （17.5）	18 （45.0）	9 （22.5）	4 （10.0）	9 （22.5）
PX-171-003 試験 part 2（A1）	全被験者（n=257）	0 （0）	1 （0.4）	13 （5.1）	47 （18.3）	115 （44.7）	69 （26.8）	12 （4.7）	61 （23.7）
PX-171-011 試験	カルフィルゾミブ群（n=157）	0 （0）	1 （0.6）	5 （3.2）	24 （15.3）	89 （56.7）	26 （16.6）	12 （7.6）	30 （19.1）
	BSC 群（n=158）	0 （0）	0 （0）	5 （3.2）	13 （8.2）	89 （56.3）	35 （22.2）	16 （10.1）	18 （11.4）

上段：n　下段：（%）

2.5.4.3.4 QLQ-C30 Global Health Status/QoL

2.5.4.3.4.1 CRd 併用療法（PX-171-009 試験）

CRd 群では，18 サイクル後の EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL スコアは，Rd 群と比較して高かった［2.7.3.3.2.1 の 2）］．

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 PFS

PX-171-009 試験の PFS の結果について，年齢，性別，人種，民族，地域，体表面積，ECOG PS，ヘモグロビン値，好中球数，血小板数，補正カルシウム値，CrCl，神経障害の合併の有無，病期，形質細胞の割合，血清中β2 ミクログロブリン，遺伝子異常によるリスク分類，前治療回数，移植による治療歴の有無，ボルテゾミブによる治療歴の有無，レナリドミドによる治療歴の有無，ボルテゾミブに対する治療抵抗性の有無，免疫調節薬に対する治療抵抗性の有無，並びにボルテゾミブ及び免疫調節薬に対する治療抵抗性の有無を検討因子として部分集団解析を行った．HR が 1 を上回った部分集団は，ヒスパニック系又はラテン系民族，ベースラインの高カルシウム血症及び Grade 1 の神経障害のみであり，その他の部分集団では CRd 療法の PFS における有効性が一貫して確認された．［2.7.3.3.3.1］

2.5.4.4.2 OS

PX-171-009 試験の OS の結果について，PFS と同じ検討因子について部分集団解析を行った．HR が 1 を上回った部分集団は，ヒスパニック系又はラテン系民族，北アメリカ地域，ベースラインの高カルシウム血症，Grade 1 の神経障害，形質細胞の割合が 50%以上及び未測定，高リスクの遺伝子異常，並びに移植による治療歴無しであり，その他の部分集団では CRd 療法の OS における有効性が一貫して確認された．［5.3.5.1-1］

2.5.4.4.3 ORR

PX-171-009 試験の ORR の結果について，PFS と同じ検討因子について部分集団解析を行った．全ての部分集団において，CRd 療法の ORR における有効性が一貫して確認された．

ONO-7057-05 試験では，各部分集団の被験者数が少なく，部分集団間の有効性の相違について結論付けることはできなかった．しかし，いずれの部分集団においても奏効例が認められており，非日本人と同様に日本人でも，CRd 療法の効果が一貫して認められたと考えられた．

PX-171-003 試験 part 2（A1）では，部分集団間で有効性に一貫性が認められた．有効性評価が可能な被験者が全体の 1/3（84 名）以上の部分集団においては，いずれも ORR が 20%を上回っており，95%CI の下限は 10%以上であった．

ONO-7057-01 試験では，前治療回数，予後不良の染色体異常［t（4；14）転座，t（14；16）転座又は del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合］，並びにボルテゾミブによる治療回数の部分集団間において，効果に一貫性が認められた．一方，部分集団間で ORR の差が認められた項目もみられたが，対象者数に偏りがあり，かつ被験

者数も少ないため，部分集団間の有効性の違いを評価することは困難であった．［2.7.3.3.3.2］

2.5.4.4.4 内因性及び外因性要因の検討

PX-171-009 試験，ONO-7057-05 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び ONO-7057-01 試験においてサブグループ解析を行った結果，すべての試験で有効性が異なったサブグループはなく，有効性に影響を及ぼす明らかな内因性又は外因性要因は特定されなかった．

2.5.4.5 PX-171-011 試験の有効性についての考察

PX-171-011 試験は，OS を主要評価項目として，BSC に対するカルフィルゾミブ単剤療法の優越性の検証を目的として実施した．その結果，OS の中央値は，カルフィルゾミブ群が 10.2 カ月，BSC 群が 10.0 カ月であり，BSC 群に対するカルフィルゾミブ群の優越性を検証できなかった．PX-171-011 試験の立案時に，BSC 群の治療内容の規定を検討する際，サルベージ療法としてコルチコステロイド又はアルキル化剤（シクロホスファミド）の効果を示した小規模試験（20～42 名）の報告はみられたものの，BSC として推奨される標準的な治療法は確立していなかった．そのため，多発性骨髄腫の専門家と協議し，コルチコステロイド及びアルキル化剤（シクロホスファミド）の併用を許容することとした．結果として，BSC 群において，全例にコルチコステロイド及び 94.8%の被験者に任意のシクロホスファミドが併用されたため，BSC 群の OS 中央値が当初の仮定である 6 カ月より長くなったと考えられた．

OS において，カルフィルゾミブ単剤療法の BSC に対する優越性が示されなかったものの，ORR においては，カルフィルゾミブ群が 19.1%，BSC 群が 11.4%であり，BSC 群と比較してカルフィルゾミブ群の ORR は有意に高かった．また，次治療開始までの期間（Time to next treatment）の中央値は，カルフィルゾミブ群が 7.1 カ月，BSC 群が 5.7 カ月，CBR はカルフィルゾミブ群が 31.2%，BSC 群が 20.9%であり，これらの評価項目においてもカルフィルゾミブ群は BSC 群を上回った．

OS の中央値は PX-171-011 試験が 10.2 カ月，PX-171-003 試験 part 2（A1）が 15.4 カ月であり，PX-171-011 試験の OS の中央値が約 5 カ月間短かった．PX-171-011 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における選択基準の比較を表 2.5.4.5-1 に示した．BSC を対照とした PX-171-011 試験では，PX-171-003 試験 part 2（A1）と比較してより病勢が進行した患者を組み入れることが可能な選択基準を設定していた．その結果，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び PX-171-003 試験 part 2（A1）の患者背景を比較すると，それぞれ PS 2 が 18.5%及び 13.2%，ISS による病期 3 が 48.4%及び 30.5%，クレアチニンクリアランスの中

央値が 65.0 mL/min 及び 69.5 mL/min，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者の割合が 10.8%及び 2.3%であり，PX-171-011 試験ではより病勢が進行した被験者が登録されていると考えられた．この背景の違いが PX-171-011 試験の OS の中央値が短かった要因の一つと考えられた.

表 2.5.4.5-1　PX-171-011 試験及び PX 171 003 試験 part 2（A1）における選択基準の比較

Eligibility Criteria	PX-171-011 試験	PX-171-003 試験 part 2（A1）
Prior Therapies	≥ 3	≥ 2
Platelet Counts	≥ 30000 /mm^3	≥ 50000 /mm^3
Hemoglobin (Hb)	≥ 7.5 g/dL	≥ 8 g/dL
ALT, AST	< 4 × ULN	< 3 × ULN
CrCL	≥ 15 ml/min	≥ 30 ml/min

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CrCL = creatinine clearance; HGB = hemoglobin; ULN = upper limit of normal.

PX-171-011 試験と同様に再発及び難治性骨髄腫が登録されたポマリドミドの臨床試験結果と比較すると，PX-171-011 試験におけるカルフィルゾミブ単剤療法の PFS（中央値：3.7 カ月）は，ポマリドミド（中央値：4 カ月）及びその対照群である高用量デキサメタゾン（中央値：2 カ月）と比較しても遜色ない結果であった [26)]．また，PX-171-011 試験の ORR（19.1%）はポマリドミド単剤療法の ORR（7.4%）よりも高かった.

以上より，PX-171-011 試験では，主要評価項目である OS において BSC 群に対するカルフィルゾミブ群の優越性を検証できなかったものの，ORR 及び PFS などの結果，並びにポマリドミドの臨床試験結果を踏まえると，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するカルフィルゾミブ単剤療法の有効性は認められると考えられた.

2.5.4.6　有効性のまとめ

2.5.4.6.1　CRd 併用療法

1）　PFS

PFS の中央値は，PX-171-006 試験の 20/27 mg/m^2投与例が 15.4 カ月，PX-171-009 試験の CRd 群が 26.3 カ月であり，PX-171-009 試験の Rd 群では 17.6 カ月であった．ONO-7057-05 試験ではカットオフ時点で中央値に到達していなかった.

2） OS

OS の中央値は，PX-171-009 試験のカットオフ時点では，CRd 群及び Rd 群ともに OS の中央値には到達していなかった．また，PX-171-009 試験の各評価時点の OS を比較した結果，24 カ月生存率は CRd 群で 73.3%，Rd 群で 65.0%であり，CRd 群の方が高かった．ONO-7057-05 試験ではカットオフ時点で中央値に到達していなかった．

3） ORR

ORR は，ONO-7057-05 試験が 88.5%，PX-171-006 試験の 20/27 mg/m^{2}投与例が 78.4%，PX-171-009 試験の CRd 群が 87.1%であり，PX-171-009 試験の Rd 群では 66.7%であった．

4） QOL

PX-171-009 試験の CRd 群は全体的な健康状態の改善を示し，18 サイクル後の EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL スコアは，Rd 群と比較して高かった．

2.5.4.6.2 カルフィルゾミブ単剤療法

1） PFS

PFS の中央値は，ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与例が 5.1 カ月，PX-171-003 試験 part 2（A1）が 3.7 カ月，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群が 3.7 カ月であり，PX-171-011 試験の BSC 群では 3.3 カ月であった．

2） OS

OS の中央値は，ONO-7057-01 試験（全 50 名）が 23.4 カ月，PX-171-003 試験 part 2（A1）が 15.4 カ月であり，ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与例 40 名では，カットオフ時点で中央値には到達していなかった．PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブ群が 10.2 カ月，BSC 群が 10.0 カ月であった．

3） ORR

ORR は，ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与例が 22.5%，PX-171-003 試験 part 2（A1）が 23.7%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群が 19.1%であり，PX-171-011 試験の BSC 群では 11.4%であった．

2.5.4.6.3 まとめ

CRd 療法を含む PX-171-009 試験では，主要評価項目である PFS において，Rd 群に対する CRd 群の優越性が検証され，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^{2}を Rd 療法に上乗せしたときの有効性が確認された．また，ONO-7057-05 試験において日本人でも同様にカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^{2}を Rd 療法に上乗せしたときの有効性が示唆された．

ONO-7057-01 試験と PX-171-003 試験 part 2（A1）の結果から，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^{2}の単剤療法の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する有効性が示され，単剤療法の有効性は日本人と非日本人で大きな差異はなく，非日本人と同様に日本人においても単剤療法により有効性が認められると考えられた．PX-171-011 試験において主要評価項目である OS でカルフィルゾミブ単剤療法の BSC に対する優越性を検証できなかったものの，ORR の結果から，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するカルフィルゾミブ単剤療法の有効性が認められると考えられた．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の概括評価

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

多発性骨髄腫患者に対するカルフィルゾミブの安全性は，国内で実施した 2 試験，日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05，以下 ONO-7057-05 試験）及び日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01，以下 ONO-7057-01 試験），オニキス社が海外で実施した 11 試験，海外第Ⅲ相試験（PX-171-009，以下 PX-171-009 試験），海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006，以下 PX-171-006 試験），海外第Ⅲ相試験（PX-171-011，以下 PX-171-011 試験），海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 part 1（A0），以下 PX-171-003 試験 part 1（A0）），海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 part 2（A1），以下 PX-171-003 試験 part 2（A1）），海外第Ⅱ相試験（PX-171-004 part 1 及び 2，以下 PX-171-004 試験 part 1 及び 2），海外第Ⅱ相試験（PX-171-005，以下 PX-171-005 試験），海外第Ⅰ相試験（PX-171-001，以下 PX-171-001 試験），海外第Ⅰ相試験（PX-171-002 part 1 及び 2，以下 PX-171-002 試験 part 1 及び 2），海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008，以下 PX-171-008 試験），海外第Ⅱ相試験（2011-002，以下 2011-002 試験）の結果に基づき安全性評価をおこなった．

安全性評価に用いた臨床試験一覧（国内試験）を表 2.5.5.1-1 に示した．国内試験は，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法（以下，CRd 療法）の ONO-7057-05 試験及びカルフィルゾミブ単剤療法（以下，単剤療法）の ONO-7057-01 試験とした．

安全性評価に用いた臨床試験一覧（海外試験：併合解析）を表 2.5.5.1-2 に示した．オニキス社が海外で実施した 11 試験のうち，CRd 療法の PX-171-006 試験及び PX-171-009 試験の被験者集団を「CRd 療法解析集団」として，安全性データの併合解析をおこなった．CRd 療法解析集団のうち，カルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の用量で投与した被験者集団を「CRd 併合群」とし，20/27 mg/m^{2}より低い用量で投与した被験者集団を「低用量 CRd 群」とした．なお，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与した被験者集団を「Rd 群」とした．また，単剤療法の PX-171-003 試験 part 1（A0），PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-004 試験（part 1 及び 2），PX-171-005 試験，PX-171-011 試験及び 2011-002 試験の被験者集団を「単剤療法解析集団」として，安全性データの併合解析をおこなった．単剤療法解析集団のうち，カルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}以下の用量で投与した被験者集団を「単剤併合群」とし，PX-171-011 試験の対照群をベストサポーティブケア群（以下，「BSC 群」）とした．

多発性骨髄腫以外の血液がんが対象に含まれる試験及び投与方法が明らかに異なる試験である，PX-171-001 試験，PX-171-002 試験（part 1 及び 2），2011-002 試験及び PX-171-008 試験を「補助的安全性解析集団」とした．

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（国内試験）

試験の種類	治験実施 計画書番号	用量	安全性 評価例数	対象
CRd 療法				
第 I 相	ONO-7057-05	カルフィルゾミブ：20/27 mg/m^2 レナリドミド：25 mg デキサメタゾン：40 mg	26 名	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
単剤療法				
第 I ／Ⅱ相	ONO-7057-01	第 I 相試験パート： カルフィルゾミブ：15，20，20/27 mg/m^2 第Ⅱ相試験パート： 第 I 相試験パートで決定したカルフィルゾミブの用量（20/27 mg/m^2）	50 名	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者

出典［2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.1-1］

表 2.5.5.1-2　安全性評価に用いた臨床試験一覧（海外試験：併合解析）

投与群	試験の種類	治験実施計画書番号	用量	安全性評価例数	対象
CRd 療法解析集団：865 名					
CRd 併合群	第Ⅲ相	PX-171-009	カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 レナリドミド 25 mg デキサメタゾン 40 mg	392 名	再発の多発性骨髄腫患者
	第Ⅰb 相	PX-171-006		52 名	
低用量 CRd 群			カルフィルゾミブ 15，20 mg/m^2 レナリドミド 25 mg デキサメタゾン 40 mg	32 名	
Rd 群	第Ⅲ相	PX-171-009	レナリドミド 25 mg デキサメタゾン 40 mg	389 名	
単剤療法解析集団：941 名					
単剤併合群	第Ⅲ相	PX-171-011	カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2	157 名	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者
	第Ⅱ相	PX-171-003 part 2（A1）		266 名	
	第Ⅱ相	PX-171-004 part 2		70 名	
	第Ⅱ相	2011-002		105 名	
	第Ⅱ相	PX-171-003 part 1（A0）	カルフィルゾミブ 15～20/27 mg/m^2	46 名	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者
	第Ⅱ相	PX-171-004 part 1		35 名	
	第Ⅱ相	PX-171-004 part 2		59 名	
	第Ⅱ相	PX-171-005		50 名	腎機能障害を有する再発及び難治性の多発性骨髄腫患者
BSC 群	第Ⅲ相	PX-171-011	コルチコステロイド（プレドニゾロン 30 mg，デキサメタゾン 6 mg 又は相当量のコルチコステロイド） シクロホスファミド 50 mg（任意）	153 名	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者
補助的安全性解析集団：317 名					
	第Ⅰ相	PX-171-001	カルフィルゾミブ 1.2～27 mg/m^2	29 名	血液がん患者
	第Ⅰ相	PX-171-002 part 1	カルフィルゾミブ 1.2～27 mg/m^2	37 名	血液がん患者
	第Ⅰ相	PX-171-002 part 2	カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 デキサメタゾン 40 mg まで増量可能	11 名	血液がん患者
	第Ⅱ相	2011-002	カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 デキサメタゾン 40 mg まで増量可能	223 名	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者
	第Ⅰb 相	PX-171-008	カルフィルゾミブ 27 mg/m^2 ミダゾラム 2 mg	17 名	固形がん患者

出典［2.7.4 臨床的安全性　表 2.7.4.1-2］

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

2.5.5.1.2.1 国内試験

ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験では，安全性評価項目として，有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図を設定した．更に，ONO-7057-05 試験では，忍容性評価基準に該当した有害事象も安全性評価項目として設定した．

症例報告書に記載された有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）にて分類した．また，重症度判定は米国国立がん研究所　有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）を採用した．MedDRA のバージョンは，ONO-7057-01 試験に MedDRA ver 17.0J，ONO-7057-05 試験に MedDRA ver 18.0J を採用した．また，NCI-CTCAE のバージョンは，ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験ともに NCI-CTCAE ver 4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を採用した．

有害事象の調査期間は，ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験ともに，第 1 サイクル 1 日目から治験薬最終投与後 30 日目，又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期までとした．

因果関係の判定は 5 段階（1．明らかに関連あり，2．多分関連あり，3．関連ないともいえない，4．関連ありそうにない，5．関連なし）とし，1～3 と判定されたものを「副作用」とした．

ONO-7057-05 試験における CRd 療法の忍容性評価は，第 1 サイクルに発現した有害事象について，カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が否定できない，事前に規定した有害事象を対象に評価した［2.7.4.1.1.2　1）（1）a）］．また，ONO-7057-01 試験における単剤療法の用量制限毒性の評価は，第 I 相試験パートの第 1 サイクルに発現した有害事象について，カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない，事前に規定した有害事象を対象に評価した［2.7.4.1.1.2　1）（2）a）］．

2.5.5.1.2.2 海外試験

海外試験の併合解析における有害事象名は，MedDRA ver 15.1 を用いて PT に読み替え，SOC にて分類した．また，重症度判定に用いた NCI-CTCAE のバージョンは，PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験に NCI-CTCAE ver 4.0，その他の第 I 相試験及び第Ⅱ相試験に NCI-CTCAE ver 3.0 を採用した．

有害事象の調査対象は，治験薬初回投与から最終投与 30 日後までの期間に発現した事象又は治験薬投与中に悪化した合併症とした．

少なくとも 1 種類の治験薬と関連が否定できないと医師が判断した有害事象を副作用とし，関連性が判断されていない有害事象も副作用に含めた．

副作用は，MedDRA 標準検索式（SMQ）又は高位語（HLT）に基づいてグループ化し，グループ化ができない場合は，オニキス社独自のグループ化を採用した.

CRd 療法の用量制限毒性は，PX-171-006 試験の第 1 サイクルに発現した有害事象について，カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が否定できない，事前に規定した有害事象とした［2.7.4.1.1.2　2）（1）a）］．また，単剤療法の用量制限毒性は，PX-171-002 試験の第 1 サイクルに発現した有害事象について，カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない，事前に規定した有害事象とした［2.7.4.1.1.2　2）（2）a）］.

2.5.5.2　全般的な曝露状況

2.5.5.2.1　国内試験

2.5.5.2.1.1　CRd 療法

1）　ONO-7057-05 試験［2.7.4.1.2.1　1）（1）］［2.7.4.1.2.2　1）（1）］

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）で，CRd 療法を受けた被験者 26 名中の 1 名（3.8%）が投与を中止した．カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 111 日（範囲：9～212）であった．サイクル数の中央値は，4 サイクル（範囲：1～8）であった.

2.5.5.2.1.2　単剤療法

1）　ONO-7057-01 試験［2.7.4.1.2.1　1）（2）］［2.7.4.1.2.2　1）（2）］

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で，第 I 相試験パート及び第 II 相試験パートにおいてカルフィルゾミブが投与された被験者 50 名中の 32 名（64.0%）が投与を中止した．第 I 相試験パート及び第 II 相試験パートを通じての投与期間の中央値は 134.5 日（範囲：2～513）であった．各投与量でのサイクル数の中央値は，15 mg/m^2が 3 サイクル，20 mg/m^2が 4 サイクル，20/27 mg/m^2が 6 サイクルであった.

2.5.5.2.2　海外試験

（1）　CRd 療法解析集団［2.7.4.1.2.1　2）（1）］［2.7.4.1.2.2　2）（1）］

データカットオフ時点（2014 年 6 月 16 日）で，CRd 併合群 444 名中の 324 名（73.0%）が投与を中止した．カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 70.3 週間（範囲：0.1～180.4）であり，サイクル数の中央値は 18 サイクル（範囲：1～45）であった.

PX-171-009 試験において，いずれかの治験薬を投与されていた期間の中央値は，CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）でそれぞれ 87.1 及び 56.1 週間であった.

（2） 単剤療法解析集団［2.7.4.1.2.1 2）（2）］［2.7.4.1.2.2 2）（2）］

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で，単剤併合群 788 名中の 782 名（99.2%）が投与を中止した．カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 14.9 週間（範囲：0.1～138.4）であり，サイクル数の中央値は 4 サイクル（範囲：1～35）であった．

PX-171-011 試験において，カルフィルゾミブ群（157 名）のカルフィルゾミブ投与期間の中央値は 16.3 週間であり，BSC 群（153 名）のコルチコステロイド及びシクロホスファミドの投与期間の中央値は，10.71 及び 10.14 週間であった．

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.5.3.1 国内試験

2.5.5.3.1.1 CRd 療法

1） ONO-7057-05 試験［2.7.4.1.3.1 1）（1）］［2.7.4.1.3.2 1）（1）］［2.7.4.1.3.3 1）（1）］

ONO-7057-05 試験（26 名）では，年齢の中央値が 64 歳（範囲：38～81）であり，性別は男性が 13 名（50%）であった．多発性骨髄腫の診断日から初回投与開始日までの期間の中央値は 1552 日（範囲：520～8855）であった．ECOG PS は，0 が 61.5%，1 が 34.6%，2 が 3.8%であった．ISS の病期は，Ⅰが 42.3%，Ⅱが 38.5%，Ⅲが 19.2%であった．M 蛋白の型は，IgGκ型が 65.4%，IgGλ型が 7.7%，IgAκ型が 15.4%であった．予後不良の染色体異常が 16 名（61.5%）に認められた．前治療回数の中央値は 4 回（範囲：1～10）であった．神経障害を有する被験者は 12 名（46.2%）であり，程度は Grade 1 が 10 名，Grade 2 が 2 名であった．

2.5.5.3.1.2 単剤療法

1） ONO-7057-01 試験［2.7.4.1.3.1 1）（2）］［2.7.4.1.3.2 1）（2）］［2.7.4.1.3.3 1）（2）］

ONO-7057-01 試験（50 名）では，年齢の中央値が 66.5 歳（範囲：48～81）であり，性別は男性が 26 名（52.0%）であった．多発性骨髄腫の診断日から初回投与開始日までの期間の中央値は 1700.5 日（範囲：594～4601）であった．ECOG PS は，0 が 58.0%，1 が 42.0%であった．ISS の病期（評価対象 45 名）は，Ⅰが 35.6%，Ⅱが 40.0%，Ⅲが 24.4%であった．M 蛋白の型は，IgGκ型が 40.0%，IgGλ型が 30.0%，IgAκ型が 12.0%であった．予後不良の染色体異常（評価対象 47 名）が 21 名（44.7%）に認められた．すべての被験者に手術，放射線療法あるいは薬物療法による前治療歴があり，前治療回数の中央値は 5 回（範

囲：3～10）であった．神経障害を有する被験者は 35 名（70.0%）であり，程度は Grade 1 が 26 名，Grade 2 が 9 名であった．

2.5.5.3.2 海外試験

（1） CRd 療法解析集団［2.7.4.1.3.1 2）（1）］［2.7.4.1.3.2 2）（1）］［2.7.4.1.3.3 2）（1）］

CRd 併合群（444 名）では，年齢の中央値が 64 歳（範囲：38～87）で，65 歳以上の高齢者が 46.2%であった．性別は男性が 242 名（54.5%）であった．人種は白人が 416 名（93.7%），ヒスパニック又はラテン系が 25 名（5.6%）であった．登録地域は，欧州が 300 名（67.6%），北米が 134 名（30.2%）であった．多発性骨髄腫の最初の診断から試験登録までの期間の中央値は 3.04 年（範囲：0.4～19.6）であった．ECOG PS は，0 が 42.6%，1 が 47.7%，2 が 9.7%であった．ISS の病期は，Ⅰが 42.1%，Ⅱが 38.3%，Ⅲが 17.3%であった．M 蛋白の型は，IgG 型が 67.8%，IgA 型が 22.1%であり，全体でκ型は 67.8%であった．また，尿蛋白電気泳動（UPEP）に測定可能病変を有する被験者が 112 名（25.2%），このうち血清蛋白電気泳動（SPEP）と UPEP の両方に測定可能病変を有する被験者が 68 名（15.3%），UPEP のみに測定可能病変を有する被験者が 44 名（9.9%）であった．β2 ミクログロブリン 2.5 mg/L 以上が 80.2%，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）による高リスクの遺伝子変異ありが 11.7%，形質細胞腫 1 つ以上が 4.3%，骨病変 1 つ以上が 76.8%の被験者にそれぞれで認められた．神経障害の既往を有する被験者は 241 名（54.3%）であった．前治療回数の中央値は 2 回（範囲：1～5）であった．

PX-171-009 試験（781 名）では，年齢の中央値が CRd 群（392 名）で 64 歳（範囲：38～87）と Rd 群（389 名）の 65 歳（範囲：31～91）より低く，男性の割合が CRd 群で 53.8%（211 名）と Rd 群の 58.6%（228 名）より低かった．人種，民族及び登録地域の分布に PX-171-009 試験の群間で偏りは認められなかった．

（2） 単剤療法解析集団［2.7.4.1.3.1 2）（2）］［2.7.4.1.3.2 2）（2）］［2.7.4.1.3.3 2）（2）］

単剤併合群（788 名）では，年齢の中央値が 64 歳（範囲：32～87）で，65 歳以上の高齢者が 48.3%であった．性別は男性が 442 名（56.1%）であった．人種は白人が 620 名（78.7%），ヒスパニック又はラテン系が 45 名（5.7%）であった．登録地域は，欧州が 140 名（17.8%），北米が 631 名（80.1%）であった．多発性骨髄腫の最初の診断から試験登録までの期間の中央値は 5.1 年（範囲：0.47～24.56）であった．ECOG PS は，0 が 29.8%，1 が 56.7%，2 が 12.7%，3 が 0.5%であった．ISS の病期は，Ⅰが 27.7%，Ⅱが 30.5%，Ⅲ

が 30.8%であった．骨髄腫の型は，IgG 型が 65.2%，IgA 型が 19.7%であり，全体でκ型が 64.5%であった．また，UPEP に測定可能病変を有する被験者の割合は 40.5%であり，SPEP と UPEP の両方に測定可能病変を有する被験者が 184 名（23.4%），UPEP のみに測定可能病変を有する被験者が 135 名（17.1%）であった．β2 ミクログロブリン 5.5 mg/L 以上が 30.8%，FISH による高リスクの遺伝子変異ありが 11.9%，骨髄中の形質細胞の割合 50%以上が 32.2%，形質細胞腫 1 つ以上が 7.9%，骨病変 1 つ以上が 73.7%の被験者にそれぞれ認められた．神経障害の既往を有する被験者は 642 名（81.5%）であった．前治療回数の中央値は 4.5 回（範囲：1～20）であった．

PX-171-011 試験では，年齢の中央値がカルフィルゾミブ群（157 名）で 63 歳（範囲：32～85）と BSC 群（153 名）の 66 歳（範囲：43～81）より低く，男性の割合がカルフィルゾミブ群で 52.2%と BSC 群の 60.1%より低かった．人種，民族及び登録地域の分布に PX-171-011 試験の群間で偏りはなかったが，欧州での登録が主であり，全体の 88.4%であった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，診断から試験登録までの期間の中央値が 6 年と単剤併合群の 5.1 年より約 1 年間長く，また ISS の病期Ⅲの割合も 48.4%と単剤併合群（30.8%）より高かった．更に，PX-171-011 試験ではベースラインの CrCL に関する適格性の基準値が低かったため，ベースラインの CrCL が 30 mL/min 未満の割合が単剤併合群（5.3%）よりカルフィルゾミブ群（10.2%）で高く，UPEP で検出可能な測定可能病変を有する被験者の割合が単剤併合群（40.5%）よりカルフィルゾミブ群（53.5%）で高かった．ベースラインの血小板数の中央値は，単剤併合群（143.5×10^9/L）よりカルフィルゾミブ群（122.0×10^9/L）で低値であり，好中球数及びヘモグロビン濃度の中央値も単剤併合群よりカルフィルゾミブ群で低い傾向にあった．PX-171-011 試験の被験者集団では，これらのベースラインの特性から骨髄腫がより進行していることが示唆された．

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の要約

国内外での CRd 療法及び単剤療法による有害事象発現の要約を表 2.5.5.4-1 にまとめた．

表 2.5.5.4-1　有害事象発現の要約

治療法	CRd 療法				単剤療法			
実施地域	日本	海外			日本	海外		
解析集団	ONO-7057-05 試験	CRd 併合群	PX-171-009 試験		ONO-7057-01 試験 全被験者／20/27 mg/m^{2}投与例	単剤併合群	PX-171-011 試験	
			CRd 群	Rd 群			カルフィルゾミブ群	BSC 群
全被験者数	26	444	392	389	50／40	788	157	153
有害事象発現	26（100.0）	432（97.3）	380（96.9）	380（97.7）	50（100.0）／40（100.0）	784（99.5）	154（98.1）	143（93.5）
重篤な有害事象発現	1（3.8）	263（59.2）	235（59.9）	210（54.0）	7（14.0）／5（12.5）	383（48.6）	92（58.6）	78（51.0）
Grade 3 以上の有害事象発現	19（73.1）	377（84.9）	328（83.7）	316（81.2）	44（88.0）／37（92.5）	628（79.7）	118（75.2）	109（71.2）
投与中止の原因となった有害事象発現	1（3.8）	123（27.7）	102（26.0）	98（25.2）	8（16.0）／4（10.0）	188（23.9）	23（14.6）	31（20.3）
死亡	0（0.0）	33（7.4）	30（7.7）	33（8.5）	0（0.0）／0（0.0）	47（6.0）	29（18.5）	34（22.2）

データは被験者数（%）を示す.

2.5.5.4.2 比較的発現率の高かった有害事象

2.5.5.4.2.1 国内試験

1） CRd 療法

（1） ONO-7057-05 試験［2.7.4.2.1.1 1）（1）］

ONO-7057-05 試験では，全被験者（26 名）に有害事象が認められた．発現率が 30%以上であった有害事象は，リンパ球数減少，血小板数減少，高血糖，低リン酸血症，白血球数減少，便秘及び発疹であった［表 2.7.4.2-2］．

副作用は，全被験者に認められた．発現率が 30%以上であった副作用は，血小板数減少，リンパ球数減少及び高血糖であった［表 2.7.4.2-2］．

2） 単剤療法

（1） ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.1 1）（2）］

ONO-7057-01 試験では，全被験者（50 名）に有害事象が認められた．発現率が 30%以上であった有害事象は，リンパ球数減少，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少，血中クレアチニン増加，低リン酸血症，血中乳酸脱水素酵素増加，白血球数増加及び高血糖であった［表 2.7.4.2-4］．

20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）で発現率が 30%以上であった有害事象は，リンパ球数減少，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少，低リン酸血症，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び貧血であった［表 2.7.4.2-4］．

副作用は，全体で 47 名（94.0%）に認められた．発現率が 30%以上であった副作用は，リンパ球数減少，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少，血中クレアチニン増加及び低リン酸血症であった［表 2.7.4.2-4］．

20/27 mg/m^{2}投与例では，副作用が 39 名（97.5%）に認められた．20/27 mg/m^{2}投与例で発現率が 30%以上であった副作用は，リンパ球数減少，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少，低リン酸血症，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び貧血であった［表 2.7.4.2-4］．

2.5.5.4.2.2 海外試験

（1） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.1 2）（1）］

有害事象は，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 432 名（97.3%）及び 380 名（96.9%）に認められ，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）では 380 名（97.7%）に認められた［表 2.7.4.2-5］．

CRd 併合群（444 名）で発現率が 30%以上であった有害事象は，下痢，貧血，好中球減少

症，疲労，発熱及び咳嗽であった．また．CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で発現率が 30%以上であった有害事象は，両群ともに貧血，下痢，好中球減少症及び疲労であった［表 2.7.4.2-6］．

CRd 併合群で Rd 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は，嘔吐，血小板減少症，下痢，悪心，発熱，上気道感染，低カリウム血症，筋痙縮，頭痛，咳嗽，高血圧，疲労，呼吸困難及び低リン酸血症であった．CRd 群で Rd 群より発現率が高かった有害事象は，CRd 併合群と Rd 群との比較結果と概ね一致していた［表 2.7.4.2-6］．

副作用は，CRd 併合群及び CRd 群で 383 名（86.3%）及び 332 名（84.7%）に認められ，Rd 群では 329 名（84.6%）に認められた．

（2） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.1　2）（2）］

有害事象は，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 784 名（99.5%）及び 154 名（98.1%）に認められ，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）では 143 名（93.5%）に認められた［表 2.7.4.2-7］．

単剤併合群（788 名）で発現率が 30%以上であった有害事象は，貧血，疲労，悪心，血小板減少症及び呼吸困難であった．また，カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で発現率が 30%以上であった有害事象は，両群ともに貧血及び血小板減少症であった［表 2.7.4.2-8］．

単剤併合群で BSC 群と比較して発現率が 5%以上高かった有害事象は，悪心，疲労，呼吸困難，頭痛，血小板減少症，発熱，下痢，咳嗽，末梢性浮腫，背部痛，上気道感染，嘔吐，血中クレアチニン増加，食欲減退，高血圧，リンパ球減少症，関節痛，悪寒，四肢痛，浮動性めまい，筋痙縮，筋骨格系胸痛，低ナトリウム血症，低リン酸血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，錯感覚，疼痛，口腔咽頭痛，感覚鈍麻，筋肉痛，高カリウム血症，低血圧，血中尿素窒素増加及び筋力低下であった．

カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 5%以上高かった有害事象は，悪心，貧血，血小板減少症，発熱，高血圧，呼吸困難，咳嗽，頭痛，上気道感染，急性腎不全，嘔吐及び浮動性めまいであった［表 2.7.4.2-8］．

副作用は，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 656 名（83.2%）及び 96 名（61.1%）に認められ，BSC 群では 76 名（49.7%）に認められた．

2.5.5.4.2.3　　国内外の比較［2.7.4.2.1.1　3）］

（1）　CRd 療法

ONO-7057-05 試験及び CRd 併合群において発現率が 30%以上であった有害事象を表 2.5.5.4-2 にまとめた.

日本人を対象とした ONO-7057-05 試験において，リンパ球数減少，血小板数減少などの臨床検査値の有害事象の発現率が高かった．また，日本人において発現率の高かった有害事象の中で，転帰が死亡に至った有害事象は認められなかった.

ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験にて臨床検査値の Grade が悪化した割合を比較すると，血糖増加，リンパ球数減少など日本人で Grade 悪化の割合が高いものが認められたものの，有害事象の発現率ほどの差は認められなかった［2.7.4.3］.

海外試験では担当医師が臨床的に重要と判断した臨床検査値異常を有害事象として取り上げられる傾向にある一方で，国内試験では臨床検査値の異常変動が有害事象として取り上げられる傾向にあることが，日本人において臨床検査値の有害事象の発現率が高くなった理由と考えられた.

CRd 療法の安全性に関して，国内外で発現率の異なる有害事象は認められたものの，日本人特有の安全性上の問題は認められておらず，日本人及び非日本人にカルフィルゾミブ CRd 療法の安全性に臨床上の明らかな差異は認められないと考えられた.

表 2.5.5.4-2　発現率が 30%以上であった有害事象（CRd 療法）

試験	有害事象
ONO-7057-05 試験	リンパ球数減少，血小板数減少，高血糖，低リン酸血症， 白血球数減少，便秘，発疹
CRd 併合群	下痢，貧血，好中球減少症，疲労，発熱，咳嗽

（2）　単剤療法

ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与例及び単剤併合群において発現率が 30%以上であった有害事象を表 2.5.5.4-3 にまとめた.

日本人を対象とした ONO-7057-01 試験において，リンパ球数減少，血小板数減少などの臨床検査値の有害事象の発現率が高かった．また，日本人において発現率の高かった有害事象の中で，転帰が死亡に至った有害事象はなく，重篤な有害事象として血小板数減少が 1 名（2.5%）に認められたが，投与継続に問題はなかった.

ONO-7057-01 試験及び PX-171-003A1 試験にて臨床検査値の Grade が悪化した割合を比較すると，リンパ球数減少，血小板数減少など日本人で Grade 悪化の割合が高いものが認められたものの，有害事象の発現率ほどの差は認められなかった［2.7.4.3］.

海外試験では担当医師が臨床的に重要と判断した臨床検査値異常を有害事象として取り上げられる傾向にある一方で，国内試験では臨床検査値の異常変動が有害事象として取り上げられる傾向にあることが，日本人において臨床検査値の有害事象の発現率が高くなった理由と考えられた．その他，投与中止の原因となった有害事象は認められず，いずれも処置により投与継続が可能であると考えられた．

単剤療法の安全性に関して，国内外で発現率の異なる有害事象は認められたものの，日本人特有の安全性上の問題は認められておらず，日本人及び非日本人にカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^{2}を投与した際の安全性に臨床上の明らかな差異は認められないと考えられた．

表 2.5.5.4-3　発現率が 30%以上であった有害事象（単剤療法）

試験	有害事象
ONO-7057-01 試験 20/27 mg/m^{2}投与例	リンパ球数減少，血小板数減少，好中球数減少，白血球数減少， ヘモグロビン減少，低リン酸血症，血中クレアチニン増加， 血中乳酸脱水素酵素増加，貧血
単剤併合群	貧血，疲労，悪心，血小板減少症，呼吸困難

2.5.5.4.3　死亡

2.5.5.4.3.1　国内試験

1）　CRd 療法

（1）　ONO-7057-05 試験

治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった．

2）　単剤療法

（1）　ONO-7057-01 試験

治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった．

2.5.5.4.3.2　海外試験

a）　CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.2　2）（1）］

PX-171-009 試験で治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は，CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で 30 名（7.7%）及び 33 名（8.5%）に認められた．有害事象による死亡が各群 27 名，疾患進行による死亡が CRd 群で 2 名，Rd 群で 5 名，その他の原因（心臓関連の合併症）による死亡が各群 1 名に認められた．

PX-171-009 試験で死亡に至った有害事象について，感染の有害事象による死亡は，CRd 群で 9 名，Rd 群で 10 名に認められた．その内訳は，敗血症又は敗血症性ショックが両群各

4 名，肺炎又は気管支肺炎が CRd 群で 3 名，Rd 群で 4 名，上気道感染及び心内膜炎が CRd 群で各 1 名，尿路性敗血症及び肝感染が Rd 群で各 1 名であった．

心臓関連の有害事象による死亡は，CRd 群で 10 名，Rd 群で 7 名に認められた．その内訳は，虚血性心疾患（心筋梗塞又は急性冠動脈症候群）及び心不全が CRd 群で各 3 名，Rd 群で 2 名及び 4 名，心停止が CRd 群で 2 名，循環虚脱及び左室機能不全が CRd 群で各 1 名，不整脈が Rd 群で 1 名であった．

出血性事象による死亡は，CRd 群で 2 名に認められた．その内訳は，事故による硬膜下血腫及び頭蓋内出血が各 1 名であった．

PX-171-009 試験においてカルフィルゾミブのみの副作用による死亡は認められなかった．

PX-171-006 試験（84 名）で治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 3 名（3.6%）に認められた．その内訳は，疾患進行による死亡が 2 名，睡眠中 の死亡が 1 名であり，いずれもカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2が投与されていた．カルフィルゾミブの副作用による死亡は認められなかった．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.2　2）（2）］

単剤併合群（788 名）では 47 名の死亡が認められた．疾患進行又は多発性骨髄腫以外の死亡が 15 名に認められ，その内訳は，心停止が 3 名，肺炎，肝不全及び腎不全が各 2 名，呼吸困難，敗血症，死亡，頭蓋内出血，多臓器不全及び痙攣が各 1 名であった．このうち 5 名の事象（心停止が 2 名，並びに死亡，多臓器不全及び痙攣が各 1 名）が，副作用と判断された．

PX-171-011 試験で治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は，カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で 29 名（18.5%）及び 34 名（22.2%）に認められた．疾患進行による死亡は，カルフィルゾミブ群で 13 名（8.3%），BSC 群で 14 名（9.2%）に認められた．また，有害事象による死亡は，カルフィルゾミブ群で 16 名（10.2%），BSC 群で 20 名（13.1%）に認められた．

死亡に至った有害事象について，カルフィルゾミブ群で多く認められた事象は心臓関連の有害事象（心停止，心肺停止，心不全及び肺水腫を含む）であり，カルフィルゾミブ群で 6 名，BSC 群で 3 名に認められた．一方，BSC 群で多く認められた事象は感染の有害事象（肺炎，敗血症及び腎感染を含む）であり，カルフィルゾミブ群で 5 名，BSC 群で 12 名に認められた．副作用による死亡は，カルフィルゾミブ群で 1 名（心不全），BSC 群で 3 名（肺炎 2 名，敗血症性ショック 1 名）であった．

2.5.5.4.3.3 国内外の比較［2.7.4.2.1.2　3）］

国内試験では治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められておらず，死亡に関して日本人と非日本人を単純に比較することはできない.

2.5.5.4.4 重篤な有害事象

2.5.5.4.4.1 国内試験

1）　CRd 療法

（1）　ONO-7057-05 試験［2.7.4.2.1.3　1）（1）］

重篤な有害事象は，全被験者（26 名）中の 1 名（3.8%）に認められた．発現した肺炎及び気道感染は，副作用と判断された［表 2.7.4.2-14］.

2）　単剤療法

（1）　ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.3　1）（2）］

重篤な有害事象は，全被験者（50 名）中の 7 名（14.0%）に認められた．1 名に発現した血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害，他の 1 名に発現した肺炎及び血小板数減少，並びに各 1 名に発現したウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群及び形質細胞性骨髄腫の計 5 名（10.0%）の事象が副作用と判断された．各 1 名に発現した血中免疫グロブリン A 増加及び脊髄圧迫は治験薬との因果関係が否定された.

20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）では，上記の事象のうち，1 名に発現した肺炎及び血小板数減少，並びに各 1 名に発現したウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群，形質細胞性骨髄腫及び脊髄圧迫の計 5 名（12.5%）の重篤な有害事象が認められ，脊髄圧迫を除く計 4 名（10.0%）の事象が副作用と判断された［表 2.7.4.2-15］.

2.5.5.4.4.2 海外試験

（1）　CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.3　2）（1）］

CRd 併合群（444 名）で，重篤な有害事象は 263 名（59.2%）に認められ，最も発現率の高かった事象は肺炎（13.7%）であった［表 2.7.4.2-16］.

PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で，重篤な有害事象は 235 名（59.9%）及び 210 名（54.0%）に認められた．最も発現率の高かった重篤な有害事象は，両群とも肺炎であった［表 2.7.4.2-16］.

CRd 群で Rd 群と比較して発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，肺炎及び気道感染であった［表 2.7.4.2-16］.

（2） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.3 2）（2）］

単剤併合群（788 名）で，重篤な有害事象が 383 名（48.6%）に認められ，最も発現率の高かった事象は肺炎（8.8%）であった．単剤併合群で PX-171-011 試験の BSC 群と比較して発現率が 2%以上高い重篤な有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2-17］．

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で，重篤な有害事象は 92 名（58.6%）及び 78 名（51.0%）に認められた．疾患進行以外の最も発現率の高かった重篤な有害事象は，カルフィルゾミブ群で急性腎不全，BSC 群で肺炎であった．カルフィルゾミブ群で BSC 群と比較して発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，急性腎不全及び発熱であった［表 2.7.4.2-17］．

2.5.5.4.4.3 国内外の比較［2.7.4.2.1.3 4）］

CRd 療法及び単剤療法にかかわらず，海外試験で発現率の高かった重篤な有害事象として肺炎があり，ONO-7057-01 試験（50 名）及び ONO-7057-05 試験（26 名）で各 1 名に認められた．これまでに得られている国内のデータが限られるため，日本人と非日本人との重篤な有害事象についての比較に限界はあるが，これまで得られているデータから日本人特有の安全性上の問題は認められておらず，日本人及び非日本人にカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2を投与した際の安全性に臨床上の明らかな差異は認められないと考えられた．

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 投与中止の原因となった有害事象

1） 国内試験

（1） CRd 療法

a） ONO-7057-05 試験［2.7.4.2.1.4 1）（1）a）］

全被験者（26 名）で投与中止の原因となった有害事象は，1 名（3.8%）に発現した譫妄のみであり，副作用と判断された．

（2） 単剤療法

a） ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.4 1）（1）b）］

全被験者（50 名）中の 8 名（16.0%）が有害事象により投与中止となった．4 名（8.0%）が副作用により投与中止となり，内訳は，血栓性微小血管症，心筋症及び肝障害が同一被験者に発現した副作用（1 名 3 件），高カルシウム血症，筋力低下及び形質細胞性骨髄腫が各 1 名の被験者に発現した副作用であった．

20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）で 4 名（10.0%）が有害事象により投与中止となった．3 名（7.5%）が副作用により投与中止となり，内訳は，高カルシウム血症，筋力低下及び形質細胞性骨髄腫が各 1 名であった［表 2.7.4.2-21］．

2） **海外試験**

（1） **CRd 療法**

a） **CRd 療法解析集団**［2.7.4.2.1.4　1）（2）a）］

PX-171-009 試験でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で 102 名（26.0%）及び 98 名（25.2%）に認められた．いずれかの治験薬の投与中止に至った個々の有害事象の発現率は 2%未満であった．

いずれかの治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の有害事象は，CRd 群及び Rd 群で 76 名（19.4%）及び 75 名（19.3%）に認められた．

CRd 群で，有害事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した被験者の割合は 12%であり，3 名以上で報告された事象は肺炎，心筋梗塞及び上気道感染であった．

（2） **単剤療法**

a） **単剤療法解析集団**［2.7.4.2.1.4　1）（2）b）］

単剤併合群（788 名）で治験薬の投与中止に至った有害事象は，188 名（23.9%）に認められた．中止に至った有害事象で急性腎不全が最も多く，18 名（2.3%）に認められた．

PX-171-011 試験で投与中止に至った有害事象は，カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で 23 名（14.6%）及び 31 名（20.3%）に認められた．カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 2%以上高かった事象は急性腎不全のみであった．なお，BSC 群ではカルフィルゾミブ群より肺炎によって投与中止に至った被験者が多かった．

カルフィルゾミブ群の 23 名に発現した投与中止に至った有害事象はすべて Grade 3 以上であった．BSC 群で Grade 3 以上の有害事象による投与中止は 26 名（17.0%）であった．

2.5.5.4.5.2　　Grade3 以上の有害事象

1） **国内試験**

（1） **CRd 療法**

a） **ONO-7057-05 試験**［2.7.4.2.1.4　3）（1）a）］

Grade 3 以上の有害事象は，全被験者（26 名）中の 19 名（73.1%）に認められた．発現率が 10%以上の有害事象（Grade 3 以上）は，リンパ球数減少，血小板数減少，低リン酸血症，貧血，好中球数減少，白血球数減少及び高血糖であった．

Grade 3 以上の副作用は，17 名（65.4%）に認められた．発現率が 10%以上の副作用（Grade 3 以上）は，リンパ球数減少，血小板数減少，低リン酸血症，好中球数減少及び高血糖であった．

（2） 単剤療法

a） ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.4 3）（1）b）］

Grade 3 以上の有害事象は，全被験者（50 名）中の 44 名（88.0%）に認められた．発現率が 10%以上の有害事象（Grade 3 以上）は，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少及び貧血であった．Grade 3 以上の副作用は 38 名（76.0%）に認められた．発現率が 10%以上の副作用（Grade 3 以上）は，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少及び貧血であった．

20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）で Grade 3 以上の有害事象は 37 名（92.5%）に認められた．発現率が 10%以上の有害事象（Grade 3 以上）は，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少，貧血及び低ナトリウム血症であった．Grade 3 以上の副作用は 34 名（85.0%）に認められた．発現率が 10%以上の副作用（Grade 3 以上）は，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少及び貧血であった．

2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.4 3）（2）a）］

CRd 併合群（444 名）における Grade 3 以上の有害事象は，377 名（84.9%）に認められた．CRd 併合群で PX-171-009 試験の Rd 群より発現率が 2%以上高かった有害事象（Grade 3 以上）は，血小板減少症，低カリウム血症，低リン酸血症，好中球減少症，高血圧，リンパ球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった［表 2.7.4.2-24］．

PX-171-009 試験で Grade 3 以上の有害事象は，CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で 328 名（83.7%）及び 316 名（81.2%）に認められた．CRd 群及び Rd 群で発現率が高かった上位 3 事象は，両群とも好中球減少症，貧血及び血小板減少症であり，いずれも血液関連の有害事象であった．CRd 併合群で発現率が高かった上位 3 事象は，CRd 群及び Rd 群と同じであった［表 2.7.4.2-24］．

CRd 群で Rd 群より発現率が 5%以上高かった有害事象（Grade 3 以上）はなく，発現率が 2%以上高かった有害事象（Grade 3 以上）は，血小板減少症，低カリウム血症，低リン酸血症，好中球減少症，高血圧，肺炎及び気道感染であった［表 2.7.4.2-24］．

b） **単剤療法解析集団**［2.7.4.2.1.4　3）（2）b）］

単剤併合群（788 名）における Grade 3 以上の有害事象は，628 名（79.7%）に認められた．単剤併合群で PX-171-011 試験の BSC 群より発現率が 2%以上高かった有害事象（Grade 3 以上）は，リンパ球減少症，呼吸困難，低ナトリウム血症，疲労，低リン酸血症，高血圧，血小板減少症，高血糖，血中クレアチニン増加，低カリウム血症，上気道感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿酸増加であった［表 2.7.4.2-25］．

PX-171-011 試験では，Grade 3 以上の有害事象は，カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で 118 名（75.2%）及び 109 名（71.2%）に認められた．カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率が 20%以上の有害事象（Grade 3 以上）は，貧血及び血小板減少症であった．

PX-171-011 試験において，カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 5%以上高かった有害事象（Grade 3 以上）はなく，発現率が 2%以上高かった有害事象（Grade 3 以上）は血小板減少症，急性腎不全，腎不全，高血圧，発熱，腎機能障害，リンパ球減少症，C‐反応性蛋白増加及び尿路感染であった［表 2.7.4.2-25］．

2.5.5.4.5.3　忍容性評価

1）　国内試験

（1）　CRd 療法

a）　ONO-7057-05 試験

忍容性評価対象（6 名）中の 1 名に，忍容性評価基準に該当する上気道感染が認められたが，全被験者（6 名）が継続投与に移行し，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対するカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^{2}投与を含む CRd 療法の忍容性が確認された．

2.5.5.4.5.4　用量制限毒性（DLT）

1）　国内試験

（1）　単剤療法

a）　ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.4　5）（1）a）］

コホート 2（20 mg/m^2）の 6 名中の 1 名に DLT（Grade 4 の血栓性微小血管症，心筋症，肝障害，感覚運動障害）が認められたが，コホート 1（15 mg/m^2）及びコホート 3（20/27 mg/m^2）では DLT は認められなかった．20/27 mg/m^{2}までの忍容性は確認されたが，MTD には到達しなかった［表 2.7.4.2-27］．

2） **海外試験**

（1） **CRd 療法**

a） **PX-171-006 試験［2.7.4.2.1.4　5）（2）a）］**

用量漸増パートでコホート 6（20/27 mg/m^2）の 1 名に DLT（Grade 4 の好中球減少症）が認められたが，MTD には到達しなかった［表 2.7.4.2-28］.

（2） **単剤療法**

a） **PX-171-002 試験［2.7.4.2.1.4　5）（2）b）］**

用量漸増パート（part 1）では，1.2 mg/m^2，20 mg/m^{2}及び 27 mg/m^{2}コホートの各 1 名に DLT（1.2 mg/m^{2}では Grade 3 の疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，20 mg/m^{2}では Grade 3 の腎不全，27 mg/m^{2}では Grade 3 の低酸素症）が認められたが，MTD には到達しなかった［表 2.7.4.2-29］.

追加パート（part 2）では，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用コホートの 1 名に DLT（Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加）が認められたが［表 2.7.4.2-30］，カルフィルゾミブ単剤投与コホートでは，DLT は認められなかった．開始用量 20 mg/m^{2}から 27 mg/m^{2}に段階的に増量する投与方法では MTD には到達しなかった.

2.5.5.4.5.5 **長期曝露**

（1） **海外試験**

a） **CRd 療法解析集団**

PX-171-009 試験において，第 13～18 サイクルに治験薬の投与を受けた被験者は CRd 群（392 名）で 274 名（69.9%），Rd 群（389 名）で 209 名（53.7%）であった．CRd 群において，治験実施計画書で規定された第 18 サイクルまでカルフィルゾミブの投与を受けた被験者は 239 名（61.0%）であった.

有害事象及び重篤な有害事象の発現率を投与期間別で評価した．PX-171-009 試験の CRd 群で，各投与期間（6 サイクルごと及び第 37 サイクル以降）の有害事象の発現率は，90.3%，86.9%，81.4%，75.8%，68.7%，60.3%及び 40.0%であった．各投与期間の重篤な有害事象の発現率は，28.1%，20.5%，16.8%，14.1%，11.2%，5.3%及び 6.0%であった.

臨床的に重要と考えられる重篤な有害事象をグループ化して解析した結果，個別 PT 又はグループ化用語の重篤な有害事象の発現率に経時的な上昇は認められなかった．第 1～6 サイクルより発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，その後の投与サイクルで認められなかった．PX-171-009 試験の Rd 群及び CRd 併合群も同様であった.

CRd 併合群（444 名）で 18 サイクルを超えてカルフィルゾミブの投与を受けた被験者はすべて PX-171-006 試験の被験者で，13 名（2.9%）であった．第 1～6 サイクル及び 19 サイクル以降での重篤な有害事象の発現率は，27.3%及び 23.1%であった．

b） 単剤療法解析集団

有害事象の発現率を投与期間別で評価した．単剤併合群（788 名）において，各投与期間（2 サイクルごと及び 11 サイクル以降）の有害事象の発現率は，95.4%，89.3%，83.0%，78.7%，84.9%及び 80.0%であった．各投与期間の重篤な有害事象の発現率は，17.5%，9.8%，6.7%，5.0%，9.8%及び 8.8%であった．

10 サイクルを超えた投与期間で，心不全，虚血性心疾患，急性腎不全，慢性腎臓病，肝臓関連臨床検査，徴候および症状，トランスアミナーゼ上昇，肝不全，呼吸困難，肺高血圧症又は間質性肺疾患に対する SMQ グループ化用語のいずれかを指す重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった．

2.5.5.5 器官別又は症候群別有害事象

2.5.5.5.1 SOC 別の有害事象

2.5.5.5.1.1 国内試験

1） CRd 療法

（1） ONO-7057-05 試験［2.7.4.2.1.5 1）（1）a）］

全被験者（26 名）で発現率が 40%以上の SOC 別の有害事象は，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった．

発現率が 40%以上の SOC 別の副作用は，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，及び「胃腸障害」であった［表 2.7.4.2-31］．

2） 単剤療法

（1） ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.5 1）（1）b）］

全被験者（50 名）で発現率が 40%以上の SOC 別の有害事象は，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であった．発現率が 40%以上の SOC 別の副作用は，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった．

20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）で発現率が 40%以上の SOC 別の有害事象は，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」及び「一般・全身障害

および投与部位の状態」であった．発現率が 40%以上の SOC 別の副作用は，「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」であった［表 2.7.4.2-33］．

2.5.5.5.2 特定の有害事象

2.5.5.5.2.1 国内試験

特定の有害事象は，心血管障害に関連した有害事象，胃腸障害に関連した有害事象，肝障害に関連した有害事象，血液障害及びリンパ系障害に関連した有害事象，感染に関連した有害事象，注入に伴う反応及び初回投与に伴う有害事象，末梢神経障害に関連した有害事象，肺障害に関連した有害事象，腎障害に関連した有害事象及び腫瘍崩壊症候群と定義した．

1） CRd 療法

（1） ONO-7057-05 試験［2.7.4.2.1.5 1）（1）a）］

全被験者（26 名）に特定の有害事象及び特定の副作用が認められた．

重篤な特定の有害事象は，感染に関連した肺炎及び気道感染が各 1 名に認められ，いずれも副作用と判定された．その他の重篤な特定の有害事象は認められなかった．

2） 単剤療法

（1） ONO-7057-01 試験［2.7.4.2.1.5 1）（1）b）］

全被験者（50 名）に特定の有害事象が認められ，特定の副作用は 90.0%の被験者に認められた．20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）では特定の副作用は 95.0%の被験者に認められた．

心血管障害に関連した重篤な特定の有害事象は，20 mg/m^{2}投与例で心筋症が 1 名に認められ，副作用と判定された．肝障害に関連した重篤な特定の有害事象は，20 mg/m^{2}投与例で肝障害が 1 名に認められ，副作用と判定された．血液障害及びリンパ系障害に関連した重篤な特定の有害事象は，20 mg/m^{2}投与例で血栓性微小血管症が 1 名に認められ，副作用と判定された．感染に関連した重篤な特定の有害事象は，20/27 mg/m^{2}投与例で肝炎及びウイルス性肺炎が各 1 名に認められ，いずれも副作用と判定された．腫瘍崩壊症候群は，20/27 mg/m^{2}投与例で 1 名に認められ，重篤な特定の副作用と判定された．その他の重篤な特定の有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2-15］［表 2.7.4.2-33］．

2.5.5.5.2.2 海外試験

同じ臓器系又は症候群，あるいは SMQ グループ（広域：SMQB，狭域：SMQN）など，関連ある PT をグループ化して解析した．

1） 心血管系

（1） 心不全

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5　2）（2）a）］

「SMQB_心不全」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 24.7%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 31.1%及び 29.8%であった．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象は，末梢性浮腫（19.3～23.4%）及び浮腫（4.3～4.9%）であった．

「SMQN_心不全」の有害事象の発現率は，Rd 群で 4.1%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 6.1%及び 6.4%であった．「SMQN_心不全」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群で 2.1%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 3.2%及び 3.6%であった．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象は，心不全（1.8～2.8%）及びうっ血性心不全（1.5～2.0%）であった．

PX-171-009 試験における Grade 5 の「SMQB_心不全」の有害事象は，CRd 群で心不全，急性心不全，心肺不全及び左室機能不全（各 1 名）が認められ，Rd 群で心不全（3 名）及び心肺不全（1 名）が認められた．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　2）（2）b）］

「SMQB_心不全」の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）で 14.4%であったのに対して，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 29.6%及び 20.4%であった．単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象は，末梢性浮腫（7.8～21.3%）及び浮腫（2.6～3.8%）であった．

「SMQN_心不全」の有害事象の発現率は，BSC 群で 4.6%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 7.5%及び 7.6%であった．

「SMQN_心不全」の重篤な有害事象の発現率は，BSC 群で 3.3%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 5.1%及び 5.7%であった．単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象は，うっ血性心不全（1.3～3.8%），肺浮腫（0.7～2.0%）及び心不全（0.7～3.8%）であった．

PX-171-011 試験における Grade 5 の「SMQN_心不全」の有害事象は，カルフィルゾミブ群で肺水腫（1 名）及び急性心不全（1 名）が認められ，BSC 群で急性肺水腫（1 名）及び心不全（1 名）が認められた．

（2） 虚血性心疾患

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5　2）（3）a）］

「SMQB_虚血性心疾患」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 4.6%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 5.6%及び 5.9%であった．

「SMQB_心筋梗塞」の有害事象の発現率は，Rd 群で 1.3%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 3.4%及び 3.6%であった．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象は，心筋梗塞（0.5～1.8%）及び急性心筋梗塞（0.3～1.1%）であった．

「SMQB_心筋梗塞」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群で 1.0%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 2.5%及び 2.6%であった．

PX-171-009 試験における Grade 5 の「SMQB_心筋梗塞」の有害事象は，CRd 群で心筋梗塞（3 名）が認められ，Rd 群で心筋梗塞（1 名）及び急性冠動脈症候群（1 名）が認められた．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　2）（3）b）］

「SMQB_虚血性心疾患」の有害事象は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）では認められなかったのに対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で発現率が 3.7%及び 1.9%であった．

「SMQB_心筋梗塞」の有害事象は，BSC 群では認められなかったのに対し，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群での発現率が 1.3%及び 0.6%であった．

「SMQB_虚血性心疾患」の重篤な有害事象は，PX-171-011 試験の両群ともに認められなかった．単剤併合群では「SMQB_虚血性心疾患」の重篤な有害事象の発現率が 1.1%であり，「SMQB_心筋梗塞」の重篤な有害事象の発現率が 0.5%であった．

Grade 5 の有害事象は，PX-171-011 試験の両群とも認められなかった．一方，単剤併合群では，Grade 5 の急性冠動脈症候群（1 名）が認められた．

（3） 不整脈

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5　2）（4）a）］

「SMQB_不整脈」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 15.2%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 17.3%及び 16.6%であった．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象は動悸（2.3～3.6%）及び頻脈（1.8～2.7%）であった．

「SMQB_不整脈」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群で 3.1%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 4.3%及び 4.6%であった.

Grade 5 の有害事象は，CRd 群で心停止（2 名）及び突然死（1 名）が認められ，Rd 群で突然死（1 名）及び不整脈（非特異的）（1 名）が認められた．なお，Grade 5 の有害事象が発現した CRd 群 3 名では，試験期間中に QT 延長を示す心電図の変化又はその他の心電図異常は認められなかった.

「SMQB_トルサード・ド・ポアント／QT 延長」は，Rd 群で 1 名に認められたのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 3 名及び 2 名であり，いずれも Grade 1 又は 2 の QT 延長であった.

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　2）（4）b）］

「SMQB_不整脈」の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）で 7.2%であったのに対して，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 14.6%及び 9.6%であった.

単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象は，頻脈（2.0～4.2%），動悸（0～1.9%），失神（0.6～1.9%）及び徐脈（0～1.6%）であった.

「SMQB_不整脈」の重篤な有害事象の発現率は，BSC 群で 0.7%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 2.8%及び 3.2%であった.

Grade 5 の有害事象は，心停止（カルフィルゾミブ群 2 名を含む単剤併合群 5 名及び BSC 群 1 名）及び呼吸循環停止（カルフィルゾミブ群及び単剤併合群に重複する 1 名）が認められた.

「SMQB_トルサード・ド・ポアント／QT 延長」の発現率は，BSC 群で 1.3%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 4.1%及び 3.2%であった.

最も発現率が高かった有害事象は失神（単剤併合群で 15 名［1.9%］）及び心停止（単剤併合群で 7 名［0.9%］）であった．失神が認められた単剤併合群の 15 名では，ベースライン後の心電図で 501 ms 以上の QTc は認められなかった.

（4） 独立した心臓専門医による心血管系安全性の評価［2.7.4.2.1.5　2）（5）］

PX-171-009 試験では，心筋梗塞の重篤な有害事象と判定された被験者の割合は，Rd 群で 1.5%であったのに対して，CRd 群で 3.3%であり，治験担当医師の報告と傾向は一致していた．心不全の重篤な有害事象と判定された被験者の割合は，CRd 群及び Rd 群で 5.9%及び 2.3%であったが，不整脈の重篤な有害事象は同様であった（各群 4.1%）．心毒性による死亡と判定された被験者の割合は，Rd 群で 1.8%であったのに対して，CRd 群で 3.1%であっ

た.

PX-171-011 試験では，判定された心臓関連の重篤な有害事象のなかで，心不全関連の事象が最も多く，カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）の 8.9%及び 3.3%に重篤な有害事象「心不全」が発現していた．カルフィルゾミブ群で発現率が高い傾向は，治験担当医師のみならず，独立した判定者によっても指摘された．本試験で重篤な有害事象「急性冠動脈症候群」は認められなかったが，カルフィルゾミブ群で 3 名（1.9%）に重篤な有害事象「不整脈」が認められた（BSC 群 0 名）．

2） 肺障害

（1） 海外試験

発現率が 10%以上の肺障害に関連した有害事象は呼吸困難及び咳嗽であった（表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-8）．肺高血圧症及び間質性肺疾患について，広域と狭域の SMQ 分類を用いて評価したが，「SMQB_肺高血圧症」を除くすべてのカテゴリーで 2%未満であり，いずれの集団でもカルフィルゾミブ投与被験者と対照被験者で同様であった．肺高血圧症の広域の SMQ 分類に属する有害事象の大部分が呼吸困難であった.

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5　10）（2）a）］

呼吸困難（HLT 分類）に分類される有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 18.0%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 25.2%及び 22.7%であった（この分類での呼吸困難の発現率は 14.9%に対して，21.6%及び 19.6%）.

重篤な有害事象の発現率は，すべての投与群において 1.5%未満であった.

臨床的意義のある併発した有害事象について解析した結果，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で呼吸困難が認められた被験者における咳嗽及び下気道感染の発現率は 32.9～48.2%及び 47.1～55.1%であった．また，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群のいずれも呼吸困難が発現した被験者の大部分でうっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患は報告されておらず，発現率はうっ血性心不全が 10.0～18.0%，肺高血圧症が 0%，間質性肺疾患が 2.7～4.3%であった．また，CRd 併合群及び CRd 群で咳嗽の有害事象が認められた場合，下気道感染もそれぞれ 47.8%及び 52.2%で発現していた．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群のいずれも咳嗽の有害事象が発現した被験者の大部分でうっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患は報告されておらず，発現率はうっ血性心不全が 7.2～8.0%，肺高血圧症が 0.7～1.4%，間質性肺疾患が 1.4～2.7%であった.

b） **単剤療法解析集団**［2.7.4.2.1.5　10）（2）b）］

呼吸困難（HLT 分類）に分類される有害事象の発現率は PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）で 12.4%であったのに対して，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 36.2%及び 15.9%であり，単剤併合群で顕著に高かった．しかし，単剤併合群における呼吸困難の有害事象の大部分は低 Grade かつ非重篤であり，投与中止又は減量に至った被験者の発現率は 2%未満であり，PX-171-011 試験では投与中止及び減量は認められなかった．

単剤併合群でうっ血性心不全を併発する Grade 5 の呼吸困難が認められた（PX-171-003 試験 part 2（A1）の 1 名）．

臨床的意義のある併発した有害事象について解析した結果，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で呼吸困難が認められた被験者における咳嗽及び下気道感染の発現率は 5.3～33.3%及び 21.8～52.0%であった．また，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群のいずれも呼吸困難が発現した被験者の大部分でうっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患は報告されておらず，発現率はうっ血性心不全が 5.3～20.0%，肺高血圧症が 0～2.8%，間質性肺疾患が 0～4.0%であった．また，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で咳嗽の有害事象が認められた場合，下気道感染もそれぞれ 23.0%及び 42.1%で発現していた（BSC 群は 50%）．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群のいずれも咳嗽の有害事象が発現した被験者の大部分で，うっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患は報告されておらず，発現率はうっ血性心不全が 5.3～10.0%，肺高血圧症が 0～0.6%，間質性肺疾患が 0～1.1%であった．

3） **腎障害**

（1） **海外試験**

a） **CRd 療法解析集団**［2.7.4.2.1.5　11）（2）a）］

「SMQB_急性腎不全」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 13.1%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 17.8%及び 17.9%であった．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった事象は，血中クレアチニン増加（4.6～7.2%）及びクレアチニンクリアランス減少（2.3～2.8%）であった．

「SMQN_急性腎不全」の有害事象の発現率は，Rd 群が 7.2%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 8.6%及び 8.4%であった．

「SMQN_急性腎不全」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群で 1.8%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 2.3%及び 2.0%であった．Grade 5 の有害事象は，CRd 併合群及び CRd 群では認められず，Rd 群のみ急性腎不全（1 名）が認められた．

CRd 群及び Rd 群において「SMQB_急性腎不全」の有害事象が発現したそれぞれ 14.3%及び 27.5%の被験者に多発性骨髄腫に関連する疾患進行が認められた.

すべての投与群において，「SMQB 急性腎不全」及び「SMQN 急性腎不全」の有害事象の発現率は，ベースライン時に UPEP 測定可能疾患を有しない被験者に比べ，有する被験者で高かった［表 2.7.4.2-39］.

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　11）（2）b）］

「SMQB_急性腎不全」の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）で 16.3%であったのに対して，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 32.6%及び 34.4%であった．単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった事象は，血中クレアチニン増加（6.5～20.1%），腎クレアチニンクリアランス減少（1.9～5.7%）及び血中尿素増加（0.6～2.0%）であった.

「SMQN_急性腎不全」の有害事象の発現率は，BSC 群で 9.2%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 13.5%及び 24.8%であった.

「SMQN_急性腎不全」の重篤な有害事象の発現率は，BSC 群で 3.9%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 7.5%及び 13.4%であった.

カルフィルゾミブ群及び BSC 群において「SMQB_急性腎不全」の有害事象が発現したそれぞれ 38.9%及び 44.0%の被験者に多発性骨髄腫に関連する疾患進行が認められた.

すべての投与群においても，「SMQB 急性腎不全」及び「SMQN 急性腎不全」の有害事象の発現率は，ベースライン時に UPEP 測定可能疾患を有しない被験者に比べ，有する被験者で発現率が高かった［表 2.7.4.2-41］.

4） 腫瘍崩壊症候群［2.7.4.2.1.5　13）（2）］

カルフィルゾミブが投与されたすべての被験者のうち 11 名に腫瘍崩壊症候群（TLS）が認められた（PX-171-009 試験の CRd 群で 3 名，単剤併合群で 8 名）．いずれの被験者も最初の 3 サイクル以内に発現し，うち 2 名は TLS が 2 回認められた．1 名の TLS は低 Grade かつ非重篤で，その他の被験者の TLS は Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象であった．Grade 5 の TLS は認められなかった.

TLS 予防ガイドラインを設定した 2008 年 3 月以前にカルフィルゾミブ投与が開始された被験者（110 名）のうち，4 名（3.6%）に TLS が認められた．2008 年 3 月以降，カルフィルゾミブ投与が開始された被験者（1415 名）のうち，7 名（0.5%）に TLS が認められた.

PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験の対照群（Rd 群及び BSC 群），及び補助的安全性解析集団では TLS の有害事象は認められなかった.

5） 注入に伴う反応

（1） 海外試験

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5 8）（2）a）］

注入に伴う反応に関連のある有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ投与後 1 日以内に発現した有害事象では，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 45.3%及び 42.3%であり，そのうち初回投与後 1 日以内の発現率は 7.9%及び 7.4%であった．

CRd 併合群及び CRd 群で Grade 3 以上の有害事象の発現率は，3.4%及び 3.6%であった．重篤な有害事象の発現率は，2.9%及び 3.3%であった．Grade 5 の事象は認められなかった．有害事象による投与中止は，0.7%及び 0.5%の被験者で認められた．

CRd 併合群及び CRd 群で発現率の高かった有害事象は，発熱（30.4%及び 28.6%），呼吸困難（21.6%及び 19.6%）及び無力症（17.8%及び 18.6%）であった．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5 8）（2）b）］

注入に伴う反応に関連のある有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ投与後 1 日以内に発現した有害事象では，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 56.2%及び 42.7%であり，そのうち初回投与後 1 日以内の発現率は 10.4%及び 4.5%であった．

単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で Grade 3 以上の有害事象の発現率は，6.0%及び 5.1%であった．

重篤な有害事象の発現率は，4.1%及び 4.5%であった．Grade 5 の事象は認められなかった．有害事象による投与中止は，2.2%及び 0.6%の被験者で認められた．

単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で発現率の高かった有害事象は，呼吸困難（30.7%及び 14.6%），発熱（29.8%及び 28.0%）及び嘔吐（19.2%及び 9.6%）であった．

6） 血小板減少症

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5 5）（4）a）］

「SMQN_血小板減少症」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 25.2%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で両群とも 32.4%であった．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象は血小板減少症（22.9～29.5%）であった．

「SMQN_血小板減少症」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群で 0.8%であったのに対し，CRd 併合群及び CRd 群で 1.6%及び 1.5%であった．

Grade 4 の「血小板減少症」が，CRd 併合群で 41 名，CRd 群で 38 名及び Rd 群で 23 名に

認められ，そのうち 14 名（34.1%），12 名（31.6%）及び 6 名（26.1%）に出血の有害事象が認められた．

「SMQN_出血」（検査用語を除く）の有害事象の発現率は，Rd 群で 15.9%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 20.0%及び 17.3%であった．

各群での鼻出血，挫傷及び斑状出血の発現率は，4.1～5.9%，3.1～4.1%及び 0～3.4%であった．

重篤な有害事象としての「SMQN_出血」（検査用語を除く）の発現率は，Rd 群で 1.0%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 2.0%及び 1.0%であった．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　5）（4）b）］

「SMQN_血小板減少症」の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）で 36.6%であったのに対して，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で 40.5%及び 43.9%であった．単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象は血小板減少症（30.1～37.8%）であった．

「SMQN_血小板減少症」の重篤な有害事象の発現率は，BSC 群で 3.3%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 1.3%及び 1.9%であった．

Grade 4 の血小板減少症が単剤併合群で 93 名に認められ，そのうちの 41 名（44.1%）に出血の有害事象が認められた．

「SMQN_出血」（検査用語を除く）の有害事象の発現率は，BSC 群で 16.3%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 23.6%及び 17.8%であった．

各群での鼻出血及び挫傷の発現率は，6.5～9.5%及び 0～2.9%であった．

重篤な有害事象としての「SMQN_出血」（検査用語を除く）の発現率は，BSC 群で 2.6%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 2.3%及び 3.2%であった．

Grade 5 の「SMQN_出血」の有害事象は，単剤併合群で 2 名（PX-171-011 試験で 1 名の上部消化管出血，他の試験で 1 名の頭蓋内出血）に認められ，BSC 群で 1 名（肺出血）に認められた．

7）　肝障害

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5　6）（2）a）］

「SMQN_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 0.5%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，1.8%及び 2.0%であった．なお，個々の有害事象の発現率はいずれの群においても 1%未満であった．

「SMQN_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」の重篤な有害事象は，CRd 併合群では認められなかった．

非感染性肝炎事象の SMQ を用いて，CRd 療法解析集団におけるカルフィルゾミブ投与被験者 5 名（1.1%）が特定され，いずれも CRd 群（1.3%）であった．また，Rd 群では 2 名（0.5%）であった．

肝機能検査における検査値上昇をグループ化した「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」の有害事象の発現率は，Rd 群で 8.2%であったのに対して，CRd 併合群及び CRd 群で 13.7%及び 12.8%であり，このグループでの重篤な有害事象は CRd 群の 2 名（低アルブミン血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 名）のみであった．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　6）（2）b）］

「SMQN_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」の有害事象は，PX-171-011 試験の BSC 群では認められなかったが，単剤併合群（788 名）で 5 名に認められた．発現した事象は，低 Grade の腹水（1 名），肝不全（2 名，うち 1 名が Grade 5），急性肝不全（1 名，Grade 5）及び低 Grade の肝性脳症（1 名）であった．

非感染性肝炎事象の有害事象は，単剤療法解析集団で認められなかった．

「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」の有害事象の発現率は，BSC 群で 6.5%であったのに対して，単剤併合群及びカルフィルゾミブ群で 15.1%及び 10.2%であった．

8）　血管イベント

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.2.1.5　4）（2）a）］

高血圧の PT を含む「SMQN_高血圧」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）で 8.2%であったのに対して，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 14.9%及び 15.8%であった．

いずれの投与群も減量又は投与中止に至った発現率は 1%未満であった．PX-171-009 試験で高血圧クリーゼが CRd 群の 2 名及び Rd 群の 1 名に認められ，このうち Rd 群の被験者のみ投与を中止した．CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった高血圧の発現率は 7.5～14.5%であった．Grade 5 の事象は認められなかった．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.2.1.5　4）（2）b）］

「SMQN_高血圧」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群で 5.9%であったのに対して，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 15.7%及び 15.9%であった．カルフィルゾミブ投与で減量が 1 名，投与中止が 2 名に認められ，PX-171-011 試験で高血圧ク

リーゼがカルフィルゾミブ群の 1 名に，単剤併合群で高血圧緊急症が 1 名に認められた．いずれの被験者も，減量又は投与中止には至らなかった．単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった高血圧の発現率は，5.9～14.6%であった．

9） 発現率の少ない有害事象（1%未満）［2.7.4.2.1.5 16）（2）］

臨床データベース以外から特定され，副作用として加えられた頻度の少ない有害事象は，可逆性後白質脳症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群であった．

2.5.5.5.2.3 末梢神経障害［2.7.4.2.1.5 9）］

CRd 療法及び単剤療法について，末梢神経障害関連事象の発現状況を表 2.5.5.5-1 に示した．CRd 併合群及び単剤併合群の解析には，広域及び狭域の SMQ 分類を用いて解析した．

国内での CRd 療法及び単剤療法で末梢性ニューロパチーの発現率は，15.4%及び 17.5%であった．

海外での CRd 併合群及び単剤併合群で「SMQB_末梢性ニューロパチー」の発現率は 32.9%及び 33.0%であり，「SMQN_末梢性ニューロパチー」の発現率は 19.1%及び 17.1%であった．

PX-171-009 試験における「SMQB_末梢性ニューロパチー」の発現率は，CRd 群（392 名）が 29.3%（Grade 3 以上：4.3%），Rd 群（389 名）が 27.5%（Grade 3 以上：5.4%），「SMQN_末梢性ニューロパチー」の発現率は，CRd 群が 17.1%（Grade 3 以上：2.6%），Rd 群が 17.2%（Grade 3 以上：3.1%）であった．

PX-171-011 試験における「SMQB_末梢性ニューロパチー」の発現率は，カルフィルゾミブ群（157 名）が 17.8%（Grade 3 以上：1.3%），BSC 群（153 名）が 11.1%（Grade 3 以上：0%），「SMQN_末梢性ニューロパチー」の発現率は，カルフィルゾミブ群が 13.4%（Grade 3 以上：1.3%），BSC 群が 7.8%（Grade 3 以上：0%）であった．

表 2.5.5.5-1　末梢神経障害関連事象の発現状況

	有害事象 被験者数（%）	Grade 3 以上 被験者数（%）
CRd 療法		
CRd 併合群　N = 444		
SMQB_末梢性ニューロパチー	146（32.9）	18（4.1）
SMQN_末梢性ニューロパチー	85（19.1）	11（2.5）
ONO-7057-05 試験　N = 26	4（15.4）	0
単剤療法		
単剤併合群　N = 788		
SMQB_末梢性ニューロパチー	260（33.0）	24（3.0）
SMQN_末梢性ニューロパチー	135（17.1）	11（1.4）
ONO-7057-01 試験（20/27 mg/m^{2}投与例）N = 40	7（17.5）	0

2.5.5.6　臨床検査値

2.5.5.6.1　臨床検査の評価［2.7.4.3］

臨床検査値の異常変動は有害事象として集計した.

2.5.5.7　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.7.1　国内試験

2.5.5.7.1.1　CRd 療法

1）　ONO-7057-05 試験［2.7.4.4　1）a）］

収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数の推移について，治験薬に起因すると考えられる明らかな変化は認められず，一定の傾向は認められなかった.

有害事象として，血圧上昇及び高血圧が認められ（発現率 3.8%及び 11.5%），いずれも副作用と判断された.

心電図の解析を実施した結果，治験薬投与前から QTcF 間隔が 60 ms より延長した被験者は認められず，QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈の傾向はないと考えられた.

2.5.5.7.1.2　単剤療法

1）　ONO-7057-01 試験［2.7.4.4　1）b）］

全被験者（50 名）で収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数の推移について，カルフィルゾミブに起因すると考えられる明らかな変化は認められなかった.

有害事象として体重減少が 6 名（12.0%）に認められ，6 名中の 4 名で副作用と判断された.

中央解析機関により心電図の解析を実施した結果，治験薬投与前から QTcF 間隔が 60 ms より延長した被験者は認められず，QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈の傾向はないと考えられた．血漿中カルフィルゾミブ濃度と QTcF の投与前からの変化量の関係，及び線形混合効果モデルによる解析結果では，血漿中カルフィルゾミブ濃度に依存した QTcF 間隔の延長は認められなかった．

2.5.5.7.2 海外試験

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する異常変動は有害事象として集計した．心電図データの概要について検討した結果を以下に示した．

a） CRd 療法解析集団［2.7.4.4 2）a）］

臨床的に重要な心電図異常は，有害事象として報告された．ベースライン後の最悪値で 501 ms 以上の QTc 間隔異常が，CRd 併合群 33 名（7.4%），PX-171-009 試験の CRd 群 33 名（8.4%）及び Rd 群 14 名（3.6%）に認められた．発作又はトルサード・ド・ポアントが有害事象として認められた被験者は，いずれの投与群にも認められなかった．また，501 ms 以上の QTc 間隔を伴う失神も認められなかった．

致命的な不整脈は，PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で認められなかったが，Rd 群（389 名）に 1 名認められた．

b） 単剤療法解析集団［2.7.4.4 2）b）］

臨床的に重要な心電図異常は，有害事象として報告された．ベースライン後の最悪値で 501 ms 以上の QTc 間隔が認められた被験者は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）で 2 名（1.3%）であったのに対して，カルフィルゾミブ群（157 名）及び単剤併合群（788 名）でそれぞれ 5 名（3.2%）及び 15 名（1.9%）であった．

PX-171-005 試験及び PX-171-007 試験の心臓関連安全性データから，心拍数，房室伝導又は心室脱分極に対するカルフィルゾミブの影響は認められなかった．また，右脚ブロック及び心房粗動／細動の 1 名を除き，臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった．

QTcF 間隔を用いた心室再分極に及ぼすカルフィルゾミブの影響，及び薬物動態 - 薬力学関係から，カルフィルゾミブの投与と関連のある影響は認められなかった．カルフィルゾミブが QTcF 間隔に及ぼす影響の可能性を完全には除外できないが，明確な心臓関連の安全性シグナルは認められなかった．

2.5.5.8 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.5.8.1 国内試験

ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験では，有害事象の発現率が 100%であったことから，内因性要因及び外因性要因の影響について，有害事象のサブグループ解析の結果をもとに評価することはできなかった．また，副作用も ONO-7057-01 試験では発現率が 94.0%，ONO-7057-05 試験では 100%と高く，更には各サブグループの分母となる対象被験者数が少なかったため，サブグループ間の安全性の相違の有無について検討することはできなかった．

2.5.5.8.2 海外試験

2.5.5.8.2.1 比較的よく見られる有害事象及び重篤な有害事象のサブグループ解析

PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験を対象に，発現率 10%以上の有害事象及び重篤な有害事象について部分集団解析を実施した．

（1） 年齢

a） CRd 療法解析集団（PX-171-009 試験）［2.7.4.5.1.2 1）（1）a）］

有害事象及び重篤な有害事象は，高齢化に伴い発現率が上昇する傾向であった．

b） 単剤療法解析集団（PX-171-011 試験）［2.7.4.5.1.2 1）（1）b）］

有害事象及び重篤な有害事象は，高齢化に伴い発現率が上昇する傾向であった．BSC 群では 75 歳以上の被験者の方が 65 歳以上 75 歳未満又は 65 歳未満の被験者よりも有害事象の発現率が低かった．高齢化に伴い注目すべき有害事象の発現率が高まる傾向は，BSC 群よりもカルフィルゾミブ群で顕著であった［表 2.7.4.5-2］．

（2） 性別

a） CRd 療法解析集団（PX-171-009 試験）［2.7.4.5.1.2 1）（2）a）］

CRd 群では，有害事象の発現率は男性と女性で類似していた．Rd 群では，有害事象の発現率は女性より男性で高かった．

重篤な有害事象の発現率は，CRd 群及び Rd 群ともに，女性より男性で高かった．

b） 単剤療法解析集団（PX-171-011 試験）［2.7.4.5.1.2 1）（2）b）］

有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ群及び BSC 群ともに，男性より女性で高かった．

重篤な有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ群では男性より女性で高かったが，BSC 群では男性と女性で類似していた．

（3） クレアチニンクリアランス［2.7.4.5.1.2　1）（5）］

CRd 療法解析集団では，CrCL＜50 mL/min 部分集団（24～32 名）が CrCL≧50 mL/min 部分集団（353～411 名）よりはるかに少なかったため，これらの部分集団間で意味のある比較はできなかった．

単剤療法解析集団において，PX-171-011 試験の両群で，ベースラインの CrCL が低いほど急性腎不全の発現率が高い傾向が認められた［表 2.7.4.5-8］．

2.5.5.9　過量投与，依存症及び乱用の可能性のリスク

カルフィルゾミブの過量投与の報告はない．カルフィルゾミブの過量投与に対する既知の特異的な解毒剤はない．過量投与が起きた場合，患者をモニタリングし，適切な支持療法をおこなう．

カルフィルゾミブの薬物乱用又は依存性形成のリスクは確認されていない．非臨床試験で薬物乱用のシグナルは特定されておらず，薬理学的にもカルフィルゾミブ乱用の可能性は示唆されていない．薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない．多発性骨髄腫又は固形がん患者を対象としたカルフィルゾミブの臨床試験で薬物乱用，誤用又は依存性の報告はない．

2.5.5.10　市販後データ

2.5.5.10.1　市販後データの概要

カルフィルゾミブは国内では未承認である．米国では迅速承認プログラムを通じて，ボルテゾミブ又は免疫調節薬を含む，少なくとも 2 つ以上のレジメンで治療した後の多発性骨髄腫患者の治療薬として，2012 年 7 月 20 日に迅速承認された．PX-171-009 試験の結果に基づき，2015 年 1 月 27 日に米国にて通常承認（full approval）への変更及び適応拡大，並びに欧州にて新規承認申請をおこない，2015 年 7 月 24 日には米国にて CRd 療法について「1～3 回の前治療を受けた再発の多発性骨髄腫」を効能・効果として通常承認を取得した．また，2014 年 1 月 8 日にイスラエル，2014 年 2 月 24 日にアルゼンチン，2014 年 10 月 29 日にメキシコでも承認されている．

2012 年 7 月 20 日から 2014 年 12 月 31 日までに，累積 16500 名の患者が市販品のカルフィルゾミブを投与されていると推定される．

オニキス社は，国際誕生日から 2014 年 5 月 8 日までに，世界各国から合計 2177 名，6985 件の市販後有害事象の報告を受けた．このうちの大半の 5422 件は非重篤であり，致死的転帰となった 356 件を含む 1563 件は重篤であった．6985 件の有害事象のうち，大部分の 6149 件は多発性骨髄腫又は寛解期の形質細胞性骨髄腫を適応症として報告された．致死的事象

356 件のうち，特に多かった PT は形質細胞性骨髄腫（128 件）及び疾患進行（63 件）であった．

すべての重篤かつ未記載の事象 792 件のうち，特に多かった事象は，死亡，血小板数減少，脱水，肺高血圧症，心筋梗塞，肺水腫，敗血症性ショック，ヘモグロビン減少，心不全，心房細動，インフルエンザ，精神状態変化，胸痛，胸水及び錯乱状態であった．

また，2014 年 5 月 9 日から 2015 年 1 月 12 日の期間に，世界各国から合計 663 名，1812 件の市販後有害事象の報告を受けた．このうち 1408 件は非重篤で，致死的転帰となった 75 件を含む 404 件は重篤であった．致死的事象 75 件のうち，特に多かった PT は形質細胞性骨髄腫（25 件），死亡（19 件）及び疾患進行（12 件）であった．

2.5.5.10.2 Core Data Sheet の改訂

Core Data Sheet における Special Warning and Precautions for Use の項目を表 2.5.5.10-1 に示した．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカルフィルゾミブの Core Data Sheet が Version [redacted] に改訂され，Special Warning and Precautions for Use の項目が変更となった．前 Version から追加又は変更された箇所を下線で示した．

表 2.5.5.10-1 Core Data Sheet における Special Warning and Precautions for Use

Core Data Sheet	Special Warning and Precautions for Use
Version [redacted] （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	Cardiopulmonary Disorders Acute Renal Failure Tumor Lysis Syndrome Infusion Reactions Thrombocytopenia Hepatic Toxicity Thrombocytopenic Thrombotic Pupura /Haemolytic Uraemic Syndrome Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)
Version [redacted] （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	Cardiac Disorders Pulmonary Toxicity Pulmonary Hypertension Dyspnea Hypertension Acute Renal Failure Tumor Lysis Syndrome Infusion Reactions Thrombocytopenia Hepatic Toxicity Thrombotic Microangiopathy Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本剤のベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

1） 既存治療の効果を増強し，新たな治療選択肢になり得る

再発の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験である PX-171-009 試験の結果，CRd 療法は，既存治療である Rd 療法と比較して PFS を 8.7 カ月間延長した（CRd 群：26.3 カ月，Rd 群：17.6 カ月，HR＝0.69，$p < 0.0001$（層別 log-rank 検定））．多発性骨髄腫の領域において，PFS の延長は OS 延長のサロゲートマーカーになると報告されており [27)~29)]，PX-171-009 試験で認められた本剤の上乗せ効果による PFS の有意な延長は，CRd 療法による更なる延命効果を期待できるものであると考えられた．また，CRd 群の PFS 中央値 26.3 カ月は，本邦で承認されている治療薬の PFS 中央値（ボルテゾミブ：10.4 カ月，レナリドミド：11.1 カ月）と比較しても長かった．更に，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした ONO-7057-05 試験では，日本人においても PX-171-009 試験と同等の有効性が期待されることを示唆する結果であった（ONO-7057-05 試験：ORR 88.5%，PX-171-009 試験：ORR 87.1%）．

以上の結果から，既存治療である Rd 療法へのカルフィルゾミブの上乗せ効果が確認され，CRd 療法は，新たな治療選択肢となり，多発性骨髄腫患者に対する福音となると考えられた．

2） 難治性の多発性骨髄腫患者において，単剤においても有効性が認められる

カルフィルゾミブ単剤が投与された再発及び難治性の多発性骨髄腫を対象とした PX-171-003 試験 part 2（A1）の結果，ORR は 23.7%，PFS 中央値は 3.7 カ月であり，米国においては，PX-171-003 試験 part 2（A1）の結果をもって，2012 年 7 月に迅速承認を取得した．また，再発及び難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-011）では，主要評価項目である OS において，カルフィルゾミブ群の BSC 群（94.8%の被験者に任意のシクロホスファミドが併用されていた）に対する優越性を検証できなかったものの，ORR では，カルフィルゾミブ群が BSC 群に対し有意に高かった（カルフィルゾミブ群：19.1%，BSC 群：11.4%，$p=0.0305$（Cochran-Mantel Haenszel 検定））．更に，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした ONO-7057-01 試験では，20/27 mg/m^{2}投与例の ORR は 22.5%，PFS 中央値は 5.1 カ月であった．各試験で登録された被験者の前治療回数の中央値は，PX-171-003 試験 part 2（A1）が 5 回（範囲：1，20），PX-171-011 試験が 5 回（範囲：3，15）及び ONO-7057-01 試験が 5 回（範囲：3，10）であり，いずれも前治療回数が多い被験者が登録されていた．

以上の結果から，カルフィルゾミブ単剤治療は，多くの前治療歴があり，治療選択肢がほぼ無くなった多発性骨髄腫患者においても有効性が期待できると考えられた．

3） 長期治療が可能な薬剤である

再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療には，プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ，免疫調節薬であるサリドマイド及びレナリドミドが広く使用されている．しかし，ボルテゾミブでは末梢神経障害の発現による投与中止の報告が散見され [30]，免疫調節薬においても長期使用時の末梢神経障害の発現が報告されており [11]，これらの薬剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療では末梢神経障害の発現により長期治療が困難となる場合が多い．CRd 療法による PX-171-009 試験，PX-171-006 試験及び ONO-7057-05 試験並びにカルフィルゾミブ単剤が投与された PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-011 試験及び ONO-7057-01 試験の結果，カルフィルゾミブ投与時の末梢神経障害の発現率は，ボルテゾミブと比べて低く，かつ発現した際の重症度も概ね軽度であった．このように，カルフィルゾミブは，長期治療の障害となる末梢神経障害の発現リスクが低く，既存の Rd 療法に上乗せした場合でも，末梢神経障害の発現を増強することはないと考えられた．また，PX-171-009 試験の結果では，Rd 群に対し CRd 群で QoL の改善が認められており，高い QoL を保ったまま長期治療が可能であると考えられた．

2.5.6.1.2 リスク

国内外で実施された臨床試験等で得られた安全性情報から，心障害，肺障害，肺高血圧症，呼吸困難，高血圧クリーゼを含む高血圧，急性腎不全，腫瘍崩壊症候群，Infusion reaction，血小板減少症，肝機能障害，血栓性微小血管症及び可逆性後白質脳症症候群は，Grade 3 以上の事象も認められており，カルフィルゾミブによる治療のリスクと考えられた．このうち，急性腎不全，腫瘍崩壊症候群及び血小板減少症は多発性骨髄腫の既存治療において，添付文書の使用上の注意にも記載があり，がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，コントロール可能な事象であると考えられた．また，心障害，肺障害，肺高血圧症，呼吸困難，高血圧クリーゼを含む高血圧，Infusion reaction，肝機能障害，血栓性微小血管症及び可逆性後白質脳症症候群については，医師への適切な情報提供，患者の状態の十分な観察により，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で，対応可能な事象であると考えられた．なお，日本人特有のリスクは認められなかった．

2.5.6.2 結論

CRd 療法を含むカルフィルゾミブのベネフィットは，再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し有効性を示すことに加え，既存の Rd 療法に上乗せした場合でも，治療の継続に障害となる末梢神経障害の発現リスクを増強することはなく，長期的な治療が可能になることであり，治療選択肢が限られる多発性骨髄腫患者においては大きなベネフィットになり得ると考えられた．一方，リスクについては，安全性に関するリスクが特定されており，治療に際して様々な注意が必要とされるが，適切に情報提供を行い，がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用されることにより，そのリスクはコントロール可能であると考えられた．

以上より，再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤のベネフィットは，リスクを上回ると考えられた．

2.5.7 参考文献

1） Konstantinova IM, Tsimokha AS, Mittenberg AG. Role of proteasomes in cellular regulation. Int Rev Cell Mol Biol. 2008;267:59-124.

2） Bennett MK, Kirk CJ. Development of proteasome inhibitors in oncology and autoimmune diseases. Curr Opin Drug Discov Devel. 2008;11(5):616-25.

3） Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res. 2007;67(13):6383-91.

4） Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, Strader JS, Shenk KD, Sun CM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood. 2007;110(9):3281-90.

5） Parlati F, Lee SJ, Aujay M, Suzuki E, Levitsky K, Lorens JB, et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. Blood. 2009;114(16):3439-47.

6） Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011 Oct;39(10):1873-82.

7） Suzuki E, Demo S, Deu E, Keats J, Arastu-Kapur S, Bergsagel PL, et al. Molecular mechanisms of bortezomib resistant adenocarcinoma cells. PLoS One. 2011 Dec 22;6(12):e27996.

8） 日本血液学会［編］.造血器腫瘍診療ガイドライン. 第 1 版.金原出版; 2013.

9） 厚生労働大臣官房統計情報部, 平成 23 年患者調査 傷病別年次推移表 多発性骨髄腫（C90.0）

10）独立行政法人国立がん研究センター がん対策情報センター 全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告 部位別集計表

11）日本骨髄腫学会［編］.多発性骨髄腫の診療指針. 第 3 版.文光堂; 2012.

12）International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.

13）Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

14）ボルテゾミブ（ベルケイド注射用 3mg, ヤンセンファーマ株式会社）医薬品添付文書

15）Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348(26):2609-17.

16） Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165-72.

17） Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

18） サリドマイド（サレドカプセル 25・50・100，藤本製薬株式会社）医薬品添付文書

19） Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.

20） Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2006;132(5):584-93.

21） Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-20.

22） レナリドミド（レブラミドカプセル 5mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

23） Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood. 2008;112(12):4445-51.

24） ポマリドミド（ポマリストカプセル 1・2・3・4 mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

25） パノビノスタット（ファリーダックカプセル 10・15 mg，ノバルティスファーマ株式会社）医薬品添付文書

26） Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14: 1055-66

27） Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20:1467-1473.

28） Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, Crowley J. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. J Clin Oncol. 2004;22:1857-1863.

29） Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJM, Ferreira D, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer. 2013;13:122

30） 医歯薬出版株式会社　医学のあゆみ　2012 Vol 242 No13