2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4　付録 16

表

表 2.7.1-1　用語及び略号一覧 3
表 2.7.1.1.1-1　注射用カルフィルゾミブ（10 mg 製剤）の処方 3
表 2.7.1.1.1-2　注射用カルフィルゾミブ（40 mg 製剤）の処方 3
表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧 4
表 2.7.1.1.2-1　血漿中カルフィルゾミブ濃度分析法 9
表 2.7.1.1.2-2　血漿中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度同時分析法 10
表 2.7.1.1.2-3　尿中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度同時分析法 11
表 2.7.1.1.2-4　糞中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度同時分析法 12
表 2.7.1.1.2-5　血漿，尿及び糞中カルフィルゾミブ及び代謝物の安定性 13
表 2.7.1.1.2-6　血漿中ミダゾラム濃度分析法 15
表 2.7.1.1.2-7　血漿中ミダゾラムの安定性 15

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

注射用カルフィルゾミブ 10 mg 及び 40 mg は，有効成分カルフィルゾミブを 10 mg 又は 40 mg 含有する静脈内投与用の凍結乾燥注射剤である．申請する製剤の処方を表 2.7.1.1.1-1 及び表 2.7.1.1.1-2 に示した．使用時にそれぞれ注射用水 5 mL 又は 20 mL で再溶解することで 2 mg/mL の薬液になる．また，臨床試験に用いた製剤一覧を表 2.7.1.1.1-3 に示した.

表 2.7.1.1.1-1 注射用カルフィルゾミブ（10 mg 製剤）の処方

成分	配合目的	規格	配合量	
			1 バイアル中	含量あたり
カルフィルゾミブ	有効成分	別紙規格	10.7 mg	10 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム	[redacted]	別紙規格	533 mg	500 mg
無水クエン酸	[redacted]	日局	10.2 mg	9.6 mg
水酸化ナトリウム	[redacted]	日局	適量	適量
注射用水	[redacted]	日局	適量	適量

1) ガラスバイアルに充てんする.
2) 注射用水 5 mL で再溶解することで 2 mg/mL の薬液になる．再溶解後の薬液は 5.3 mL になる.
3) 注射用水は[redacted]工程で除去される.

表 2.7.1.1.1-2 注射用カルフィルゾミブ（40 mg 製剤）の処方

成分	配合目的	規格	配合量	
			1 バイアル中	含量あたり
カルフィルゾミブ	有効成分	別紙規格	42.6 mg	40 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム	[redacted]	別紙規格	2130 mg	2000 mg
無水クエン酸	[redacted]	日局	40.9 mg	38.4 mg
水酸化ナトリウム	[redacted]	日局	適量	適量
注射用水	[redacted]	日局	適量	適量

1) ガラスバイアルに充てんする.
2) 注射用水 20 mL で再溶解することで 2 mg/mL の薬液になる．再溶解後の薬液は 21.3 mL になる.
3) 注射用水は[redacted]工程で除去される.

表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧

製剤ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
表示含量	20 mg/vial	20 mg/vial	25 mg/vial
使用原薬ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted] L
製造年月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
製造場所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途 ［臨床試験番号］	海外第Ⅰ相試験 [PX-171-002-part2] 海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)]	海外第Ⅰ相試験 [PX-171-002-part2] 海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)]	海外第Ⅰ相試験 [PX-171-002-part2]
成分及び分量 1)			
カルフィルゾミブ	20 mg	20 mg	25 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
無水クエン酸	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量

1)　各成分の分量は，カルフィルゾミブの表示量に対する量を記載した.

表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧（続き）

製剤ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
表示含量	20 mg/vial	20 mg/vial	60 mg/vial
使用原薬ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted] L
製造年月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
製造場所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途 ［臨床試験番号］	海外第Ⅰ相試験 [PX-171-002-part2] 海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)] 海外第Ⅰ相試験 [PX-171-006]	海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)] 海外第Ⅰ相試験 [PX-171-006]	海外第Ⅰ相試験 [PX-171-002-part2] 海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)] 海外第Ⅰ相試験 [PX-171-006]
成分及び分量 1)			
カルフィルゾミブ	20 mg	20 mg	60 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
無水クエン酸	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量

1)　各成分の分量は，カルフィルゾミブの表示量に対する量を記載した.

表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧（続き）

製剤ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
表示含量	60 mg/vial	60 mg/vial	60 mg/vial
使用原薬ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] L	[redacted] L	[redacted] L
製造年月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
製造場所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途 ［臨床試験番号］	海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)] 海外第Ⅰ相試験 [PX-171-006]	海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)] 海外第Ⅰ相試験 [PX-171-006]	海外第Ⅱ相試験 [PX-171-003-part2(A1)] 海外第Ⅰ相試験 [PX-171-006]
成分及び分量 1)			
カルフィルゾミブ	60 mg	60 mg	60 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン ナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
無水クエン酸	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量

1)　各成分の分量は，カルフィルゾミブの表示量に対する量を記載した.

表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧（続き）

製剤ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
表示含量	60 mg/vial	60 mg/vial	60 mg/vial
使用原薬ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] L	[redacted] L	[redacted] L
製造年月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
製造場所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途 ［臨床試験番号］	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009]	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009]	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009] 日本第Ⅰ／Ⅱ相試験 [ONO-7057-01]
成分及び分量 1)			
カルフィルゾミブ	60 mg	60 mg	60 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン ナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
無水クエン酸	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量

1)　各成分の分量は，カルフィルゾミブの表示量に対する量を記載した.

表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧（続き）

製剤ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
表示含量	60 mg/vial	60 mg/vial	60 mg/vial
使用原薬ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] L	[redacted] L	[redacted] L
製造年月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
製造場所	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途 ［臨床試験番号］	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009]	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009]	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009] 日本第Ⅰ／Ⅱ相試験 [ONO-7057-01]
成分及び分量 [1)]			
カルフィルゾミブ	60 mg	60 mg	60 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン ナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
無水クエン酸	[redacted] mg	[redacted] mg	[redacted] mg
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量

1)　各成分の分量は，カルフィルゾミブの表示量に対する量を記載した.

表 2.7.1.1.1-3　臨床試験製剤一覧（続き）

製剤ロット番号	[redacted]	[redacted]
表示含量	60 mg/vial	60 mg/vial
使用原薬ロット	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] L	[redacted] L
製造年月	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月
製造場所	[redacted]	[redacted]
用途 ［臨床試験番号］	海外第Ⅲ相試験 [PX-171-009]	日本第Ⅰ／Ⅱ相試験 [ONO-7057-01] 日本第Ⅰ相試験 [ONO-7057-05]
成分及び分量 [1)]		
カルフィルゾミブ	60 mg	60 mg
スルホブチルエーテル β-シクロデキストリン ナトリウム	[redacted] mg	[redacted] mg
無水クエン酸	[redacted] mg	[redacted] mg
水酸化ナトリウム	適量	適量
注射用水	適量	適量

1)　各成分の分量は，カルフィルゾミブの表示量に対する量を記載した.

2.7.1.1.2 分析法の概観

2.7.1.1.2.1 生体試料中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度分析法

血漿及び糞中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14/*不純物H，M15/*不純物I 及び M16/*不純物A）及び尿中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14/*不純物H 及び M15/*不純物I）濃度分析法は，いずれも内標準物質に各分析対象物質の安定同位体標識体を用いた LC/MS/MS 法とした．

血漿中カルフィルゾミブ濃度の分析には 4 種の分析法を用い，いずれも固相抽出法による前処理によりカルフィルゾミブ及び内標準物質を抽出した．定量下限はいずれの分析法も 0.100 ng/mL であり，検量線範囲は 0.100～200 ng/mL であった．

血漿中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14/*不純物H，M15/*不純物I 及び M16/*不純物A）濃度同時分析法では，除蛋白法による前処理によりカルフィルゾミブ，M14/*不純物H，M15/*不純物I，M16/*不純物A 及び各内標準物質を抽出した．定量下限はカルフィルゾミブでは 0.300 ng/mL であり，M14/*不純物H，M15/*不純物I 及び M16/*不純物A では 0.500 ng/mL であった．検量線範囲はカルフィルゾミブでは 0.300～300 ng/mL であり，M14/*不純物H，M15/*不純物I 及び M16/*不純物A では 0.500～500 ng/mL であった．

尿中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14/*不純物H 及び M15/*不純物I）濃度同時分析法では，尿量に対して 25%のアセトニトリルを尿に添加したのち，その一部をアセトニトリル／水混液（4：6）で希釈して分析試料とした．定量下限はカルフィルゾミブ及び M15/*不純物I では 4.00 ng/mL であり，M14/*不純物H では 10.0 ng/mL であった．検量線範囲はカルフィルゾミブ及び M15/*不純物I では 4.00～2000 ng/mL であり，M14/*不純物H では 10.0～5000 ng/mL であった．

糞中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14/*不純物H，M15/*不純物I 及び M16/*不純物A）濃度同時分析法では，アセトニトリル／水混液（1：1）により調製した 33 w/v%糞ホモジネートを使用した．除蛋白法による前処理によりカルフィルゾミブ，M14/*不純物H，M15/*不純物I，M16/*不純物A 及び各内標準物質を抽出した．定量下限はカルフィルゾミブ，M14/*不純物H，M15/*不純物I 及び M16/*不純物A で 10.0 ng/g であり，検量線範囲は 10.0～2000 ng/g であった．

血漿，尿及び糞中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度分析法についてのバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2-1～表 2.7.1.1.2-4 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）では二つの血漿中カルフィルゾミブ濃度分析法を用いたため，両分析法間でのクロスバリデーションを実施し，同一試料を測定したときに同等の血漿中濃度が得られることを確認した．また，血漿，尿及び糞中カルフィルゾミブ及び代謝物の安定性を表 2.7.1.1.2-5 に示した．血漿，尿及び糞ホモジネート中カルフィルゾミブ及び代謝物は，分析されるまでの期間においていずれも安定であった．一方，ホモジネート調製までの糞中にお

いて，M14/*不純物Ⅱ は安定であったが，カルフィルゾミブ及び M16/*不純物A はいずれも M15/*不純物Ⅰ 及び M14/*不純物Ⅱ へ変換し，M15/*不純物Ⅰ は M14/*不純物Ⅱ への変換が認められた．

2.7.1.1.2.2 血漿中ミダゾラム濃度分析法

カルフィルゾミブが CYP3A4 の活性に及ぼす影響を評価するため，CYP3A4 の典型的な基質であるミダゾラムとの薬物相互作用を海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）にて検討した．血漿中ミダゾラム濃度分析法は，内標準物質にミダゾラムの安定同位体標識体を用いた LC/MS/MS 法であり，液‐液抽出法による前処理によりミダゾラム及び内標準物質を抽出した．定量下限は 0.100 ng/mL であり，検量線範囲は 0.100～100 ng/mL であった．

血漿中ミダゾラム濃度分析法についてのバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2-6 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．また，血漿中ミダゾラムの安定性を表 2.7.1.1.2-7 に示した．ミダゾラムは，分析されるまでの期間においていずれも安定であった．

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.1.1.2-1　血漿中カルフィルゾミブ濃度分析法

バリデーション報告書番号 ［CTD における記載場所］	TR-0173-171 ［5.3.1.4-3］			[redacted]-392 ［5.3.1.4-1］
試料（抗凝固剤）	血漿（ヘパリン Na）	血漿（ヘパリン Li）	血漿（ヘパリン Na）	血漿（ヘパリン Na）
試料の使用量（μL）	300	300	50	50
分析対象物質	カルフィルゾミブ	カルフィルゾミブ	カルフィルゾミブ	カルフィルゾミブ
分析機器及び検出法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	固相抽出法	固相抽出法	固相抽出法	固相抽出法
定量下限	0.100 ng/mL	0.100 ng/mL	0.100 ng/mL	0.100 ng/mL
検量線範囲	0.100～200 ng/mL	0.100～200 ng/mL	0.100～200 ng/mL	0.100～200 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	96.4～105%	92.1～103%	95.7～109%	0.0～12.5%*
分析単位内精度 b)	1.24～5.64%	1.47～6.42%	1.57～5.94%	0.5～3.7%
分析単位間真度 a)	99.1～100%	-	96.0～107%	0.0～11.5%*
分析単位間精度 b)	3.18～4.55%	-	2.62～4.81%	0.6～3.7%
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	PX-171-001 PX-171-007	PX-171-002	PX-171-003 PX-171-004 PX-171-006 PX-171-007 PX-171-008 PX-171-009	ONO-7057-01 ONO-7057-05

a）真度（%）＝　測定濃度の平均値／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100
*PRD10-392 のみ，真度（%）＝　（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
－：実施せず

表 2.7.1.1.2-2　血漿中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度同時分析法

バリデーション報告書番号 ［CTD における記載場所］	TR-0276-171 ［5.3.1.4-4］			
試料（抗凝固剤）	血漿（ヘパリン Na）			
試料の使用量（μL）	50			
分析対象物質	カルフィルゾミブ	M14/*不純物Ⅱ	M15/*不純物Ⅰ	M16/*不純物Ａ
分析機器及び検出法	LC/MS/MS			
前処理法	除蛋白法			
定量下限	0.300 ng/mL	0.500 ng/mL	0.500 ng/mL	0.500 ng/mL
検量線範囲	0.300～300 ng/mL	0.500～500 ng/mL	0.500～500 ng/mL	0.500～500 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	0.278～3.65%	-3.08～-0.333%	3.17～6.22%	-0.917～1.11%
分析単位内精度 b)	0.858～3.26%	1.05～4.05%	1.43～3.84%	0.860～3.90%
分析単位間真度 a)	-2.46～-0.167%	-5.80～-4.26%	-1.18～0.966%	-4.16～-2.92%
分析単位間精度 b)	2.95～4.90%	3.18～5.13%	3.20～5.07%	3.44～4.35%
実施施設	[redacted]			
分析法を用いた臨床試験	PX-171-005			

a）真度（%）＝　（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.1.1.2-3　尿中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度同時分析法

バリデーション報告書番号 ［CTD における記載場所］	TR-0170-171 ［5.3.1.4-2］		
試料	尿		
試料の使用量（μL）	100（アセトニトリル添加尿量）		
分析対象物質	カルフィルゾミブ	M14/*不純物II	M15/*不純物I
分析機器及び検出法	LC/MS/MS		
前処理法	希釈法		
定量下限	4.00 ng/mL	10.0 ng/mL	4.00 ng/mL
検量線範囲	4.00～2000 ng/mL	10.0～5000 ng/mL	4.00～2000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	-8.00～6.67%	-7.50～11.00%	-7.33～7.50%
分析単位内精度 b)	1.98～11.60%	1.14～7.39%	1.01～18.43*%
分析単位間真度 a)	-3.33～5.00%	-3.73～1.33%	-4.67～5.50%
分析単位間精度 b)	3.50～8.57%	2.03～10.44%	2.85～13.27%
実施施設	[redacted]		
分析法を用いた臨床試験	PX-171-005 PX-171-008		

a）真度（%）＝　（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100
* 定量下限濃度での精度（定量下限濃度を除いた場合の精度は 1.01～4.62%）

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.1.1.2-4　糞中カルフィルゾミブ及び代謝物濃度同時分析法

バリデーション報告書番号 ［CTD における記載場所］	TR-0555-171 ［5.3.1.4-6］			
試料	糞			
試料の使用量（g）	1（33 w/v%糞ホモジネート量）			
分析対象物質	カルフィルゾミブ	M14/*不純物H	M15/*不純物I	M16/*不純物A
分析機器及び検出法	LC/MS/MS			
前処理法	除蛋白法			
定量下限 a)	10.0 ng/g	10.0 ng/g	10.0 ng/g	10.0 ng/g
検量線範囲 a)	10.0～2000 ng/g	10.0～2000 ng/g	10.0～2000 ng/g	10.0～2000 ng/g
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 b)	-5.20～3.00%	-3.20～4.25%	-5.90～6.75%	-12.10～5.00%
分析単位内精度 c)	1.42～5.03%	1.35～5.28%	0.88～9.59%	1.97～8.67%
分析単位間真度 b)	-1.30～1.88%	0.00～3.25%	-4.20～4.38%	-4.10～-2.88%
分析単位間精度 c)	1.77～5.28%	2.29～4.71%	2.96～7.22%	2.54～10.41%
実施施設	[redacted]			
分析法を用いた臨床試験	PX-171-008			

a）33 w/v%糞ホモジネート中濃度
b）真度（%）＝　（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
c）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.1.1.2-5　血漿，尿及び糞中カルフィルゾミブ及び代謝物の安定性

生体試料	分析対象物質	安定性項目／条件	期間・回数	報告書番号 ［CTD における記載場所］
血漿	カルフィルゾミブ	短期保存／室温	24 時間	TR-0173-171 ［5.3.1.4-3］
		短期保存／4℃	19 時間	
		長期保存／-20℃	492 日	
		長期保存／-70℃	1805 日	
		凍結融解	6 回	
		前処理後試料／室温	136 時間	
		前処理後試料／4℃	146 時間	
	カルフィルゾミブ M14/*不純物H M15/*不純物I M16/*不純物A	短期保存／4℃	26 時間	TR-0276-171 ［5.3.1.4-4］
		長期保存／-20℃	297 日	
		長期保存／-70℃	597 日	
		凍結融解	9 回	
		前処理後試料／室温	93 時間	
		前処理後試料／4℃	48 時間	
尿	カルフィルゾミブ M14/*不純物H M15/*不純物I	短期保存／室温，アセトニトリル未添加	16 時間	TR-0170-171 ［5.3.1.4-2］
		短期保存／室温，アセトニトリル添加	6 時間	
		短期保存／4℃，アセトニトリル未添加	48 時間	
		長期保存／-20℃，アセトニトリル未添加	481 日	
		長期保存／-70℃，アセトニトリル添加	360 日	
		凍結融解／アセトニトリル未添加	1 回	
		凍結融解／アセトニトリル添加	3 回	
		前処理後試料／室温	3 日	
		前処理後試料／4℃	2 日	

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.1.1.2-5　血漿，尿及び糞中カルフィルゾミブ及び代謝物の安定性（続き）

生体試料	分析対象物質	安定性項目／条件	期間・回数	報告書番号 ［CTD における記載場所］
糞	カルフィルゾミブ M14/*不純物H M15/*不純物I M16/*不純物A	短期保存／4℃及び-70℃	M14/*不純物H を除き， 安定性を確認できず a)	TR-0502-171 ［5.3.1.4-5］
糞ホモジネート	カルフィルゾミブ M14/*不純物H M15/*不純物I M16/*不純物A	短期保存／氷冷水	2 時間	TR-0555-171 ［5.3.1.4-6］
		長期保存／-70℃	507 日	
		凍結融解	2 回	
		前処理後試料／室温	3 日	

a）4℃で 24 時間保存後，-70℃で 24 時間保存.
M14/*不純物H の残存率は 97.5%.
カルフィルゾミブの残存率は 9.19%であり，M15/*不純物I（79.7%）及び M14/*不純物H（10.2%）へ変換.
M16/*不純物A の残存率は 2.49%であり，M15/*不純物I（85.3%）及び M14/*不純物H（11.3%）へ変換.
M15/*不純物I の残存率は 82.5%であり，M14/*不純物H（12.3%）へ変換.

表 2.7.1.1.2-6　血漿中ミダゾラム濃度分析法

報告書番号 ［CTD における記載場所］	TR-0472-171 ［5.3.1.4-9］
試料（抗凝固剤）	血漿（ヘパリン Na）
試料の使用量（μL）	200
分析対象物質	ミダゾラム
分析機器及び検出法	LC/MS/MS
前処理法	液 - 液抽出法
定量下限	0.100 ng/mL
検量線範囲	0.100～100 ng/mL
選択性	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	0.32～14.80%
分析単位内精度 b)	0.51～4.30%
分析単位間真度 a)	0.12～6.88%
分析単位間精度 b)	2.63～7.47%
実施施設	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	PX-171-008

a）真度（%）＝　（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2-7　血漿中ミダゾラムの安定性

安定性項目／条件	期間・回数	報告書番号 ［CTD における記載場所］
短期保存／室温	23 時間	TR-0472-171 ［5.3.1.4-9］
短期保存／4℃	25 時間	
長期保存／-20℃	351 日	
長期保存／-80℃	351 日	
凍結融解	4 回	
前処理後試料／室温	118 時間	

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当する試験なし.

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する試験なし.

2.7.1.4 付録

該当する資料なし.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.2.4　特別な試験 44
2.7.2.5　付録 44

表

表 2.7.2-1　用語及び略号一覧 5
表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた試験一覧 6
表 2.7.2.1-2　カルフィルゾミブの薬物動態を評価した試験の概要（国内試験） 8
表 2.7.2.1-3　カルフィルゾミブの薬物動態を評価した試験の概要（海外試験） 9
表 2.7.2.2-1　日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15，20，20/27 mg/m^2 の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ 14
表 2.7.2.2-2　日本人の多発性骨髄腫患者にレナリドミド，デキサメタゾンとともにカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ 16
表 2.7.2.2-3　腎機能障害の程度の定義 18
表 2.7.2.2-4　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ 20
表 2.7.2.2-5　第 1 サイクル 1 日目における腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較 21
表 2.7.2.2-6　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M14 の薬物動態パラメータ 22
表 2.7.2.2-7　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M15 の薬物動態パラメータ 23

表 2.7.2.2-8　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M16 の薬物動態パラメータ 24
表 2.7.2.2-9　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20，20/27 又は 20/36 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目における薬物動態パラメータ 26
表 2.7.2.2-10　パワーモデルを用いた回帰分析によるカルフィルゾミブの Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価 26
表 2.7.2.2-11　固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ 28
表 2.7.2.2-12　ミダゾラム単独投与時とカルフィルゾミブ併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較 28
表 2.7.2.2-13　カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15 及び M16）の尿中及び糞中排泄率 29
表 2.7.2.3-1　臨床試験間の薬物動態パラメータ比較 33
表 2.7.2.3-2　非日本人患者にカルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータの一覧 36
表 2.7.2.3-3　共変量候補の一覧 39
表 2.7.2.3-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値 40
表 2.7.2.3-5　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 43
表 2.7.2.3-6　平均最大血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値 43
表 2.7.2.5-1　日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01）の要約 45
表 2.7.2.5-2　日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-05）の要約 46
表 2.7.2.5-3　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（カルフィルゾミブ，第 1 サイクル） 47
表 2.7.2.5-4　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（カルフィルゾミブ，腎機能が薬物動態パラメータに与える影響の評価） 48
表 2.7.2.5-5　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（カルフィルゾミブ，第 2 サイクル） 49
表 2.7.2.5-6　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（M14） 50
表 2.7.2.5-7　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（M15） 51
表 2.7.2.5-8　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（M16） 52

表 2.7.2.5-9　海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）の要約（第 1 サイクル，第 3 サイクル）.....53
表 2.7.2.5-10　海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）の要約（第 5 サイクル）.....54
表 2.7.2.5-11　海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）の要約（ミダゾラム）.....55
表 2.7.2.5-12　海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）の要約（カルフィルゾミブ）.....56

図

図 2.7.2.2-1　ヒトにおけるカルフィルゾミブの主要代謝経路 12
図 2.7.2.2-2　日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15，20，20/27 mg/m^2 の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移（算術平均値＋標準偏差）.....13
図 2.7.2.2-3　投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の関係 15
図 2.7.2.2-4　日本人の多発性骨髄腫患者にレナリドミド，デキサメタゾンとともにカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移（算術平均値＋標準偏差）.....16
図 2.7.2.2-5　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20，20/27 又は 20/36 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目における血漿中カルフィルゾミブ濃度推移（算術平均値）.....25
図 2.7.2.2-6　固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（算術平均値）.....27
図 2.7.2.3-1　臨床試験間の薬物動態パラメータの比較（AUCinf，Cmax）.....34
図 2.7.2.3-2　臨床試験間の薬物動態パラメータの比較（T1/2）.....35
図 2.7.2.3-3　カルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの日本人と非日本人の薬物動態パラメータの比較（AUCinf，Cmax）.....37
図 2.7.2.3-4　カルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの日本人と非日本人の薬物動態パラメータの比較（T1/2）.....38
図 2.7.2.3-5　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 43

2.7.2 臨床薬理試験

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2-1 に示した.

表 2.7.2-1 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
α_1-AGP	α_1-酸性糖蛋白
AUCinf	時間を無限大まで外挿したときの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
CBR	Clinical benefit rate 臨床的有用率
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CPT-B1	BCRP 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞
CPT-P1	P-gp 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞
CrCL	クレアチニンクリアランス
CYP	チトクロム P450
DOR	Duration of response 奏効期間
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Kinact 値	最大不活性化速度定数
Ki 値	阻害定数
K_I値	最大不活性化速度の 1/2 の不活性化をもたらす濃度
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー･タンデム質量分析
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
ONO-7057	カルフィルゾミブ
ORR	Overall response rate 全奏効率
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
P-gp	P-糖蛋白質
Q	コンパートメント間の移行クリアランス
QT	心電図 QT 間隔
QTcF	Fridericia 法により心拍数で補正した心電図 QT 間隔
ST	Solid tumors 固形がん
T1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
V1	中心コンパートメントの分布容積
V2	末梢コンパートメントの分布容積
Vd	消失相における分布容積
Vss	定常状態分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した.

カルフィルゾミブの血漿中蛋白結合率及び血液／血漿中濃度比を算出した．カルフィルゾミブの代謝に関与する CYP 分子種を肝細胞を用いて検討した．また，カルフィルゾミブが他剤の代謝に及ぼす影響を検討するために，ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種の代謝反応に対するカルフィルゾミブの阻害作用，及びヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種の代謝反応に対するカルフィルゾミブの誘導作用を検討した．カルフィルゾミブの P-gp に対する基質性及び阻害作用の有無を Caco-2 細胞を用いて，BCRP に対する基質性及び阻害作用の有無を CPT-P1 細胞及び CPT-B1 細胞を用いて検討した．更にカルフィルゾミブを血液がん患者に投与後の血漿及び尿中の代謝物を検索した.

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	生体試料の種類	カルフィルゾミブ 添加濃度 又は投与量	添付資料番号
In vitro 蛋白結合	血漿	0.4 及び 4 μ mol/L	［4.2.2.3-2］
In vitro 蛋白結合	血漿	0.4～10 μ mol/L	［4.2.2.3-3］
In vitro 血球移行性	血液	0.4～10 μ mol/L	
In vitro 代謝物の検索	肝細胞	10 μ mol/L	［5.3.2.2-5］
In vitro 代謝	肝細胞	1 μ mol/L	
In vitro 薬物相互作用 （CYP 阻害）	肝ミクロソーム	0.01～10 μ mol/L	［5.3.2.2-3］
In vitro 薬物相互作用 （CYP 誘導）	肝細胞	0.1～2.5 μ mol/L	［5.3.2.2-4］
In vitro 薬物相互作用 （P-gp）	Caco-2 細胞	基質評価： 0.1～3 μ mol/L 阻害評価： 3 μ mol/L	［5.3.2.3-1］
In vitro 薬物相互作用 （BCRP）	BCRP 基質評価		［5.3.2.3-2］
	CPT-B1 細胞	0.3～3 μ mol/L	
	BCRP 阻害評価		
	CPT-P1 細胞	3 μ mol/L	
ヒト血漿及び尿中 代謝物検索	ヒト血漿及び尿	20 及び 27 mg/m^2	［5.3.2.2-1，5.3.2.2-2］

2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

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．試験の概要を表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3 に示した．

国内では，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単剤投与した日本第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）で日本人におけるカルフィルゾミブの薬物動態を評価した．これらの試験では日本人の多発性骨髄腫患者に 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 1 日 1 回，10 分かけて静脈内投与した．

海外では，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）においてカルフィルゾミブの薬物動態を評価した．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）では腎機能障害がカルフィルゾミブの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，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した海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006）及び海外第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．

11 試験のうち，薬物動態パラメータが評価可能であった 5 試験（ONO-7057-01，ONO-7057-05，PX-171-005，PX-171-007，PX-171-008）における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-12 に示した．

表 2.7.2.1-2　カルフィルゾミブの薬物動態を評価した試験の概要（国内試験）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	カルフィルゾミブ	
			用法	用量
第Ⅰ／Ⅱ相試験 ONO-7057-01	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	用量漸増，薬物動態	28 日間サイクル，10 分かけて静脈内投与	第Ⅰ相試験パート：15，20，20/27 mg/m^2 第Ⅱ相試験パート：20/27 mg/m^2
第Ⅰ相試験 ONO-7057-05	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	デキサメタゾン及びレナリドミド併用，薬物動態	28 日間サイクル，10 分かけて静脈内投与	20/27 mg/m^2 a)

28 日間サイクル：28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目に 1 日 1 回投与，
20/27 mg/m^2：第 1 サイクルの 1 及び 2 日目は 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8 日目以降並びに第 2 サイクル以降は 27 mg/m^2

a) レナリドミド（28 日間を 1 サイクルとし，レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に経口投与）及びデキサメタゾン（28 日間を 1 サイクルとし，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）との併用投与

表 2.7.2.1-3　カルフィルゾミブの薬物動態を評価した試験の概要（海外試験）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	カルフィルゾミブ	
			用法	用量
第Ⅰ相試験 PX-171-001	血液がん 患者	用量漸増, 薬物動態, 代謝物検索	14 日間サイクル, 1～2 分かけて 静脈内投与	1.2，2.4，4，6，8.4，11，15，20 mg/m^2
第Ⅰ相試験 PX-171-002	血液がん 患者	用量漸増, 薬物動態, 代謝物検索	28 日間サイクル, 2 分かけて 静脈内投与	用量漸増パート： 1.2，2.4，4，6，8.4，11，15，20，27 mg/m^2 追加パート： 20/27 mg/m^2
第Ⅱ相試験 PX-171-003-A1	再発及び難治性の多発性骨髄腫患者	母集団薬物動態	28 日間サイクル, 2～10 分かけて 静脈内投与	20/27 mg/m^2 a)
第Ⅱ相試験 PX-171-004	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	母集団薬物動態	28 日間サイクル, 2～10 分かけて 静脈内投与	ボルテゾミブ既治療パート： 20 mg/m^2 ボルテゾミブ未治療パート： 20，20/27 mg/m^2 a)
第Ⅱ相試験 PX-171-005	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	腎機能障害の影響, 血漿蛋白結合, 代謝物評価, 母集団薬物動態	28 日間サイクル, 2～10 分かけて 静脈内投与	15，20 mg/m^2
第Ⅰb 相試験 PX-171-006	再発の 多発性骨髄腫 患者	デキサメタゾン及びレナリドミド併用, 母集団薬物動態	28 日間サイクル, 10 分かけて 静脈内投与	15，20，20/27 mg/m^2 b)
第Ⅰb／Ⅱ相試験 PX-171-007 c)	再発の 固形がん患者	用量漸増, 薬物動態, 母集団薬物動態	28 日間サイクル, 2～10 分かけて 静脈内投与	20，20/27，20/36 mg/m^2
第Ⅰb 相試験 PX-171-008	固形がん 患者	ミダゾラムの 薬物動態に 与える影響, 尿中及び糞中排泄	28 日間サイクル, 1～4 分かけて 静脈内投与	27 mg/m^2 d)
第Ⅲ相試験 PX-171-009	再発の 多発性骨髄腫 患者	デキサメタゾン及びレナリドミド併用, 母集団薬物動態	28 日間サイクル, 10 分かけて 静脈内投与	20/27 mg/m^2 e)

14 日間サイクル：1～5 日目に 1 日 1 回投与
28 日間サイクル：1，2，8，9，15，16 日目に 1 日 1 回投与
20/27，20/36 mg/m^2：第 1 サイクルの 1 及び 2 日目は 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8 日目以降並びに第 2 サイクル以降は 27 又は 36 mg/m^2

a) 第 1 サイクルは 20 mg/m^2，第 2 サイクル以降は 27 mg/m^2
b) レナリドミド（28 日間を 1 サイクルとし，レナリドミド 10～25 mg を 1～21 日目に経口投与）及びデキサメタゾン（28 日間を 1 サイクルとし，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）との併用投与
c) 本治験では固形がん患者，多発性骨髄腫患者，若しくはリンパ腫患者にカルフィルゾミブを 30 分かけて静脈内投与するコホートを実施しているが，本項では固形がん患者にカルフィルゾミブを 2～10 分かけて静脈内投与したコホートについて要約する．
d) ミダゾラム 2 mg を第 1 サイクル開始 7 日前，第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目に経口投与
e) レナリドミド（28 日間を 1 サイクルとし，レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に経口投与）及びデキサメタゾン（28 日間を 1 サイクルとし，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）との併用投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行

［4.2.2.3-2，4.2.2.3-3］

平衡透析法により測定したカルフィルゾミブ（0.4 及び 4 μmol/L）の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は約 97%であり，結合率はカルフィルゾミブ濃度によらず一定であった．ヒト血清アルブミンへの結合率は 90.64～94.59%であり，ヒト α_1-AGP への結合率 40.42～48.21%に比べて高かった．

カルフィルゾミブ（0.4～10 μmol/L）の *in vitro* での血液／血漿中濃度比は 0.408～0.621 であった．

2.7.2.2.1.2 ヒト肝細胞による代謝

［5.3.2.2-5］

カルフィルゾミブ（10 μmol/L）をヒト肝細胞懸濁液（1×10^6 cells/mL）中でインキュベートし，代謝物を LC/MS/MS で分析した．複数の代謝物が認められたが，主要な代謝物はエポキシドの加水分解によって生成する M16（カルフィルゾミブのジオール体）であった．

カルフィルゾミブ（1 μmol/L）を各 CYP 分子種の阻害薬存在下のヒト肝細胞懸濁液（0.5×10^6 cells/mL）中でインキュベートし，カルフィルゾミブの代謝における CYP の寄与を検討した．CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A の阻害薬はカルフィルゾミブの消失速度にほとんど影響を及ぼさなかった．

以上のことから，カルフィルゾミブの代謝における CYP の関与は小さいと考えられた．

2.7.2.2.1.3 CYP 分子種に対する阻害作用

［5.3.2.2-3］

ヒト肝ミクロソームでの CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A の酵素活性に対するカルフィルゾミブ（0.01～10 μmol/L）の阻害作用を検討した．カルフィルゾミブはヒト CYP3A を競合阻害し，Ki 値は 1.7 μmol/L であった．カルフィルゾミブはその他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6）を阻害しなかった．

カルフィルゾミブは CYP3A に対して時間依存的な阻害作用を示した．テストステロン 6β-水酸化活性及びミダゾラム 1′-水酸化活性に対する K_I値（最大不活性化速度の 1/2 の不活性化をもたらす濃度）はいずれも約 11 μmol/L であり，テストステロン 6β-水酸化活性に対する Kinact 値（最大不活性化速度定数）は 0.09 min^{-1}，ミダゾラム 1′-水酸化活性に対する

Kinact 値は 0.10 min^{-1}であった．カルフィルゾミブはその他の CYP 分子種（CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6）に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった．

2.7.2.2.1.4 CYP 分子種に対する誘導作用

［5.3.2.2-4］

ヒト新鮮肝細胞（3 例）をカルフィルゾミブ（0.1～2.5 μmol/L）存在下で培養し，CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用を評価した．

カルフィルゾミブは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった．

2.7.2.2.1.5 P-gp に対する基質性及び阻害作用

［5.3.2.3-1］

Caco-2 細胞を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，カルフィルゾミブの P-gp に対する基質性及び阻害作用の有無を検討した．

Caco-2 細胞におけるカルフィルゾミブ（0.1～3 μmol/L）の透過係数比（透過係数比＝側底膜側から頂端膜側への透過係数／頂端膜側から側底膜側への透過係数）は 6.3～28.6 であった．カルフィルゾミブ（0.1 μmol/L）の透過係数比は，P-gp 阻害薬であるシクロスポリン A（10 μmol/L）の存在下で 12.5 から 1.4 に，ケトコナゾール（10 μmol/L）の存在下で 28.6 から 3.8 に低下し，カルフィルゾミブは P-gp の基質であった．

カルフィルゾミブ（3 μmol/L）は Caco-2 細胞における P-gp 基質（ジゴキシン）の排出輸送を 25%阻害した．

2.7.2.2.1.6 BCRP に対する基質性及び阻害作用

［5.3.2.3-2］

Caco-2 細胞及び BCRP 又は P-gp 遺伝子をノックダウンした Caco-2 細胞（CPT-B1 又は CPT-P1 細胞）を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，カルフィルゾミブの BCRP に対する基質性及び阻害作用の有無を検討した．

カルフィルゾミブ（0.3～3 μmol/L）の透過係数比は Caco-2 細胞で 5.76～9.34，CPT-B1 細胞で 31.3 であった．透過係数比の比（Caco-2/CPT-B1）は 2 未満であり，カルフィルゾミブは BCRP の基質ではなかった．

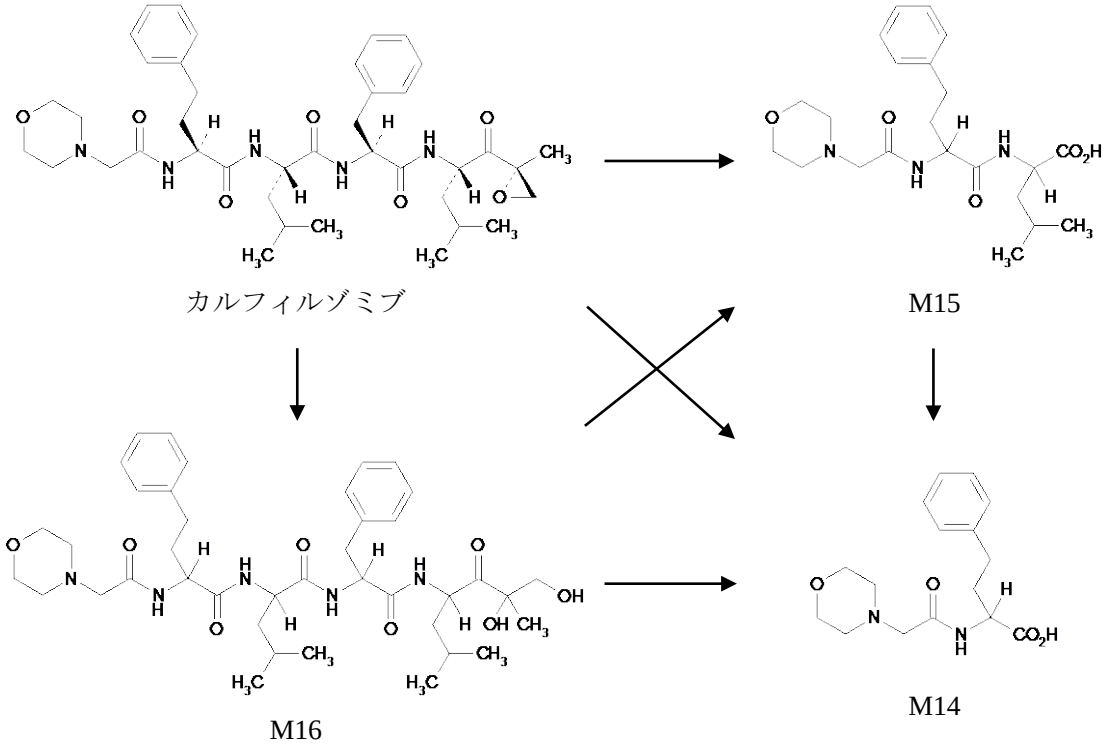
カルフィルゾミブ（3 μmol/L）は CPT-P1 細胞における BCRP 基質（クラドリビン）の排出輸送を 22.9%阻害した．

2.7.2.2.1.7　　ヒト血漿中及び尿中代謝物検索

［5.3.2.2-1，5.3.2.2-2］

海外第 I 相試験（PX-171-001 及び PX-171-002）において得られた血漿及び尿を用いて，LC/MS/MS 法により代謝物の構造を推定した．主要代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示した．ヒト血漿中の主要な代謝物は M14 であり，M15 及び M16 の存在量も多かった．ヒト尿中の主要な代謝物は M14 であり，次いで M15 の存在量も多かった．M16 の存在量はわずかであった．代謝物の構造より，ヒトにおける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ると示唆された．M14，M15 及び M16 はプロテアソーム活性を阻害しなかった [1)]．

図 2.7.2.2-1　ヒトにおけるカルフィルゾミブの主要代謝経路



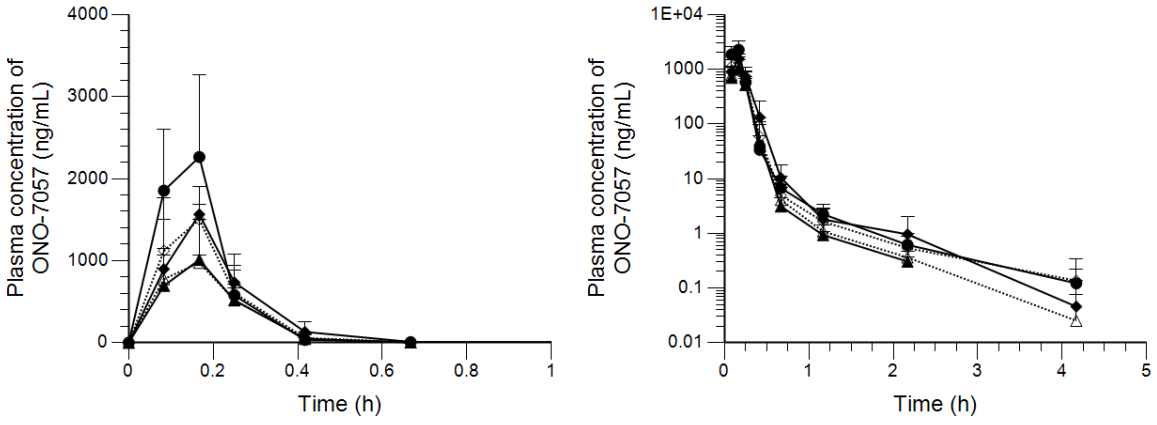
2.7.2.2.2 薬物動態を評価した臨床試験

2.7.2.2.2.1 再発又は難治性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）

本治験の第Ⅰ相試験パートでは日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 17 名（15 mg/m^2：4 名，20 mg/m^2：6 名，20/27 mg/m^2：7 名）に，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 1 日 1 回，10 分かけて静脈内投与したときの薬物動態を評価した．第Ⅱ相試験パートでは，第Ⅰ相試験パートで決定した投与量（20/27 mg/m^2）でカルフィルゾミブを静脈内投与した．20/27 mg/m^{2}の投与量は，第 1 サイクルの 1 日目及び 2 日目は 20 mg/m^2，8 日目以降は 27 mg/m^{2}でカルフィルゾミブを投与した．

第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移を図 2.7.2.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した．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 0.424～0.706 時間であった．CL 及び Vss はいずれの投与量においても同程度であった．1 日目と 16 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による蓄積は認められなかった．

図 2.7.2.2-2 日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15，20，20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移（算術平均値＋標準偏差）



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
△：15 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 1 日目，N=4）
▲：15 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 16 日目，N=4）
◇：20 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 1 日目，N=13）
◆：20 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 16 日目，N=4）
●：27 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 16 日目，N=6）

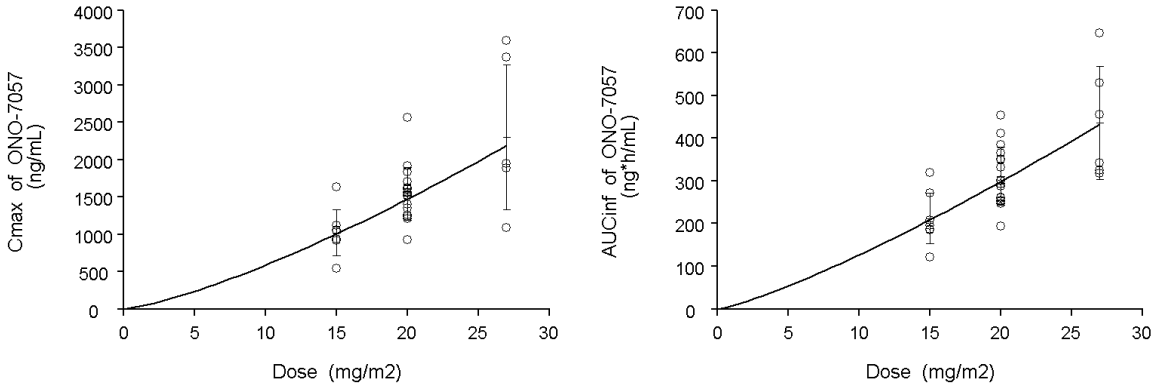
表 2.7.2.2-1　日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15，20，20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量				
	1 日目		16 日目		
	15 mg/m^2 (N=4)	20 mg/m^2 (N=13) [a)]	15 mg/m^2 (N=4)	20 mg/m^2 (N=4)	27 mg/m^2 (N=6)
Cmax (ng/mL)	1010 (99.0)	1530 (407)	1030 (453)	1570 (125)	2300 (974)
Tmax (h)	0.159 (0.0833, 0.167)	0.150 (0.0833, 0.250)	0.159 (0.117, 0.167)	0.150 (0.133, 0.183)	0.150 (0.0833, 0.167)
AUClast (ng·h/mL)	212 (40.4)	306 (69.9)	211 (81.8)	330 (64.7)	436 (133)
AUCinf (ng·h/mL)	212 (40.4)	306 (69.9)	211 (81.7)	330 (64.8)	436 (133)
T1/2 (h)	0.571 (0.139)	0.706 (0.248)	0.484 (0.0794)	0.424 (0.169)	0.659 (0.172)
CL (L/h)	119 (33.4)	110 (24.4)	132 (59.2)	107 (28.2)	105 (26.7)
Vss (L)	13.3 (4.64)	11.9 (4.56)	15.2 (7.55)	15.1 (9.65)	8.50 (2.95)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a)] 20 及び 20/27 mg/m^{2}群の併合データ

カルフィルゾミブの投与量（X）に対して薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf，Y）をプロットし，用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を図 2.7.2.2-3 に示した．パワーモデルを用いた回帰分析の結果，15～27 mg/m^{2}の範囲において回帰直線の傾きの 95%信頼区間は 1 を含んでおり（Cmax は 0.783～1.87，AUCinf は 0.774～1.70），Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して増加した．

図 2.7.2.2-3　投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の関係



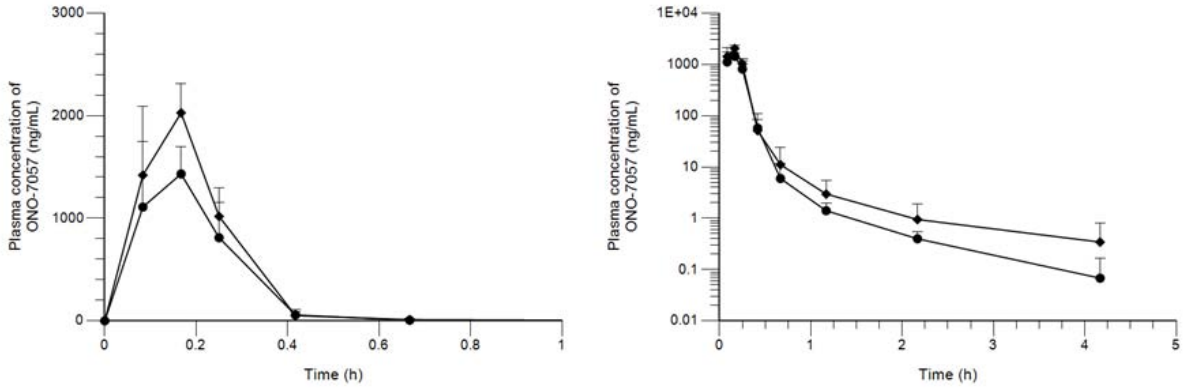
Bars：算術平均値±標準偏差
回帰線：パワーモデル
Cmax：$Y=27.8X^{1.32}$，AUCinf：$Y=7.33X^{1.24}$
投与量と評価日を固定効果とした分散分析の結果，1 日目と 16 日目の Cmax 及び AUCinf に有意差は認められなかったことから（$p>0.05$），1 日目と 16 日目のデータを併合して解析した.

2.7.2.2.2.2　再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 11 名に，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 20/27 mg/m^{2}の投与量で 1 日 1 回，10 分かけて静脈内投与，1～21 日目にレナリドミドを 25 mg の投与量で 1 日 1 回経口投与，1，8，15，22 日目にデキサメタゾンを 40 mg の投与量で 1 日 1 回経口又は静脈内投与したときのカルフィルゾミブの薬物動態を評価した.

第 1 サイクル 1 日目（20 mg/m^2）及び 16 日目（27 mg/m^2）の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移を図 2.7.2.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した．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 0.580～0.740 時間であった．Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加し，CL 及び Vss はいずれの投与量においても同程度であった.

図 2.7.2.2-4　日本人の多発性骨髄腫患者にレナリドミド，デキサメタゾンとともにカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移（算術平均値＋標準偏差）



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
●：20 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 1 日目，N=11）
◆：27 mg/m^{2}投与群（第 1 サイクル 16 日目，N=9）

表 2.7.2.2-2　日本人の多発性骨髄腫患者にレナリドミド，デキサメタゾンとともにカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量	
	1 日目	16 日目
	20 mg/m^2 N=11	27 mg/m^2 N=9
Cmax (ng/mL)	1540 (391)	2030 (282)
Tmax (h)	0.150 (0.0833, 0.167)	0.150 (0.133, 0.183)
AUClast (ng·h/mL)	326 (73.5)	444 (56.0)
AUCinf (ng·h/mL)	326 (73.5)	445 (55.7)
T1/2 (h)	0.580 (0.260)	0.740 (0.272)
CL (L/h)	102 (27.3)	98.8 (16.1)
Vss (L)	10.9 (4.39)	11.7 (5.40)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

2.7.2.2.2.3 血液がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PX-171-001）

血液がん患者に 14 日間を 1 サイクルとし，1～5 日目にカルフィルゾミブを 1.2，2.4，4，6，8.4，11，15 又は 20 mg/m^{2}の投与量で，1 日 1 回，1～2 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目の薬物動態を評価した．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，二相性の消失を示した．本試験における最初の投与後採血時点は投与 5 分後であり，本剤の消失が速やかであることを踏まえると，本試験では T1/2 を除く薬物動態パラメータは適切に評価できないと考えられた．また，1.2 及び 2.4 mg/m^{2}の投与量では，半数を超える検体において血漿中カルフィルゾミブ濃度が定量下限未満であり T1/2 を評価できなかった．4，6 及び 8.4 mg/m^{2}の投与量では血漿中カルフィルゾミブ濃度のばらつきが大きく，二相性の消失が認められない，あるいは分布相以降に得られた定量値が一時点のみであったことから，T1/2 を算出しなかった．

T1/2 の評価が可能であった 11，15 及び 20 mg/m^{2}の投与量において，T1/2 は 15.5～26.9 分であった．

2.7.2.2.2.4 血液がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PX-171-002）

本治験の用量漸増パートでは，血液がん患者に 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 1.2，2.4，4，6，8.4，11，15，20 又は 27 mg/m^{2}の投与量で，1 日 1 回，2 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目の薬物動態を評価した．追加パートでは血液がん患者に，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 20/27 mg/m^{2}の投与量で 1 日 1 回，2 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目（投与量は 20 mg/m^2）の薬物動態を評価した．PX-171-001 試験と同じく，本試験では 1.2～8.4 mg/m^{2}の投与量では T1/2 を算出しなかった．

T1/2 の評価が可能であった 11～27 mg/m^{2}の投与量において，T1/2 は 12.9～46.7 分であった．

2.7.2.2.2.5 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）

本治験では，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者に 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 20/27 mg/m^{2}の投与量（第 1 サイクルは 20 mg/m^2，第 2 サイクル以降は 27 mg/m^2）で 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与した．本治験で 102 名から得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度は母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.6.2］．

2.7.2.2.2.6 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）

本治験では，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に 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 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与した．ボルテゾミブ既治療パートでは 20 mg/m^2，ボルテゾミブ未治療パートでは 20 又は 20/27 mg/m^2（第 1 サイクルは 20 mg/m^2，第 2 サイクル以降は 27 mg/m^2）を投与した．本治験で 51 名から得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度は母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.6.2］．

2.7.2.2.2.7 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）

本治験では，下記の表 2.7.2.2-3 で定義される腎機能を有する再発及び難治性多発性骨髄腫患者 50 名（正常腎機能：12 名，軽度：12 名，中等度：10 名，重度：8 名，血液透析を必要とする腎機能障害：8 名）に，28 日間を 1 サイクルとして 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与した．第 1 サイクルにおける投与量は 15 mg/m^{2}とし，15 mg/m^{2}に忍容性を示した患者には第 2 サイクルで 20 mg/m^{2}を投与した．本治験では血漿中及び尿中カルフィルゾミブ濃度に加え，カルフィルゾミブの血漿蛋白結合率を評価した［5.3.2.1-1］．また，血漿中に存在量の多い代謝物 M14，M15 及び M16 の血漿中濃度，尿中に存在量の多い代謝物 M14，M15 の尿中濃度を評価した．

表 2.7.2.2-3　腎機能障害の程度の定義

群	腎機能障害の程度	CrCL
第 1 群	正常	80 mL/min＜CrCL
第 2 群	軽度	50 mL/min≦CrCL≦80 mL/min
第 3 群	中等度	30 mL/min≦CrCL＜50 mL/min
第 4 群	重度	CrCL＜30 mL/min
第 5 群	血液透析	血液透析を必要とする

CrCL は Cockcroft-Gault 式を用いて血清クレアチニンから推定した．

第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した．Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL について，腎機能障害患者と腎機能正常患者との間に明らかな違いは認められなかった．1 日目のカルフィルゾミブの Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL に対する CrCL の影響について，線形混合効果モデルを用いて検討した．その結果，すべてのパラメータにおいて回帰モデルの傾きに有意性は認められず（$p > 0.05$），カルフィルゾミブの薬物動態パラメータに対する CrCL の影響は認められなかった．血漿中カルフィルゾミブ濃度は腎機能障害の程度に依らず静脈内投与後速やかに低下し，二相性の消失を示した．重度腎機能障害群の 15 日目の T1/2 は 1 日目あるいは他の腎機能障害群と比較して大きな値であったが，本データは 1 名のデータであり，この患者において投与 24 時間後の定量値が予期せず得られたことが原因と考えられた．尿中排泄率はすべての群で 1%未満であった．1 日目と 15 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による蓄積は認められなかった．

第 1 サイクル 1 日目における腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）の比較結果を表 2.7.2.2-5 に示した．幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間は 100 を含んだ．

腎機能正常患者，軽度，中等度，重度腎機能障害患者及び血液透析患者におけるカルフィルゾミブの血漿蛋白結合率はそれぞれ 98.0，97.6，98.3，98.2 及び 97.9%であり，腎機能障害の程度はカルフィルゾミブの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった．

本治験で得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度は母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.6.2］．

表 2.7.2.2-4　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	評価日	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析
Cmax (ng/mL)	1 日目 a)	2545.6 (1406.37)	2226.87 (1353.039)	2233.6 (1245.29)	1604.8 (799.32)	2070.9 (1995.56)
	15 日目 b)	2549.6 (1683.04)	2672.5 (1351.57)	2718.0 (704.68)	2335.3 (1311.48)	3396.7 (1211.56)
Tmax (h)	1 日目 a)	0.04165 (0.0333, 0.117)	0.06670 (0.00, 0.167)	0.05000 (0.0333, 0.0833)	0.08330 (0.00, 0.167)	0.05835 (0.0333, 0.283)
	15 日目 b)	0.03330 (0.0167, 0.133)	0.06665 (0.0333, 0.167)	0.03330 (0.0333, 0.167)	0.12500 (0.0500, 0.167)	0.05000 (0.0167, 0.0500)
AUClast (ng·h/mL)	1 日目 a)	219.68 (116.661)	220.01 (91.354)	240.52 (129.100)	152.98 (72.492)	232.7 (165.88)
	15 日目 b)	227.89 (133.526)	333.4 (217.97)	413.5 (218.13)	374.9 (175.82)	281.4 (105.71)
AUCinf (ng·h/mL)	1 日目 c)	254.4 (107.98)	250.6 (73.65)	183.71 (140.669)	179.2 (54.80)	218.8 (145.44)
	15 日目 d)	198.36 (128.783)	253.6 (107.79)	257.7 (28.85)	218.3	292.1 (115.30)
T1/2 (h)	1 日目 c)	0.4502 (0.10268)	0.8418 (0.85409)	0.6011 (0.04956)	1.5116 (1.53075)	1.6473 (1.79810)
	15 日目 d)	0.7098 (0.57427)	0.6777 (0.26649)	0.8157 (0.47136)	10.65	1.4452 (1.20122)
CL (L/h)	1 日目 c)	151.23 (79.268)	113.05 (40.658)	287.67 (264.447)	170.2 (58.38)	169.52 (60.207)
	15 日目 d)	660.08 (1133.673)	115.44 (34.727)	119.1 (16.46)	109.9	114.48 (61.159)
Vd (L)	1 日目 c)	104.48 (81.936)	126.48 (105.476)	258.70 (246.079)	333.9 (262.08)	438.35 (521.050)
	15 日目 d)	484.28 (772.807)	110.76 (51.684)	147.61 (106.734)	1689.2	194.84 (138.949)
尿中排泄率 (%)	1 日目 e)	0.490 (0.316)	0.429 (0.271)	0.160 (0.101)	0.226 (0.0921)	-
	15 日目 f)	0.446 (0.357)	0.428 (0.262)	0.202 (0.116)	0.168 (0.0670)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a) N=8（正常），N=9（軽度），N=5（中等度），N=5（重度），N=8（血液透析）
b) N=7（正常），N=8（軽度），N=5（中等度），N=4（重度），N=6（血液透析）
c) N=6（正常），N=6（軽度），N=3（中等度），N=4（重度），N=5（血液透析）
d) N=5（正常），N=5（軽度），N=3（中等度），N=1（重度），N=5（血液透析）
e) N=8（正常），N=8（軽度），N=7（中等度），N=5（重度）
f) N=7（正常），N=6（軽度），N=5（中等度），N=4（重度）

表 2.7.2.2-5　第 1 サイクル 1 日目における腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較

	軽度／正常	中等度／正常	重度／正常	血液透析／正常
N	9/8	5/8	5/8	8/8
Cmax	93.36 (44.94, 193.94)	92.1 (39.06, 217.16)	69.17 (29.34, 163.08)	86.39 (40.71, 183.30)
AUClast	124.36 (72.96, 211.98)	111.07 (59.41, 207.66)	84.73 (45.32, 158.40)	121.72 (70.31, 210.71)
AUCinf [a)]	126.87 (76.75, 209.72)	65.25 (35.26, 120.77)	83.85 (47.80, 147.09)	87.58 (51.69, 148.37)

幾何平均値の比とその 90%信頼区間（%）
a) N = 6/6（軽度／正常），N = 3/6（中等度／正常），
N = 4/6（重度／正常），N = 5/6（血液透析／正常）

第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M14，M15 及び M16 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6～表 2.7.2.2-8 に示した．

M14，M15 及び M16 はカルフィルゾミブの静脈内投与後速やかに生成し，Tmax はそれぞれ 0.32～1.5 時間，0.28～0.53 時間及び 0.10～0.17 時間であった．腎機能正常患者の 1 日目における M14 及び M15 の尿中排泄率は 33.1 及び 1.93%であった．M14 及び M15 の AUC は腎機能障害の程度に応じて増加し，尿中排泄率は腎機能障害の程度に応じて低下したことから，腎排泄は M14 及び M15 の重要な排泄経路であることが示唆された．M16 の AUC は腎機能障害の影響を受けなかった．M14，M15 及び M16 の 1 日目と 15 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による影響は認められなかった．

表 2.7.2.2-6　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M14 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	評価日	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析
Cmax (ng/mL)	1 日目 a)	92.19 (18.882)	96.16 (16.383)	130.16 (51.420)	150.2 (25.66)	164.56 (49.707)
	15 日目 b)	105.50 (37.471)	98.48 (14.130)	124.60 (48.490)	142.28 (30.167)	189.85 (63.433)
Tmax (h)	1 日目 a)	0.5417 (0.283, 1.17)	0.6167 (0.283, 1.07)	1.0333 (0.533, 1.08)	1.533 (1.00, 1.85)	1.308 (1.03, 2.03)
	15 日目 b)	0.3167 (0.250, 1.53)	0.8083 (0.417, 1.53)	1.0333 (0.283, 1.05)	1.125 (1.05, 2.08)	1.0333 (0.517, 1.53)
AUClast (ng·h/mL)	1 日目 a)	275.0 (97.40)	278.2 (108.20)	682.6 (329.26)	835.9 (293.45)	1991.7 (811.41)
	15 日目 b)	358.3 (160.11)	308.1 (118.00)	728.2 (373.58)	1090.9 (375.09)	1849.1 (847.48)
AUCinf (ng·h/mL)	1 日目 c)	295.3 (103.93)	300.8 (105.80)	699.1 (379.56)	943.8 (305.07)	2077.1 (930.75)
	15 日目 d)	366.8 (156.34)	318.8 (113.97)	740.1 (381.63)	1166.8 (474.90)	1852.7 (966.69)
T1/2 (h)	1 日目 c)	1.848 (0.7772)	1.788 (0.9968)	3.324 (1.1905)	3.578 (0.8870)	5.036 (1.2353)
	15 日目 d)	2.883 (1.3450)	2.205 (1.0584)	3.937 (0.7077)	5.219 (1.8891)	4.569 (1.7304)
尿中排泄率 (%)	1 日目 e)	33.1 (13.1)	25.0 (4.81)	21.7 (7.59)	19.2 (4.36)	-
	15 日目 f)	30.6 (11.6)	27.0 (8.47)	22.0 (6.89)	17.0 (4.67)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
尿中排泄率：カルフィルゾミブ濃度に換算後，カルフィルゾミブの投与量に対する排泄率として算出
a) N=8（正常），N=9（軽度），N=5（中等度），N=5（重度），N=8（血液透析）
b) N=7（正常），N=8（軽度），N=5（中等度），N=4（重度），N=6（血液透析）
c) N=7（正常），N=8（軽度），N=4（中等度），N=4（重度），N=7（血液透析）
d) N=7（正常），N=8（軽度），N=5（中等度），N=4（重度），N=5（血液透析）
e) N=8（正常），N=9（軽度），N=7（中等度），N=5（重度）
f) N=7（正常），N=6（軽度），N=5（中等度），N=4（重度）

表 2.7.2.2-7　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M15 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	評価日	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析
Cmax (ng/mL)	1 日目 a)	14.78 (3.481)	15.53 (3.793)	16.38 (2.941)	17.262 (8.7842)	17.79 (6.122)
	15 日目 b)	16.96 (4.779)	15.29 (2.677)	15.70 (1.380)	18.15 (2.549)	17.70 (3.201)
Tmax (h)	1 日目 a)	0.3084 (0.283, 0.583)	0.31670 (0.0833, 0.533)	0.2833 (0.283, 0.583)	0.3500 (0.283, 0.500)	0.5000 (0.283, 0.533)
	15 日目 b)	0.2833 (0.250, 0.383)	0.3333 (0.250, 0.567)	0.2833 (0.250, 0.550)	0.4583 (0.300, 0.667)	0.5333 (0.283, 0.550)
AUClast (ng·h/mL)	1 日目 a)	25.16 (7.256)	23.60 (5.236)	35.65 (9.307)	41.05 (21.931)	57.29 (57.577)
	15 日目 b)	26.29 (7.070)	24.30 (3.919)	33.63 (10.290)	40.79 (11.054)	39.98 (11.960)
AUCinf (ng·h/mL)	1 日目 c)	26.74 (7.295)	25.14 (5.080)	38.21 (11.474)	46.34 (26.683)	60.57 (62.711)
	15 日目 d)	28.03 (7.876)	25.29 (3.800)	33.24 (10.835)	42.13 (11.227)	44.72 (15.980)
T1/2 (h)	1 日目 c)	1.422 (0.2476)	1.343 (0.2505)	1.745 (0.2627)	1.792 (0.2072)	2.241 (1.4025)
	15 日目 d)	1.551 (0.3173)	1.446 (0.2779)	1.584 (0.1326)	2.095 (0.4370)	1.796 (0.3652)
尿中排泄率 (%)	1 日目 e)	1.93 (1.12)	1.42 (0.314)	0.776 (0.387)	0.578 (0.230)	-
	15 日目 f)	1.91 (1.03)	1.55 (0.602)	0.856 (0.377)	0.475 (0.249)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
尿中排泄率：カルフィルゾミブ濃度に換算後，カルフィルゾミブの投与量に対する排泄率として算出
a) N=8（正常），N=9（軽度），N=5（中等度），N=5（重度），N=8（血液透析）
b) N=7（正常），N=8（軽度），N=5（中等度），N=4（重度），N=6（血液透析）
c) N=8（正常），N=9（軽度），N=4（中等度），N=4（重度），N=7（血液透析）
d) N=7（正常），N=7（軽度），N=4（中等度），N=3（重度），N=6（血液透析）
e) N=8（正常），N=9（軽度），N=7（中等度），N=5（重度）
f) N=7（正常），N=6（軽度），N=5（中等度），N=4（重度）

表 2.7.2.2-8　多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目における M16 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	評価日	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析
Cmax (ng/mL)	1 日目 a)	150.5 (36.36)	139.24 (59.709)	138.56 (39.381)	163.40 (107.554)	113.05 (48.750)
	15 日目 b)	179.4 (26.79)	165.9 (49.57)	148.54 (48.807)	149.5 (26.36)	142.67 (39.353)
Tmax (h)	1 日目 a)	0.11670 (0.0833, 0.150)	0.11670 (0.00, 0.167)	0.11670 (0.0833, 0.167)	0.10000 (0.00, 0.167)	0.11670 (0.0667, 0.283)
	15 日目 b)	0.11670 (0.0167, 0.150)	0.11670 (0.0833, 0.167)	0.1333 (0.117, 0.167)	0.16670 (0.0500, 0.250)	0.11670 (0.0500, 0.133)
AUClast (ng·h/mL)	1 日目 a)	66.85 (18.939)	59.31 (17.544)	68.50 (31.150)	72.93 (28.960)	59.33 (32.040)
	15 日目 b)	75.61 (12.265)	67.23 (7.219)	74.19 (30.448)	83.80 (19.845)	70.12 (23.559)
AUCinf (ng·h/mL)	1 日目 c)	68.26 (18.345)	60.93 (17.728)	69.87 (30.603)	74.18 (28.678)	55.47 (29.655)
	15 日目 d)	76.90 (12.539)	67.77 (6.475)	75.62 (30.185)	84.85 (19.878)	71.46 (22.908)
T1/2 (h)	1 日目 c)	0.6555 (0.17423)	0.6086 (0.22976)	0.7081 (0.17872)	0.7841 (0.26333)	0.7915 (0.32143)
	15 日目 d)	0.6725 (0.21141)	0.6688 (0.24516)	0.6285 (0.11879)	0.8640 (0.19328)	0.6812 (0.10790)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a) N=8（正常），N=9（軽度），N=5（中等度），N=5（重度），N=8（血液透析）
b) N=7（正常），N=8（軽度），N=5（中等度），N=4（重度），N=6（血液透析）
c) N=8（正常），N=9（軽度），N=5（中等度），N=5（重度），N=7（血液透析）
d) N=7（正常），N=7（軽度），N=5（中等度），N=4（重度），N=6（血液透析）

2.7.2.2.2.8　再発の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006）

本治験では，再発の多発性骨髄腫患者に 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（15，20 又は 20/27 mg/m^2）を 10 分かけて静脈内投与，1～21 日目にレナリドミド（10，15，20 又は 25 mg）を経口投与，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．本試験で 39 名から得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度は母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.6.2］．

2.7.2.2.2.9 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）

本治験では，再発固形がん患者 30 名（20 mg/m^2：3 名，20/27 mg/m^2：6 名，20/36 mg/m^2：21 名）に，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 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与したときの薬物動態を評価した．

第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移を図 2.7.2.2-5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示した．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 0.47～1.1 時間であった．

カルフィルゾミブの Cmax 及び AUCinf の用量比例性について，パワーモデルを用いた回帰分析の結果を表 2.7.2.2-10 に示した．回帰直線の傾きの 95%信頼区間は 1 を含んでおり，20～36 mg/m^{2}の範囲において Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して増加した．

本治験で得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度は母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.6.2］．

図 2.7.2.2-5　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20，20/27 又は 20/36 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目における血漿中カルフィルゾミブ濃度推移（算術平均値）

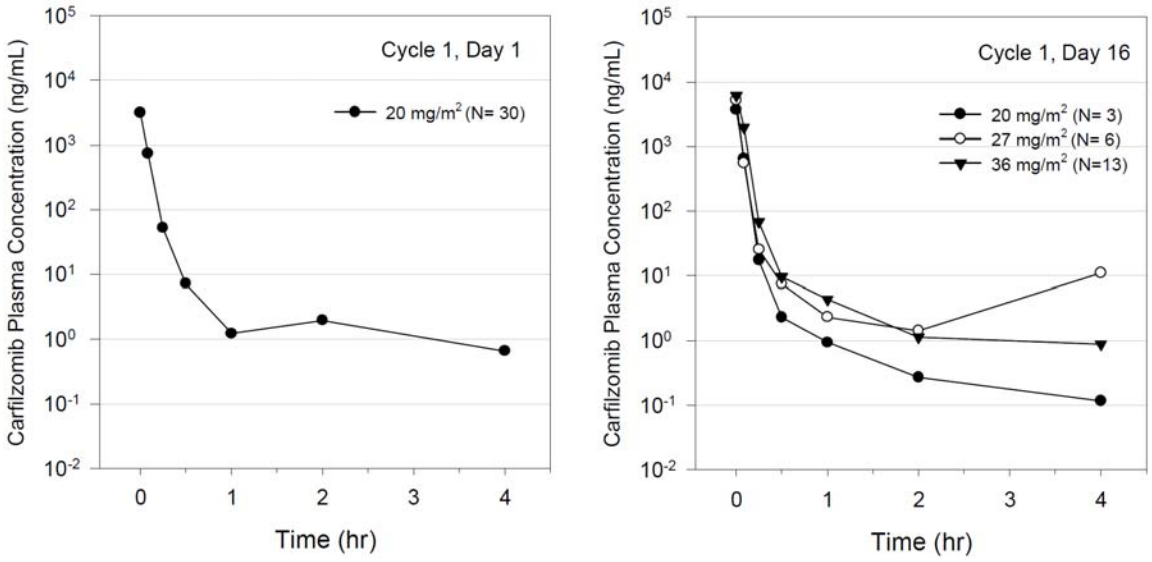


表 2.7.2.2-9　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20，20/27 又は 20/36 mg/m^{2}の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	Pooled Data [a)]	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	20/36 mg/m^2
	1 日目 20 mg/m^2 (N=30)	16 日目 20 mg/m^2 (N=3)	16 日目 27 mg/m^2 (N=5)	16 日目 36 mg/m^2 (N=13)
Cmax (ng/mL)	3059.5 (1790.60)	3706.7 (1953.08)	4564.0 (1784.10)	6210.8 (2457.99)
Tmax (h)	0.05000 (0.00, 0.167)	0.03330 (0.0333, 0.0500)	0.05000 (0.0333, 0.133)	0.05000 (0.0333, 0.117)
AUClast (ng·h/mL)	312.03 (182.843)	300.7 (180.31)	388.7 (99.03)	677.3 (448.51)
AUCinf [b)] (ng·h/mL)	291.22 (202.040)	300.9 (180.33)	353.6 (68.17)	750.6 (485.70)
T1/2 [b)] (h)	0.7608 (0.62475)	1.0771 (0.06964)	0.4702 (0.30734)	0.9477 (0.36077)
CL [b)] (L/h)	262.61 (397.851)	135.97 (52.771)	149.5 (30.87)	116.09 (48.587)
Vss [b)] (L)	27.661 (48.5650)	7.745 (3.7665)	11.098 (4.4522)	9.325 (4.7956)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a)] 20，20/27，20/36 mg/m^{2}群の併合データ
[b)] N=23（1 日目），N=4（16 日目，27 mg/m^2），N=10（16 日目，36 mg/m^2）

表 2.7.2.2-10　パワーモデルを用いた回帰分析によるカルフィルゾミブの Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価

薬物動態パラメータ	切片	傾き	傾きの 95%信頼区間
Cmax (ng/mL)	3.494	1.204	(0.74, 1.67)
AUCinf (ng·h/mL)	0.132	1.475	(0.97, 1.98)

投与量と評価日を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析の結果，1 日目と 16 日目の Cmax 及び AUCinf に有意差は認められなかったことから（p>0.05），第 1，3，5 サイクルの 1 日目と 16 日目のデータを併合して解析した.

2.7.2.2.2.10　　固形がん患者を対象とした海外第Ⅰb相試験（PX-171-008）

カルフィルゾミブがCYP3Aの活性に及ぼす影響を評価するため，CYP3Aの典型的な基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験を実施した．本治験は，固形がん患者に，第1期として第1サイクル開始の7日前（−7日目）にミダゾラム2 mgを単回経口投与した．第2期として第1サイクルの1，2，8，9，15及び16日目にカルフィルゾミブ27 mg/m^{2}を1〜4分かけて静脈内投与し，1日目及び16日目のカルフィルゾミブ投与直後にミダゾラム2 mgを経口投与した．

ミダゾラムの血漿中濃度推移を図2.7.2.2-6に，薬物動態パラメータを表2.7.2.2-11に示した．ミダゾラム単独投与時（−7日目）とカルフィルゾミブ併用投与時（1日目又は16日目）のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較結果を表2.7.2.2-12に示した．ミダゾラム単独投与時に対するカルフィルゾミブ併用投与時のミダゾラムのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比の90%信頼区間は80〜125%の範囲に含まれた．カルフィルゾミブの単回投与及び反復投与はCYP3A阻害作用を示さないと考えられた．

図 2.7.2.2-6　固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（算術平均値）

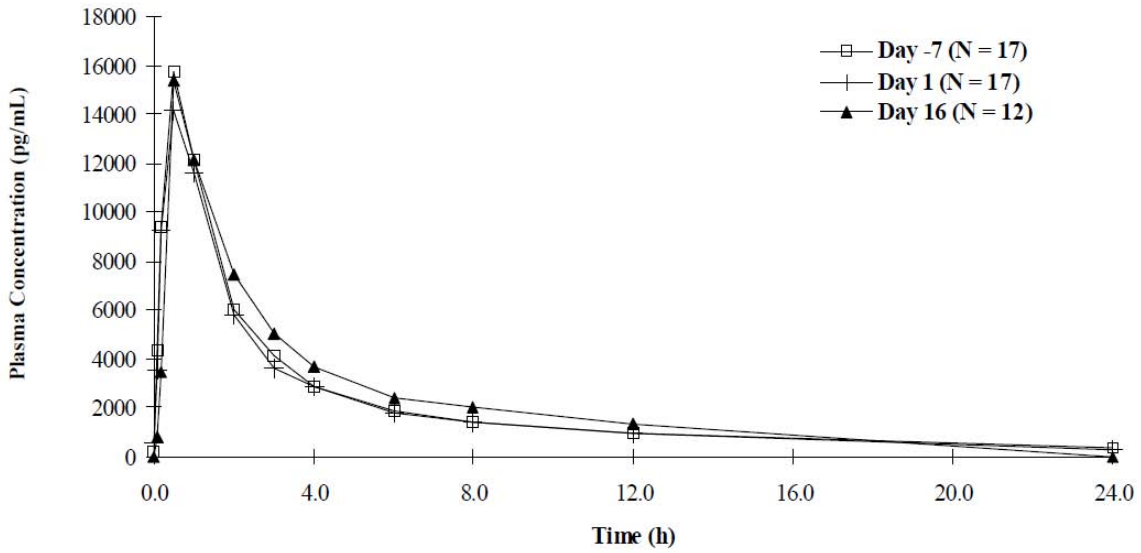


表 2.7.2.2-11　固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単独投与（−7 日目）(N=17)	併用投与（1 日目）(N=17)	併用投与（16 日目）(N=12)
Cmax (pg/mL)	16322.93 (7607.32)	15740.30 (6224.33)	15967.58 (7692.31)
Tmax (h)	0.500 (0.167, 1.00)	0.517 (0.200, 1.23)	0.500 (0.500, 3.00)
AUCinf [a)] (pg·h/mL)	54265.39 (35979.31)	51505.37 (30279.56)	59858.41 (32476.98)
T1/2 [a)] (h)	6.63 (2.19)	6.33 (1.90)	5.48 (1.50)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a)] N=11（16 日目）

表 2.7.2.2-12　ミダゾラム単独投与時とカルフィルゾミブ併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均値の比（90%信頼区間）（%）
Cmax	併用投与（1 日目）vs 単独投与（−7 日目）	98.95 (82.85, 118.18)
	併用投与（16 日目）vs 単独投与（−7 日目）	98.12 (80.05, 120.25)
AUCinf	併用投与（1 日目）vs 単独投与（−7 日目）	95.24 (84.67, 107.12)
	併用投与（16 日目）vs 単独投与（−7 日目）	108.16 (94.07, 124.36)

本治験では血漿中ミダゾラム濃度に加え，カルフィルゾミブの尿中及び糞中排泄を評価した［5.3.3.4-3］．カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15 及び M16）の尿中及び糞中排泄率を表 2.7.2.2-13 に示した．カルフィルゾミブは約 25%が M14 として尿中に排泄された．尿中には次いで M15 が約 2%排泄され，未変化体の尿中への排泄はわずかであった（＜1%）．糞中には M14 がわずかに検出され（＜1%），カルフィルゾミブ，M15 及び M16 は定量下限未満であった．なお，ホモジネート調製までの糞中において，M14 は安定であったが，カルフィルゾミブ，M15 及び M16 は不安定であり，カルフィルゾミブ及び M16 はいずれも M15 及び M14 に変換し，M15 は M14 に変換した［2.7.1.1.2.1］．カルフィルゾミブ及び各主要代謝物の糞中排泄率は正確に評価できていない可能性はあるものの，カルフィルゾミブの消失経路として糞中排泄はわずかである（＜1%）と考えられた．

表 2.7.2.2-13　カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15 及び M16）の尿中及び糞中排泄率

	N	カルフィルゾミブ	M14	M15	M16
尿中排泄率（%）	15	0.308 (0.158)	25.3 (10.5)	1.87 (0.794)	ND
糞中排泄率（%）	9	0.00 [a)]	0.752 (0.993)	0.00 [a)]	0.00 [a)]

算術平均値（標準偏差）
排泄率：カルフィルゾミブ濃度に換算後，カルフィルゾミブの投与量に対する排泄率として算出
ND: No Data
[a)] 定量下限未満

2.7.2.2.2.11　再発の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）

本治験では，再発の多発性骨髄腫患者に 28 日間を 1 サイクルとし，1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与，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．カルフィルゾミブ併用群ではカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の投与量で 10 分かけて静脈内投与した．本治験で 106 名から得られた血漿中カルフィルゾミブ濃度は母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.6.2］．

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

ONO-7057-01 試験において日本人の多発性骨髄腫患者に 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単剤で 1 日 1 回，10 分かけて静脈内投与（15，20，20/27 mg/m^2）したとき，Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して増加した．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 1 時間以内であった．1 日目と 16 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による蓄積は認められなかった．

2.7.2.3.2 分布

日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを静脈内投与後の定常状態の分布容積は 8.5～15.2 L であり，カルフィルゾミブは組織に分布することが示唆された．

In vitro ヒト血漿蛋白結合率は約 97%であり，結合率はカルフィルゾミブ濃度によらず一定であった．海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）における腎機能正常又は腎機能障害を有する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．*In vitro* でのヒト血清アルブミンへの結合率は 90.64～94.59%であり，ヒト α_1-AGP への結合率 40.42～48.21%に比べて高かった．

In vitro でのカルフィルゾミブの血液／血漿中濃度比は 0.408～0.621 であった．

2.7.2.3.3 代謝

海外第 I 相試験（PX-171-001 及び PX-171-002）において得られた血漿及び尿を用いて，LC/MS/MS 法により代謝物の構造を推定した結果，血漿中の主要な代謝物は M14 であり，M15 及び M16 の存在量も多かった．尿中の主要な代謝物は M14 であり，次いで M15 の存在量も多かった．M16 の存在量はわずかであった．代謝物の構造より，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ると示唆された．M14，M15 及び M16 はプロテアソーム活性を阻害しなかった [1)]．

カルフィルゾミブを各 CYP 分子種の阻害薬存在下のヒト肝細胞懸濁液中でインキュベートし，カルフィルゾミブの代謝における CYP の寄与を検討した．CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A の阻害薬はカルフィルゾミブの消失速度にほとんど影響を及ぼさなかったことから，カルフィルゾミブの代謝における CYP の関与は小さいと考えられた．

2.7.2.3.4 排泄

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 1 時間以内，CL は概ね 100 L/h 以上であった．本剤の血液／血漿中濃度比（0.408～0.621）より推定される血液中カルフィルゾミブの CL（160～250 L/h 以上）は肝血流（75 L/h，体重 60 kg における推定値 [2)]）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示唆された．

血漿中からの主要代謝物（M14，M15 及び M16）の消失は速やかであり，M14 は 1.8 時間，M15 は 1.4 時間，M16 は 0.7 時間（PX-171-005 試験における腎機能正常群の第 1 サイクル 1 日目の T1/2）の T1/2 で消失した．

カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15 及び M16）の尿中及び糞中排泄は海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）及び海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）において検討した．静脈内投与されたカルフィルゾミブの約 30％がペプチド結合が加水分解された代謝物（M14 及び M15）として尿中に排泄された．未変化体の尿中への排泄はわずかであった（＜1％）．糞中には M14 がわずかに検出され（＜1％），カルフィルゾミブ，M15 及び M16 は定量下限未満であった．M14 の曝露量は腎機能障害の程度と相関し，血液透析を必要とする腎機能障害患者において最も高値を示した［M14 の AUClast の算術平均値（標準偏差），腎機能正常群：275（97）ng·h/mL，血液透析群：1992（811）ng·h/mL］．カルフィルゾミブの主要な排泄経路は M14 としての尿中排泄であると示唆された．

2.7.2.3.5 薬物相互作用

カルフィルゾミブの主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，主要な CYP 分子種（CYP1A2，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A）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．

In vitro 試験において，カルフィルゾミブは CYP3A を阻害し，Ki 値は 1.7 μmol/L であった．また CYP3A に対して時間依存的な阻害を示した．一方，CYP3A の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験（PX-171-008）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，P-gp 阻害薬や誘導薬の影響を受けないと考えられた．

2.7.2.3.6 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.7.2.3.6.1 臨床試験間の薬物動態パラメータの比較

［5.3.5.3-1］

カルフィルゾミブの薬物動態パラメータは ONO-7057-01 試験（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-7057-05 試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とし，レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した日本第Ⅰ相試験），PX-171-005 試験（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-171-007 試験（再発の固形がん患者を対象とした海外第Ⅰb／Ⅱ相試験）において評価した．レナリドミド及びデキサメタゾンの併用，日本人と非日本人の別，がんの種類がカルフィルゾミブの薬物動態に与える影響を考察する目的で臨床試験間のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータを比較した（表 2.7.2.3-1，図 2.7.2.3-1，図 2.7.2.3-2）．日本人を対象とした試験ではカルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したのに対し，非日本人を対象とした試験ではカルフィルゾミブを 2～10 分かけて静脈内投与し，投与時間が異なることから日本人を対象とした試験と非日本人を対象とした試験の比較は AUCinf 及び T1/2 について実施した．

日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを単剤投与した ONO-7057-01 試験と日本人の多発性骨髄腫患者に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 ONO-7057-05 試験から得られた AUCinf，Cmax 及び T1/2 に大きな差異は認められなかったことから，レナリドミド及びデキサメタゾンの併用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．

15 mg/m^{2}の投与量において，日本人の多発性骨髄腫患者を対象とした ONO-7057-01 試験と非日本人の多発性骨髄腫患者を対象とした PX-171-005 試験から得られた AUCinf の分布の範囲は重なっており，平均値に大きな差異は認められなかった．20 mg/m^{2}の投与量において，日本人の多発性骨髄腫患者を対象とした ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験と非日本人の固形がん患者を対象とした PX-171-007 試験から得られた AUCinf を比較すると，PX-171-007 試験はデータ数が多く分布の範囲も広いが，平均値は日本人を対象とした試験と大きな差異は認められなかった．27 mg/m^{2}の投与量において，日本人の多発性骨髄腫患者を対象とした ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験と非日本人の固形がん患者を対象とした PX-171-007 試験から得られた AUCinf の分布の範囲は重なっており，平均値に大きな

差異は認められなかった．カルフィルゾミブの消失は速やかであり，いずれの試験においても T1/2 の平均値は 1 時間以内であった．以上より，日本人と非日本人の別及びがんの種類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．

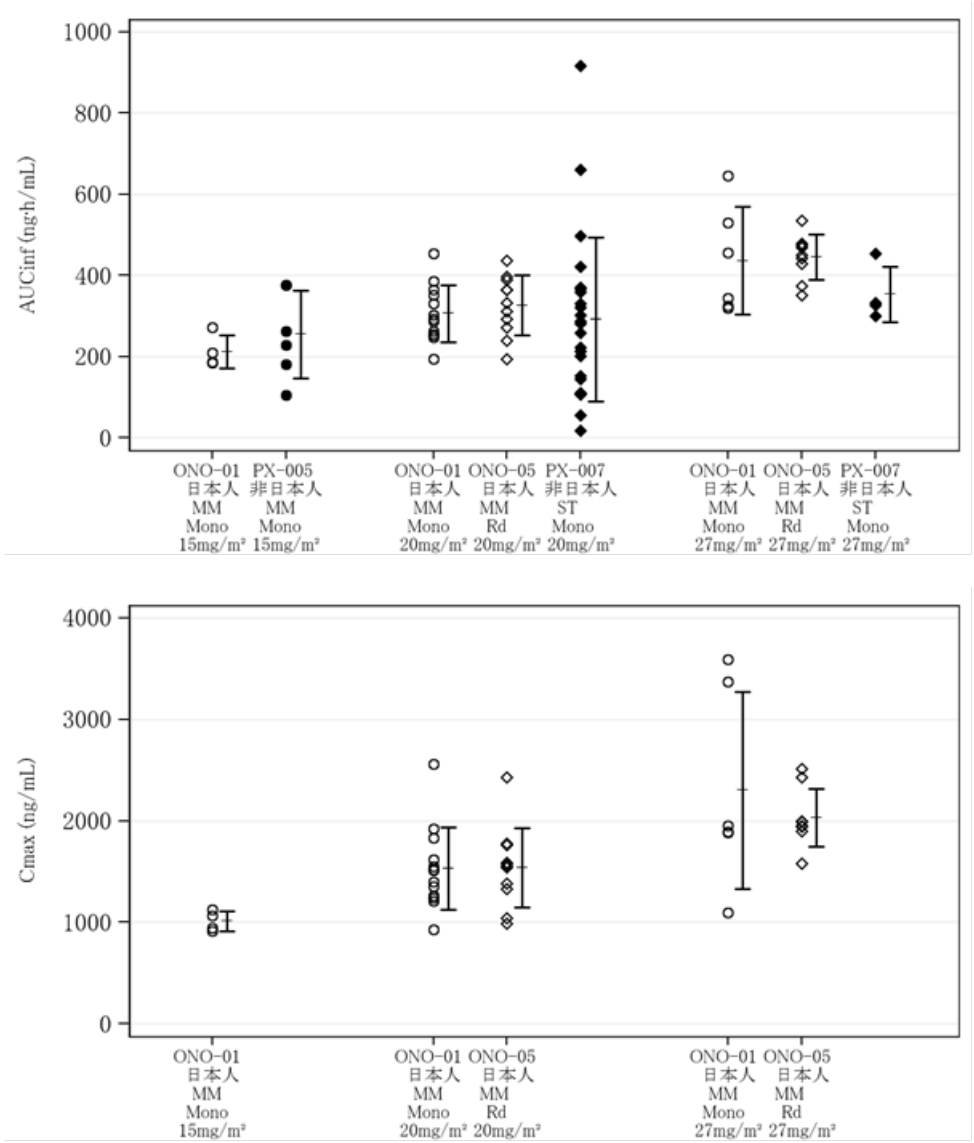
表 2.7.2.3-1　臨床試験間の薬物動態パラメータ比較

薬物動態パラメータ	日本					海外		
	ONO-7057-01			ONO-7057-05 [a]		PX-171-005	PX-171-007	
	多発性骨髄腫						固形がん	
	15 mg/m^2 (N=4)[b]	20 mg/m^2 (N=13) [b]	27 mg/m^2 (N=6)[c]	20 mg/m^2 (N=11) [b]	27 mg/m^2 (N=9) [c]	15 mg/m^2 (N=8)[d]	20 mg/m^2 (N=30) [b]	27 mg/m^2 (N=5) [c]
Cmax (ng/mL)	1010 (99.0)	1530 (407)	2300 (974)	1540 (391)	2030 (282)	2545.6 (1406.37)	3059.5 (1790.60)	4564.0 (1784.10)
AUCinf (ng·h/mL)	212 (40.4)	306 (69.9)	436 (133)	326 (73.5)	445 (55.7)	254.4[e] (107.98)	291.22[f] (202.040)	353.6[g] (68.17)
T1/2 (h)	0.571 (0.139)	0.706 (0.248)	0.659 (0.172)	0.580 (0.260)	0.740 (0.272)	0.4502[e] (0.10268)	0.7608[f] (0.62475)	0.4702[g] (0.30734)

ONO-7057-01 及び ONO-7057-05：10 分かけて静脈内投与
PX-171-005 及び PX-171-007：2～10 分かけて静脈内投与
算術平均値（標準偏差）

a) レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与
b) 第 1 サイクル 1 日目
c) 第 1 サイクル 16 日目
d) 腎機能正常群，第 1 サイクル 1 日目
e) N=6
f) N=23
g) N=4

図 2.7.2.3-1　臨床試験間の薬物動態パラメータの比較（AUCinf，Cmax）



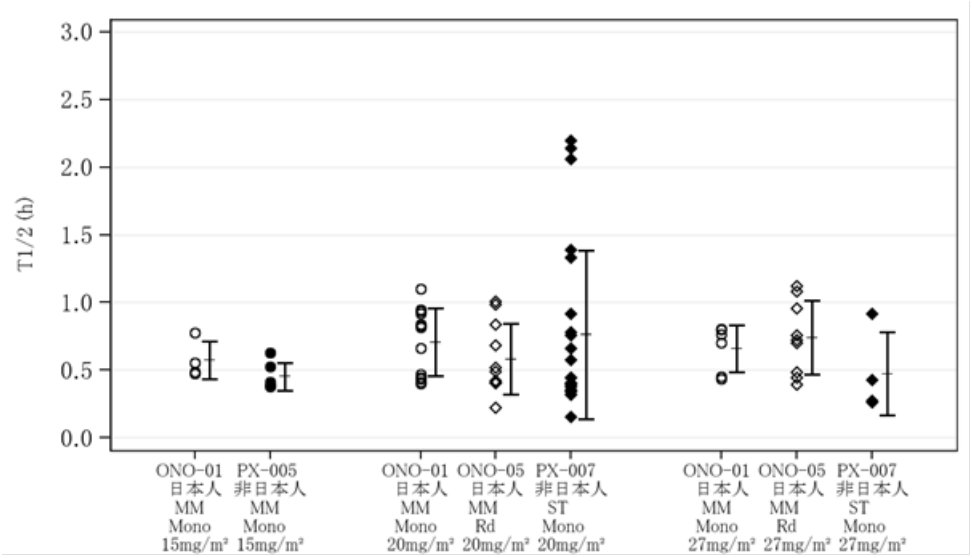
ONO-01：日本人の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与（Mono）した ONO-7057-01 試験（15 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

ONO-05：日本人の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とし，カルフィルゾミブをレナリドミド（Revlimid，R）及びデキサメタゾンと併用投与（Rd）した ONO-7057-05 試験（20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

PX-005：非日本人の多発性骨髄腫患者（MM）を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与（Mono）した PX-171-005 試験（15 mg/m^2：正常腎機能患者，第 1 サイクル 1 日目）

PX-007：非日本人の固形がん患者（ST）を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与（Mono）した PX-171-007 試験（20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

図 2.7.2.3-2　臨床試験間の薬物動態パラメータの比較（T1/2）



ONO-01： 日本人の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与（Mono）した ONO-7057-01 試験（15 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

ONO-05：日本人の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とし，カルフィルゾミブをレナリドミド（Revlimid，R）及びデキサメタゾンと併用投与（Rd）した ONO-7057-05 試験（20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

PX-005： 非日本人の多発性骨髄腫患者（MM）を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与（Mono）した PX-171-005 試験（15 mg/m^2：正常腎機能患者，第 1 サイクル 1 日目）

PX-007： 非日本人の固形がん患者（ST）を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与（Mono）した PX-171-007 試験（20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

日本人と非日本人の別が薬物動態に与える影響を Cmax を含めた薬物動態パラメータを利用して考察するため，非日本人を対象とした試験においてカルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータ［表 2.7.2.3-2］を日本人を対象とした試験の薬物動態パラメータと比較した［図 2.7.2.3-3，図 2.7.2.3-4］．なお，10 分かけて投与した非日本人のデータ数が少ないことに加え，血漿中カルフィルゾミブの薬物動態は腎機能障害の程度による影響を受けないと考えられること，血漿中カルフィルゾミブの消失は速やかであり反復投与による蓄積は認められないことから，日本人と非日本人のデータは腎機能障害の程度及び薬物動態評価日による区別なく比較に用いた．

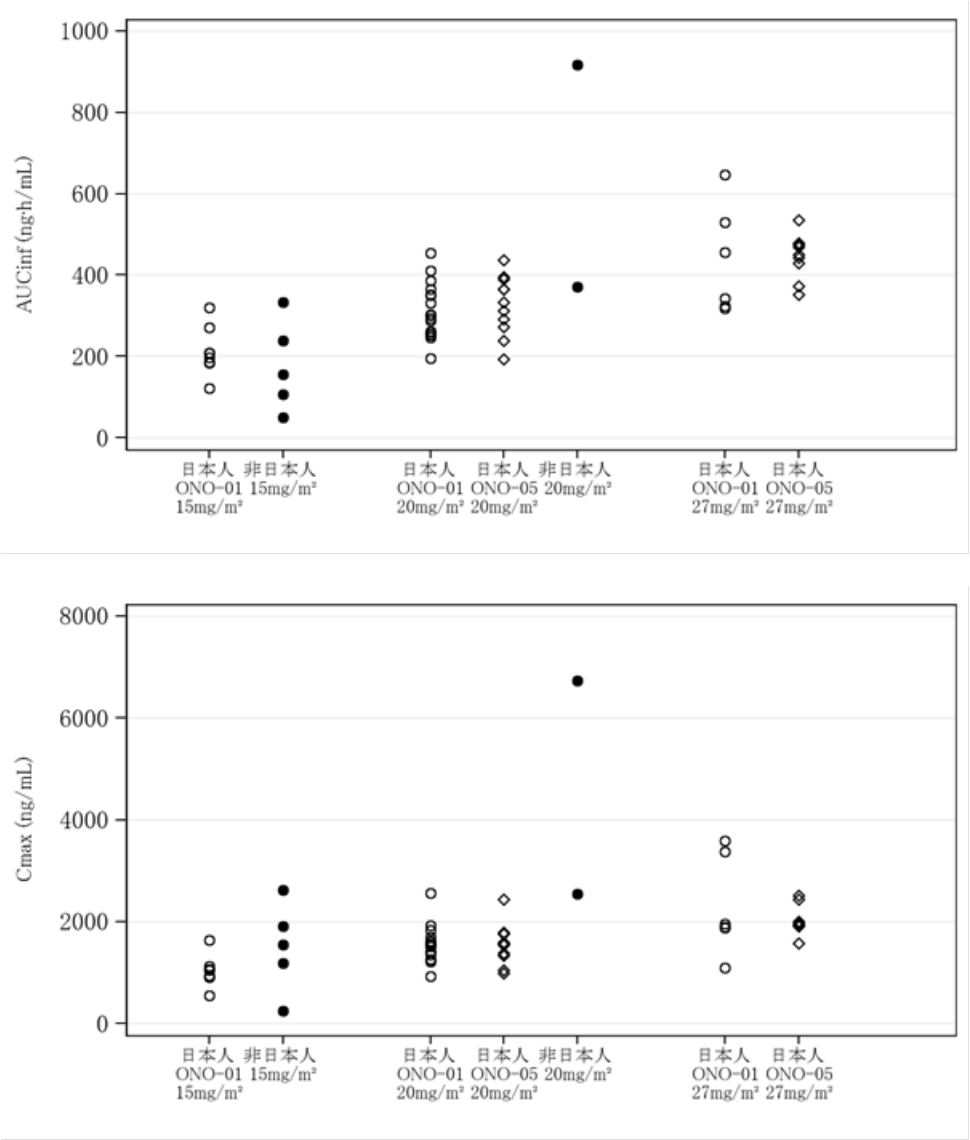
非日本人から得られた 20 mg/m^{2}の投与量における薬物動態パラメータはバラつきが大きく日本人との比較は困難であったが，15 mg/m^{2}の投与量における日本人と非日本人の AUCinf 及び Cmax に大きな差異は認められなかった．日本人においても非日本人においてもカルフィルゾミブの消失は速やかであった．以上より，Cmax を含めた薬物動態パラメータの比較においても，日本人と非日本人の薬物動態に大きな差異は認められなかった．

表 2.7.2.3-2　非日本人患者にカルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータの一覧

臨床試験番号	ID	投与量 (mg/m^2)	サイクル	評価日	群	薬物動態パラメータ		
						Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	T1/2 (h)
PX-171-005	022	15	1	15	軽度	1180	156	0.778
PX-171-005	026	15	1	15	中等度	1540	239	1.36
PX-171-005	026	15	2	15	中等度	244	48.6	0.922
PX-171-005	021	15	1	1	重度	1900	106	1.12
PX-171-005	025	15	1	15	正常	2610	333	1.73
PX-171-005	025	20	2	15	正常	2540	370	2.5
PX-171-007	084	20	1	1	−	6730	917	0.661

ID：被験者番号，群：腎機能障害の程度

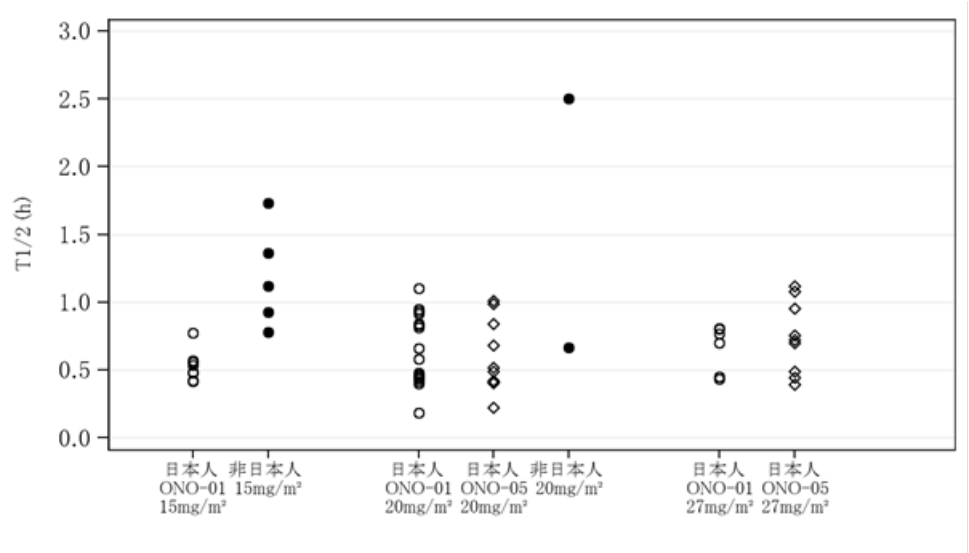
図 2.7.2.3-3　カルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの日本人と非日本人の薬物動態パラメータの比較（AUCinf，Cmax）



ONO-01：日本人の多発性骨髄腫患者を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与した ONO-7057-01 試験（15 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目，20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

ONO-05：日本人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 ONO-7057-05 試験（20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

図 2.7.2.3-4　カルフィルゾミブを 10 分かけて静脈内投与したときの日本人と非日本人の薬物動態パラメータの比較（T1/2）



ONO-01：日本人の多発性骨髄腫患者を対象とし，カルフィルゾミブを単剤投与した ONO-7057-01 試験（15 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目，20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

ONO-05：日本人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 ONO-7057-05 試験（20 mg/m^2：第 1 サイクル 1 日目，27 mg/m^2：第 1 サイクル 16 日目）

2.7.2.3.6.2 母集団薬物動態解析

［5.3.3.5-1］

カルフィルゾミブの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に変動を及ぼす要因を探索することを目的に母集団薬物動態解析を行った．海外で実施した 6 つの臨床試験（PX-171-003-A1，PX-171-004，PX-171-005，PX-171-006，PX-171-007，PX-171-009）で 443 名から得られた計 3226 時点の血漿中カルフィルゾミブ濃度を解析対象とした．

血漿中カルフィルゾミブ濃度推移を適切に説明するモデルとして 2-コンパートメントモデルを選択した．表 2.7.2.3-3 に示す共変量候補が薬物動態パラメータに及ぼす影響を変数増減法により評価した．

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示した．母集団薬物動態パラメータの推定値（相対標準誤差：標準誤差／パラメータ推定値×100）は CL が 148 L/h（4.89%），V1 が 9.94 L（7.40%），V2 が 6.63 L（9.75%），Q が 4.69 L/h（7.96%）であった．

カルフィルゾミブの 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．カルフィルゾミブの CL は体表面積 1.9 m^2の被験者（解析対象集団の中央値）に対して 1.37 m^2の被験者（解析対象集団の最小値）で 13%低値，2.82 m^2の被験者（解析対象集団の最大値）で 19%高値を示すと推定されたが，この変化は CL の個体間変動（59.9%）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，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．

表 2.7.2.3-3 共変量候補の一覧

共変量候補	影響を検討したパラメータ
年齢	CL，V1，V2
体重	CL，V1，V2
体表面積	CL，V1，V2
CrCL	CL
性別（男性，女性）	CL，V1，V2
人種（アフリカ系アメリカ人，白人／その他）	CL，V1，V2
がんの種類（多発性骨髄腫，固形がん）	CL，V1

CL：全身クリアランス，V1：中心コンパートメントの分布容積，
V2：末梢コンパートメントの分布容積

表 2.7.2.3-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	推定値	相対標準誤差（%）	個体間変動（CV%）
CL (L/h)	148	4.89	59.9
V1 (L)	9.94	7.40	119
V2 (L)	6.63	9.75	48.6
Q (L/h)	4.69	7.96	―
個体間変動の共分散	**推定値**	**相関係数**	
ω_{CLV1}	0.4095	0.7858	
ω_{CLV2}	-0.0967	-0.3792	
ω_{V1V2}	0.0099	0.0230	
固定効果	**推定値**	**相対標準誤差（%）**	
CL に対する体表面積 a)	0.44	43.4	
残差変動	**推定値**	**相対標準誤差（%）**	
SD b)	0.99	1.59	

CL：全身クリアランス，V1：中心コンパートメントの分布容積，
V2：末梢コンパートメントの分布容積，Q：コンパートメント間の移行クリアランス，
ω_{CLV1}：全身クリアランスと中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散，
ω_{CLV2}：全身クリアランスと末梢コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散，
ω_{V1V2}：中心コンパートメントの分布容積と末梢コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散
a)　CL = 148×（体表面積/1.86）$^{0.44}$，1.86 は解析対象者における体表面積の中央値
b)　SD: 対数変換データに対する絶対誤差の標準偏差

2.7.2.3.6.3　　肝機能障害患者における薬物動態

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 1 時間以内，CL は 100 L/h 以上であった．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［2.7.2.3.4］，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．

2.7.2.3.6.4　　腎機能障害患者における薬物動態

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［2.7.2.2.2.7］．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．また，母集団薬物動態解析において CrCL は CL に対する共変量として選択されなかったことから，腎機能はカルフィルゾミブの薬物動態に有意な影響を及ぼさないと考えられた．

2.7.2.3.7 曝露量と有効性及び安全性の関係

［5.3.5.3-3］

海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）及び海外で実施した 5 つの臨床試験（PX-171-003-A1，PX-171-004，PX-171-005，PX-171-006，PX-171-007）のデータを用いて，カルフィルゾミブの曝露量と有効性及び安全性の関連を評価した．

曝露量の指標は，母集団薬物動態モデルを用いて推定した Cmax 及び AUC とした［5.3.3.5-1］．有効性の指標は，overall response rate（ORR），clinical benefit rate（CBR），duration of response（DOR）及び progression–free survival（PFS）とした．安全性の指標は，投与中止に至った有害事象，グレード 3 以上の有害事象，心臓に関連する有害事象，肝機能に関連する有害事象，腎機能に関連する有害事象とした．曝露量と ORR，CBR 及び安全性の指標との関連は logistic 回帰分析により評価した．統計的に有意な関係が認められた場合は多重 logistic モデルにより共変量の影響を検討した．

曝露量と DOR 及び PFS との関連は，曝露量を四分位数で 4 つのカテゴリに分類し，log-rank 検定により評価した．

PX-171-009 試験から得られたデータ（102 名，投与量は 20/27 mg/m^2）を用いて曝露量と有効性（ORR，CBR，DOR，PFS）の関連を評価した結果，明確な関連は認められなかった．PX-171-009 試験と 5 つの臨床試験から得られたデータを併合して（359 名，投与量は 15～20/56 mg/m^2）曝露量と有効性（ORR，CBR）の関連を評価した結果，第 1 サイクルの 1 日当たりの AUC と ORR 並びに CBR の間に有意な関係が認められ，AUC が増加すると ORR 並びに CBR が増加する関係が認められた．第 1 四分位及び第 4 四分位の AUC の範囲における ORR は 38.9%及び 70.0%，CBR は 52.2%及び 75.6%であった．また，多重 logistic モデルにより ORR 及び CBR に対する共変量が選択され，ORR 及び CBR はボルテゾミブに対する難治性患者では低く，ベースラインの血小板数が 150×10^9 /L 以上の患者で高く，レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与では高く，黒人では低かった．PX-171-009 試験のみを対象とした解析結果と PX-171-009 試験を含む 6 試験を対象とした解析結果が異なる原因は，PX-171-009 試験はほぼすべての患者（解析対象 102 名中 98 名）に部分奏効以上の効果が認められたこと，並びに PX-171-009 試験はすべての患者が同一投与量（20/27 mg/m^2）であり曝露量の範囲が相対的に狭かったことが原因と考えらえた．

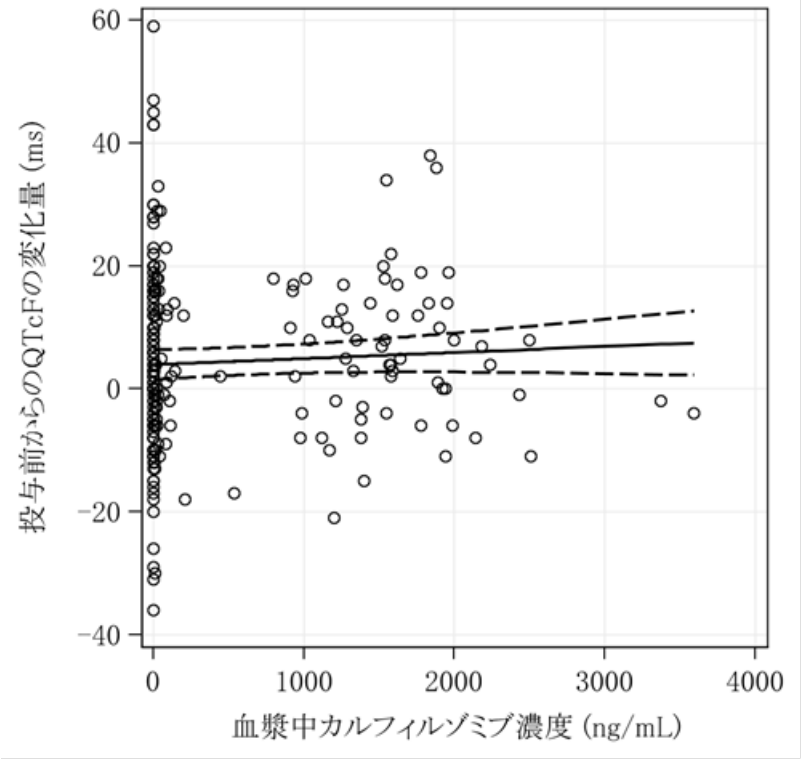
PX-171-009 試験と 5 つの臨床試験から得られたデータを併合して（443 名，投与量は 15～70 mg/m^2）曝露量と安全性の関連を評価した結果，曝露量と有害事象のリスク増加に有意な関係は認められなかった．

2.7.2.3.8 薬物動態と QT 延長の関係

日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01）の 39 名並びに日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05）の 11 名を解析対象として，カルフィルゾミブを 15～27 mg/m^{2}の投与量で静脈内投与したときの血漿中カルフィルゾミブ濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデル［⊿QTcF（ms）＝α＋β×血漿中カルフィルゾミブ濃度（ng/mL）］に当てはめて解析した［5.3.5.3-2］．血漿中カルフィルゾミブ濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.2.3-5 に，線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータの推定値を表 2.7.2.3-5 に，平均最大血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値を表 2.7.2.3-6 に示した．線形混合効果モデルの傾きの信頼区間は 0 を含んでおり，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．カルフィルゾミブの平均最大血漿中濃度における QTcF の変化量（90%信頼区間）は 6.07（2.74～9.40）ms と推定された．本解析に用いたデータは ICH ガイドライン（ICH E14，非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について）において QT/QTc を評価するために推奨されている試験デザインで得られたデータではないものの，平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量の 95%片側信頼区間の上限（9.40 ms）は 10 ms より小さく，QT/QTc 評価試験で陰性と判断する基準に合致した．

また，海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の 49 名並びに海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）の 105 名を解析対象とした併合解析において，傾き（β）の推定値は-0.000385 ms であり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［5.3.5.3-4］．

図 2.7.2.3-5　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



白丸：実測値，実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間

表 2.7.2.3-5　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	変量効果の分散
α	3.97	1.45	1.06～6.89	52.9
β	0.000984	0.000948	-0.000882～0.00285	-
残差変動	-	-	-	115

解析対象：50 名，280 時点
⊿QTcF = α + β × Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中カルフィルゾミブ濃度（ng/mL）

表 2.7.2.3-6　平均最大血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値

平均最大血漿中濃度 a) (ng/mL)	QTcF の変化量の推定値 (ms)	QTcF の変化量の 90%信頼区間 (ms)
2130	6.07	2.74～9.40

a)　ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験から得られた 27 mg/m^{2}の投与量における最大血漿中濃度の算術平均値

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない.

2.7.2.5 付録

カルフィルゾミブの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-12 に示した.

表 2.7.2.5-1　日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01）の要約

試験番号：ONO-7057-01　　試験デザイン：非盲検，用量漸増
試験目的：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，有効性及び薬力学的パラメータを検討する．

用法	評価日	投与量	被験者数	対象：血漿中カルフィルゾミブ濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）						
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vss (L)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，10 分かけて静脈内投与	1 日目	15 mg/m^2	4	1010 (99.0)	0.159 (0.0833, 0.167)	212 (40.4)	212 (40.4)	0.571 (0.139)	119 (33.4)	13.3 (4.64)
		20 mg/m^2	13	1530 (407)	0.150 (0.0833, 0.250)	306 (69.9)	306 (69.9)	0.706 (0.248)	110 (24.4)	11.9 (4.56)
	16 日目	15 mg/m^2	4	1030 (453)	0.159 (0.117, 0.167)	211 (81.8)	211 (81.7)	0.484 (0.0794)	132 (59.2)	15.2 (7.55)
		20 mg/m^2	4	1570 (125)	0.150 (0.133, 0.183)	330 (64.7)	330 (64.8)	0.424 (0.169)	107 (28.2)	15.1 (9.65)
		27 mg/m^2	6	2300 (974)	0.150 (0.0833, 0.167)	436 (133)	436 (133)	0.659 (0.172)	105 (26.7)	8.50 (2.95)

表 2.7.2.5-2　日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-05）の要約

試験番号：ONO-7057-05　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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を併用投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，有効性を検討する．

用法	評価日	投与量	被験者数	対象：血漿中カルフィルゾミブ濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）						
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vss (L)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，10 分かけて静脈内投与	1 日目	20 mg/m^2	11	1540 (391)	0.150 (0.0833, 0.167)	326 (73.5)	326 (73.5)	0.580 (0.260)	102 (27.3)	10.9 (4.39)
	16 日目	27 mg/m^2	9	2030 (282)	0.150 (0.133, 0.183)	444 (56.0)	445 (55.7)	0.740 (0.272)	98.8 (16.1)	11.7 (5.40)

レナリドミドは 28 日間を 1 サイクルとし，1～21 日目に 1 日 1 回 25 mg を経口投与，
デキサメタゾンは 28 日間を 1 サイクルとし，1，8，15，22 日目に 1 日 1 回 40 mg を経口投与又は静脈内投与

表 2.7.2.5-3　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（カルフィルゾミブ，第 1 サイクル）

試験番号：PX-171-005　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する．

投与量・用法	評価日	腎機能	被験者数	対象：血漿中及び尿中カルフィルゾミブ濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）							
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf [a] (ng·h/mL)	T1/2 [a] (h)	CL [a] (L/h)	Vd [a] (L)	尿中排泄率 [b] (%)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 15 mg/m^2 を 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	1 日目	正常	8	2545.6 (1406.37)	0.04165 (0.0333, 0.117)	219.68 (116.661)	254.4 (107.98)	0.4502 (0.10268)	151.23 (79.268)	104.48 (81.936)	0.490 (0.316)
		軽度腎機能障害	9	2226.87 (1353.039)	0.06670 (0.00, 0.167)	220.01 (91.354)	250.6 (73.65)	0.8418 (0.85409)	113.05 (40.658)	126.48 (105.476)	0.429 (0.271)
		中等度腎機能障害	5	2233.6 (1245.29)	0.05000 (0.0333, 0.0833)	240.52 (129.100)	183.71 (140.669)	0.6011 (0.04956)	287.67 (264.447)	258.70 (246.079)	0.160 (0.101)
		重度腎機能障害	5	1604.8 (799.32)	0.08330 (0.00, 0.167)	152.98 (72.492)	179.2 (54.80)	1.5116 (1.53075)	170.2 (58.38)	333.9 (262.08)	0.226 (0.0921)
		血液透析	8	2070.9 (1995.56)	0.05835 (0.0333, 0.283)	232.7 (165.88)	218.8 (145.44)	1.6473 (1.79810)	169.52 (60.207)	438.35 (521.050)	-
	15 日目	正常	7	2549.6 (1683.04)	0.03330 (0.0167, 0.133)	227.89 (133.526)	198.36 (128.783)	0.7098 (0.57427)	660.08 (1133.673)	484.28 (772.807)	0.446 (0.357)
		軽度腎機能障害	8	2672.5 (1351.57)	0.06665 (0.0333, 0.167)	333.4 (217.97)	253.6 (107.79)	0.6777 (0.26649)	115.44 (34.727)	110.76 (51.684)	0.428 (0.262)
		中等度腎機能障害	5	2718.0 (704.68)	0.03330 (0.0333, 0.167)	413.5 (218.13)	257.7 (28.85)	0.8157 (0.47136)	119.1 (16.46)	147.61 (106.734)	0.202 (0.116)
		重度腎機能障害	4	2335.3 (1311.48)	0.12500 (0.0500, 0.167)	374.9 (175.82)	218.3	10..65	109.9	1689.2	0.168 (0.0670)
		血液透析	6	3396.7 (1211.56)	0.05000 (0.0167, 0.0500)	281.4 (105.71)	292.1 (115.30)	1.4452 (1.20122)	114.48 (61.159)	194.84 (138.949)	-

[a] N=6 (正常，1 日目)，N=6 (軽度，1 日目)，N=3 (中等度，1 日目)，N=4 (重度，1 日目)，N=5 (血液透析，1 日目)，N=5 (正常，15 日目)，N=5 (軽度，15 日目)，N=3 (中等度，15 日目)，N=1 (重度，15 日目)，N=5 (血液透析，15 日目)
[b] N=8 (正常，1 日目)，N=8 (軽度，1 日目)，N=7 (中等度，1 日目)，N=5 (重度，1 日目)，N=7 (正常，15 日目)，N=6 (軽度，15 日目)，N=5 (中等度，15 日目)，N=4 (重度，15 日目)

表 2.7.2.5-4　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（カルフィルゾミブ，腎機能が薬物動態パラメータに与える影響の評価）

試験番号：PX-171-005　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する．

投与量・用法	評価日	被験者数	対象：血漿中カルフィルゾミブ濃度 幾何平均値の比（%）（90%信頼区間）		
			Cmax	AUClast	AUCinf [a]
28 日間を 1 サイクルとし， 1，2，8，9，15，16 日目に カルフィルゾミブ 15 mg/m^{2}を 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	1 日目	9/8	軽度腎機能障害／正常腎機能		
			93.36 (44.94, 193.94)	124.36 (72.96, 211.98)	126.87 (76.75, 209.72)
		5/8	中等度腎機能障害／正常腎機能		
			92.1 (39.06, 217.16)	111.07 (59.41, 207.66)	65.25 (35.26, 120.77)
		5/8	重度腎機能障害／正常腎機能		
			69.17 (29.34, 163.08)	84.73 (45.32, 158.40)	83.85 (47.80, 147.09)
		8/8	血液透析／正常腎機能		
			86.39 (40.71, 183.30)	121.72 (70.31, 210.71)	87.58 (51.69, 148.37)

[a] N=6/6（軽度／正常），N=3/6（中等度／正常），N=4/6（重度／正常），N=5/6（血液透析／正常）

表 2.7.2.5-5　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（カルフィルゾミブ，第 2 サイクル）

試験番号：PX-171-005　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する．

投与量・用法	評価日	腎機能	被験者数	対象：血漿中及び尿中カルフィルゾミブ濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）						
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf [a)] (ng·h/mL)	T1/2 [a)] (h)	CL [a)] (L/h)	Vd [a)] (L)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 15 mg/m^{2}を 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	15 日目	正常	6	4246.7 (1598.46)	0.03330 (0.0167, 0.167)	355.7 (66.54)	345.5 (67.77)	0.9466 (0.88710)	123.41 (28.442)	164.33 (139.991)
		軽度腎機能障害	7	3098.6 (1701.10)	0.05000 (0.00, 0.117)	257.2 (108.67)	268.8 (114.85)	1.2041 (1.07503)	160.17 (99.138)	247.21 (204.021)
		中等度腎機能障害	3	3079.0 (2408.10)	0.05000 (0.0500, 0.117)	319.4 (188.78)	-	-	-	-
		重度腎機能障害	2	4435.0 (3853.73)	0.08330 (0.0833, 0.0833)	529.7 (381.49)	542.0 (372.84)	6.567 (3.6675)	81.69 (47.065)	898.4 (878.10)
		血液透析	4	3492.5 (1001.05)	0.03330 (0.0333, 0.0500)	347.1 (106.34)	390.8 (161.07)	0.7318 (0.22864)	100.07 (24.958)	101.54 (6.658)

[a)] N=5（正常），N=6（軽度），N=0（中等度），N=2（重度），N=2（血液透析）

表 2.7.2.5-6　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（M14）

試験番号：PX-171-005　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する．

投与量・用法	評価日	腎機能	被験者数	対象：血漿中及び尿中 M14 濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）					
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf [a)] (ng·h/mL)	T1/2 [a)] (h)	尿中排泄率 [b)] (%)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 15 mg/m^{2}を 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	1 日目	正常	8	92.19 (18.882)	0.5417 (0.283, 1.17)	275.0 (97.40)	295.3 (103.93)	1.848 (0.7772)	33.1 (13.1)
		軽度腎機能障害	9	96.16 (16.383)	0.6167 (0.283, 1.07)	278.2 (108.20)	300.8 (105.80)	1.788 (0.9968)	25.0 (4.81)
		中等度腎機能障害	5	130.16 (51.420)	1.0333 (0.533, 1.08)	682.6 (329.26)	699.1 (379.56)	3.324 (1.1905)	21.7 (7.59)
		重度腎機能障害	5	150.2 (25.66)	1.533 (1.00, 1.85)	835.9 (293.45)	943.8 (305.07)	3.578 (0.8870)	19.2 (4.36)
		血液透析	8	164.56 (49.707)	1.308 (1.03, 2.03)	1991.7 (811.41)	2077.1 (930.75)	5.036 (1.2353)	-
	15 日目	正常	7	105.50 (37.471)	0.3167 (0.250, 1.53)	358.3 (160.11)	366.8 (156.34)	2.883 (1.3450)	30.6 (11.6)
		軽度腎機能障害	8	98.48 (14.130)	0.8083 (0.417, 1.53)	308.1 (118.00)	318.8 (113.97)	2.205 (1.0584)	27.0 (8.47)
		中等度腎機能障害	5	124.60 (48.490)	1.0333 (0.283, 1.05)	728.2 (373.58)	740.1 (381.63)	3.937 (0.7077)	22.0 (6.89)
		重度腎機能障害	4	142.28 (30.167)	1.125 (1.05, 2.08)	1090.9 (375.09)	1166.8 (474.90)	5.219 (1.8891)	17.0 (4.67)
		血液透析	6	189.85 (63.433)	1.0333 (0.517, 1.53)	1849.1 (847.48)	1852.7 (966.69)	4.569 (1.7304)	-

尿中排泄率：カルフィルゾミブ濃度に換算後，カルフィルゾミブの投与量に対する排泄率として算出
[a)] N=7 (正常，1 日目)，N=8 (軽度，1 日目)，N=4 (中等度，1 日目)，N=4 (重度，1 日目)，N=7 (血液透析，1 日目)，N=7 (正常，15 日目)，N=8 (軽度，15 日目)，N=5 (中等度，15 日目)，N=4 (重度，15 日目)，N=5 (血液透析，15 日目)
[b)] N=8 (正常，1 日目)，N=9 (軽度，1 日目)，N=7 (中等度，1 日目)，N=5 (重度，1 日目)，N=7 (正常，15 日目)，N=6 (軽度，15 日目)，N=5 (中等度，15 日目)，N=4 (重度，15 日目)

表 2.7.2.5-7　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（M15）

試験番号：PX-171-005　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する．

投与量・用法	評価日	腎機能	被験者数	対象：血漿中及び尿中 M15 濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）					
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf [a)] (ng·h/mL)	T1/2 [a)] (h)	尿中排泄率 [b)] (%)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 15 mg/m^{2}を 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	1 日目	正常	8	14.78 (3.481)	0.3084 (0.283, 0.583)	25.16 (7.256)	26.74 (7.295)	1.422 (0.2476)	1.93 (1.12)
		軽度腎機能障害	9	15.53 (3.793)	0.31670 (0.0833, 0.533)	23.60 (5.236)	25.14 (5.080)	1.343 (0.2505)	1.42 (0.314)
		中等度腎機能障害	5	16.38 (2.941)	0.2833 (0.283, 0.583)	35.65 (9.307)	38.21 (11.474)	1.745 (0.2627)	0.776 (0.387)
		重度腎機能障害	5	17.262 (8.7842)	0.3500 (0.283, 0.500)	41.05 (21.931)	46.34 (26.683)	1.792 (0.2072)	0.578 (0.230)
		血液透析	8	17.79 (6.122)	0.5000 (0.283, 0.533)	57.29 (57.577)	60.57 (62.711)	2.241 (1.4025)	-
	15 日目	正常	7	16.96 (4.779)	0.2833 (0.250, 0.383)	26.29 (7.070)	28.03 (7.876)	1.551 (0.3173)	1.91 (1.03)
		軽度腎機能障害	8	15.29 (2.677)	0.3333 (0.250, 0.567)	24.30 (3.919)	25.29 (3.800)	1.446 (0.2779)	1.55 (0.602)
		中等度腎機能障害	5	15.70 (1.380)	0.2833 (0.250, 0.550)	33.63 (10.290)	33.24 (10.835)	1.584 (0.1326)	0.856 (0.377)
		重度腎機能障害	4	18.15 (2.549)	0.4583 (0.300, 0.667)	40.79 (11.054)	42.13 (11.227)	2.095 (0.4370)	0.475 (0.249)
		血液透析	6	17.70 (3.201)	0.5333 (0.283, 0.550)	39.98 (11.960)	44.72 (15.980)	1.796 (0.3652)	-

尿中排泄率：カルフィルゾミブ濃度に換算後，カルフィルゾミブの投与量に対する排泄率として算出
[a)] N=8 (正常，1 日目)，N=9 (軽度，1 日目)，N=4 (中等度，1 日目)，N=4 (重度，1 日目)，N=7 (血液透析，1 日目)，N=7 (正常，15 日目)，N=7 (軽度，15 日目)，N=4 (中等度，15 日目)，N=3 (重度，15 日目)，N=6 (血液透析，15 日目)
[b)] N=8 (正常，1 日目)，N=9 (軽度，1 日目)，N=7 (中等度，1 日目)，N=5 (重度，1 日目)，N=7 (正常，15 日目)，N=6 (軽度，15 日目)，N=5 (中等度，15 日目)，N=4 (重度，15 日目)

表 2.7.2.5-8　海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）の要約（M16）

試験番号：PX-171-005　　試験デザイン：非盲検
試験目的：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に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を検討する．

投与量・用法	評価日	腎機能	被験者数	対象：血漿中 M16 濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）				
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf [a)] (ng·h/mL)	T1/2 [a)] (h)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 15 mg/m^{2}を 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	1 日目	正常	8	150.5 (36.36)	0.11670 (0.0833, 0.150)	66.85 (18.939)	68.26 (18.345)	0.6555 (0.17423)
		軽度腎機能障害	9	139.24 (59.709)	0.11670 (0.00, 0.167)	59.31 (17.544)	60.93 (17.728)	0.6086 (0.22976)
		中等度腎機能障害	5	138.56 (39.381)	0.11670 (0.0833, 0.167)	68.50 (31.150)	69.87 (30.603)	0.7081 (0.17872)
		重度腎機能障害	5	163.40 (107.554)	0.10000 (0.00, 0.167)	72.93 (28.960)	74.18 (28.678)	0.7841 (0.26333)
		血液透析	8	113.05 (48.750)	0.11670 (0.0667, 0.283)	59.33 (32.040)	55.47 (29.655)	0.7915 (0.32143)
	15 日目	正常	7	179.4 (26.79)	0.11670 (0.0167, 0.150)	75.61 (12.265)	76.90 (12.539)	0.6725 (0.21141)
		軽度腎機能障害	8	165.9 (49.57)	0.11670 (0.0833, 0.167)	67.23 (7.219)	67.77 (6.475)	0.6688 (0.24516)
		中等度腎機能障害	5	148.54 (48.807)	0.1333 (0.117, 0.167)	74.19 (30.448)	75.62 (30.185)	0.6285 (0.11879)
		重度腎機能障害	4	149.5 (26.36)	0.16670 (0.0500, 0.250)	83.80 (19.845)	84.85 (19.878)	0.8640 (0.19328)
		血液透析	6	142.67 (39.353)	0.11670 (0.0500, 0.133)	70.12 (23.559)	71.46 (22.908)	0.6812 (0.10790)

[a)] N=8 (正常，1 日目)，N=9 (軽度，1 日目)，N=5 (中等度，1 日目)，N=5 (重度，1 日目)，N=7 (血液透析，1 日目)，N=7 (正常，15 日目)，N=7 (軽度，15 日目)，N=5 (中等度，15 日目)，N=4 (重度，15 日目)，N=6 (血液透析，15 日目)

表 2.7.2.5-9　海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）の要約（第 1 サイクル，第 3 サイクル）

試験番号：PX-171-007　　試験デザイン：非盲検，用量漸増
試験目的：再発の固形がん患者を対象に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，有効性及び薬力学的パラメータを検討する．

用法	サイクル	評価日	投与量	被験者数	対象：血漿中カルフィルゾミブ濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）						
					Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf [a)] (ng·h/mL)	T1/2 [a)] (h)	CL [a)] (L/h)	Vss [a)] (L)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	1	1 日目	20 mg/m^2	30	3059.5 (1790.60)	0.05000 (0.00, 0.167)	312.03 (182.843)	291.22 (202.040)	0.7608 (0.62475)	262.61 (397.851)	27.661 (48.5650)
		16 日目	20 mg/m^2	3	3706.7 (1953.08)	0.03330 (0.0333, 0.0500)	300.7 (180.31)	300.9 (180.33)	1.0771 (0.06964)	135.97 (52.771)	7.745 (3.7665)
			27 mg/m^2	5	4564.0 (1784.10)	0.05000 (0.0333, 0.133)	388.7 (99.03)	353.6 (68.17)	0.4702 (0.30734)	149.5 (30.87)	11.098 (4.4522)
			36 mg/m^2	13	6210.8 (2457.99)	0.05000 (0.0333, 0.117)	677.3 (448.51)	750.6 (485.70)	0.9477 (0.36077)	116.09 (48.587)	9.325 (4.7956)
	3	1 日目	20 mg/m^2	1	2710.0	0.05000	239.6	-	-	-	-
			27 mg/m^2	1	945.0	0.08330	137.0	-	-	-	-
			36 mg/m^2	5	5586.0 (2365.57)	0.03330 (0.0333, 0.100)	597.2 (141.33)	597.5 (141.51)	0.6293 (0.29847)	125.34 (33.978)	10.139 (4.3880)
		16 日目	20 mg/m^2	1	3370.0	0.05000	289.3	289.4	0.9486	96.74	6.256
			27 mg/m^2	1	12600.0	0.05000	913.8	914.6	1.071	57.95	2.885
			36 mg/m^2	4	5985.0 (2256.05)	0.04165 (0.0333, 0.0667)	663.3 (301.58)	451.5 (287.12)	0.5764 (0.41605)	205.86 (152.844)	19.053 (20.2454)

[a)] N=23（サイクル 1，1 日目，20 mg/m^2），N=3（サイクル 1，16 日目，20 mg/m^2），N=4（サイクル 1，16 日目，27 mg/m^2），
N=10（サイクル 1，16 日目，36 mg/m^2），N=0（サイクル 3，1 日目，20 及び 27 mg/m^2），N=5（サイクル 3，1 日目，36 mg/m^2），
N=1（サイクル 3，16 日目，20mg/m^2），N=1（サイクル 3，16 日目，27 mg/m^2），N=2（サイクル 3，16 日目，36 mg/m^2）

表 2.7.2.5-10　海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）の要約（第 5 サイクル）

試験番号：PX-171-007　　試験デザイン：非盲検，用量漸増
試験目的：再発の固形がん患者を対象に，カルフィルゾミブを静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，有効性及び薬力学的パラメータを検討する．

用法	サイクル	評価日	投与量	被験者数	対象：血漿中カルフィルゾミブ濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）						
					Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vss (L)
28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与	5	1 日目	20 mg/m^2	1	598.0	0.1167	70.88	71.12	0.5298	393.7	47.57
			36 mg/m^2	3	6186.7 (2035.05)	0.03330 (0.0333, 0.0500)	608.5 (242.78)	608.9 (242.76)	0.5438 (0.38616)	139.27 (85.665)	9.960 (6.1662)
		16 日目	20 mg/m^2	1	2650.0	0.03330	267.9	268.1	1.072	104.4	7.162
			36 mg/m^2	3	6666.7 (2674.65)	0.03330 (0.0333, 0.0500)	737.9 (121.84)	768.5 [a)] (155.84)	0.9818 [a)] (0.06997)	91.67 [a)] (37.910)	6.190 [a)] (1.4066)

[a)] N=2

表 2.7.2.5-11　海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）の要約（ミダゾラム）

試験番号：PX-171-008　　試験デザイン：非盲検
試験目的：固形がん患者を対象に，カルフィルゾミブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する．

ミダゾラム 投与量・用法	カルフィルゾミブ 投与量・用法	単独／併用	被験者数	対象：血漿中ミダゾラム濃度						
				薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）					幾何平均値の比（%）（90%信頼区間）	
				Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUClast (pg·h/mL)	AUCinf (pg·h/mL)	T1/2 (h)	Cmax	AUCinf
第 1 サイクルの開始 7 日前にミダゾラム 2 mg を単回経口投与，第 1 サイクルの 1 日目，16 日目のカルフィルゾミブ投与直後にミダゾラム 2 mg を経口投与	28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2 を 1 日 1 回，1～4 分かけて静脈内投与	単独投与（−7 日目）	17	16322.93 (7607.32)	0.500 (0.167, 1.00)	49771.08 (30854.24)	54265.39 (35979.31)	6.63 (2.19)	—	—
		併用投与（1 日目）	17	15740.30 (6224.33)	0.517 (0.200, 1.23)	47268.14 (26361.40)	51505.37 (30279.56)	6.33 (1.90)	併用投与（1 日目）／単独投与（−7 日目）	
									98.95 (82.85, 118.18)	95.24 (84.67, 107.12)
		併用投与（16 日目）	12	15967.58 (7692.31)	0.500 (0.500, 3.00)	48423.68 (22981.09)	59858.41 [a)] (32476.98)	5.48 [a)] (1.50)	併用投与（16 日目）／単独投与（−7 日目）	
									98.12 (80.05, 120.25)	108.16 (94.07, 124.36)

[a)] N = 11

表 2.7.2.5-12　海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008）の要約（カルフィルゾミブ）

試験番号：PX-171-008　　試験デザイン：非盲検
試験目的：固形がん患者を対象に，カルフィルゾミブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する．

ミダゾラム 投与量・用法	カルフィルゾミブ 投与量・用法	投与日	被験者数	薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）										
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h)	Vss (L)	排泄率（%）			
											カルフィルゾミブ	M14	M15	M16
第 1 サイクルの開始 7 日前にミダゾラム 2 mg を単回経口投与，第 1 サイクルの 1 日目，16 日目のカルフィルゾミブ投与直後にミダゾラム 2 mg を経口投与	28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15，16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^{2}を 1 日 1 回，1～4 分かけて静脈内投与	1 日目	15	4810 (2684)	0.033 (0.017, 0.083)	403 (194)	360 [a] (174)	3.18 [a] (3.63)	386 [a] (705)	122 [a] (309)	尿中排泄率			
											0.308 (0.158)	25.3 (10.5)	1.87 (0.794)	ND
											糞中排泄率			
											0.00 [b]	0.752 [b] (0.993)	0.00 [b]	0.00 [b]

[a] N = 11
[b] N = 9
ND: No Data
0.00 は定量下限未満

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 17
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.4　推奨する用法・用量に関する情報 86
2.7.3.5　効果の持続性 93

表

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の概要に含まれる臨床試験 8
表 2.7.3.3-1　患者背景及びベースラインの特性：再発の多発性骨髄腫（海外） 25
表 2.7.3.3-2　多発性骨髄腫に関連する特性：再発の多発性骨髄腫（海外） 27
表 2.7.3.3-3　多発性骨髄腫に対する前治療歴：再発の多発性骨髄腫（海外） 29
表 2.7.3.3-4　試験治療の中止・脱落理由の内訳：再発の多発性骨髄腫（海外） 31
表 2.7.3.3-5　患者背景及びベースラインの特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外） 33
表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01） 34
表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05） 37
表 2.7.3.3-8　多発性骨髄腫に関連する特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外） 41
表 2.7.3.3-9　多発性骨髄腫に対する前治療歴：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外） 44
表 2.7.3.3-10　試験の中止・脱落理由の内訳：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外） 46
表 2.7.3.3-11　試験治療の中止・脱落理由の内訳：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01） 47
表 2.7.3.3-12　試験治療の中止・脱落理由の内訳：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05） 47
表 2.7.3.3-13　無増悪生存期間：再発の多発性骨髄腫（海外） 49
表 2.7.3.3-14　全生存期間：再発の多発性骨髄腫（海外） 51
表 2.7.3.3-15　最良抗腫瘍効果：再発の多発性骨髄腫（海外） 54

表 2.7.3.3-16　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）.....59
表 2.7.3.3-17　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）.....60
表 2.7.3.3-18　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05）.....62
表 2.7.3.3-19　ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与群及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における患者背景.....68
表 2.7.3.3-20　ONO-7057-01 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）の有効性の比較（単剤）.....69
表 2.7.3.3-21　ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験における患者背景.....69
表 2.7.3.3-22　ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の有効性の比較（CRd 療法）.....70
表 2.7.3.3-23　全奏効率の部分集団解析（年齢，性別，人種）：再発の多発性骨髄腫（海外）.....73
表 2.7.3.3-24　全奏効率の部分集団解析（前治療歴）：再発の多発性骨髄腫（海外）.....76
表 2.7.3.3-25　全奏効率の部分集団解析（ベースラインの疾患特性）：再発の多発性骨髄腫（海外）.....79
表 2.7.3.3-26　全奏効率の部分集団解析（ベースラインの臓器及び骨髄機能）：再発の多発性骨髄腫（海外）.....82
表 2.7.3.4-1　用量-反応解析を実施した臨床試験.....90

図

図 2.7.3.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-009 試験）.....50
図 2.7.3.3-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-009 試験）.....53
図 2.7.3.3-3　MMRM に基づいた QLQ-C30 Global Health Status/QoL の最小二乗平均差（CRd-Rd）及び 95%CI（PX-171-009 試験）.....57
図 2.7.3.3-4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-011 試験）.....63
図 2.7.3.3-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 試験 part 2（A1））.....64
図 2.7.3.3-6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01 試験）.....65
図 2.7.3.3-7　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値（PX-171 011 試験：Intent-to-Treat 集団）.....66
図 2.7.3.3-8　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値（ONO-7057-01 試験：有効性解析対象集団）.....67

図 2.7.3.5-1　累積ハザード及び無作為化からの期間の対数（PX-171-009 試験） 94

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
ANC	absolute neutrophil count　好中球絶対数
ASCT	autologous stem cell transplantation　自家幹細胞移植
AUC	area under the plasma concentration-time curve　血漿中濃度－時間曲線下面積
BSC	best supportive care　ベストサポーティブケア
CBR	clinical benefit rate　臨床的有用率
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval　信頼区間
CL	clearance　クリアランス
CR	complete response　完全奏効
CrCL	creatinine clearance　クレアチニン・クリアランス
CRd	Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone　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
CSR	Clinical Study Report　総括報告書
CT-L	chymotrypsin-like　キモトリプシン様
DCB	duration of clinical benefit　臨床的有用性持続期間
DCR	disease control rate　病勢コントロール率
DDC	duration of disease control　病勢コントロール期間
DLT	dose-limiting toxicity　用量制限毒性
DOR	duration of response　奏効期間
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation　欧州血液骨髄移植グループ
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status　米国東海岸がん臨床試験グループ Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer　欧州がん研究・治療機構
EU	European Union　欧州連合
FACT/GOG-N_{tx}	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (subscale questionnaire)　がん治療機能性評価尺度／婦人科腫瘍グループ－神経毒性（subscale questionnaire）
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization　蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HR	hazard ratio　ハザード比
HRQL	health-related quality of life　健康関連 QOL
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation　造血幹細胞移植
IDMC	Independent Data Monitoring Committee　独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin　免疫グロブリン
IMWG-URC	International Myeloma Working Group　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	Independent Review Committee　独立評価委員会
ISS	International Staging System　国際病期分類基準
ITT	intent-to-treat
LMP2	latent membrane protein 2　潜在膜タンパク 2
MECL1	multicatalytic endopeptidase complex-like 1　多触媒性エンドペプチダーゼ複合体様 1
MID	minimal important difference　最小重要差

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
MMRM	mixed model for repeated measures　混合効果モデル
MPD	maximum planned dose　最大予定用量
MR	minimal response　最少奏効
MTD	maximum tolerated dose　最大耐量
NA	not available or not applicable
NE	not estimable　評価不能
NR	not reported
ORCA	オニキス社のコンピュータアルゴリズム
ORR	overall response rate　全奏効率
OS	overall survival　全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell　末梢血単核球細胞
PD	progressive disease or progression of disease　進行
PFS	progression-free survival　無増悪生存期間
PR	partial response　部分奏効
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core Module
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire for multiple myeloma
QoL	quality of life
sCR	厳密な完全奏効
SD	stable disease 安定
TTP	time to progression 無増悪期間
TTR	time to response 奏効に至るまでの期間
VGPR	very good partial response　非常に良い部分奏効

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

国内外で実施した多発性骨髄腫患者に対するカルフィルゾミブの有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した.

本項では，多発性骨髄腫に対する前治療の回数に制限を設けた「再発の多発性骨髄腫患者」を対象とした試験と，前治療の回数に上限を設けていない「再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫患者」を対象とした試験に分けて要約した.

以下の 3 試験は，前治療の回数を 1～3 回に制限した「再発の多発性骨髄腫患者」が対象であった.

- 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Ⅱ相試験 PX-171-004（以下，PX-171-004 試験）

一方，以下の 6 試験は，前治療の回数に上限を設けていない「再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫患者」が対象であった.

- 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（以下，PX-171-003 試験）
- 海外第Ⅱ相試験 PX-171-005（以下，PX-171-005 試験）
- 海外治験薬拡大利用プログラム 2011-002（以下，2011-002 試験）
- 日本第Ⅰ／Ⅱ相試験 ONO-7057-01（以下，ONO-7057-01 試験）
- 日本第Ⅰ相試験 ONO-7057-05（以下，ONO-7057-05 試験）

再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした 6 試験は，再発の多発性骨髄腫患者を対象とした 3 試験と比較して，より疾患が進行した多発性骨髄腫患者を対象とするため，選択基準の前治療の回数に上限を設けなかった．また，PX-171-005 試験及び ONO-7057-05 試験以外の 4 試験（PX-171-011 試験，PX-171-003 試験，2011-002 試験及び ONO-7057-01 試験）では，登録直近の前治療に対して抵抗性を示していること，2 種類（プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬）の前治療歴を有すること，更に PX-171-011 試験及び ONO-7057-01 試験ではコルチコステロイド及びアルキル化剤の前治療歴も有することを選択基準に加えた．これら 6 試験ではベースラインの臓器及び骨髄機能の観点からもより疾患が進行した多発性骨髄腫患者を登録できるよう，選択基準を設定した．特に PX-171-011 試験では，クレアチニンクリアランス（CrCL）15 mL/min 以上，ヘモグロビン 7.5 g/dL 以上及び血小板数 30×10^9/L 以上の患者を登録の対象とした.

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の概要に含まれる臨床試験

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験の目的	被験者数／多発性骨髄腫被験者数（名）	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
再発の多発性骨髄腫							
海外第Ⅲ相試験	PX-171-009	安全性 有効性	792/792	非盲検 無作為化 実薬対照	＜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）	再発の多発性骨髄腫	最大 18 サイクル（カルフィルゾミブのみ）
海外第Ⅱ相試験	PX-171-004 part 1	安全性 有効性	35/35	非盲検 非対照	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）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	最大 12 サイクル
	PX-171-004 part 2	安全性 有効性	129/129	非盲検 非対照	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）		
海外第Ｉb 相試験	PX-171-006	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	84/84	非盲検 用量漸増 非対照	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）	再発の多発性骨髄腫	PD まで

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の概要に含まれる臨床試験（続き 1）

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験の目的	被験者数／多発性骨髄腫被験者数（名）	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫							
海外第Ⅲ相試験	PX-171-011	安全性 有効性	315/315	非盲検 無作為化 実薬対照	＜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）	再発及び難治性の多発性骨髄腫	PD まで
海外第Ⅱ相試験	PX-171-003 part 2（A1）	安全性 忍容性 有効性	266/266	非盲検 非対照	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）	再発及び難治性の多発性骨髄腫	最大 12 サイクル
	PX-171-003 part 1（A0）	安全性 有効性	46/46	非盲検 非対照	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）	再発及び難治性の多発性骨髄腫	最大 12 サイクル
海外第Ⅱ相試験	PX-171-005	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	50/50	非盲検 非対照	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）	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	最大 12 サイクル
第Ⅱ相試験 海外治験薬拡大利用プログラム	2011-002	安全性 有効性	338/338	非盲検 非対照	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）	再発及び難治性の多発性骨髄腫	PD まで
日本第Ⅰ／Ⅱ相試験	ONO-7057-01	安全性 忍容性 有効性 薬物動態 薬力学	50/50	非盲検 用量漸増 非対照	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）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	PD まで

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の概要に含まれる臨床試験（続き 2）

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	試験の目的	被験者数／多発性骨髄腫被験者数（名）	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間
日本第 I 相試験	ONO-7057-05	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	26/26 （忍容性評価：6 名）	非盲検 非対照	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）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	最大 18 サイクル

2.7.3.1.1 再発の多発性骨髄腫を対象とした有効性試験のデザイン

2.7.3.1.1.1 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，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）群又はレナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）群に 1：1 の割合で無作為割付した．予定被験者数は 780 名とした．前治療の種類（アルキル化剤，移植又はその両方を含む）は制限せず，ボルテゾミブによる治療歴のある患者，及びレナリドミド又はデキサメタゾンによる治療歴のある患者の登録も可能とした．β2 ミクログロブリン濃度（< 2.5 mg/L 又は≥ 2.5 mg/L），ボルテゾミブによる治療歴及びレナリドミドによる治療歴で層別割付した．

CRd 群は，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（経口）を，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg（経口又は静脈内）を進行（PD）又は許容できない毒性が発現するまで投与した．対照群（Rd 群）では，同様の用量・用量にて，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与した．

主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）とし，独立評価委員会（IRC）が評価した．副次的評価項目は，全生存期間（OS），全奏効率［ORR：厳密な完全奏効（sCR）＋完全奏効（CR）＋非常に良い部分奏効（VGPR）＋部分奏効（PR）］，病勢コントロール率［DCR：ORR＋最少奏効（MR）＋8 週間以上持続している安定（SD）］，奏効期間（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）とした．なお，IRC が判定した抗腫瘍効果を有効性の主解析に用いた．独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全性及び有効性データを定期的に評価した．

2.7.3.1.1.2 海外第Ⅱ相試験（PX-171-004 試験）

PX-171-004 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Ⅱ相非盲検単群多施設共同試験である．予定被験者数は 155 名とし，カルフィルゾミブ単剤療法を評価した．主要評価項目は ORR とし，IRC による評価を主解析に用いた．

本試験では，ボルテゾミブによる前治療歴の有無で患者を 2 つの集団に分類した．ボルテゾミブ既治療パート（以下，PX-171-004 試験 part 1）では，20 mg/m^{2}を投与するコホートと，27 mg/m^{2}に増量するコホートを設定した．予定被験者数は 40 名とした．

一方，ボルテゾミブ未治療パート（以下，PX-171-004 試験 part 2）では，20 mg/m^{2}を投与するコホートと，27 mg/m^{2}に増量するコホートを設定した．予定被験者数は 115 名とした．

2.7.3.1.1.3 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る．予定被験者数は 70 名とし，その内訳は用量漸増パート 40 名，用量拡大パート 30 名とした．本試験の主要目的は，CRd 療法の安全性と最大耐量（MTD）を評価することであった．

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．また第 1～12 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，1，8，15 及び 22 日目のカルフィルゾミブを投与する 30 分～4 時間前に低用量デキサメタゾン（40 mg）を経口又は静脈内投与した．第 13 サイクル以降は，治験担当医師の判断とオニキス社の承認があれば，8 及び 9 日目のカルフィルゾミブ投与は任意とした．

本試験の治験実施計画書の初版では，投与期間の上限を 12 サイクルとしていたが，治験実施計画書 Amendment 3 では 18 サイクルまで延長した．治験実施計画書に定めた最大サイクル数を完了した被験者は，継続投与試験である PX-171-010（以下，PX-171-010 試験）で投与を継続することを可能とした．その後，治験実施計画書 Amendment 4 では，PD 又は許容できない毒性が認められるまで継続投与を可能とした．

探索的有効性評価項目として，International Myeloma Working Group（国際骨髄腫ワーキンググループ：IMWG）の治療効果判定国際統一基準（IMWG-URC）に基づいた ORR，CBR，DCR，PFS，無増悪期間（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．

2.7.3.1.2 再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫を対象とした有効性試験のデザイン

2.7.3.1.2.1 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する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（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）群に 1：1 の割合で無作為割付した．

当初，本試験の予定被験者数は 84 名であり，主要評価項目は PFS であった．その後，Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）ガイダンス［EMA Protocol Assistance（2009 年 5 月 29 日）Module 1.2, Annex 5.14］を遵守するため，治験実施計画書 Amendment 1 で主要評価項目を PFS から OS に変更し，予定被験者数を 302 名とした．前治療には，承認されているすべての抗多発性骨髄腫薬（ボルテゾミブ，免疫調節薬，アルキル化剤及びコルチコステロイド）がすべて含まれていることとした（アントラサイクリンによる前治療歴の要件は治験実施計画書 Amendment 2 で削除した）．臓器及び骨髄機能に障害がある患者も登録可能とした．

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．第 10 サイクル以降は，各サイクルの 8 及び 9 日目の投与を任意とした．第 1 サイクルの 1 及び 2 日目はカルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}を静脈内投与し，その後 27 mg/m^{2}に増量した．

本試験では BSC 群を対照群としたが，28 日間を 1 サイクルとし，サイクルごとに最大 84mg のデキサメタゾンに相当するコルチコステロイド（プレドニゾロン 30 mg を隔日経口投与，デキサメタゾン 6 mg を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）及び任意でシクロホスファミド（50 mg/日，最大 1400 mg/28 日）の投与を可能とした．BSC 群に許容する治療は，欧米の多発性骨髄腫分野の専門医及び治験責任医師を含めた協議に基づいて選択した．IDMC は定期的に安全性データを評価し，予定されている中間解析の際に有効性データを正式に評価した．

主な副次的評価項目は，IMWG-URC に基づいた PFS，ORR，臨床的有用率（CBR），DCR 及び DOR とした．

2.7.3.1.2.2 海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 試験）

PX-171-003 試験は，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る．カルフィルゾミブ単剤療法の有効性及び安全性の評価を目的とし，治験実施計画書 Amendment 1 で，20/27 mg/m^{2}の段階的な増量を行う投与方法を導入し，予定被験者数を 250 名に拡大した．

1） PX-171-003 試験 part 2（A1）

治験実施計画書 Amendment 1 以降に海外第Ⅱ相試験 PX-171-003 に登録した被験者 266 名について，PX-171-003 試験 part 2（A1）として総括報告書を作成した．

2 回以上の前治療を有し，かつボルテゾミブ及び免疫調節薬（サリドマイド又はレナリドミド）の両方の前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象とした．

PX-171-003 試験 part 2（A1）の被験者には，PX-171-009 試験と同じ投与スケジュールにてカルフィルゾミブ単剤を最長で 10 分間かけて静脈内投与した．ただし，27 mg/m^{2}への増量は第 1 サイクルの 8 日目ではなく，第 2 サイクルの 1 日目とした．最大投与サイクル数は 12 サイクルとしたが，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 とし，IRC による評価を主解析に用いた．予定被験者数は 250 名とした．治験実施計画書では，ORR の両側 95%信頼区間（CI）の下限が 10%を上回った場合に，主要目的達成と定義した．

副次的評価項目は，CBR 及び様々なイベントまでの期間［DOR，TTP，PFS 及び OS］とした．

2） PX-171-003 試験 part 1（A0）

PX-171-003 試験 part 1（A0）は，PX-171-003 試験 part 2（A1）と同様の患者集団を対象とし，治験実施計画書 Amendment 1 の前に登録された被験者について，PX-171-003 試験 part 1（A0）として総括報告書を作成した．治験担当医師判定による評価を主解析のデータとした．予定被験者数は 20～40 名とした．

2.7.3.1.2.3 海外第Ⅱ相試験（PX-171-005 試験）

PX-171-005 試験は，2 回以上の前治療歴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第Ⅱ相非盲検単群多施設共同試験であり，ベースライン時に様々な程度の腎機能障害を有する多発性骨髄腫患者を組入れ，主にカルフィルゾミブ単剤投与の薬物動態を評価した．有効性の解析はすべて，治験担当医師が判定した効果を用いて実施した．ベースラインの腎機能の程度に基づいて，被験者を以下の第 1～5 群に割付けた（CrCL は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した）．被験者数は各群 6 名（第 1 群の正常腎機能コホートは 12 名）とした．

第 1 群：CrCL が 80 mL/min を超える被験者（正常腎機能）

第 2 群：CrCL が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の被験者（軽症の腎機能障害）

第 3 群：CrCL が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の被験者（中等症の腎機能障害）

第 4 群：CrCL が 30 mL/min 未満の被験者（重症の腎機能障害）

第 5 群：血液透析を長期間受けている被験者

1 サイクルを 28 日間とし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを最大 12 サイクルまで投与した（血液透析を受けている患者は透析後に投与した）．第 1 サイクルにおけるカルフィルゾミブの開始用量は全群の被験者で 15 mg/m^{2}とし，忍容性が認められれば，第 2 サイクルで 20 mg/m^2，第 3 サイクル以降で 27 mg/m^{2}に増量した．デキサメタゾンは，第 1 サイクルの各カルフィルゾミブ投与前に 4 mg を投与し，第 2 サイクル終了後に PR 以上に達しない被験者又は第 4 サイクル終了後に CR に達しない被験者は，各カルフィルゾミブ投与前に 20 mg を投与することを可能とした．

2.7.3.1.2.4 海外治験薬拡大利用プログラム（2011-002 試験）

2011-002 試験は，4 回以上の前治療を受け，米国で実施しているカルフィルゾミブを投与する治験のいずれにも不適格な，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを提供することを目的とした非盲検多施設共同治験薬拡大利用プログラムである．本試験に参加した被験者は，カルフィルゾミブが承認された時点で市販のカルフィルゾミブに切り替えたため，本試験での曝露量及びデータは限られている．治験担当医師による有効性評価を主解析のデータとした．予定被験者数は 500 名とした．

カルフィルゾミブの用法・用量は PX-171-009 試験と同じ 20/27 mg/m^{2}とした．治験担当医師の判断で，カルフィルゾミブの抗腫瘍効果を増強するために低用量デキサメタゾン（最大 40 mg/週）の投与を許容した．

2.7.3.1.2.5 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，カルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}までの用量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検討した．本試験は，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの 2 つのパートで構成され，第Ⅰ相試験パートでは，カルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}までの投与量で静脈内投与したときの安全性と忍容性を確認し，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を用いてカルフィルゾミブ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 8，9，15，16 日目及び第 2 サイクル以降の各投与日に 27 mg/m^{2}を投与した．

当初，治験薬の投与期間は最大 12 サイクルまでとしていたが，治験実施計画書第 6.0 版において，倫理的配慮により，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可能とした．

コホートの移行基準について，治験薬投与後 28 日間（1 サイクル）の評価終了時に同一コホートに登録された 3 名の被験者に治験薬に関連する用量制限毒性（DLT）が発現しなかった場合は，次のコホートへ移行することとした．治験薬に関連する DLT が 3 名中 1 名に発現した場合，当該コホートに 3 名追加した上で忍容性を評価することとした．治験薬に関連する DLT が 3 名中 2 名以上（又は被験者追加後の 6 名中 3 名以上）に発現した場合，当該コホートの登録を中断し，同用量を最大投与量とすることとした．コホート 2 以降の用量が最大投与量であった場合，1 段階前のコホートの用量を MTD とした．第Ⅰ相試験パートで MTD と判断された用量を第Ⅱ相試験パートの用量とし，コホート 3 における DLT 発現被験者数が 6 名中 2 名以下の場合は，コホート 3 の用量（20/27 mg/m^2）を第Ⅱ相試験パートの用量とすることとした．

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 及び欧州血液骨髄移植グループ（EBMT）での評価］とした．予定被験者数は，第Ⅰ相パートの各コホートで 3 又は 6 名，第Ⅱ相パートで 24 名とした．

2.7.3.1.2.6 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，カルフィルゾミブは第 1 サイクルの 1 及び 2 日目に 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 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 27 mg/m^{2}を約 10 分間かけて静脈内投与した．レナリドミドは，各サイクルの 1～21 日目に 25 mg（カルフィルゾミブの薬物動態用採血の実施日はカルフィルゾミブ投与の 1 時間前）に経口投与した．デキサメタゾンは，各サイクルの 1，8，15 及び 22 日目（デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブの投与日と同日の場合はカルフィルゾミブ投与の 4 時間前～30 分前）に 40 mg を経口又は静脈内投与した．予定被験者数は，26 名（忍容性評価：6 名）とした．

有効性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．その他の有効性評価項目は OS，PFS，TTP，DOR，最良抗腫瘍効果［IMWG-URC 及び EBMT での評価］，CBR 及び DCR とした．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項には個々の試験結果の要約を記載する．

2.7.3.2.1 再発の多発性骨髄腫を対象とした有効性試験

2.7.3.2.1.1 海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）

PX-171-009 試験では，無作為化された 792 名を intent to treat（ITT）集団とし，有効性の解析を行った．評価には 2014 年 6 月 16 日時点のカットオフデータを用いた．

本試験の主要評価項目である PFS の中央値は，CRd 群で 26.3 カ月（95%CI［23.3，30.5］），Rd 群で 17.6 カ月（95%CI［15.0，20.6］）であり，CRd 群では Rd 群より 8.7 カ月長かった（95%CI［4.4，13.1］）．CRd 群の Rd 群に対するハザード比（HR）は 0.69（95%CI［0.57，0.83］，$p < 0.0001$）であり，有意な延長が認められ，中間解析で事前に定めた PFS の早期中止限界値（$p=0.0127$）を下回った（表 2.7.3.3-13 及び図 2.7.3.3-1 参照）．PFS 追跡期間の中央値は CRd 群で 31.4 カ月（95%CI［30.7，31.9］），Rd 群で 30.1 カ月（95%CI［28.8，31.4］）であった．本試験では，IRC による評価，オニキス社のコンピュータアルゴリズム（ORCA）による評価及び治験担当医師判定による評価を実施しており，ORCA による評価では HR が 0.71（$p=0.0001$），治験担当医師判定による評価では HR が 0.65（$p < 0.0001$）であり，3 種類の方法で一貫性が認められた．

OS の評価では，HR が 0.79（95%CI［0.63，0.99］；層別 log-rank 検定の $p=0.0182$）であり，Rd 群と比較して CRd 群で死亡のリスクが 21%減少した（表 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-2 参照）．しかし，この結果は OS の中間解析で事前に設定した早期中止限界値（$p=0.0051$）を下回っておらず，統計学的には有意ではなかった．OS 追跡期間の中央値は CRd 群で 32.3 カ月（95%CI［31.7，33.2］），Rd 群で 31.5 カ月（95%CI［30.8，32.5］）であった．いずれの投与群も OS の中央値は得られていない．そのため追加解析を実施し，特定の時点（12，18，24，30 及び 36 カ月）での生存率を比較した．いずれの時点においても，Kaplan-Meier 法による生存率は Rd 群と比較して CRd 群が高く，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．

試験全体における第 I 種の過誤確率を制御するために，副次評価項目について OS，ORR，DCR 及び EORTC QLQ-C30 を用いた Global Health Status/QoL スコアの順に逐次的に検定する計画としていた．中間解析において，OS は事前に定めた早期中止限界値を下回らなかっ

たため，その他の副次的評価項目は統計学的な有意性はないと結論づけた．したがって，副次的評価項目に関する以下の解析結果（p 値も含む）は参考値として記載した．

副次的評価項目において，CRd 群は Rd 群と比較して良好な効果を示した（表 2.7.3.3-15 参照）．ORR は CRd 群の方が Rd 群より高く（それぞれ 87.1 及び 66.7%，$p < 0.0001$），CRd 群における CR 及び sCR の割合は Rd 群の 3 倍超であった（sCR：CRd 群で 14.1%，Rd 群で 4.3%，CR：CRd 群で 17.7%，Rd 群で 5.1%）．DOR の中央値は CRd 群が 28.6 カ月（95%CI［24.9，31.3］）で，Rd 群の 21.2 カ月（95%CI［16.7，25.8］）より長かった．TTR の平均値は CRd 群（1.6 カ月）の方が Rd 群（2.3 カ月）より短かったが，TTR の中央値はいずれの投与群も 1 カ月であった．DCR は，CRd 群で 92.7%（95%CI［89.7，95.0］），Rd 群で 87.1%（95%CI［83.4，90.3］）であった（$p=0.0044$）．DDC の中央値は CRd 群が 28.7 カ月（95%CI［24.4～31.6］）で，Rd 群の 18.9 カ月（95%CI［16.6，22.2］）より長かった．CRd 群では QoL が改善しており，EORTC QLQ-C30 を用いた Global Health Status/QoL スコアは，18 サイクルを通して Rd 群より高かった（$p=0.0001$）［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 32 参照］．

探索的評価項目である TTP（CRd 群で 31.4 カ月，Rd 群で 19.4 カ月），CBR（CRd 群で 90.9%，Rd 群で 76.3%）及び次治療開始までの期間（CRd 群で 17.3 カ月，Rd 群で 12.1 カ月）の結果は，CRd 群の方が Rd 群より臨床的有効性が高いことを一貫して裏付けていた．また，事前に定めた因子である，QLQ-C30 における疲労，悪心／嘔吐，疼痛，身体機能及び役割機能，並びに Quality of Life Questionnaire for multiple myeloma（QLQ-MY20）における疾患症状及び治療の副作用に，混合効果モデル（MMRM）解析を用いたところ，いずれにおいても CRd 群と Rd 群で統計学的有意差は認められなかった．

2.7.3.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（PX-171-004 試験 part 1：ボルテゾミブ既治療患者，カルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}の単剤投与）

PX-171-004 試験 part 1 では，35 名の被験者にカルフィルゾミブが投与された．

IRC 評価による ORR は 16.1%（95%CI［5.5，33.7］）であり，CBR は 32.3%（95%CI［16.7，51.4］）であった．PFS の中央値は 4.6 カ月（95%CI［2.1，11.1］）であり，TTP の中央値は 4.6 カ月（95%CI［1.9，11.1］）であった．2012 年 11 月 19 日の時点で，被験者 11 名（31.4%）が死亡し，OS の中央値は 45.6 カ月（95%CI［28.4，推定不能（NE）］）であり，追跡期間の中央値は 19.1 カ月（95%CI［11.3，41.2］）であった．死亡のイベント数が少なく，打切り率（68.6%）が高かったため，OS の結果の解釈には限界があると考えられた．TTR の中央値は 1.4 カ月であった．総括報告書のカットオフ時点で，奏効の得られた被験者 6 名中 4 名に増悪が認められていないため，DOR の中央値は推定不能であるが，

DOR の中央値の 95%CI の下限は 10.6 カ月であった．臨床的有用性持続期間（DCB）の中央値は 10.6 カ月（95%CI［7.2，NE］）であった．

2.7.3.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（PX-171-004 試験 part 2：ボルテゾミブ未治療患者）

1） 20 mg/m^{2}コホート

20 mg/m^{2}コホートでは，59 名の被験者にカルフィルゾミブが投与された．IRC 評価による ORR は 39.6%（95%CI［26.5，54.0］），CBR は 58.5%（95%CI［44.1，71.9］）であった．PFS の中央値は 8.2 カ月（95%CI［6.0，12.3］）であり，TTP の中央値は 8.3 カ月であった（95%CI［6.0，12.3］）．9 カ月目における無増悪生存率は 44.8%と推定された．被験者の 67.8%が追跡調査打切りとなり，OS の中央値は推定不能であった（95%CI の下限は 33.4 カ月）．奏効例における TTR の中央値は 1.0 カ月であった．DOR の中央値は 13.1 カ月（95%CI［7.2，NE］）であり，DCB の中央値は 11.5 カ月（95%CI［6.2，NE］）であった．

2） 20/27 mg/m^{2}コホート

20/27 mg/m^{2}コホートでは，70 名の被験者にカルフィルゾミブが投与された．IRC 評価による ORR は 53.0%（95%CI［40.3，65.4］）であり，ORR を 40%とした帰無仮説が棄却された（表 2.7.3.3-15 参照）．CBR は 65.2%（95%CI［52.4，76.5］）であった．PFS の中央値は得られていないが，95%CI の下限は 11.3 カ月であった（表 2.7.3.3-13 参照）．TTP の中央値も得られていないが，95%CI の下限は 11.3 カ月であった．9 カ月目における無増悪生存率は 64.2%と推定された．

OS の中央値は 37.3 カ月（95%CI［31.5，NE］）であった（表 2.7.3.3-14 参照）．被験者の 52.2%において，OS が追跡調査打切りとなっており，OS データは不確実な要素を含む．奏効例における TTR の中央値は 1.9 カ月であった．

最終解析の時点で PD が認められなかった被験者の多くが追跡調査打切りとなったため，有効性の最終解析で DOR 又は DCB の中央値を推定することができなかった．Kaplan-Meier 法による無イベント率に基づくと，カットオフ時点（2011 年 4 月 22 日）で，奏効例の 77.7%の DOR が 1 年以上であったと推定された．

2.7.3.2.1.4 海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006 試験）

PX-171-006 試験では，84 名の被験者にカルフィルゾミブ（15～20/27 mg/m^2），レナリドミド（10～25 mg）及び低用量デキサメタゾン（40 mg）が併用投与された．本試験では MTD に達しなかったため，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2，レナリドミド 25 mg/day 及び低

用量デキサメタゾン 40 mg を最大予定用量（MPD）とし，用量漸増パートのコホート 6 及び用量拡大パートのコホート 7 を併せて，MPD コホートとした．

1） 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団における，ORCA による ORR は 69.9%（95%CI［58.8，79.5］）であり，CR 以上を達成した被験者は 4 名であった．CBR は 77.1%（95%CI［66.6，85.6］）であり，DCR は 85.5%（95%CI［76.1，92.3］）であった．PFS の中央値は 14.6 カ月（95%CI［7.9，23.7］）であり，TTP の中央値は 14.8 カ月（95%CI［9.9，23.7］）であった．DOR の中央値は 18.8 カ月（95%CI［9.7，33.4］）であった．

2） 最大予定用量コホート（MPD コホート）

MPD コホートにおける ORCA による ORR は 78.4%（95%CI［64.7，88.7］）であり，CR の被験者は 3 名であった（表 2.7.3.3-15 参照）．CBR は 78.4%（95%CI［64.7，88.7］）であり，DCR は 84.3%（95%CI［71.4，93.0］）であった．レナリドミド難治性の被験者（N＝23）における ORR は 69.6%（95%CI［47.1，86.8］）であった．レナリドミド未治療の被験者（N＝14）における ORR は 85.7%（95%CI［57.2，98.2］）であった．PFS 及び TTP の中央値はそれぞれ 15.4 カ月（95%CI［9.9，34.1］）であった（表 2.7.3.3-13 参照）．DOR の中央値は 22.1 カ月（95%CI［9.5，38.0］）であった．

2.7.3.2.2 再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫を対象とした試験

2.7.3.2.2.1 海外第Ⅲ相試験（PX-171-011 試験）

PX-171-011 試験では，無作為化された 315 名を ITT 集団とし，主解析を行った．2014 年 7 月 10 日時点でカットオフし，有効性の最終解析を実施した．OS イベントは 254 件であった．

PX-171-011 試験では，すべての有効性解析を治験担当医師判定の評価に基づいて実施した（表 2.7.3.3-16 参照）．主要評価項目である OS の 2 群間比較には，ITT 集団を対象とした層別 log-rank 検定を用いた．本試験では有効性の主要目的を達成することができず，BSC と比較してカルフィルゾミブの単剤療法は生存期間を延長しなかった．HR は 0.975（95%CI［0.760，1.249］）であった（片側 p＝0.4172）．OS の中央値はカルフィルゾミブ群で 10.2 カ月（95%CI［8.4，14.4］），BSC 群で 10.0 カ月（95%CI［7.7，12.0］）であった．OS 追跡期間の中央値は，カルフィルゾミブ群で 27.8 カ月（95%CI［24.6，33.7］），BSC 群で 29.8 カ月（95%CI［24.3，33.6］）であった．

PFS の中央値はカルフィルゾミブ群で 3.7 カ月（95%CI［2.8，4.2］），BSC 群で 3.3 カ月（95%CI［2.2，5.2］）であった．PFS の HR は 1.091（95%CI［0.843，1.410］）であった

（層別 log-rank 検定の多重性未補正の片側 p＝0.2479）．試験期間中に，PD を確認する前に他の抗がん剤治療を開始したために追跡調査打切りとなった被験者は，BSC 群の方がカルフィルゾミブ群より多かった．PD 前の他の抗がん剤治療をイベントとした場合の探索的解析において，PFS の中央値はカルフィルゾミブ群で 3.4 カ月（95%CI［2.8，3.8］），BSC 群 2.2 カ月（95%CI［1.9，2.8］）であった．本探索的解析における PFS の HR は 0.923（95%CI［0.730，1.169］）であった．

ORR は，カルフィルゾミブ群が 19.1%（95%CI［13.3，26.1］）で，BSC 群の 11.4%（95%CI［6.9，17.4］，多重性未補正の片側 p＝0.0305）よりも高かった．TTR の中央値はカルフィルゾミブ群で 2.0 カ月，BSC 群で 3.9 カ月であった．

CBR は，カルフィルゾミブ群が 31.2%（95%CI［24.1，39.1］）で，BSC 群の 20.9%（95%CI［14.8，28.1］）より高かった．DCR は，カルフィルゾミブ群で 75.8%（95%CI［68.3，82.3］），BSC 群で 67.7%（95%CI［59.8，74.9］）であった．DOR の中央値は，カルフィルゾミブ群で 7.2 カ月（95%CI［4.6，12.0］），BSC 群で 9.5 カ月（95%CI［3.7，NE］）であった．

2.7.3.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 試験 part 2（A1））

PX-171-003 試験 part 2（A1）では，治験実施計画書 Amendment 1 以降に登録した再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 266 名を安全性解析対象集団とし，主たる有効性の評価に用いた．

IRC 評価による ORR は，22.9%（95%CI［18.0，28.5］）であり，事前に定めた主要目的達成の定義（ORR の両側 95%CI の下限が 10%超）を上回った（表 2.7.3.3-16 参照）．ORR の内訳は，CR 1 名，VGPR 13 名，PR 47 名であった．CBR は 35.7%（95%CI［30.0，41.8］）であった．IRC 評価による ORR は，ORCA による評価（23.3%）及び治験担当医師判定による評価（22.6%）と一貫性が認められた．

PR 以上の奏効例では，被験者の 62.0%で奏効が 6 カ月以上持続し，27.1%で 12 カ月以上持続した（各時点に対応する無イベント率の Kaplan-Meier 推定値）．DOR の中央値は 7.8 カ月（95%CI［5.6，9.2］）であった．MR でも持続が認められ，DCB の中央値は 8.3 カ月（95%CI［6.5，9.7］）であった．

PFS の中央値は 3.7 カ月（95%CI［2.8，4.6］）であり，TTP の中央値は 3.9 カ月（95%CI［3.0，4.8］）であった（表 2.7.3.3-16 参照）．

OS の中央値は 15.4 カ月（95%CI［12.4，19.2］）であり，OS 追跡期間の中央値は 38.5 カ月（95%CI［36.6，40.0］）であった．

2.7.3.2.2.3 海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 試験 part 1（A0））

PX-171-003 試験 part 1（A0）では，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 46 名を登録した．

有効性解析対象集団 42 名のうち，PR が 7 名，MR が 3 名であった．ORR は 16.7%（95% CI［7.0，31.4］），CBR は 23.8%（95%CI［12.1，39.5］）であった．IRC の評価による ORR 及び CBR は，治験担当医師による判定と同様に ORR が 16.7%で，CBR が 23.8%であった．DOR の中央値は 7.2 カ月（95%CI［1.9，NE］）であり，DCB の中央値は 13.8 カ月（95%CI［4.8，16.6］）であった．TTP の中央値は 3.5 カ月（95%CI［2.4，6.7］）であり，PFS の中央値は 3.5 カ月（95%CI［2.4，6.7］）であった．

2.7.3.2.2.4 海外第Ⅱ相試験（PX-171-005 試験）

PX-171-005 試験では，様々な程度の腎機能障害を有する患者 50 名を登録した．そのうち有効性解析対象集団は 47 名であった．

治験担当医師判定による ORR は 25.5%（95%CI［13.9，40.3］）であり，腎機能コホート別では 18.2～37.5%であった．CBR は，31.9%（95%CI［19.1，47.1］）であった．DOR の中央値は 7.9 カ月（95%CI［6.5，27.4］）であった．TTP の中央値は 4.6 カ月（95%CI［2.8，7.6］）であり，PFS の中央値は 4.4 カ月（95%CI［2.8，7.5］）であった．TTR の中央値は 3.3 カ月（範囲：0.5～5.8）であった．

2.7.3.2.2.5 海外治験薬拡大利用プログラム（2011-002 試験）

2011-002 試験はオニキス社主導試験に不適格な患者 338 名を登録した．そのうち有効性解析対象集団は 277 名であった．

有効性解析対象集団における ORR は 18.1%（95%CI［13.7，23.1］）であった（表 2.7.3.3-16 参照）．最良抗腫瘍効果は，VGPR が 6 名，PR が 44 名であった．CBR は 26.0%（95%CI［20.9，31.6］）であった．TTR の中央値は 1.9 カ月（範囲：1.4～7.4）であった．

安全性解析対象集団（N＝328）の OS の中央値は推定不能であった．推定不能であった理由は，本試験を中止した時点で 243 名（74.1%）の被験者が追跡調査打切りとなり，OS の追跡期間が短かったためであった（中央値＝6.0 カ月）．

本試験は，米国食品医薬品局（FDA）によるカルフィルゾミブの承認後に中止したため追跡期間が短く，打切り率が高かった．したがって，副次的評価項目の DOR，PFS 及び TTP の中央値は算出しなかった．

2.7.3.2.2.6 日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01 試験）

ONO-7057-01 試験の第Ⅰ相試験パートでカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の用量で投与された被験者 7 名及び第Ⅱ相試験パートに登録された 33 名を含む 40 名の被験者で解析を行った．IMWG-URC による最良抗腫瘍効果は VGPR が 2 名（5.0%），PR が 7 名（17.5%），SD が 18 名（45.0%）であり，第Ⅱ相試験パートの主要評価項目である 20/27 mg/m^{2}投与例での ORR は 22.5%であった．20/27 mg/m^{2}投与例における ORR は，閾値奏効率 5%に対して，95%CI の下限が上回った（95%CI［12.3，37.5］）ことから，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対してカルフィルゾミブは有効であることが示された．EBMT による最良抗腫瘍効果は，PR が 8 名（20.0%），MR が 2 名（5.0%），不変（NC）が 23 名（57.5%）であり，効果の一貫性が認められた．CBR は 27.5%（95%CI［16.1，42.8］），DCR は 52.5%（95%CI［37.5，67.1］）であった．PFS 及び TTP の中央値は 156.0 日（95%CI［85.0，212.0］）であり，OS 及び DOR において中央値は未だ得られていなかった．

第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートに登録された全被験者（50 名）における OS の中央値は 710.0 日（95%CI［312.0，NE］），DOR の中央値は 288.0 日（95%CI［71.0，288.0］）であった．

2.7.3.2.2.7 日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）

ONO-7057-05 試験で CRd 療法を受けた 26 名の被験者で解析を行った．ORR は 88.5%であり，閾値奏効率 66.7%を 90%信頼区間の下限が上回った（90%CI［72.8，96.8］）．最良抗腫瘍効果は CR が 1 名（3.8%），VGPR が 5 名（19.2%），PR が 17 名（65.4%），MR が 1 名（3.8%），SD が 2 名（7.7%）であった．CBR は 92.3%（90%CI［77.7，98.6］）であった．

DCR は 100%（90%CI［89.1，100.0］）であった．OS，PFS，TTP 及び DOR はいずれも中央値に到達していなかった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，再発の多発性骨髄腫患者を対象とした海外試験について，各々の試験を PX-171-009 試験と比較した．同様に，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を登録した海外試験について，各々の試験を PX-171-003 試験 part 2（A1）の結果と比較した．また，日本で実施した，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験の結果を示し，日本人と非日本人の結果について比較した．

カルフィルゾミブの有効性には用量反応がみられたため（2.7.3.4.4 参照），本項ではカルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}の用量で評価した結果について検討した．20/27 mg/m^{2}未満の用量での結果は 2.7.3.2 個々の試験結果の要約に記載した．

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 再発の多発性骨髄腫を対象とした試験

検証試験である PX-171-009 試験及び PX-171-006 試験の MPD コホート，並びに PX-171-004 試験 part 2 の 20/27 mg/m^{2}コホートについて記載する．PX-171-004 試験 part 2 では，PX-171-009 試験と同様の集団で，カルフィルゾミブ単剤療法の効果に関するデータが得られた．

1） 患者背景及びベースラインの特性

患者背景及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-1 に示した．患者背景の特性（年齢，性別，民族，人種及び地理的分布）及びベースラインの特性は，PX-171-009 試験の CRd 群と Rd 群の間で類似していた．

PX-171-006 試験及び PX-171-004 試験 part 2 の患者背景及びベースラインの特性は， PX-171-009 試験と概ね同様であった．一方，試験間で異なった主な患者背景及びベースラインは以下のとおりである．

PX-171-009 試験の被験者の大部分が欧州出身であったが，PX-171-004 試験 part 2 及び PX-171-006 試験で登録した被験者はすべて北米出身であった．PX-171-009 試験では CRd 群及び Rd 群にそれぞれ 3.0%及び 2.8%の黒人被験者を登録したのに対し，PX-171-004 試験 part 2 では 17.1%，PX-171-006 試験では 5.8%であった．PX-171-009 試験（CRd 群の 41.7%，Rd 群の 44.2%）及び PX-171-006 試験（48.1%）の被験者の約半数がベースラインにおいて ECOG PS が 0 であったのに対し，PX-171-004 試験 part 2 では 32.9%であった．

表 2.7.3.3-1　患者背景及びベースラインの特性：再発の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 70)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 52)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Age, years				
Median (min, max)	65.5 (45, 85)	63.0 (44, 86)	64.0 (38, 87)	65.0 (31, 91)
Age group, years				
≥ 65, n (%)	39 (55.7)	20 (38.5)	185 (46.7)	208 (52.5)
≥ 75, n (%)	13 (18.6)	7 (13.5)	43 (10.9)	53 (13.4)
Males, n (%)	44 (62.9)	31 (59.6)	215 (54.3)	232 (58.6)
Race, n (%)				
White	52 (74.3)	41 (78.8)	377 (95.2)	377 (95.2)
Black	12 (17.1)	3 (5.8)	12 (3.0)	11 (2.8)
Other[a]	6 (8.6)	8 (15.4)	7 (1.8)	8 (2.0)
Region, n (%)				
Europe	0 (0)	0 (0)	302 (76.3)	288 (72.7)
North America	70 (100)	52 (100)	84 (21.2)	87 (22.0)
Rest of World[b]	0 (0)	0 (0)	10 (2.5)	21 (5.3)
ECOG PS, n (%)				
0	23 (32.9)	25 (48.1)	165 (41.7)	175 (44.2)
1	42 (60.0)	23 (44.2)	191 (48.2)	186 (47.0)
2	5 (7.1)	4 (7.7)	40 (10.1)	35 (8.8)

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.1.4, Listing 16.2.4.1; CSR PX-171-006 Table 14.1.4; SCS Table 2.7.4.2.1.9; CSR PX-171-009 Table 14.1.6

CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MPD = maximum planned dose; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone; SCS = Summary of Clinical Safety.

[a] For PX-171-004 – Part 2 and PX-171-006, this category includes Other, Asian/Pacific Islander, or Hispanic. For PX-171-009, this category includes Other, Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islander, or American Indian or Alaska Native.

[b] For PX-171-009, these subjects are from Israel only.

2）　多発性骨髄腫に関連する特性及び前治療歴

多発性骨髄腫に関連する特性を表 2.7.3.3-2 に示した．疾患に関連する特性は PX-171-009 試験の投与群間で類似していた．また，PX-171-006 試験及び PX-171-004 試験 part 2 における疾患に関連する特性は，PX-171-009 試験と全体的に類似していた．しかし，登録基準が異なるため，CrCL が 50 mL/min を超える被験者の割合は PX-171-009 試験（CRd 群で 95.2%，Rd 群で 91.9%）では，PX-171-004 試験 part 2（82.9%）及び PX-171-006 試験（84.6%）より高かった．また，神経障害の既往歴がある被験者の割合は PX-171-009 試験（CRd 群で 50.3%，Rd 群で 47.5%）では，PX-171-004 試験 part 2（68.6%）又は PX-171-006 試験

（86.5%）より低かった．ベースライン時に骨髄中の形質細胞が 50%以上の被験者の割合は，PX-171-006 試験（28.8%）では PX-171-009 試験（CRd 群 20.7%，Rd 群で 21.7%）より高く，高リスク遺伝子変異の発現率も PX-171-006 試験（21.2%）の方が PX-171-009 試験（CRd 群で 12.1%，Rd 群で 13.1%）より高かった．しかし，遺伝子変異データの欠測率が PX-171-006 試験（1.9%）より PX-171-009 試験（CRd 群 50.8%，Rd 群 43.9%）で高かったため，データの解釈は困難であった．

表 2.7.3.3-2　多発性骨髄腫に関連する特性：再発の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 70)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 52)	PX-171-009	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
ISS Stage, n (%)[a]				
I	28 (40.0)	20 (38.5)	167 (42.2)	154 (38.9)
II	25 (35.7)	23 (44.2)	148 (37.4)	153 (38.6)
III	16 (22.9)	7 (13.5)	73 (18.4)	82 (20.7)
Measurable disease category, n (%)				
SPEP and UPEP	11 (15.7)	7 (13.5)	68 (17.2)	131 (16.5)
SPEP only	47 (67.1)	34 (65.4)	298 (75.3)	597 (75.4)
UPEP only	10 (14.3)	11 (21.2)	30 (7.6)	64 (8.1)
High-risk genetic mutations, n (%)[b]	10 (14.3)	11 (21.2)	48 (12.1)	52 (13.1)
Unknown genetic mutations	3 (4.3)	1 (1.9)	201 (50.8)	174 (43.9)
CrCL reported, mL/min median (min, max)	71.0 (26, 225)	79.2 (30.1, 157.3)	78.6 (38.7, 211.9)	79.2 (30.0, 207.8)
30 to < 50, n (%)	11 (15.7)[c]	8 (15.4)	19 (4.8)	32 (8.1)
50 to < 80, n (%)	30 (42.9)	19 (36.5)	185 (46.7)	170 (42.9)
≥ 80, n (%)	28 (40.0)	25 (48.1)	192 (48.5)	194 (49.0)
Hemoglobin, g/L median (min, max)	107.0 (59, 141)	109.0 (67.0, 149.0)	114.0 (71.0, 154.0)	111.0 (57.0, 166.0)
ANC, 10^9/L median (min, max)	2.6 (0.8, 8.4)	2.9 (1.1, 12.7)	2.6 (0.6, 11.8)	2.7 (0.7, 28.2)
Platelet count, 10^9/L median (min, max)	150.0 (40, 397)	207.5 (53.0, 471.0)	185.0 (32.0, 540.0)	192.5 (25.0, 597.0)

Page 1 of 2

表 2.7.3.3-2　多発性骨髄腫の疾患に関連する特性：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

Characteristic	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 70)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 52)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Plasma cell involvement				
n	69	52	377	374
< 50%, n (%)	54 (77.1)	36 (69.2)	295 (74.5)	288 (72.7)
≥ 50%, n (%)	14 (20.0)	15 (28.8)	82 (20.7)	86 (21.7)
History of neuropathy, n (%)	48 (68.6)	45 (86.5)	199 (50.3)	188 (47.5)
Presence of ≥ 1 bone lesion, n (%)	50 (71.4)	44 (84.6)	300 (75.8)	304 (76.8)
Serum beta-2 microglobulin, mg/L median (min, max)	3.3 (1.1, 8.9)	3.1 (1.3, 7.4)	3.5 (1.3, 13.0)	3.6 (1.5, 31.7)
< 2.5, n (%)	17 (24.6)	14 (26.9)	68 (17.2)	71 (17.9)
≥ 2.5, n (%)	52 (75.4)	36 (69.2)	324 (81.8)	319 (80.6)
Heavy chain, n (%)				
IgG	54 (77.1)	29 (55.8)	275 (69.4)	281 (71.0)
Light chain, n (%)				
Kappa	50 (71.4)	32 (61.5)	271 (68.4)	256 (64.6)
Lambda	20 (28.6)	20 (38.5)	124 (31.3)	139 (35.1)

Page 2 of 2

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Tables 14.1.4, 14.1.5, 14.1.7, Listings 16.2.4.2, 16.2.6.2 ; CSR PX-171-006 Tables 14.1.5, 14.1.7, 14.3.5.1.4, 14.3.5.1.7, 14.3.5.1.8, 14.3.5.2.8, Listings 16.2.4.2, 16.2.6.2, 16.2.8.4; CSR PX-171-009 Tables 14.1.6, 14.1.7, Ad hoc Listing 16.2.6

ANC = absolute neutrophil count; CFZ = carfilzomib; CrCL= creatinine clearance; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; CSR = Clinical Study Report; FISH = fluorescence in situ hybridization; IgG = immunoglobulin G; IMF = International Myeloma Foundation; ISS = International Staging System; MPD = maximum planned dose; mSMART = Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis.

[a] ISS stage at baseline: Stage I, serum beta-2 microglobulin < 3.5 mg/L plus serum albumin ≥ 3.5 g/dL; Stage II, neither Stage I nor III; and Stage III, serum beta-2 microglobulin ≥ 5.5 mg/L.

[b] For PX-171-004 – Part 2 and PX-171-006, these results were site-reported and consisted of the genetic subtypes t(4; 14), t(14;16), or del(17p;13) by FISH or t(4; 14), t(14;16), del(13q;14) or del(17p;13) by cytogenetics based on mSMART criteria (Ansell 2008). For PX-171-009, these results were based on FISH analysis and performed by a central laboratory, and the high-risk group consisted of the genetic subtypes t(4; 14), t(14;16), or deletion 17p in ≥ 60% of plasma cells, based on IMF criteria (Fonseca 2009; Avet-Loiseau 2010).

[c] In PX-171-004 – Part 2, 1 subject had CrCL < 30 mL/min.

多発性骨髄腫に対する前治療歴を表 2.7.3.3-3 に示した．前治療歴は PX-171-009 試験の投与群間で類似していた．PX-171-004 試験 part 2 に登録した被験者は，PX-171-009 試験に登録した被験者と同様であったが，PX-171-006 試験の被験者はこれら 2 試験よりも多くの前治療を受け，前治療での曝露量が多く，レナリドミドに対する難治性の割合が高かった．

PX-171-004 試験 part 2 及び PX-171-009 試験の被験者は，中央値で 2 回の前治療を受けていたが，PX-171-006 試験の被験者は 3 回であった．また，PX-171-009 試験及び PX-171-004 試験 part 2 の被験者の方が前治療（ボルテゾミブ，レナリドミド，アントラサイクリン又は

いずれかを併用）を受けた割合，並びにボルテゾミブ又は免疫調節薬に対し難治性の被験者の割合が PX-171-006 試験より低かった．レナリドミドに対し難治性の被験者の割合は，PX-171-004 試験 part 2 で 41.4%，PX-171-006 試験で 44.2%であったのに対し，PX-171-009 試験の CRd 群では 7.3%と低かった．ボルテゾミブとレナリドミドの両方に難治性の被験者の割合は，PX-171-006 試験の被験者では 15.4%であったが，PX-171-009 試験の CRd 群ではボルテゾミブと免疫調節薬の両方に対し難治性の被験者は 6.1%と低かった．

表 2.7.3.3-3　多発性骨髄腫に対する前治療歴：再発の多発性骨髄腫（海外）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 70)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 52)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Years from initial diagnosis, median (min, max)	3.6 (0.7, 12.2)	3.1 (0.4, 16.3)	3.0 (0.4, 19.7)	3.2 (0.5, 27.3)
Number of subjects who had prior transplant, n (%)	47 (67.1)	29 (55.8)	217 (54.8)	229 (57.8)
Number of prior regimens				
Median (min, max)	2.0 (1, 4)	3.0 (1, 5)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)
1, n (%)	29 (41.4)	8 (15.4)	184 (46.5)	157 (39.6)
2, n (%)	22 (31.4)	17 (32.7)	120 (30.3)	139 (35.1)
3, n (%)	14 (20.0)	23 (44.2)	91 (23.0)	99 (25.0)
≥ 4, n (%)	5 (7.1)	4 (7.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
Number of unique antimyeloma drugs, median (min, max)	4.5 (1, 9)	5 (2, 10)	5 (1, 15)	5 (1, 15)
Prior therapy received, n (%)	70 (100)	52 (100)	396 (100)	396 (100)
Corticosteroids	67 (95.7)	NR	389 (98.2)	387 (97.7)
Alkylators	56 (80.0)	37 (71.2)	340 (85.9)	349 (88.1)
Bortezomib	3 (4.3)	42 (80.8)	261 (65.9)	260 (65.7)
IMiD[a]	64 (91.4)	47 (90.4)	233 (58.8)	229 (57.8)
Lenalidomide	49 (70.0)	38 (73.1)	79 (19.9)	78 (19.7)
Thalidomide	37 (52.9)	24 (46.2)	176 (44.4)	171 (43.2)
Anthracyclines	17 (24.3)	20 (38.5)	149 (37.6)	136 (34.3)
Bortezomib and IMiD[a]	NR	38 (73.1)	146 (36.9)	139 (35.1)

Page 1 of 2

表 2.7.3.3-3　多発性骨髄腫に対する前治療歴：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 70)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 52)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Received in last prior regimen, n (%)				
Bortezomib	3 (4.3)	NR	194 (49.0)	174 (43.9)
Bortezomib-refractory in last prior	NR	NR	39 (9.8)	33 (8.3)
Refractory status to most recent therapy, n (%)[b]	NR	20 (38.5)	110 (27.8)	119 (30.1)
Nonresponsive (< MR)	23 (32.9)	6 (11.5)	48 (12.1)	59 (14.9)
Progression during	28 (40.0)	18 (34.6)	46 (11.6)	45 (11.4)
Progression within 60 days of completion	7 (10.0)	NR	44 (11.1)	50 (12.6)
Refractory status (in any prior regimen), n (%)				
Bortezomib-refractory	1 (1.4)	13 (25.0)	60 (15.2)	58 (14.6)
IMiD-refractory[a]	33 (47.1)	23 (44.2)[c]	85 (21.5)	88 (22.2)
Lenalidomide-refractory	29 (41.4)	23 (44.2)	29 (7.3)	28 (7.1)
Bortezomib- and IMiD-(double-) refractory[a]	1 (1.4)	8 (15.4)[d]	24 (6.1)	27 (6.8)
Bortezomib- and lenalidomide- (double-) refractory	1 (1.4)	8 (15.4)	NR	NR

Page 2 of 2

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Tables 14.1.5, 14.1.8, Listings 16.2.4.8, 16.2.4.9; CSR PX-171-006 Tables 14.1.5, 14.1.8, Listings 16.2.4.10, 16.2.4.11; CSR PX-171-009 Tables 14.1.7, 14.1.8
CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; CSR = Clinical Study Report; IMiD = immunomodulatory drug; IMWG = International Myeloma Working Group; MPD = maximum planned dose; MR = minimal response; NR = not reported; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone.

[a] IMiD: In PX-171-009, this includes lenalidomide, thalidomide, or pomalidomide; in PX-171-004 – Part 2 and PX-171-006, this includes lenalidomide or thalidomide.
[b] Subjects might be counted in more than one category. Refractory status as defined using standard IMWG criteria.
[c] For PX-171-006, this is lenalidomide-refractory.
[d] For PX-171-006, this is bortezomib- and lenalidomide- (double-) refractory.

3）　中止・脱落理由の内訳

試験の中止・脱落理由の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した．PX-171-004 試験 part 2 及び PX-171-006 試験の被験者では，投与したサイクル数が PX-171-009 試験より少なかった．特に，PX-171-009 試験ではカルフィルゾミブの投与期間の中央値が 20.3 カ月であったのに対し，PX-171-006 試験では 8.4 カ月であり，単剤投与試験の PX-171-004 試験 part 2 では最も短い 5.5 カ月であった．これらの差は対象集団及び試験治療の違いによるものと考えられた．PX-171-006 試験では，PX-171-009 試験及び PX-171-004 試験 part 2 より多くの前治療を受けた患者を登録しており，レナリドミドの前治療歴がある被験者，レナリドミドに対し難治性の被験者，又はその両方に該当する被験者が多かった．

いずれの試験においても，投与中止の主な理由は疾患進行であった．PX-171-006 試験では，投与中止の理由として「同意の撤回」及び「その他」があわせて 14 名（26.9%）であった．14 名中 10 名は「最良奏効の達成」，「自家幹細胞移植（ASCT）による地固め療法を受けるため」，「維持療法を受けるため」，又は「17 サイクルの投与が終了したため」，という理由であった．

表 2.7.3.3-4　試験治療の中止・脱落理由の内訳：再発の多発性骨髄腫（海外）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 70)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 52)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N =396)
Screened, n	NR	52	956	
Randomized (ITT Population), n (%)	—	—	396 (100)	396 (100)
Treated (Safety Population), n (%)	70 (100)	52 (100)	392 (99.0)	389 (98.2)
Response-Evaluable Population, n (%)	67 (95.7)	51 (98.1)	—	—
Number of subjects discontinued from treatment, n (%)	41 (58.6)	50 (96.2)	274 (69.2)	303 (76.5)
Primary reason for study treatment discontinuation, n (%)				
Disease progression	24 (34.3)	26 (50.0)	156 (39.4)	195 (49.2)
Adverse events	7 (10.0)	10 (19.2)	60 (15.2)	69 (17.4)
Lost to follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Withdrew consent	6 (8.6)	1 (1.9)	7 (1.8)	11 (2.8)
Protocol noncompliance	NR	NR	2 (0.5)	1 (0.3)
Other[a]	4 (5.7)	13 (25.0)	49 (12.4)	27 (6.8)
Duration of treatment, months median (min, max)	5.5 (0.03, 12.1)	8.4 (0.07, 41.4)	20.3 (0.2, 42.6)	13.1 (0.2, 46.3)
Number of cycles initiated median (min, max)	6.5 (1, 13)	9.5 (1, 45)	22.0 (1, 45)	14.0 (1, 51)

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Tables 14.1.1, 14.1.3, 14.1.9; CSR PX-171-006 Tables 14.1.1, 14.1.9.1; CSR PX-171-009 Tables 14.1.1, 14.1.14

ASCT = autologous stem cell transplantation; CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; CSR = Clinical Study Report; ITT = intent-to-treat; MPD = maximum planned dose; NR = not reported; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone.

[a] For PX-171-006, the most common “other” reasons for treatment discontinuation included decision to undergo consolidation therapy with ASCT (n = 8) and subject’s choice (n = 3); for PX-171-009, the most common “other” reasons for treatment discontinuation included subject’s decision (n = 24 CRd arm; n = 16 Rd arm), completion of therapy (n = 19 CRd arm), and good response to study treatment (n = 6 Rd arm).

2.7.3.3.1.2　　再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫を対象とした試験

PX-171-011 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び 2011-002 試験における，カルフィルゾミブを 20/27 mg/m^{2}で投与した集団並びに ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験の患者背景を示した．2011-002 試験では，米国での承認後に被験者の 44.2%が市販のカルフィルゾ

ミブ投与に移行したため，有効性データは限られる．PX-171-003 試験 part 1（A0）（カルフィルゾミブ 20 mg/m^{2}で評価）及び PX-171-005 試験（カルフィルゾミブ 15/20/27 mg/m^{2}で評価）については，2.7.3.2.2 項を参照のこと．

1） 患者背景及びベースラインの特性

患者背景及びベースラインの特性を表 2.7.3.3-5 に要約した．全体的に，PX-171-011 試験及び 2011-002 試験の患者背景及びベースラインの特性は，PX-171-003 試験 part 2（A1）と概ね同様であった．しかし，PX-171-011 試験では大部分の被験者が欧州において登録されたのに対し，2011-002 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）の被験者はすべて北米において登録された．PX-171-011 試験では，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び 2011-002 試験と比較して黒人の被験者が極めて少なかった．PX-171-003 試験 part 2（A1）及び 2011-002 試験で登録した黒人被験者の割合は，それぞれ 19.9%及び 16.5%であった．2011-002 試験及び PX-171-011 試験では，PX-171-003 試験 part 2（A1）よりもベースラインにおける ECOG PS が 2 以上の被験者の割合が高かった［2011-002 試験で 18.3%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 19.1%，PX-171-003 試験 part 2（A1）で 13.2%］．

ONO-7057-01 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-6 に示した．試験全体の被験者背景について，性別は男性 26 名（52.0%），女性 24 名（48.0%），年齢の平均値は 67.4 歳であった．ECOG PS は 0 が 29 名（58.0%），1 が 21 名（42.0%）であり，2 の被験者はいなかった．

ONO-7057-05 試験の患者背景及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-7 に示した．試験全体の被験者背景について，性別は男性 13 名（50.0%），女性 13 名（50.0%），年齢の平均値は 63.3 歳であった．ECOG PS は 0 が 16 名（61.5%），1 が 9 名（34.6%）であり，2 が 1 名（3.8%）だった．

表 2.7.3.3-5　患者背景及びベースラインの特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	2011-002 (Expanded Access Program) (N = 328)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2) (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[a] (N = 158)
Age, years				
Median (min, max)	65.0 (39, 88)	63.0 (37, 87)	63.0 (32, 85)	66.0 (43, 81)
Age group, years				
≥ 65, n (%)	172 (52.4)	120 (45.1)	75 (47.8)	89 (56.3)
≥ 75, n (%)	48 (14.6)	34 (12.8)	25 (15.9)	24 (15.2)
Males, n (%)	176 (53.7)	155 (58.3)	82 (52.2)	96 (60.8)
Race, n (%)				
White	265 (80.8)	190 (71.4)	151 (96.2)	148 (93.7)
Black	54 (16.5)	53 (19.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
Other/not reported[b]	11 (3.4)	23 (8.6)	5 (3.2)	9 (5.7)
Region, n (%)				
Europe	0 (0)	0 (0)	140 (89.2)	138 (87.3)
North America	328 (100)	266 (100)	0 (0)	0 (0)
Rest of World[c]	0 (0)	0 (0)	17 (10.8)	20 (12.7)
ECOG PS, n (%)				
0	81 (24.7)	69 (25.9)	49 (31.2)	31(19.6)
1	186 (56.7)	162 (60.9)	78 (49.7)	93 (58.9)
≥ 2	60 (18.3)	35 (13.2)	30 (19.1)	34 (21.5)
Missing	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Source: CSR 2011-002 Table 14.1.3, Listing 16.2.4.1; CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) Table 14.1.4; CSR PX-171-011 Table 14.1.7

CSR = Clinical Study Report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

[a] The control arm in PX-171-011 received corticosteroids and optional cyclophosphamide.

[b] For 2011-002, this category includes Other, Asian, American Indian or Alaska Native, or Native Hawaiian or Other Pacific Islander. For PX-171-003 – Part 2 (A1), this category includes Other, Asian/Pacific Islander, or Hispanic. For PX-171-011, this category includes Other, Asian, American Indian or Alaska Native, or Native Hawaiian or Other Pacific Islander.

[c] For PX-171-011, these subjects are from Israel, Australia, New Zealand, and South Korea.

表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）

解析対象集団：ENR

項目	分類	登録時の用量 15 mg/m^2	登録時の用量 20 mg/m^2	登録時の用量 20/27 mg/m^2	全体
対象者数		4	6	40	50
性別	男性	3 (75.0)	5 (83.3)	18 (45.0)	26 (52.0)
	女性	1 (25.0)	1 (16.7)	22 (55.0)	24 (48.0)
年齢（歳）	<65	1 (25.0)	1 (16.7)	12 (30.0)	14 (28.0)
	>=65	3 (75.0)	5 (83.3)	28 (70.0)	36 (72.0)
	<75	3 (75.0)	4 (66.7)	34 (85.0)	41 (82.0)
	>=75	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (15.0)	9 (18.0)
	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	67.5 ± 9.5	71.2 ± 8.0	66.8 ± 7.2	67.4 ± 7.4
	中央値	66.5	71.0	66.0	66.5
	最小値 ～ 最大値	57 ～ 80	59 ～ 80	48 ～ 81	48 ～ 81
多発性骨髄腫の診断日から治験薬初回投与開始日までの期間（日）	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	1660.3 ± 763.8	2065.0 ± 945.4	2114.9 ± 1276.8	2072.6 ± 1199.9
	中央値	1464.0	1988.0	1748.0	1700.5
	最小値 ～ 最大値	974 ～ 2739	700 ～ 3485	594 ～ 4601	594 ～ 4601
ECOG Performance Status	0	3 (75.0)	3 (50.0)	23 (57.5)	29 (58.0)
	1	1 (25.0)	3 (50.0)	17 (42.5)	21 (42.0)
	2				
神経障害の有無	有	4 (100.0)	5 (83.3)	26 (65.0)	35 (70.0)
	無		1 (16.7)	14 (35.0)	15 (30.0)
神経障害の程度（治験薬投与開始時）[a)]	Grade 0		1 (16.7)	14 (35.0)	15 (30.0)
	Grade 1	2 (50.0)	4 (66.7)	20 (50.0)	26 (52.0)
	Grade 2	2 (50.0)	1 (16.7)	6 (15.0)	9 (18.0)
病期分類（ISS）	1	2 (50.0)	2 (33.3)	12 (34.3)	16 (35.6)
	2	1 (25.0)	3 (50.0)	14 (40.0)	18 (40.0)
	3	1 (25.0)	1 (16.7)	9 (25.7)	11 (24.4)
	不明			5	5
前治療回数（回）	3		1 (16.7)	8 (20.0)	9 (18.0)
	4	2 (50.0)	2 (33.3)	8 (20.0)	12 (24.0)
	5			8 (20.0)	8 (16.0)
	>=6	2 (50.0)	3 (50.0)	16 (40.0)	21 (42.0)
	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	5.3 ± 1.5	5.5 ± 2.1	5.4 ± 2.1	5.4 ± 2.0
	中央値	5.0	5.5	5.0	5.0
	最小値 ～ 最大値	4 ～ 7	3 ～ 8	3 ～ 10	3 ～ 10

（ ）内は割合（%）を示す.

a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とした.

b）t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，若しくは 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，予後不良の染色体異常が有とする.

表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）（続き 1）

解析対象集団：ENR

項目	分類	登録時の用量 15 mg/m^2	登録時の用量 20 mg/m^2	登録時の用量 20/27 mg/m^2	全体
多発性骨髄腫の治療歴（ボルテゾミブ）	有	4 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	50 (100.0)
	無				
ボルテゾミブによる治療回数（回）	1	2 (50.0)	4 (66.7)	20 (50.0)	26 (52.0)
	>=2	2 (50.0)	2 (33.3)	20 (50.0)	24 (48.0)
多発性骨髄腫の治療歴（レナリドミド）	有	4 (100.0)	6 (100.0)	33 (82.5)	43 (86.0)
	無			7 (17.5)	7 (14.0)
多発性骨髄腫の治療歴（サリドマイド）	有	2 (50.0)	4 (66.7)	23 (57.5)	29 (58.0)
	無	2 (50.0)	2 (33.3)	17 (42.5)	21 (42.0)
多発性骨髄腫の治療歴（アルキル化剤）	有	4 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	50 (100.0)
	無				
多発性骨髄腫の治療歴（コルチコステロイド）	有	4 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	50 (100.0)
	無				
多発性骨髄腫の治療歴（アントラサイクリン系抗生物質製剤）	有	2 (50.0)	4 (66.7)	26 (65.0)	32 (64.0)
	無	2 (50.0)	2 (33.3)	14 (35.0)	18 (36.0)
多発性骨髄腫の治療歴（移植）	有	1 (25.0)	2 (33.3)	17 (42.5)	20 (40.0)
	無	3 (75.0)	4 (66.7)	23 (57.5)	30 (60.0)
多発性骨髄腫の治療歴（放射線治療）	有	1 (25.0)	1 (16.7)	6 (15.0)	8 (16.0)
	無	3 (75.0)	5 (83.3)	34 (85.0)	42 (84.0)
多発性骨髄腫の治療歴（手術）	有			1 (2.5)	1 (2.0)
	無	4 (100.0)	6 (100.0)	39 (97.5)	49 (98.0)
多発性骨髄腫の治療歴（その他）	有	3 (75.0)	6 (100.0)	29 (72.5)	38 (76.0)
	無	1 (25.0)		11 (27.5)	12 (24.0)
β_2 ミクログロブリン（mg/l）	<3.5	2 (50.0)	5 (83.3)	23 (57.5)	30 (60.0)
	3.5 - <5.5	1 (25.0)	1 (16.7)	10 (25.0)	12 (24.0)
	>=5.5	1 (25.0)		7 (17.5)	8 (16.0)
	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	4.25 ± 2.36	3.10 ± 1.09	3.76 ± 1.93	3.72 ± 1.87
	中央値	3.65	2.75	3.05	2.95
	最小値 ～ 最大値	2.3 ～ 7.4	2.3 ～ 5.2	1.4 ～ 10.1	1.4 ～ 10.1
予後不良の染色体異常 b)	有	3 (75.0)	2 (33.3)	16 (43.2)	21 (44.7)
	無	1 (25.0)	4 (66.7)	21 (56.8)	26 (55.3)
	不明			3	3
血清遊離 L 鎖（κ / λ 比）	<0.26		2 (33.3)	16 (42.1)	18 (37.5)
	0.26 - 1.65		1 (16.7)	4 (10.5)	5 (10.4)
	>1.65	4 (100.0)	3 (50.0)	18 (47.4)	25 (52.1)
	不明			2	2
形質細胞比（%）	<50.0	4 (100.0)	6 (100.0)	34 (87.2)	44 (89.8)
	>=50.0			5 (12.8)	5 (10.2)
	不明			1	1
	対象者数	4	6	39	49
	平均値 ± 標準偏差	28.30 ± 12.88	8.83 ± 8.34	24.00 ± 26.54	22.49 ± 24.56
	中央値	29.00	4.40	17.80	16.00
	最小値 ～ 最大値	15.6 ～ 39.6	2.4 ～ 22.4	0.2 ～ 95.4	0.2 ～ 95.4
形質細胞腫	有	2 (50.0)		7 (17.5)	9 (18.0)
	無	2 (50.0)	6 (100.0)	33 (82.5)	41 (82.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とした.

b）t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは 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，予後不良の染色体異常が有とした.

表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）（続き 2）

解析対象集団：ENR

項目	分類	登録時の用量 15 mg/m^2	登録時の用量 20 mg/m^2	登録時の用量 20/27 mg/m^2	全体
t（4；14）転座	陰性	2 (50.0)	5 (83.3)	32 (82.1)	39 (79.6)
	陽性	2 (50.0)	1 (16.7)	7 (17.9)	10 (20.4)
	判定不能				
	不明			1	1
t（14；16）転座	陰性	3 (75.0)	6 (100.0)	38 (97.4)	47 (95.9)
	陽性	1 (25.0)		1 (2.6)	2 (4.1)
	判定不能				
	不明			1	1
t（11；14）転座	陰性	3 (75.0)	6 (100.0)	34 (87.2)	43 (87.8)
	陽性	1 (25.0)		5 (12.8)	6 (12.2)
	判定不能				
	不明			1	1
del（17）短腕欠失	陰性	3 (75.0)	6 (100.0)	34 (87.2)	43 (87.8)
	陽性	1 (25.0)		5 (12.8)	6 (12.2)
	判定不能				
	不明			1	1
G バンド法	異常所見なし	4 (100.0)	5 (83.3)	31 (79.5)	40 (81.6)
	異常所見あり		1 (16.7)	5 (12.8)	6 (12.2)
	判定不能			3 (7.7)	3 (6.1)
	不明			1	1
M 蛋白の型	IgG κ 型	3 (75.0)		17 (42.5)	20 (40.0)
	IgG λ 型		1 (16.7)	14 (35.0)	15 (30.0)
	IgA κ 型	1 (25.0)	3 (50.0)	2 (5.0)	6 (12.0)
	IgA λ 型		2 (33.3)		2 (4.0)
	IgD κ 型			1 (2.5)	1 (2.0)
	IgD λ 型			1 (2.5)	1 (2.0)
	IgE κ 型				
	IgE λ 型				
	BJP κ 型			1 (2.5)	1 (2.0)
	BJP λ 型			4 (10.0)	4 (8.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とした.

b）t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは 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，予後不良の染色体異常が有とした.

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd
対象者数		26
性別	男性	13 (50.0)
	女性	13 (50.0)
年齢（歳）	<65	14 (53.8)
	>=65	12 (46.2)
	<75	25 (96.2)
	>=75	1 (3.8)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	63.3 ± 9.3
	中央値	64.0
	最小値 ～ 最大値	38 ～ 81
多発性骨髄腫の診断日から初回投与開始日までの期間（日）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	2050.2 ± 1794.9
	中央値	1552.0
	最小値 ～ 最大値	520 ～ 8855
ECOG Performance Status	0	16 (61.5)
	1	9 (34.6)
	2	1 (3.8)
神経障害の有無（投与開始時）	有	12 (46.2)
	無	14 (53.8)
神経障害の程度（投与開始時）a)	Grade 0	13 (52.0)
	Grade 1	10 (40.0)
	Grade 2	2 (8.0)
	欠測	1
病期分類（ISS）	1	11 (42.3)
	2	10 (38.5)
	3	5 (19.2)
前治療回数（回）	1	5 (19.2)
	2	4 (15.4)
	3	3 (11.5)
	>=4	14 (53.8)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	4.2 ± 2.8
	中央値	4.0
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 10

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，若しくは 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，予後不良の染色体異常が有とする.

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
多発性骨髄腫の治療歴 （ボルテゾミブ）	有 無	23 3	(88.5) (11.5)
ボルテゾミブによる治療回数（回）	0 1 >=2	3 12 11	(11.5) (46.2) (42.3)
多発性骨髄腫の治療歴 （レナリドミド）	有 無	16 10	(61.5) (38.5)
多発性骨髄腫の治療歴 （サリドマイド）	有 無	8 18	(30.8) (69.2)
多発性骨髄腫の治療歴 （アルキル化剤）	有 無	24 2	(92.3) (7.7)
多発性骨髄腫の治療歴 （コルチコステロイド）	有 無	26	(100.0)
多発性骨髄腫の治療歴 （アントラサイクリン系抗生物質製剤）	有 無	13 13	(50.0) (50.0)
多発性骨髄腫の治療歴 （移植）	有 無	14 12	(53.8) (46.2)
多発性骨髄腫の治療歴 （放射線治療）	有 無	2 24	(7.7) (92.3)
多発性骨髄腫の治療歴 （手術）	有 無	26	(100.0)
多発性骨髄腫の治療歴 （その他）	有 無	11 15	(42.3) (57.7)
β2 ミクログロブリン（mg/l）	<3.5 3.5 - <5.5 >=5.5	16 9 1	(61.5) (34.6) (3.8)
	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	26 3.12 ± 1.28 3.00 1.4 ～ 5.6	
予後不良の染色体異常 b）	有 無 判定不能	16 10	(61.5) (38.5)

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，若しくは 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，予後不良の染色体異常が有とする.

表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
t（4；14）転座	陰性	18	(69.2)
	陽性	8	(30.8)
	判定不能		
t（14；16）転座	陰性	24	(92.3)
	陽性	2	(7.7)
	判定不能		
t（11；14）転座	陰性	21	(80.8)
	陽性	5	(19.2)
	判定不能		
del（17）短腕欠失	陰性	22	(84.6)
	陽性	4	(15.4)
	判定不能		
G バンド法	異常所見なし	19	(73.1)
	異常所見あり	7	(26.9)
	判定不能		
M 蛋白の型	IgG κ 型	17	(65.4)
	IgG λ 型	2	(7.7)
	IgA κ 型	4	(15.4)
	IgA λ 型		
	IgD κ 型		
	IgD λ 型		
	IgE κ 型		
	IgE λ 型		
	BJP κ 型	3	(11.5)
	BJP λ 型		
血清遊離軽鎖（κ / λ 比）	<0.26	1	(4.2)
	0.26 - 1.65	2	(8.3)
	>1.65	21	(87.5)
	欠測	2	
形質細胞比（%）	対象者数	25	
	平均値 ± 標準偏差	18.42 ± 18.01	
	中央値	14.00	
	最小値 ～ 最大値	0.6 ～ 63.8	
形質細胞腫	有	2	(7.7)
	無	24	(92.3)
クレアチニンクリアランス（mL/min）	<50	4	(15.4)
	50 - <80	9	(34.6)
	>=80	13	(50.0)
	対象者数	26	
	平均値 ± 標準偏差	81.109 ± 29.028	
	中央値	79.771	
	最小値 ～ 最大値	47.58 ～ 187.39	

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは 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，予後不良の染色体異常が有とする.

2） 多発性骨髄腫に関連する特性及び前治療歴

多発性骨髄腫に関連する特性を表 2.7.3.3-8 に要約した．ISS による病期Ⅱ又はⅢの割合は，PX-171-011 試験で 78.4%，PX-171-003 試験 part 2（A1）で 68.8%であった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，高リスク遺伝子変異のある被験者の割合が 14.0%であり，PX-171-003 試験 part 2（A1）（28.2%）より低かった．PX-171-003 試験 part 2（A1）では，ベースラインにおける骨髄中の形質細胞が 50%以上の被験者の割合が 39.8%であり，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（28.0%）よりも高かった．PX-171-003 試験 part 2（A1）では，ベースラインにおける血清中β2 ミクログロブリン濃度が 5.5 mg/mL 以上の被験者の割合が 30.5%であり，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（48.4%）より低かった．

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群ではベースラインの CrCL が 30 mL/min 未満の被験者の割合が 10.8%であり，PX-171-003 試験 part 2（A1）（2.3%）と比較して腎機能障害が重症な被験者が多かった．ベースラインのヘモグロビン及び血小板の中央値は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（97.0 g/L 及び 122.0×10^9/L）の方が，PX-171-003 試験 part 2（A1）（102.0 g/L 及び 140.0×10^9/L）より低かった．尿蛋白電気泳動（UPEP）で尿中に骨髄腫蛋白が検出された被験者（UPEP 陽性）の割合は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（53.5%）が，BSC 群（41.1%）より高かった．PX-171-003 試験 part 2（A1）では，UPEP 陽性は 44.7%であった．

ONO-7057-01 試験の多発性骨髄腫の疾患に関連する特性を表 2.7.3.3-6 に示した．ISS による病期は 1 が 16 名（35.6%），2 が 18 名（40.0%），3 が 11 名（24.4%）であった．予後不良の染色体異常［t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは 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］を有する被験者は，44.7%に認められた．

ONO-7057-05 試験の多発性骨髄腫の疾患に関連する特性を表 2.7.3.3-7 に示した．ISS による病期は 1 が 11 名（42.3%），2 が 10 名（38.5%），3 が 5 名（19.2%）であった．予後不良の染色体異常［t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは 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］を有する被験者は，16 名（61.5%）に認められた．

表 2.7.3.3-8　多発性骨髄腫に関連する特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	2011-002 (Expanded Access Program) (N = 328)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2) (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[a] (N = 158)
ISS Stage, n (%)[b]				
I	NR	76 (28.6)	29 (18.5)	33 (20.9)
II	NR	102 (38.3)	49 (31.2)	40 (25.3)
III	NR	81 (30.5)	76 (48.4)	82 (51.9)
Measurable disease category, n (%)				
SPEP and UPEP	NR	63 (23.7)	57 (36.3)	51 (32.3)
SPEP only	NR	143 (53.8)	72 (45.9)	91 (57.6)
UPEP only	NR	56 (21.1)	27 (17.2)	14 (8.9)
High-risk genetic mutations, n (%)[c]	37 (11.3)	75 (28.2)	22 (14.0)	29 (18.4)
Unknown genetic mutations	111 (33.8)	32 (12.0)	67 (42.7)	53 (33.5)

Page 1 of 2

表 2.7.3.3-8　多発性骨髄腫に関連する特性：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）（続き）

Characteristic	2011-002 (Expanded Access Program) (N = 328)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2) (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[a] (N = 158)
CrCL reported, mL/min				
< 30, n (%)	NR	6 (2.3)	17 (10.8)	14 (8.9)
30 to < 50	NR	59 (22.2)	28 (17.8)	36 (22.8)
50 to < 80	NR	105 (39.5)	63 (40.1)	63 (39.9)
≥ 80	NR	94 (35.3)	47 (29.9)	43 (27.2)
Hemoglobin, g/L median (min, max)	NR	102.0 (71, 162)	97.0 (61.0, 149.0)	96.0 (57.0, 167.0)
Platelet count, 10^9/L median (min, max)	NR	140.0 (27, 427)	122.0 (18, 373)	128.0 (14, 425)
Plasma cell involvement				
< 50%, n (%)	150 (45.7)	143 (53.8)	90 (57.3)	101 (63.9)
≥ 50%, n (%)	90 (27.4)	106 (39.8)	44 (28.0)	35 (22.2)
History of neuropathy, n (%)	273 (83.2)	237 (89.1)	103 (65.6)	114 (72.2)
Presence of ≥ 1 bone lesion, n (%)	259 (79.0)	196 (73.7)	105 (66.9)	111 (70.3)
Serum beta-2 microglobulin, mg/L median (min, max)	4.10 (1.4, 55.1)	4.30 (0.4, 20.5)	5.30 (2.0, 35.7)	5.70 (1.8, 49.6)
< 5.5, n (%)	207 (63.1)	178 (66.9)	80 (51.0)	75 (47.5)
≥ 5.5, n (%)	101 (30.8)	81 (30.5)	76 (48.4)	82 (51.9)
Heavy chain, n (%)				
IgG	168 (51.2)	193 (72.6)	93 (59.2)	101 (63.9)
Light chain, n (%)				
Kappa	200 (61.0)	166 (62.4)	93 (59.2)	95 (60.1)
Lambda	113 (34.5)	99 (37.2)	64 (40.8)	62 (39.2)

Page 2 of 2

Source: CSR 2011-002 Table 14.1.4; Listings 16.2.4.3, 16.2.4.9; CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) Tables 14.1.4, 14.1.5, 14.1.7, 14.2.7.1, Listing 16.2.6.2; CSR PX-171-011 Tables 14.1.7, 14.1.8.2, 14.1.9
CrCL = creatinine clearance; CSR = Clinical Study Report; FISH = fluorescence in situ hybridization; IgG = immunoglobulin G; IMF = International Myeloma Foundation; ISS = International Staging System; mSMART = Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy; NR = not reported; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis.

[a] The control arm in PX-171-011 received corticosteroids and optional cyclophosphamide.

[b] ISS stage at baseline: Stage I, serum beta-2 microglobulin < 3.5 mg/L plus serum albumin ≥3.5 g/dL; Stage II, neither Stage I nor III; and Stage III, serum beta-2 microglobulin ≥ 5.5 mg/L.

[c] For 2011-002 and PX-171-003 – Part 2 (A1), these results were site-reported and consisted of the genetic subtypes t(4; 14), t(14;16), or del(17p;13) by FISH or t(4; 14), t(14;16), del(13q;14) or del(17p;13) by cytogenetics based on mSMART criteria (Ansell 2008). For PX-171-011, these results were based on FISH analysis was performed by a central laboratory, and the high-risk group consisted of the genetic subtypes t(4; 14), t(14;16), or deletion 17p in ≥ 60% of plasma cells, based on IMF criteria (Fonseca 2009; Avet-Loiseau 2010).

多発性骨髄腫に対する前治療歴を表 2.7.3.3-9 に要約した．前治療回数の中央値は PX-171-011 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）ともに 5 回であり，2011-002 試験（中央値 6 回）

より少なかった．前治療回数が 2 回以下の被験者は PX-171-011 試験及び 2011-002 試験ではいなかったが，PX-171-003 試験 part 2（A1）では 6.8%であった．各試験ともに，ほぼすべての被験者がボルテゾミブ，免疫調節薬又は両方の前治療を受けていた．アントラサイクリンの前治療歴がある被験者の割合は，PX-171-011 試験（カルフィルゾミブ群で 74.5%，BSC 群で 77.2%）の方が PX-171-003 試験 part 2（A1）（64.3%）より高かった．移植の前治療歴がある被験者の割合は，PX-171-003 試験 part 2（A1）では 74.4%であり，他の 2 試験より高かった．ボルテゾミブに対し難治性の被験者の割合は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（65.6%）の方が PX-171-003 試験 part 2（A1）（72.9%）より低かった．同様に，ボルテゾミブと免疫調節薬の両方に対し難治性の被験者の割合も，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（61.8%）の方が PX-171-003 試験 part 2（A1）（67.7%）より低かった．免疫調節薬に対して難治性の被験者の割合は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 93.0%，PX-171-003 試験 part 2（A1）で 90.6%であった．

ONO-7057-01 試験の多発性骨髄腫に対する前治療歴を表 2.7.3.3-6 に示した．前治療回数の中央値は 5.0 回であり，すべての被験者がボルテゾミブ，アルキル化剤又はコルチコステロイドの前治療を受けていた．アントラサイクリンの前治療歴がある被験者の割合は 64.0%であった．移植の前治療歴がある被験者の割合は 40.0%であった．

ONO-7057-05 試験の多発性骨髄腫に対する前治療歴を表 2.7.3.3-7 に示した．前治療回数の中央値は 4.0 回であり，すべての被験者がボルテゾミブ，アルキル化剤又はコルチコステロイドの前治療を受けていた．アントラサイクリンの前治療歴がある被験者の割合は 50.0%であった．移植の前治療歴がある被験者の割合は 53.8%であった．

表 2.7.3.3-9　多発性骨髄腫に対する前治療歴：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）

	2011-002 (Expanded Access Program) (N = 328)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2) (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[a] (N = 158)
Years from initial diagnosis, median (min, max)	5.5 (0.02, 30.1)	5.4 (0.5, 22.3)	6.0 (1.6, 20.4)	5.4 (1.5, 23.5)
Number of subjects who had prior transplant, n (%)	226 (68.9)	198 (74.4)	107 (68.2)	102 (64.6)
Number of prior regimens				
Median (min, max)	6 (4, 15)	5.0 (1, 20)	5.0 (3, 15)	5.0 (3, 17)
2, n (%)	0 (0)	18 (6.8)	0 (0)	0 (0)
3, n (%)	0 (0)	29 (10.9)	17 (10.8)	19 (12.0)
4, n (%)	83 (25.3)	62 (23.3)	34 (21.7)	35 (22.2)
5, n (%)	72 (22.0)	43 (16.2)	39 (24.8)	37 (23.4)
6, n (%)	53 (16.2)	38 (14.3)	22 (14.0)	23 (14.6)
7, n (%)	52 (15.9)	27 (10.2)	14 (8.9)	14 (8.9)
> 7, n (%)	68 (20.7)	47 (17.7)	31 (19.7)	30 (19.0)
Number of unique antimyeloma drugs, median (min, max)	8 (3, 18)	8 (3, 18)	8.0 (5, 17)	8.5 (4, 14)

表 2.7.3.3-9　多発性骨髄腫に対する前治療歴：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）（続き）

	2011-002 (Expanded Access Program) (N = 328)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2) (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[a] (N = 158)
Prior therapy received, n (%)				
Bortezomib	NR	265 (99.6)	157 (100)	158 (100)
IMiD[b]	NR	266 (100)	157 (100)	158 (100)
Bortezomib and IMiD[b]	NR	265 (99.6)	157 (100)	158 (100)
Anthracycline	NR	171 (64.3)	117 (74.5)	122 (77.2)
Bortezomib, alkylators, IMiD, and corticosteroids[b]	NR	241 (90.6)	157 (100)	158 (100)
Bortezomib, alkylators, anthracycline, IMiD, and corticosteroids[b]	NR	157 (59.0)	117 (74.5)	122 (77.2)
Refractory status (in any prior regimen), n (%)				
Bortezomib-refractory	NR	194 (72.9)	103 (65.6)	108 (68.4)
IMiD-refractory[b]	NR	241 (90.6)	146 (93.0)	145 (91.8)
Bortezomib- and IMiD- (double-) refractory[b]	NR	180 (67.7)	97 (61.8)	100 (63.3)
Refractory status to most recent therapy, n (%)[c]	NR	252 (94.7)	157 (100)	157 (99.4)
Nonresponsive (< MR)	NR	NR	112 (71.3)	112 (70.9)
Progression during	NR	NR	82 (52.2)	83 (52.5)
Progression within 60 days of completion	NR	NR	34 (21.7)	39 (24.7)

Page 2 of 2

Source: CSR 2011-002 Tables 14.1.4, 14.1.5, Listing 16.2.4.6; CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) Table 14.1.8, Listing 16.2.4.10; CSR PX-171-011 Table 14.1.10; Listings 16.2.4.9, 16.2.4.10

CSR = Clinical Study Report; IMiD = immunomodulatory drug; IMWG = International Myeloma Working Group; MR = minimal response; NR = not reported.

[a] The control arm in PX-171-011 received corticosteroids and optional cyclophosphamide.

[b] In PX-171-011, this includes lenalidomide, thalidomide, or pomalidomide; in PX-171-003 – Part 2 (A1), this includes lenalidomide or thalidomide.

[c] Subjects might be counted in more than 1 category. Refractory status as defined using standard IMWG criteria.

3）　中止・脱落理由の内訳

試験治療の中止・脱落理由の内訳を表 2.7.3.3-10 に要約した．すべての試験において，投与中止の理由で最も多かったのは疾患進行であり，次いで有害事象であった．投与開始サイクル数の中央値は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 5 サイクル，PX-171-003 試験 part 2（A1）では 4 サイクルであった．2011-002 試験では，被験者の 44.2%が治験期間中に市販のカルフィルゾミブ投与に移行したため，他の 2 試験と比較して，投与期間の中央値が短く，投与開始サイクル数の中央値が小さかった．

ONO-7057-01 試験の試験治療の中止・脱落理由の内訳を表 2.7.3.3-11 に要約した．ONO-7057-01 試験では，第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートに登録された 50 名のうち，32 名（64.0%）が試験治療を中止した．中止理由の内訳は，「病勢進行のため」が 20 名（40.0%），「有害事象発現により継続困難と判断されたため」が 6 名（12.0%），「その他，治験責任医師が継続は適当でないと判断したため」が 4 名（8.0%），「治験中止の申し出があったため」が 1 名（2.0%），「用量制限毒性が発現したため」が 1 名（2.0%）であった．

ONO-7057-05 試験の試験治療の中止・脱落理由の内訳を表 2.7.3.3-12 に要約した．ONO-7057-05 試験では，登録された 26 名のうち 1 名（3.8%）が「有害事象発現により継続困難と判断されたため」の中止理由で試験治療を中止した．

表 2.7.3.3-10　試験の中止・脱落理由の内訳：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）

	2011-002 (Expanded Access Program) (N = 328)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2) (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[a] (N = 158)
Randomized, n (%)	—	—	157 (100)	158 (100)
Response-Evaluable Population, n (%)	277 (84.5)	—	—	—
Number of subjects that received study treatment, n (%)	328 (100)	266 (100)	157 (100)	153 (96.8)
Number of subjects discontinued from treatment, n (%)	328 (100)	266 (100)	151 (96.2)	147 (93.0)
Primary reason for study treatment discontinuation, n (%)				
Disease progression	108 (32.9)	157 (59.0)	117 (74.5)	100 (63.3)
Adverse events	39 (11.9)	33 (12.4)	23 (14.6)	31 (19.6)
Withdrew consent	16 (4.9)	22 (8.3)	0 (0)	2 (1.3)
Other	7 (2.1)	14 (5.3)	11 (7.0)	14 (8.9)
Transitioned to commercial drug	145 (44.2)	—	—	—
Completed treatment per protocol	—	40 (15.0)	—	—
Duration of treatment, months median (min, max)	2.2 (0.03, 10.2)	3.0 (0.03, 16.9)	3.8 (0.07, 31.9)	2.5 (0.09, 31.8)
Number of cycles initiated median (min, max)	3.0 (1, 12)	4.0 (1, 18)	5.0 (1, 35)	3 (1, 35)
Started new anticancer treatment prior to confirmed PD, n (%)	NR	47 (17.7)	12 (7.6)	32 (20.3)

Source: CSR 2011-002 Tables 14.1.1, 14.3.1.1; CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) Tables 14.1.1, 14.1.9, 14.2.3.1; CSR PX-171-011 Tables 14.1.2, 14.1.12.1, 14.2.2

CSR = Clinical Study Report; NR = not reported; PD = progressive disease.

[a] The control arm in PX-171-011 received corticosteroids and optional cyclophosphamide.

表 2.7.3.3-11　試験治療の中止・脱落理由の内訳：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）

解析対象集団：ENR

		登録時の用量			
		15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	全体
症例区分		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		4	6	40	50
途中中止者数		4 (100.0)	6 (100.0)	22 (55.0)	32 (64.0)
中止理由	治験中止の申し出があったため 有害事象発現				
	治験中止の申し出があったため 症状悪化				
	治験中止の申し出があったため その他の理由による治験中止の申し出			1 (2.5)	1 (2.0)
	選択基準を満たしていないことが判明したため				
	除外基準に抵触することが判明したため				
	試験手順の不遵守のため				
	用量制限毒性が発現したため		1 (16.7)		1 (2.0)
	病勢進行のため	2 (50.0)	3 (50.0)	15 (37.5)	20 (40.0)
	有害事象発現により継続困難と判断されたため	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (7.5)	6 (12.0)
	来院予定日に来院せず，継続できないため				
	その他，治験責任医師が継続は適当でないと判断したため	1 (25.0)		3 (7.5)	4 (8.0)

表 2.7.3.3-12　試験治療の中止・脱落理由の内訳：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

症例区分			CRd
			n (%)
対象者数			26
投与継続者数			25 (96.2)
投与中止者数			1 (3.8)
中止理由	治験中止の申し出があったため	有害事象発現	
		症状悪化	
		その他の理由による治験中止の申し出	
	選択基準を満たしていないことが判明したため		
	除外基準に抵触することが判明したため		
	試験手順の重大な不遵守が判明したため		
	病勢進行のため		
	有害事象発現により継続困難と判断されたため		1 (3.8)
	来院予定日に来院せず，継続できないため		
	その他，治験責任医師又は治験分担医師が継続は適当でないと判断したため		

2.7.3.3.2　有効性試験結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　再発の多発性骨髄腫を対象とした試験

1）　有効性の評価項目の要約

再発の多発性骨髄腫患者を対象とした海外 3 試験すべてにおいて，有効性の主要評価項目の目的が達成され，その結果が副次的評価項目で裏付けられた．これら 3 試験における PFS

の比較を表 2.7.3.3-13 に，PX-171-009 試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した.

（1） 無増悪生存期間

PX-171-009 試験の主要評価項目である PFS の中央値は CRd 群が 26.3 カ月，Rd 群が 17.6 カ月であり，統計学的に有意な延長が認められた．HR は 0.69（95%CI［0.57，0.83］，片側 $p < 0.0001$）であった．18 カ月目の Kaplan-Meier 法による無増悪生存率は，CRd 群で 64.4%，Rd 群で 47.9%であり，追跡期間の中央値は CRd 群で 31.4 カ月，Rd 群で 30.1 カ月と両群で同程度であった．PX-171-006 試験の PFS の中央値は 15.4 カ月で PX-171-009 試験と比較し短かった．PX-171-006 試験では，レナリドミドの前治療歴があるか，又はレナリドミドに対して難治性，並びにその両方の患者を PX-171-009 試験より多く登録していたことに関連すると考えられた．PX-171-004 試験 part 2 における，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2投与コホートの PFS の中央値は推定不能であったが，95%CI の下限は 11.3 カ月であった.

PX-171-009 試験では，CRd 群の 8.8%，Rd 群の 12.1%の被験者が，新規の抗がん剤治療を開始したため PFS の追跡調査が打切りとなった．同じ理由により，PX-171-004 試験 part 2 では 56.7%の被験者が，PX-171-006 試験では 23.5%の被験者が追跡調査打切りとなり，PX-171-009 試験と比べて多かった．PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における追跡期間の中央値が 31.4 カ月及び 30.1 カ月であったのに対し，PX-171-004 試験 part 2 及び PX-171-006 試験では 11.5 カ月及び 24.4 カ月と短かった.

表 2.7.3.3-13　無増悪生存期間：再発の多発性骨髄腫（海外）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 67)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 51)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
PFS, months median (95% CI)[a]	NE (11.3, NE)	15.4 (9.9, 34.1)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (95% CI); 1-sided p-value by IRC	—	—	0.69 (0.57, 0.83); < 0.0001	
K-M event-free rate at 18 months, % (95% CI)	NR	43.6 (27.1, 58.9)[b]	64.4 (59.3, 69.1)	47.9 (42.5, 53.1)
Total events, n (%)				
Death	26 (38.8)	27 (52.9)	40 (10.1)	24 (6.1)
Progressed			167 (42.2)	200 (50.5)
Censored	41 (61.2)	24 (47.1)	189 (47.7)	172 (43.4)
Reasons Censored				
No postbaseline disease assessment	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
Alive without progression	3 (4.5)	11 (21.6)	140 (35.4)	100 (25.3)
Event after missed more than one assessment	0 (0)	0 (0)	5 (1.3)	6 (1.5)
Started new anticancer treatment	38 (56.7)	12 (23.5)	35 (8.8)	48 (12.1)
Lost to follow-up or withdrawn consent	0 (0)	1 (2.0)	9 (2.3)	17 (4.3)
Follow-up for PFS, months				
n	67	51	396	396
Median (95% CI)	11.5 (11.1, 12.0)	24.4 (10.6, 37.3)	31.4 (30.7, 31.9)	30.1 (28.8, 31.4)

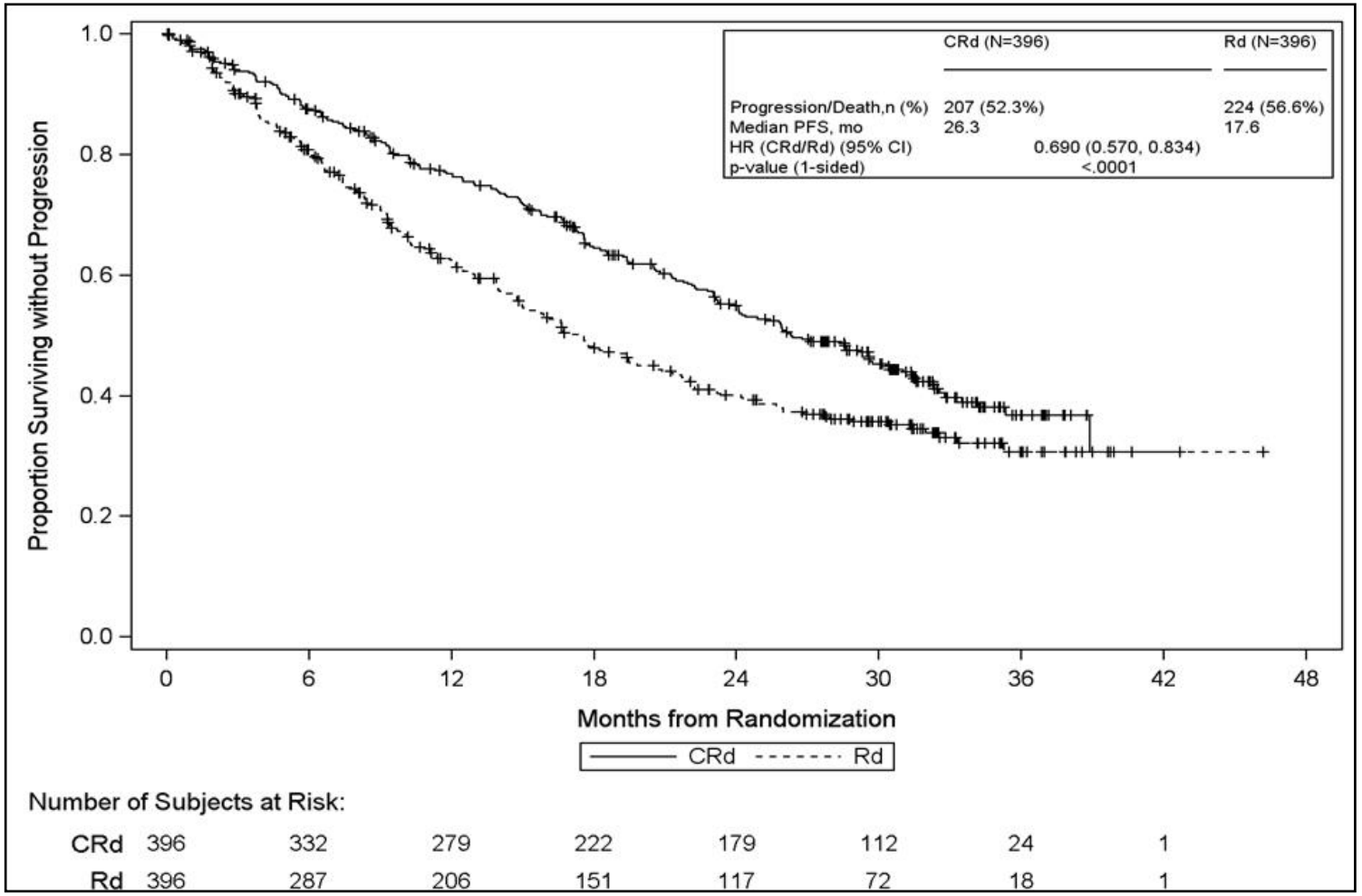
Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.2.4.2; CSR PX-171-006 Table 14.2.4.1; CSR PX-171-009 Tables 14.2.2.1, 14.2.2.3

CFZ = carfilzomib; CI = confidence interval; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; CSR = Clinical Study Report; HR = hazard ratio; IRC = Independent Review Committee; K-M = Kaplan-Meier; MPD = maximum planned dose; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone.

[a] These results are by IRC for PX-171-004 – Part 2 and PX-171-009, and by Onyx's computational algorithm for PX-171-006. For PX-171-009, median PFS by Onyx's computational algorithm was 25.8 months for CRd arm versus 16.7 months for Rd arm; HR = 0.71 with 1-sided p-value = 0.0001.

[b] Event-free rate was estimated using the Kaplan-Meier method, and CI for event-free rate was estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation. Only deaths without progression are counted.

図 2.7.3.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-009 試験）



Source:　CSR PX-171-009 Figure 14.2.2.1

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/ lenalidomide/dexamethasone arm; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

（2） 全生存期間

再発の多発性骨髄腫を対象とした 3 試験の OS の結果を表 2.7.3.3-14 に示し，PX-171-009 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した．PX-171-009 試験では CRd 群の Rd 群に対する延長傾向が認められ，中間解析時点の OS の HR は 0.79（95%CI［0.63, 0.99］，p＝0.0182）であった．しかし，この OS の結果は，治験実施計画書に定めた OS の早期中止限界値（p＝0.0051）に達しなかった．24 カ月目における Kaplan-Meier 法による生存率は，CRd 群で 73.3%，Rd 群で 65.0%であった．PX-171-004 試験 part 2 では，OS の中央値が 37.3 カ月であった．PX-171-004 試験 part 2 では，被験者の 52.2%が追跡調査打切りとなり，OS イベントが比較的少なかったことを考慮すると，推定された OS の中央値の解釈には注意が必要である．PX-171-006 試験では，OS は評価項目ではなかった．

表 2.7.3.3-14　全生存期間：再発の多発性骨髄腫（海外）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 67)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b)MPD Cohort (N = 51)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Overall Survival, months median (95% CI)	37.3 (31.5, NE)	—	NE (NE, NE)	NE (32.1, NE)
HR (95% CI); 1-sided p-value	—	—	0.79 (0.63, 0.99); 0.0182	
K-M event-free rate at 12 months, % (95% CI)[a]	—	—	88.7 (85.1, 91.4)	82.8 (78.7, 86.2)
K-M event-free rate at 18 months, % (95% CI)[a]	—	—	81.7 (77.4, 85.2)	74.6 (69.9, 78.7)
K-M event-free rate at 24 months, % (95% CI)[a]	70.4 (57.6, 80.0)[b]	—	73.3 (68.6, 77.5)	65.0 (59.9, 69.5)
K-M event-free rate at 30 months, % (95% CI)[a]	—	—	67.3 (62.3, 71.8)	59.1 (53.9, 64.0)
K-M event-free rate at 36 months, % (95% CI)[a]	—	—	57.9 (51.8, 63.5)	53.8 (48.1, 59.3)

Page 1 of 2

表 2.7.3.3-14　全生存期間：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 67)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 51)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Survival Status, n (%)				
Died	32 (47.8)	—	143 (36.1)	162 (40.9)
Censored	35 (52.2)	—	253 (63.9)	234 (59.1)
Reason censored				
Alive	35 (52.2)	—	240 (60.6)	211 (53.3)
Withdrew consent		—	10 (2.5)	19 (4.8)
Lost to follow-up		—	3 (0.8)	4 (1.0)
Follow-up for OS, months				
n	67	—	396	396
Median (95% CI)	35.9 (35.0, 36.3)	—	32.3 (31.7, 33.2)	31.5 (30.8, 32.5)

Page 2 of 2

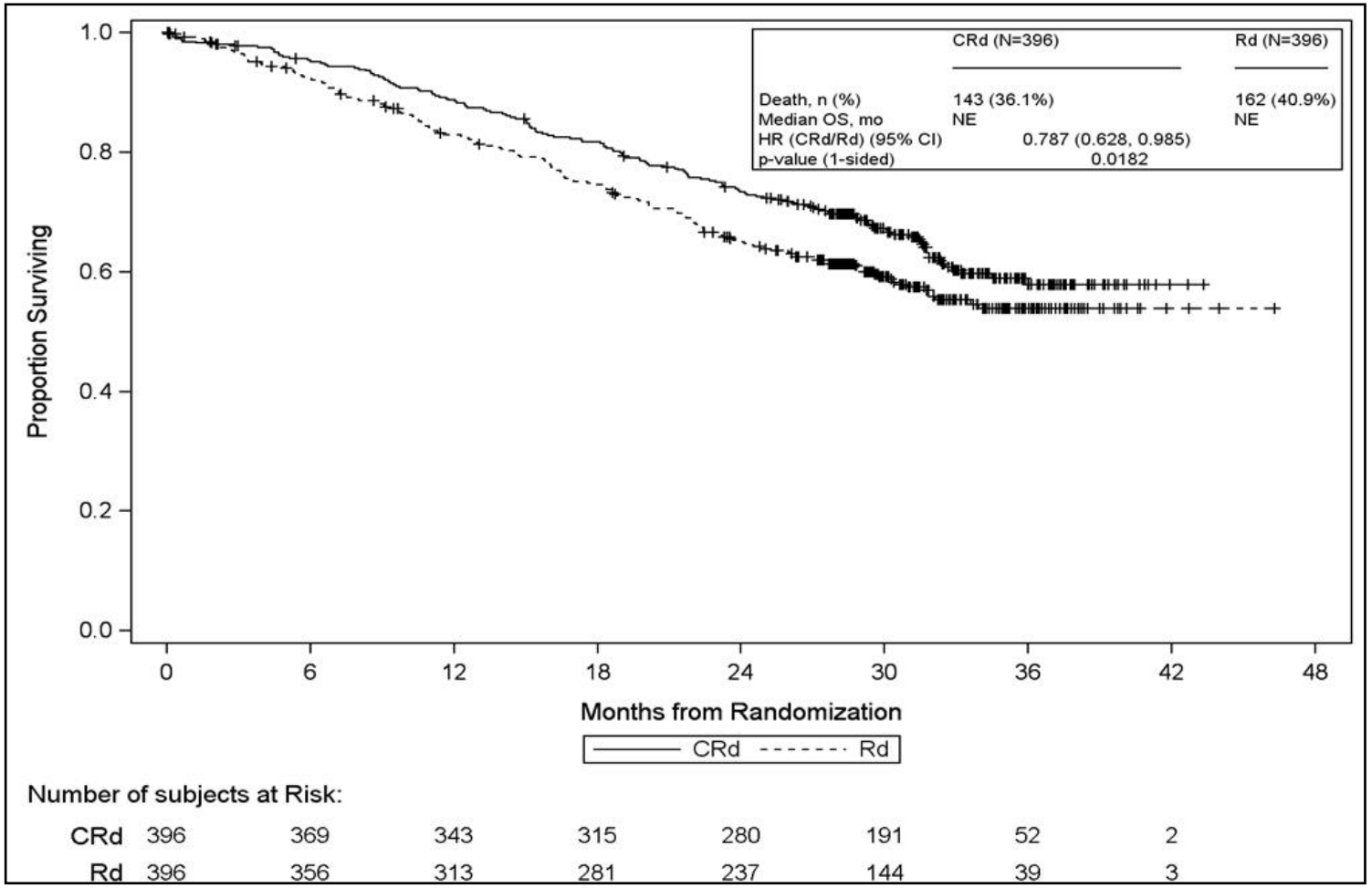
Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.2.5.2; CSR PX-171-009 Tables 14.2.3.1, 14.2.3.1.1, Listing 16.2.13

CFZ = carfilzomib; CI = confidence interval; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; CSR = Clinical Study Report; HR = hazard ratio; K-M = Kaplan-Meier method; MPD = maximum planned dose; NE = not estimable; OS = overall survival; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone.

[a] The multiplicity unadjusted p-values from the post-hoc log-rank tests comparing the Kaplan-Meier survival curves up to each landmark time points are: 0.0092 at 12 months, 0.0076 at 18 months, 0.0046 at 24 months, 0.0063 at 30 months, 0.0182 at 36 months.

[b] Event-free rate was estimated using the Kaplan-Meier method, and CI for event-free rate was estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation.

図 2.7.3.3-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-009 試験）



Source:　CSR PX-171-009 Figure 14.2.3.1
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/ lenalidomide/dexamethasone arm; HR = hazard ratio; NE = not estimable; OS = overall survival; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

（3） 抗腫瘍効果に関する評価項目

海外試験における最良抗腫瘍効果を表 2.7.3.3-15 に示した．PX-171-009 試験では，ORR は CRd 群（87.1%）の方が Rd 群（66.7%）より高かった（$p < 0.0001$）．sCR 及び CR を達成した被験者の割合は，CRd 群（14.1%及び 17.7%）で Rd 群（4.3%及び 5.1%）の 3 倍超であった．PX-171-006 試験における ORR は 78.4%であり，PX-171-004 試験 part 2 の 20/27 mg/m^{2}投与コホートの ORR は 53.0%であった．PX-171-009 試験では，DOR の中央値が CRd 群で 28.6 カ月，Rd 群で 21.2 カ月と，CRd 群で効果の持続がみられた．PX-171-006 試験の DOR は 22.1 カ月であった．同様に，CBR 及び DCR でも CRd 群でより高い効果が認められた．

表 2.7.3.3-15 最良抗腫瘍効果：再発の多発性骨髄腫（海外）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 67)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 51)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
Method of Assessment	By IRC	By Onyx	By IRC	By IRC
Best Overall Response, n (%)[a,b]				
sCR	0 (0)	2 (3.9)	56 (14.1)	17 (4.3)
CR	1 (1.5)	1 (2.0)	70 (17.7)	20 (5.1)
VGPR	18 (27.3)	19 (37.3)	151 (38.1)	123 (31.1)
PR	16 (24.2)	18 (35.3)	68 (17.2	104 (26.3)
MR	8 (12.1)	0 (0)	15 (3.8)	38 (9.6)
SD	10 (17.6)	3 (5.9)	7 (1.8)	43 (10.9)
PD	11 (15.1)	5 (9.8)	7 (1.8)	16 (4.0)
Unable to evaluate	2 (5.0)	3 (5.9)	22 (5.6)	35 (8.8)
ORR, n (%); 95% CI[b,c]	35 (53.0); 40.3, 65.4	40 (78.4); 64.7, 88.7	345 (87.1); 83.4, 90.3	264 (66.7); 61.8, 71.3
1-sided p-value	—	—	< 0.0001	
DOR, months				
n	35	40	345	264
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	22.1 (9.5, 38.0)	28.6 (24.9, 31.3)	21.2 (16.7, 25.8)

Page 1 of 2

表 2.7.3.3-15　最良抗腫瘍効果：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

	CFZ Monotherapy PX-171-004 – Part 2 (Phase 2) 20/27 mg/m^2 Cohort (N = 67)	CRd Combination Therapy		
		PX-171-006 (Phase 1b) MPD Cohort (N = 51)	PX-171-009 (Phase 3)	
			CRd Arm (N = 396)	Rd Arm (N = 396)
CBR[b]				
Number of subjects with clinical benefit, (%)[d]	43 (65.2)	40 (78.4)	360 (90.9)	302 (76.3)
95% CI of CBR	52.4, 76.5	64.7, 88.7	87.6, 93.6	71.8, 80.4
DCB, months median (95% CI)	NE (NE, NE)	22.6 (9.5, 39.8)	28.3 (24.3, 30.5)	20.3 (16.6, 24.0)
DCR				
Number of subjects with disease control, (%)[d]	53 (79.1)	43 (84.3)	367 (92.7)	345 (87.1)
95% CI of DCR	67.4, 88.1	71.4, 93.0	89.7, 95.0	83.4, 90.3
TTR, months median (min, max)	1.90 (0.5, 3.7)	0.95 (0.5, 4.6)	1 (1, 14)	1 (1, 16)

Page 2 of 2

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Tables 14.2.1.3, 14.2.2.2, 14.2.9; CSR PX-171-006 Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.5; CSR PX-171-009 Tables 14.2.4.1, 14.2.4.3, 14.2.4.5, 14.2.5.1

CFZ = carfilzomib; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; CRd = carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone; CSR = Clinical Study Report; DCB = duration of clinical benefit; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; MPD = maximum planned dose; MR = minimal response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; TTR = time to response; VGPR = very good partial response.

[a] Best overall response was defined as a subject's best response during the study. A confirmed MR required minimum duration of 8 weeks in addition to at least 2 consecutive assessment results of MR or higher. A confirmed stable disease required minimum duration of 8 weeks.

[b] For PX-171-004 – Part 2, ORR and CBR were calculated using the Response-Evaluable Subset Population (n = 66).

[c] Overall response is defined as achieving a best overall response of PR, VGPR, CR or sCR. These ORR results are by IRC for PX-171-004 – Part 2 and PX-171-009, and by Onyx's computational algorithm for PX-171-006. For PX-171-009, ORR by Onyx's computational algorithm was 87.6% for CRd versus 68.2% for Rd with 1-sided p-value < 0.0001.

[d] Clinical benefit is defined as achieving a best overall response of MR, PR, VGPR, CR and sCR. Disease control is defined as achieving a best overall response of SD, MR, PR, VGPR, CR, or sCR.

（4）　その他の有効性の評価項目

PX-171-009 試験における TTP の中央値は，CRd 群で 31.4 カ月，Rd 群で 19.4 カ月であった．PX-171-004 試験 part 2 では TTP の中央値が得られていないが，95%CI の下限は 11.3 カ月であった．PX-171-006 試験における TTP の中央値は 15.4 カ月であった．

2） 健康関連 QOL の解析

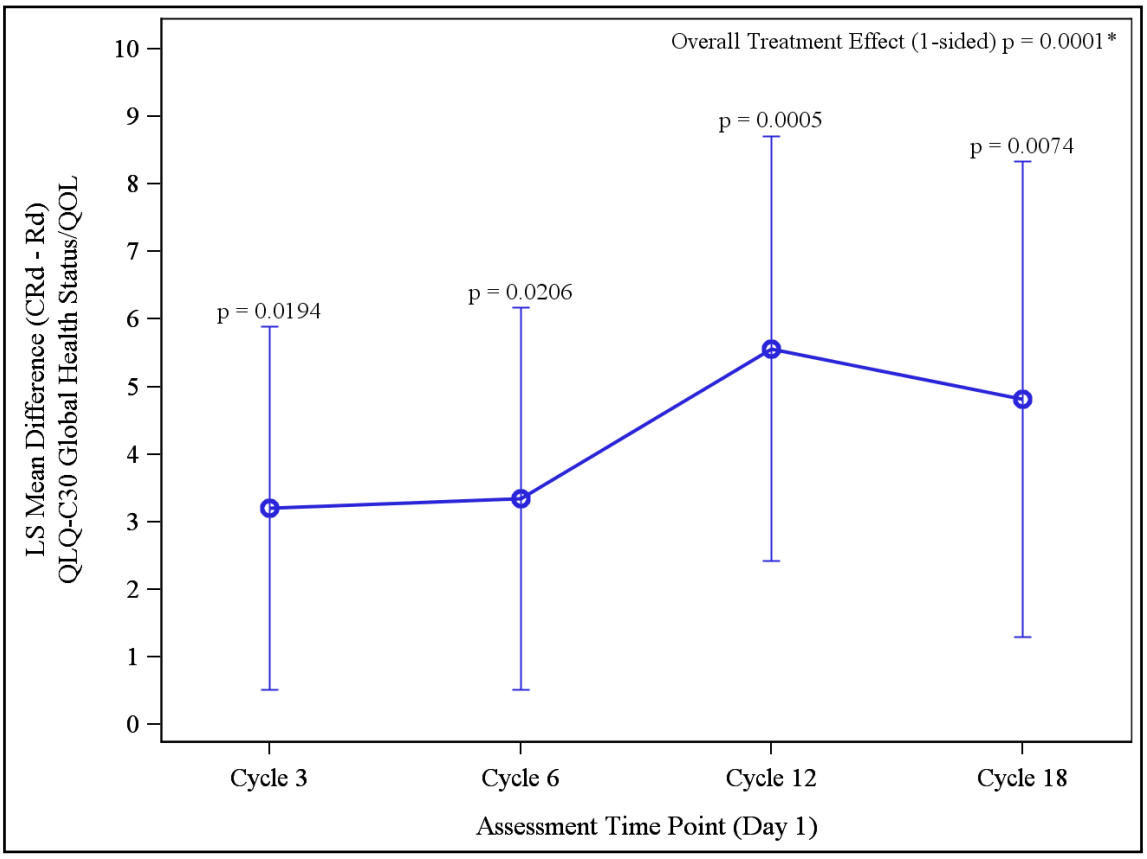
（1） 第Ⅲ相試験（PX-171-009）

PX-171-009 試験では，EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-MY20 を用いて，健康関連 QOL（HRQL）を評価した.

QLQ-C30 Global Health Status/QoL は，PX-171-009 試験の副次的評価項目であった．ランダムな欠測（missing at random : MAR）の仮定下において，制限付き最尤法に基づく繰り返し測定値に関する MMRM を用いた解析によると，CRd 群の被験者は 18 サイクルの投与で全身健康状態が改善し，QLQ-C30 Global Health Status/QoL スコアが Rd 群より高かった（p＝0.0001）［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 32 参照］．QLQ-C30 Global Health Status/QoL の群間差における最小重要差（MID）は，統計解析計画書で事前に定めた 5 点であり，CRd 群と Rd 群の比較では第 12 サイクルでこの MID を超え（5.56），第 18 サイクルではこの MID 付近であった（4.81）．QLQ-C30 質問票への回答に関するコンプライアンスは極めて良好であった［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 31 参照］.

図 2.7.3.3-3　MMRM に基づいた QLQ-C30 Global Health Status/QoL の最小二乗平均差（CRd-Rd）及び 95%CI（PX-171-009 試験）

（ITT 集団）



Source:　CSR PX-171-009 Figure 6.
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; QoL = quality of life; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.
* 1-sided p-value for overall treatment effect based on type 3 test for fixed effects (MMRM). Confidence intervals above 0 indicate statistically significant treatment difference in favour of CRd. Cycle p-values are 2-sided p-values from MMRM model.

（2）　健康関連 QOL の解析を実施したその他の試験

健康関連 QOL の評価項目は，PX-171-004 試験 part 2 及び PX-171-006 試験でも評価しており，探索的評価項目として Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity Subscale Questionnaire （FACT/GOG-N_{tx}）を用いて評価した．しかし，被験者数が少なかったことと，対照群を設定していないことから，これらのデータから結論を導き出すのは困難であった［総括報告書 5.3.5.2-8（PX-171-004 part 2），総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006）参照］．

2.7.3.3.2.2 再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫を対象とした試験

1） 有効性評価項目の要約

OS，PFS 及び ORR など，有効性評価項目の要約を表 2.7.3.3-16，表 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-18 に示した．PX-171-011 試験，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び ONO-7057-01 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4，図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6 に示した．PX-171-011 試験及び ONO-7057-01 試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8 に示した．

PX-171-011 試験では，主要評価項目である OS の延長を検証できず，HR は 0.975（片側 p＝0.4172）であった．PX-171-011 試験における OS の中央値は，カルフィルゾミブ群で 10.2 カ月，BSC 群で 10.0 カ月と同程度であった．PX-171-003 試験 part 2（A1）における OS の中央値は 15.4 カ月であった．ONO-7057-01 試験における OS の中央値は，20/27 mg/m^{2}投与例（40 名）ではカットオフ時点で中央値に到達していなかったが，有効性解析対象集団（50 名）では 23.4 カ月であった．

PFS の中央値は PX-171-003 試験 part 2（A1）（3.7 カ月），ONO-7057-01 試験（5.1 カ月），及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（3.7 カ月）ともに，PX-171-011 試験の BSC 群（3.3 カ月）より長かった．

各試験におけるカルフィルゾミブ群の ORR（PX-171-003 試験 part 2（A1）で 22.9%，ONO-7057-01 試験で 22.5%，PX-171-011 試験で 19.1%）は同程度であり，PX-171-011 試験の BSC 群（11.4%）より高かった．また，ONO-7057-05 試験（CRd 療法）の ORR は 88.5%であった．

各試験におけるカルフィルゾミブ群の CBR は，PX-171-003 試験 part 2（A1）で 35.7%，ONO-7057-01 試験で 27.5%，PX-171-011 試験で 31.2%であり，いずれも PX-171-011 試験の BSC 群（20.9%）より高かった．また，ONO-7057-05 試験（CRd 療法）の CBR は 92.3%であった．DOR の中央値は，PX-171-003 試験 part 2（A1）が 7.8 カ月，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群が 7.2 カ月で，ともに同程度であった．ONO-7057-01 試験の DOR は，20/27 mg/m^{2}投与群（40 名）ではカットオフ時点で中央値に到達していなかったが，対象となる全被験者 10 名では 9.5 カ月であった．TTR の中央値は，2011-002 試験で 1.9 カ月，PX-171-003 試験 part 2（A1）で 1.9 カ月，PX-171-011 試験で 2.0 カ月と同程度であった．2011-002 試験の ORR は 18.1%，CBR は 26.0%であった．

表 2.7.3.3-16　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（海外）

	2011-002 (Expanded Access Program)[a] (N = 277)	Studies with Efficacy as a Primary Objective		
		PX-171-003 – Part 2 (A1) (Phase 2)[a] (N = 266)	PX-171-011 (Phase 3)[a]	
			Carfilzomib Arm (N = 157)	Control Arm[b] (N = 158)
OS, months median (95% CI)	NE (8.6, NE)	15.4 (12.4, 19.2)	10.2 (8.4, 14.4)	10.0 (7.7, 12.0)
HR (95% CI); 1-sided p-value	—	—	0.975 (0.760, 1.249); 0.4172	
PFS, months median (95% CI)	NR	3.7 (2.8, 4.6)	3.7 (2.8, 4.2)	3.3 (2.2, 5.2)
HR (95% CI); 1-sided p-value	NR	—	1.091 (0.843, 1.410); 0.2479	
ORR				
Number of subjects with overall response, n (%)[c]	50 (18.1)	61 (22.9)	30 (19.1)	18 (11.4)
95% CI of ORR	13.7, 23.1	18.0, 28.5	(13.3, 26.1)	(6.9, 17.4)
Odds ratio (95% CI); 1-sided p-value	—	—	1.84 (0.97, 3.49); 0.0305	
DOR, months median (95% CI)	NR	7.8 (5.6, 9.2)	7.2 (4.6, 12.0)	9.5 (3.7, NE)
TTR, months median (min, max)[d]	1.9 (1.4, 7.4)	1.9 (0.3, 5.6)	2.0 (0.5, 11)	3.9 (1.0, 28)
CBR				
Number of subjects with clinical benefit, n (%)[c]	72 (26.0)	95 (35.7)	49 (31.2)	33 (20.9)
95% CI of CBR	20.9, 31.6	30.0, 41.8	24.1, 39.1	14.8, 28.1
Odds ratio (95% CI); 1-sided p-value	—	—	1.70 (1.02, 2.85); 0.0212	
DCB, months median (95% CI)	NR	8.3 (6.5, 9.7)	6.4 (4.9, 8.3)	8.3 (6.5, 12.9)
DCR				
Number of subjects with disease control (%)[c]	NR	NR	119 (75.8)	107 (67.7)
95% CI of DCR	NR	NR	68.3, 82.3	59.8, 74.9

Source: CSR 2011-002 Tables 14.2.2, 14.2.5; CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) Tables 14.2.1.1, 14.2.2.1, 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.6; CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) LTFU Addendum Table 1; CSR PX-171-011 Tables 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4

CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = Clinical Study Report; DCB = duration of clinical benefit; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; HR = hazard ratio; IRC = Independent Review Committee; LTFU = long-term follow-up; MR = minimal response; NE = not estimable; NR = not reported; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; TTP = time to progression; TTR = time to response; VGPR = very good partial response.

[a] Response and progression were assessed by IRC in PX-171-003 – Part 2 (A1), and assessed by investigator in PX-171-011 and 2011-002.

[b] The control arm in PX-171-011 received corticosteroids and optional cyclophosphamide.

[c] Overall response is defined as achieving a best overall response of PR, VGPR, CR or sCR. Clinical benefit is defined as achieving a best overall response of MR, PR, VGPR, CR and sCR. Disease control is defined as achieving a best overall response of SD, MR, PR, VGPR, CR, or sCR.

[d] Sample median. For PX-171-003 – Part 2 (A1), TTR was calculated using the Response-Evaluable Population (n = 257).

表 2.7.3.3-17　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）

解析対象集団：FAS

	登録時の用量									合計		
	15 mg/m^2			20 mg/m^2			20/27 mg/m^2					
	n	(%)	95%信頼区間 [a)]	n	(%)	95%信頼区間 [a)]	n	(%)	95%信頼区間 [a)]	n	(%)	95%信頼区間 [a)]
N	4			6			40			50		
ORR（sCR+CR+VGPR+PR）	1	(25.0)	[4.6, 69.9]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	9	(22.5)	[12.3, 37.5]	10	(20.0)	[11.2, 33.0]
sCR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	0	(0.0)	[0.0, 8.8]	0	(0.0)	[0.0, 7.1]
CR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	0	(0.0)	[0.0, 8.8]	0	(0.0)	[0.0, 7.1]
VGPR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	2	(5.0)	[1.4, 16.5]	2	(4.0)	[1.1, 13.5]
PR	1	(25.0)	[4.6, 69.9]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	7	(17.5)	[8.7, 31.9]	8	(16.0)	[8.3, 28.5]
SD	1	(25.0)	[4.6, 69.9]	3	(50.0)	[18.8, 81.2]	18	(45.0)	[30.7, 60.2]	22	(44.0)	[31.2, 57.7]
PD	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	1	(16.7)	[3.0, 56.4]	9	(22.5)	[12.3, 37.5]	10	(20.0)	[11.2, 33.0]
NE	2	(50.0)	[15.0, 85.0]	2	(33.3)	[9.7, 70.0]	4	(10.0)	[4.0, 23.1]	8	(16.0)	[8.3, 28.5]

ORR：全奏効率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，SD：安定，PD：進行，NE：判定不能
a）WILSON 法による正規近似

解析対象集団：FAS

	登録時の用量									合計		
	15 mg/m^2			20 mg/m^2			20/27 mg/m^2					
	n	(%)	95%信頼区間 [b)]	n	(%)	95%信頼区間 [b)]	n	(%)	95%信頼区間 [b)]	n	(%)	95%信頼区間 [b)]
N	4			6			40			50		
CBR（sCR+CR+VGPR+PR+MR） [a)]	1	(25.0)	[4.6, 69.9]	2	(33.3)	[9.7, 70.0]	11	(27.5)	[16.1, 42.8]	14	(28.0)	[17.5, 41.7]
sCR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	0	(0.0)	[0.0, 8.8]	0	(0.0)	[0.0, 7.1]
CR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	0	(0.0)	[0.0, 8.8]	0	(0.0)	[0.0, 7.1]
VGPR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	2	(5.0)	[1.4, 16.5]	2	(4.0)	[1.1, 13.5]
PR	1	(25.0)	[4.6, 69.9]	0	(0.0)	[0.0, 39.0]	7	(17.5)	[8.7, 31.9]	8	(16.0)	[8.3, 28.5]
MR	0	(0.0)	[0.0, 49.0]	2	(33.3)	[9.7, 70.0]	2	(5.0)	[1.4, 16.5]	4	(8.0)	[3.2, 18.8]

CBR：臨床的有用率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効
a）sCR，CR，VGPR，PR については IMWG による治療効果判定国際統一基準に従って評価し，MR については EBMT の基準に従って評価した．
b）WILSON 法による正規近似

表 2.7.3.3-17　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-01）（続き）

＜PFS＞

解析対象集団：FAS

	登録時の用量						合計	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
N	4		6		40		50	
イベント数	3	(75.0)	3	(50.0)	22	(55.0)	28	(56.0)
打切り	1	(25.0)	3	(50.0)	18	(45.0)	22	(44.0)
中央値[95%信頼区間]（日）	85.0	[53.0, 484.0]	338.0	[28.0, 338.0]	156.0	[85.0, 212.0]	156.0	[85.0, 212.0]

（ ）内は割合（%）を示す.

＜OS＞

解析対象集団：FAS

	登録時の用量						合計	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
N	4		6		40		50	
イベント数	3	(75.0)	4	(66.7)	8	(20.0)	15	(30.0)
打切り	1	(25.0)	2	(33.3)	32	(80.0)	35	(70.0)
中央値[95%信頼区間]（日）	544.0	[92.0, -]	540.0	[103.0, 710.0]	-	[225.0, -]	710.0	[312.0, -]

（ ）内は割合（%）を示す.

＜DOR＞

解析対象集団：FAS 採用例の内，sCR，CR，VGPR 若しくは PR と判定された被験者

	登録時の用量						合計	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
N	1		0		9		10	
イベント数	1	(100.0)			2	(22.2)	3	(30.0)
打切り	0	(0.0)			7	(77.8)	7	(70.0)
中央値[95%信頼区間]（日）	288.0	[-, -]			-	[71.0, -]	288.0	[71.0, 288.0]

（ ）内は割合（%）を示す.

表 2.7.3.3-18　有効性評価項目の要約：再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫（ONO-7057-05）

解析対象集団：FAS

	CRd		
	n	（%）	90%信頼区間 a）
N	26		
ORR（sCR+CR+VGPR+PR）	23	(88.5)	[72.8, 96.8]
sCR	0	(0.0)	
CR	1	(3.8)	
VGPR	5	(19.2)	
PR	17	(65.4)	

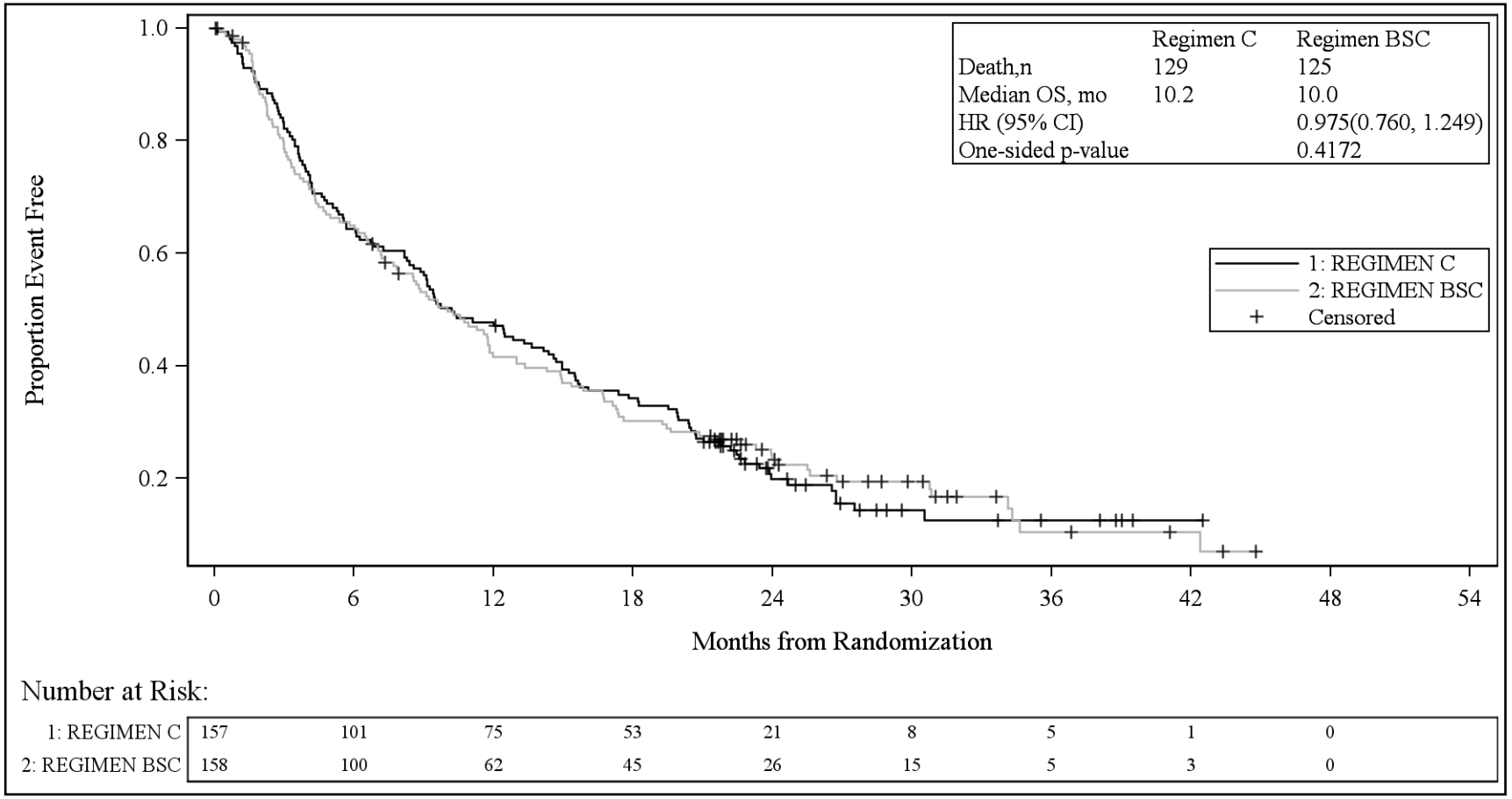
ORR：全奏効率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効
sCR，CR，VGPR，PR については IMWG による治療効果判定国際統一基準に従って判定された．
a）Clopper-Pearson 法に基づき算出した．

解析対象集団：FAS

	CRd		
	n	（%）	90%信頼区間[a)]
N	26		
CBR（sCR+CR+VGPR+PR+MR）	24	(92.3)	[77.7, 98.6]
sCR	0	(0.0)	
CR	1	(3.8)	
VGPR	5	(19.2)	
PR	17	(65.4)	
MR	1	(3.8)	

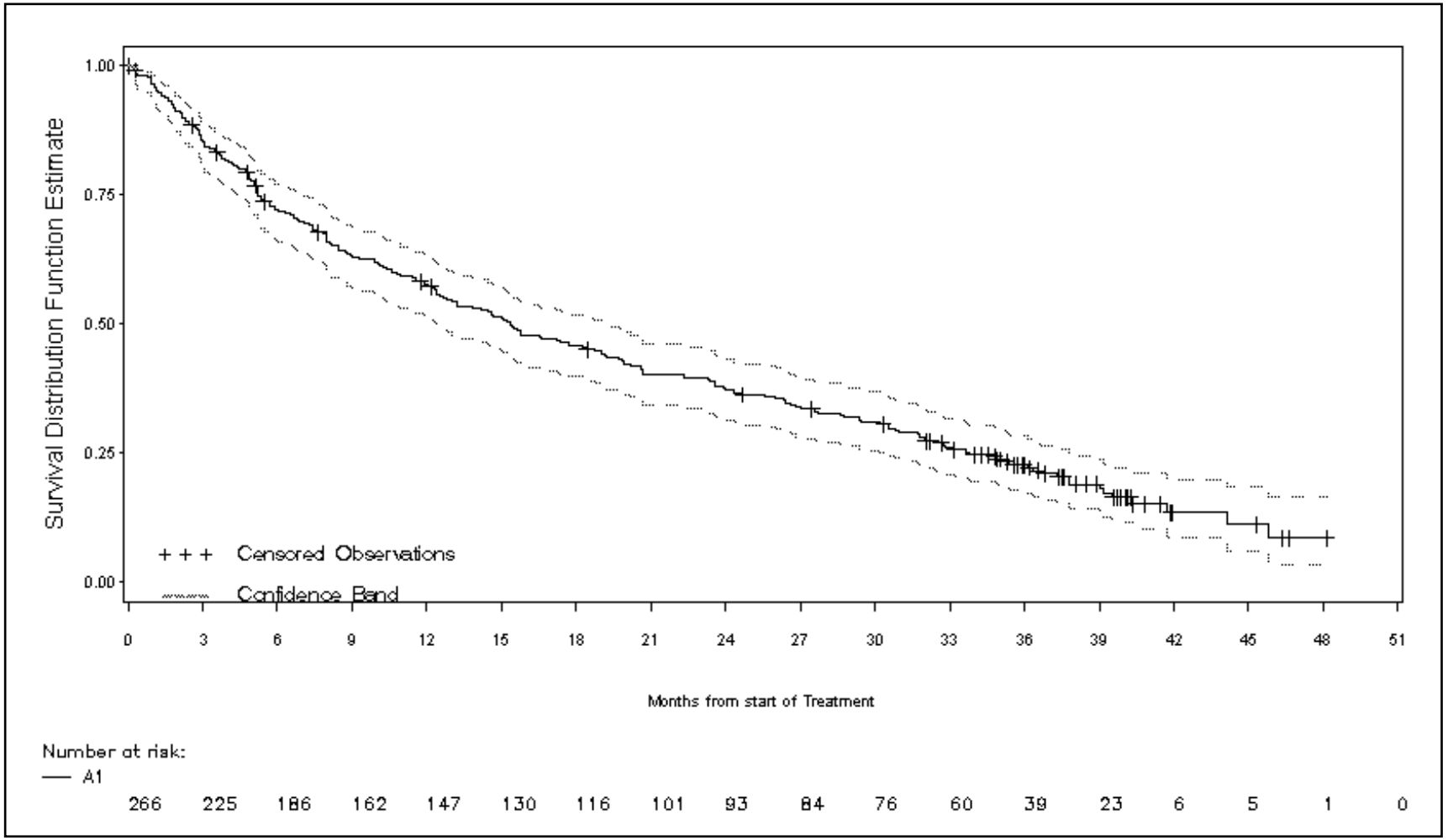
CBR：臨床的有用率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効
sCR，CR，VGPR，PR については IMWG による治療効果判定国際統一基準に従って判定し，MR については EBMT の基準に従って判定された．
a）Clopper-Pearson 法に基づき算出した．

図 2.7.3.3-4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-011 試験）



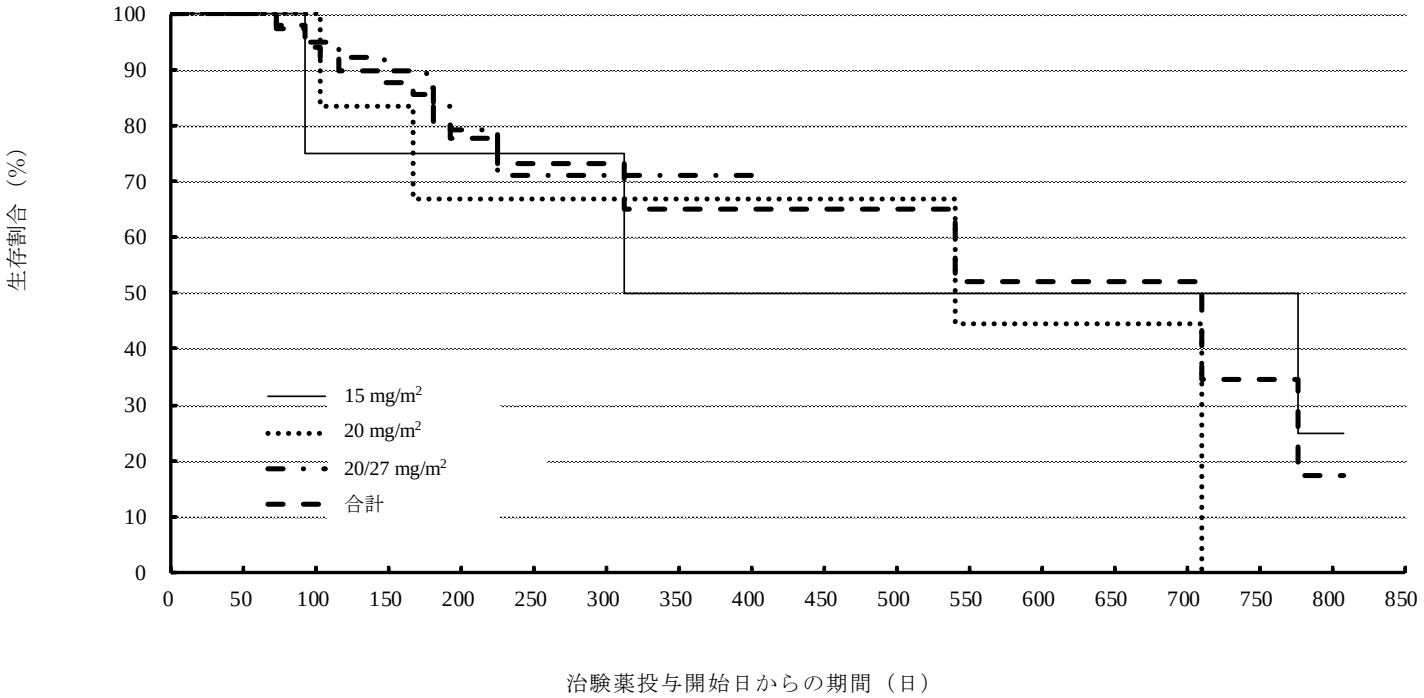
Source:　CSR PX-171-011 Figure 14.2.1.1
BSC = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide (control); C = carfilzomib; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; OS = overall survival.

図 2.7.3.3-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 試験 part 2（A1））



Source:　CSR PX-171-003 – Part 2 (A1) LTFU Addendum Figure 14.2.5.1
LTFU = long-term follow-up.

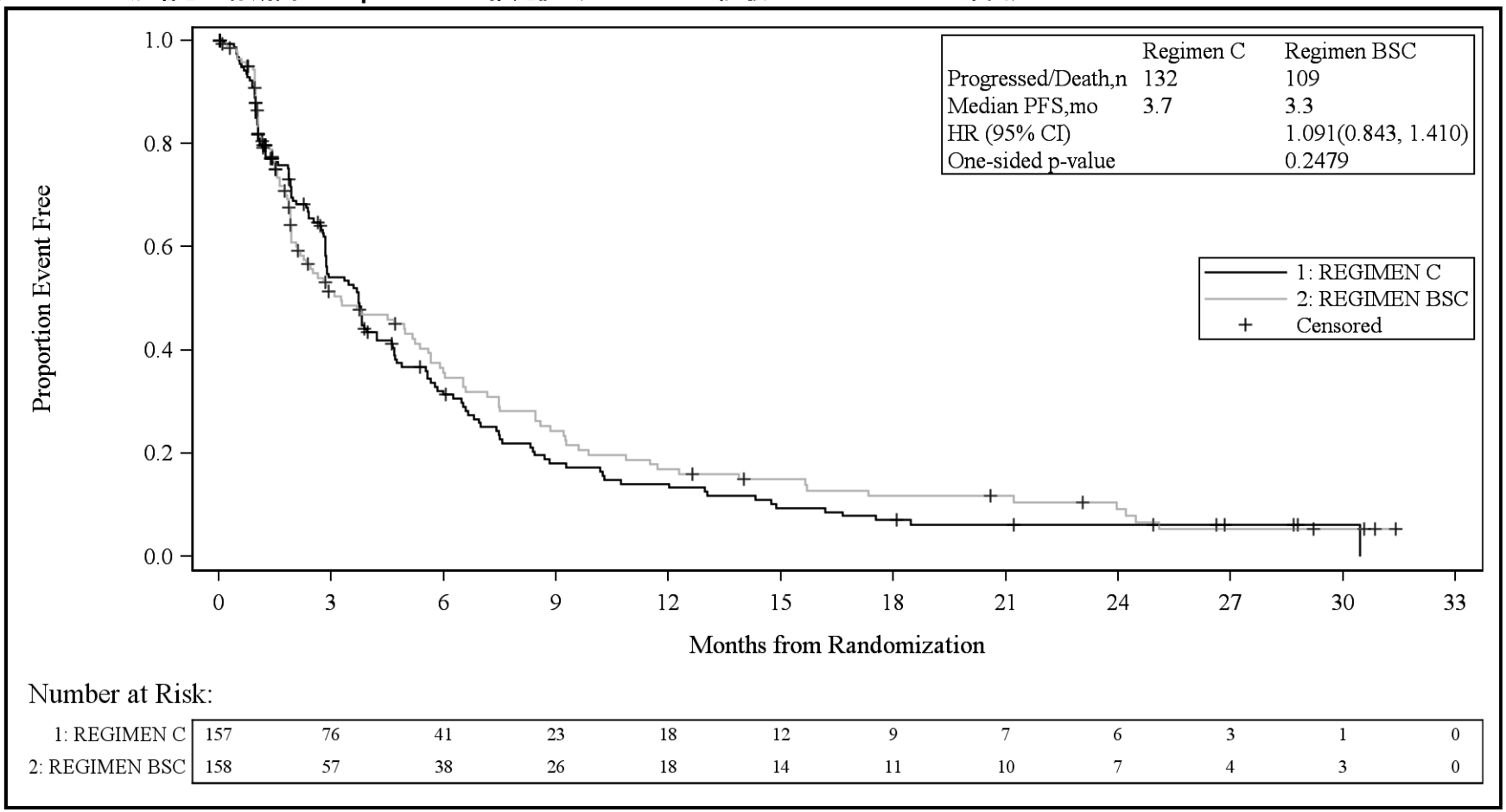
図 2.7.3.3-6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01 試験）



解析対象集団：FAS

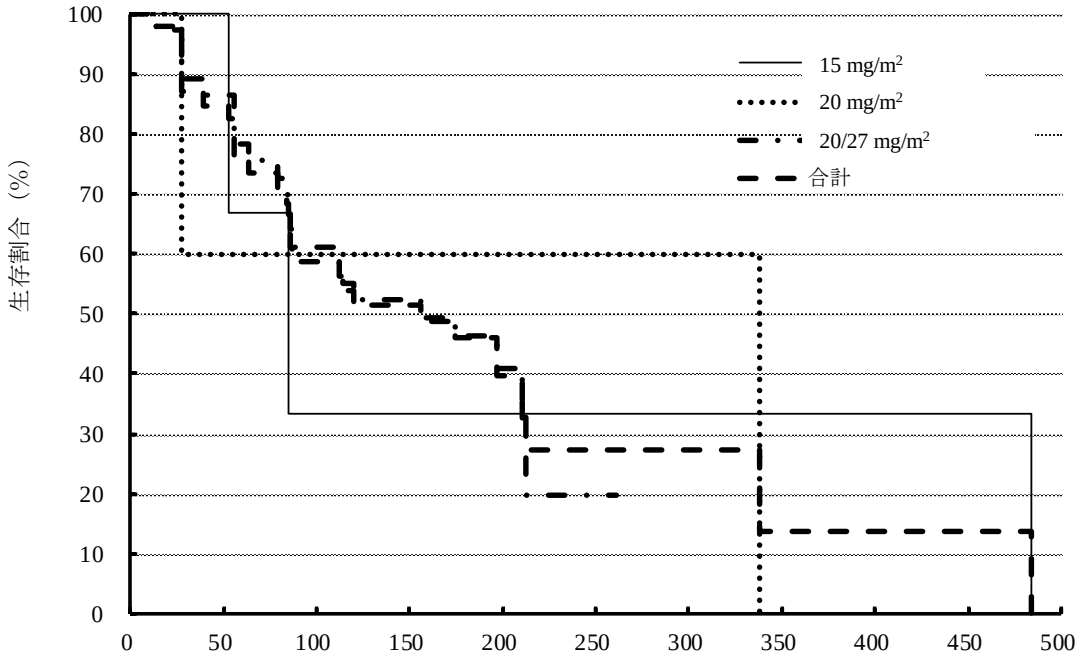
At risk数	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750	800	850
15 mg/m^2	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0
20 mg/m^2	6	6	6	5	4	4	4	4	4	3	3	1	1	1	1	0	0	0
20/27 mg/m^2	40	39	37	35	15	6	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	50	49	46	43	22	13	9	8	7	5	5	3	3	3	3	2	1	0

図 2.7.3.3-7　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値（PX-171 011 試験：Intent-to-Treat 集団）



Source:　CSR PX-171-011 Figure 14.2.2.1
BSC = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide (control); C = carfilzomib; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival.

図 2.7.3.3-8　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値（ONO-7057-01 試験：有効性解析対象集団）



解析対象集団：FAS

At risk数	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500
15 mg/m^2	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0
20 mg/m^2	6	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0
20/27 mg/m^2	40	32	21	18	6	2	0	0	0	0	0
合計	50	38	24	21	8	4	2	1	1	1	0

2）　健康関連 QOL の解析

健康関連 QOL の評価項目は，PX-171-003 試験 part 2（A1）及び PX-171-005 試験で評価しており，探索的評価項目として FACT/GOG-N_{tx}を用いて評価した．しかし，被験者数が少なかったことと，対照群を設定していないことから，これらのデータから結論を導き出すのは困難であった［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2（A1））， 総括報告書 5.3.5.2-9（PX-171-005）参照］．

2.7.3.3.2.3 日本人と非日本人における有効性の比較検討

1） カルフィルゾミブ単剤

ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与群及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における患者背景を表 2.7.3.3-19 に示した．各試験の患者背景の差異として，ECOG PS について，ONO-7057-01 試験においては，PS 2 の被験者は登録されなかったのに対し，PX-171-003 試験 part 2（A1）では，PS 2 の被験者が登録された割合が 13.2%であった．

表 2.7.3.3-19 ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与群及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における患者背景

患者背景	ONO-7057-01 試験 20/27 mg/m^{2}投与群 （N=40）	PX-171-003 試験 part 2（A1） （N=266）
年齢 中央値（最小値，最大値）	66（48，81）	63（37，87）
ECOG PS，n（%） 0 1 2	 23（57.5） 17（42.5） 0	 69（25.9） 162（60.9） 35（13.2）
病期分類（ISS），n（%） 1 2 3	 12（30.0） 14（35.0） 9（22.5）	 76（28.6） 102（38.3） 81（30.5）
前治療回数 中央値（最小値，最大値），回	5（3，10）	5（1，20）

ONO-7057-01 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）の有効性を表 2.7.3.3-20 に示した．ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与群及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における ORR は 22.5%（95%CI［12.3，37.5］）及び 23.7%（95%CI［18.7，29.4］）であった．

ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与群及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における PFS 中央値は 5.1 カ月（95%CI［2.8，7.0］）及び 3.7 カ月（95%CI［2.8，4.6］）であった．

ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^{2}投与群の OS は中央値に到達していないが，ONO-7057-01 試験の全被験者（N=50）及び PX-171-003 試験 part 2（A1）における OS 中央値は 23.4 カ月（95%CI［10.3，NR］）及び 15.4 カ月（95%CI［12.5，19］）であった．

これらの結果から，ORR については，両試験で同様のデータが得られ，PFS 及び OS については，PX-171-003 試験 part 2（A1）と比較して ONO-7057-01 試験で数値的に良好な結果が得られた．

表 2.7.3.3-20　ONO-7057-01 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）の有効性の比較（単剤）

評価項目	ONO-7057-01 試験 20/27 mg/m^{2}投与群 （N=40）	PX-171-003 試験 part 2（A1） （N=257）
ORR，％ ［95％CI］	22.5 ［12.3，37.5］	23.7 ［18.7，29.4］
PFS 中央値，カ月 ［95％CI］	5.1 ［2.8，7.0］	3.7 ［2.8，4.6］
OS 中央値，カ月 ［95％CI］	NR* ［7.4，NR］	15.6 ［13.0，19.2］

*全被験者（N＝50）における OS 中央値は 23.4 カ月（95％CI：10.3，NR），1 カ月 ＝30.4 日として算出

2）　CRd 療法

ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の CRd 群における患者背景を表 2.7.3.3-21 に示した．各試験の患者背景の差異として，ECOG PS について，ONO-7057-05 試験では，PS 2 の被験者が登録された割合が 3.8％であったのに対し，PX-171-009 試験では，10.1％であった．また，前治療回数の中央値について，ONO-7057-05 試験では 4.0 回であったのに対して，PX-171-009 試験では 2.0 回であり，ONO-7057-05 試験において，より多くの前治療歴を有する被験者が登録されていた．

表 2.7.3.3-21　ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験における患者背景

患者背景	ONO-7057-05 試験 （N=26）	PX-171-009 試験 CRd 群（N=396）
年齢 中央値（最小値，最大値）	64.0（38，81）	64.0（38，87）
ECOG PS，n（％） 0 1 2	 16（61.5） 9（34.6） 1（3.8）	 165（41.7） 191（48.2） 40（10.1）
病期分類（ISS），n（％） 1 2 3	 11（42.3） 10（38.5） 5（19.2）	 167（42.2） 148（37.4） 73（18.4）
前治療回数 中央値（最小値，最大値），回	4.0（1，10）	2.0（1，4）

ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の CRd 群の有効性データを表 2.7.3.3-22 に示した．ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の ORR は 88.5％（90％CI［72.8，96.8］）及び 87.1％（95％CI［83.4，90.3］）であった．ONO-7057-05 試験の ORR は，PX-171-009 試験の

Rd 群の ORR を基に設定した閾値奏効率 66.7%を 90%CI の下限が上回った（90%CI［72.8, 96.8］）ことから，PX-171-009 試験において検証されたカルフィルゾミブの有効性が，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者においても確認された.

表 2.7.3.3-22　ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の有効性の比較（CRd 療法）

評価項目	ONO-7057-05 試験 （N=26）	PX-171-009 試験 CRd（N=396）
ORR，% ［CI］	88.5 90%CI［72.8，96.8］	87.1 95%CI［83.4，90.3］
PFS 中央値，カ月 ［CI］	－ 90%CI［－，－］	26.3 95%CI［23.3，30.5］
OS 中央値，カ月 ［CI］	－ 90%CI［－，－］	NE 95%CI［NE，NE］

3）　まとめ

日本人及び非日本人において，カルフィルゾミブ単剤及び CRd 療法の有効性を比較した. その結果，日本人及び非日本人で有効性に大きな差異はないと考えられ，いずれの試験においても多発性骨髄腫患者に対する一貫した有効性が認められた.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

本項では，各試験で実施した部分集団解析のデータを提示し，試験間における結果の一貫性を評価した．再発の多発性骨髄腫を対象とした試験のうち，PX-171-009 試験では，事前に定めた 24 項目のベースライン特性を用いて，PFS，OS 及び ORR の部分集団解析を実施した．PX-171-006 試験の MPD コホートでは，ORR 及びイベント発現までの期間パラメータ（DOR，PFS 及び TTP）について部分集団解析を実施した．PX-171-004 試験 part 2 では，2 用量に登録した被験者を併合して ORR 及び CBR の部分集団解析を実施した．PX-171-006 試験と PX-171-004 試験 part 2 は単群試験であるため，イベント発現までの期間の評価項目の解析（特に小規模部分集団）では，得られた結果が限られている．したがって，再発の多発性骨髄腫の部分集団の結果についての考察は，主に PX-171-009 試験の解析データ，及び ORR を用いた試験間の比較について述べた．

再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫を対象とした試験のうち，PX-171-011 試験では OS，PX-171-003 試験 part 2（A1）では ORR，CBR，DOR，PFS 及び OS の部分集団解析を実施した．PX-171-011 試験の ITT 集団では，主要評価項目である OS で統計学的有意差が認められなかったため，いくつかの部分集団でみられた HR の結果から，当該部分集団で有効性があると解釈することは困難であると考えられた．したがって，PX-171-011 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）については，有効性の主要評価項目に重点を置いて考察した．

2.7.3.3.3.1 再発の多発性骨髄腫を対象とした試験

PX-171-009 試験のすべての部分集団において，一部の部分集団を除き，PFS で一貫した効果が認められた［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 39 参照］．HR が 1 を上回った部分集団は，ヒスパニック系民族（N＝34），ベースラインの血清カルシウム値が 11.5 mg/dL を超える高カルシウム血症（N＝18）又は Grade 1 の神経障害（N＝220）とわずかであった．いずれの部分集団も被験者数が少なく，意味のある解釈をすることは困難であるが，Cox 比例ハザードモデルにおいて投与群とこれらの変量に有意な交互作用はみられなかった．男女における効果は同程度であった（HR は男性で 0.742，女性で 0.684）．すべての年齢グループで PFS における効果が認められたが，65 歳未満（HR＝0.601）及び 75 歳以上の被験者（HR＝0.623）の方が，65 歳以上又は 75 歳未満の被験者（HR はそれぞれ 0.846 及び 0.726）より効果が高かった．Cox 比例ハザードモデルでは，年齢が PFS に及ぼす影響はみられなかった．PX-171-009 試験に登録した黒人被験者が少なかったため（N＝23），人種による影響を特定するのは困難だが，黒人グループにおける HR は 0.665 であった．欧州（HR＝0.695），北米（HR＝0.883），その他（HR＝0.387）の 3 地域すべてにおいて，CRd 療法による PFS の延長効果が認められた．

前治療の回数（1，2 及び 3 回．HR はそれぞれ 0.713，0.745 及び 0.682）及び移植の前治療の有無（有り及び無しの HR はそれぞれ 0.678 及び 0.760）にかかわらず，CRd 療法の PFS 延長効果は一貫して認められた．また，ボルテゾミブの前治療がある被験者（HR＝0.699）又は免疫調節薬の前治療に対し難治性の被験者（HR＝0.636）で CRd 療法の効果が認められた．重回帰分析の結果，ボルテゾミブに対する難治性の有無又はレナリドミドの前治療の有無が PFS に影響を及ぼさなかった．

ベースライン時に血清中β2 ミクログロブリンが 2.5 mg/L 以上の被験者（HR＝0.705），及び形質細胞が 50%以上の被験者（HR＝0.716）など，予後不良のマーカーが高値を示した部分集団において，CRd 療法の PFS 延長効果が一貫して認められた．ベースライン時に ECOG PS スコアが低い被験者（PS 0 及び PS 1．HR はそれぞれ 0.668 及び 0.764）又は標準リスク遺伝子変異を有する被験者（HR＝0.656）で PFS が長い傾向がみられたが，多変量解析の結果，ECOG PS スコアが 2（HR＝0.633）又は高リスク遺伝子変異（HR＝0.703）が PFS に影響を及ぼさなかった．

ベースライン時に骨髄機能障害（ANC < 1.5×10^9/L，N＝36）及び腎機能障害（CrCL 30～50 mL/min，N＝25）などの合併症を有していた被験者ではいずれも，CRd 療法で PFS の延長効果が一貫して認められた（HR はそれぞれ 0.498 及び 0.579）．

表 2.7.3.3-23 に要約したように，PX-171-009 試験ではすべての年齢グループ及び男女で CRd 群に一貫した効果が認められたが，PX-171-004 試験 part 2 及び PX-171-006 試験の 65 歳以上の被験者及び PX-171-004 試験 part 2 の男性被験者では ORR が低い傾向にあった．

PX-171-009 試験に登録した黒人被験者が少なかったため，PFS と同様に人種が ORR に及ぼす影響を検討することは困難であった．一方，PX-171-009 試験の 3 地域（欧州，米国，その他）ともに，CRd 群で同程度の ORR が認められた．

表 2.7.3.3-23　全奏効率の部分集団解析（年齢，性別，人種）：再発の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-Evaluable Population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	
Overall	126	60	47.6 (38.7, 56.7)	52	40	76.9 (63.2, 87.5)	396	345	87.1 (83.4, 90.3)	396	264	66.7 (61.8, 71.3)	3.382 (2.358, 4.851)
Age (years)													
18–64	58	34	58.6 (44.9, 71.4)	32	28	87.5 (71.0, 96.5)	211	178	84.4 (78.7, 89.0)	188	118	62.8 (55.4, 69.7)	3.200 (1.990, 5.144)
≥ 65	68	26	38.2 (26.7, 50.8)	20	12	60.0 (36.1, 80.9)	185	167	90.3 (85.1, 94.1)	208	146	70.2 (63.5, 76.3)	3.940 (2.229, 6.965)
18–74	—	—	—	—	—	—	353	308	87.3 (83.3, 90.5)	343	231	67.3 (62.1, 72.3)	3.319 (2.257, 4.880)
≥ 75	—	—	—	—	—	—	43	37	86.0 (72.1, 94.7)	53	33	62.3 (47.9, 75.2)	3.737 (1.340, 10.426)
Sex													
Male	76	29	38.2 (27.2, 50.0)	31	24	77.4 (58.9, 90.4)	215	187	87.0 (81.7, 91.2)	232	162	69.8 (63.5, 75.7)	2.886 (1.775, 4.692)
Female	50	31	62.0 (47.2, 75.3)	21	16	76.2 (52.8, 91.8)	181	158	87.3 (81.5, 91.8)	164	102	62.2 (54.3, 69.6)	4.176 (2.435, 7.161)

表 2.7.3.3-23　全奏効率の部分集団解析（年齢，性別，人種）：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-Evaluable Population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	
Race													
White	97	47	48.5 (38.2, 58.8)	41	29	70.7 (54.5, 83.9)	377	331	87.8 (84.1, 90.9)	377	251	66.6 (61.6, 71.3)	3.612 (2.482, 5.258)
Black	—	—	—	—	—	—	12	8	66.7 (34.9, 90.1)	11	7	63.6 (30.8, 89.1)	1.143 (0.205, 6.366)
Other	29	13	44.8 (26.4, 64.3)	11	11	100.0 (71.5, 100.0)	7	6	85.7 (42.1, 99.6)	8	6	75.0 (34.9, 96.8)	2.000 (0.141, 28.416)
Geographic region													
Europe	—	—	—	—	—	—	302	267	88.4 (84.3, 91.8)	288	193	67.0 (61.3, 72.4)	3.755 (2.444, 5.770)
North America	—	—	—	—	—	—	84	70	83.3 (73.6, 90.6)	87	60	69.0 (58.1, 78.5)	2.250 (1.082, 4.677)
Rest of World	—	—	—	—	—	—	10	8	80.0 (44.4, 97.5)	21	11	52.4 (29.8, 74.3)	3.636 (0.619, 21.357)

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.2.6.2; CSR PX-171-006 Table 14.2.1.3; CSR PX-171-009 Table 14.2.4.4
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; MPD = maximum planned dose; ORR = overall response rate; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

前治療に関連する部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-24 に示した．3 回以上の前治療を受けていた PX-171-006 試験及び PX-171-004 試験 part 2 の被験者の ORR はそれぞれ 74.1%及び 40.0%と，高い効果を示した．しかし，PX-171-009 試験では，前治療を受けていた回数（1, 2 及び 3 回．オッズ比はそれぞれ 2.848，4.598 及び 3.146）にかかわらず，Rd 群に対して CRd 群で効果が認められた．PX-171-009 試験で移植の前治療がある被験者の方が ORR の効果が大きく（オッズ比＝4.916），PX-171-004 試験 part 2 では移植の前治療歴の有無にかかわらず効果がみられた（ORR はそれぞれ 47.3%及び 48.5%）．CRd 療法の効果は PX-171-009 試験のボルテゾミブの前治療歴がある被験者（オッズ比＝3.598），ボルテゾミブに対し難治性の被験者（オッズ比＝2.629），免疫調節薬の前治療に対し難治性の被験者（オッズ比＝5.350），又はボルテゾミブと免疫調節薬の両方に対し難治性の被験者（オッズ比＝4.489）の部分集団でも認められた．PX-171-006 試験では，ボルテゾミブに対し難治性の被験者の ORR は 69.2%であった．

表 2.7.3.3-24　全奏効率の部分集団解析（前治療歴）：再発の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-Evaluable Population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	
Overall	126	60	47.6 (38.7, 56.7)	52	40	76.9 (63.2, 87.5)	396	345	87.1 (83.4, 90.3)	396	264	66.7 (61.8, 71.3)	3.382 (2.358, 4.851)
Number of prior regimens													
1	91	46	50.5 (39.9, 61.2)	8	7	87.5 (47.3, 99.7)	184	160	87.0 (81.2, 91.5)	157	110	70.1 (62.2, 77.1)	2.848 (1.646, 4.929)
2				17	13	76.5 (50.1, 93.2)	120	108	90.0 (83.2, 94.7)	139	92	66.2 (57.7, 74.0)	4.598 (2.301, 9.187)
≥ 3[a]	35	14	40.0 (23.9, 57.9)	27	20	74.1 (53.7, 88.9)	92	77	83.7 (74.5, 90.6)	100	62	62.0 (51.7, 71.5)	3.146 (1.586, 6.241)
Prior transplant													
Yes	93	44	47.3 (36.9, 57.9)	—	—	—	217	196	90.3 (85.6, 93.9)	229	150	65.5 (59.0, 71.6)	4.916 (2.905, 8.319)
No	33	16	48.5 (30.8, 66.5)	—	—	—	179	149	83.2 (76.9, 88.4)	167	114	68.3 (60.6, 75.2)	2.309 (1.387, 3.845)
Prior bortezomib													
Yes	—	—	—	42	31	73.8 (58.0, 86.1)	261	225	86.2 (81.4, 90.1)	260	165	63.5 (57.3, 69.3)	3.598 (2.334, 5.548)
No	—	—	—	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	135	120	88.9 (82.3, 93.6)	136	99	72.8 (64.5, 80.1)	2.990 (1.551, 5.763)
Prior lenalidomide													
Yes	74	31	41.9 (30.5, 53.9)	38	28	73.7 (56.9, 86.6)	79	64	81.0 (70.6, 89.0)	78	39	50.0 (38.5, 61.5)	4.267 (2.084, 8.733)
No	52	29	55.8 (41.3, 69.5)	14	12	85.7 (57.2, 98.2)	317	281	88.6 (84.6, 91.9)	318	225	70.8 (65.4, 75.7)	3.226 (2.114, 4.924)

表 2.7.3.3-24　全奏効率の部分集団解析（前治療歴）：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-Evaluable Population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	
Refractory to prior bortezomib													
Yes	—	—	—	13	9	69.2 (38.6, 90.9)	60	48	80.0 (67.7, 89.2)	58	35	60.3 (46.6, 73.0)	2.629 (1.155, 5.985)
No	—	—	—	29	22	75.9 (56.5, 89.7)	336	297	88.4 (84.5, 91.6)	338	229	67.8 (62.5, 72.7)	3.625 (2.419, 5.431)
NA	—	—	—	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	—	—	—	—	—	—	—
Refractory to prior IMiD[b]													
Yes	—	—	—	23	16	69.6 (47.1, 86.8)	85	70	82.4 (72.6, 89.8)	88	41	46.6 (35.9, 57.5)	5.350 (2.663, 10.745)
No	—	—	—	15	12	80.0 (51.9, 95.7)	311	275	88.4 (84.3, 91.8)	308	223	72.4 (67.0, 77.3)	2.912 (1.898, 4.467)
NA	—	—	—	14	12	85.7 (57.2, 98.2)	—	—	—	—	—	—	—
Double-refractory to bortezomib and IMiD[c]													
Yes	—	—	—	8	5	62.5 (24.5, 91.5)	121	101	83.5 (75.6, 89.6)	119	63	52.9 (43.6, 62.2)	4.489 (2.464, 8.177)
No	—	—	—	23	17	73.9 (51.6, 89.8)	275	244	88.7 (84.4, 92.2)	277	201	72.6 (66.9, 77.7)	2.976 (1.883, 4.703)
NA	—	—	—	21	18	85.7 (63.7, 97.0)	—	—	—	—	—	—	—

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.2.6.2; CSR PX-171-006 Table 14.2.1.3; CSR PX-171-009 Table 14.2.4.4

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; IMiD = immunomodulatory drug; MPD = maximum planned dose; NA = not available; ORR = overall response rate; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

[a] For PX-171-009, this category is 3 prior regimens; these results include 2 subjects with 4 prior regimens.

[b] For PX-171-006, this category is “refractory to prior lenalidomide”.

[c] For PX-171-006, this category is “double-refractory to bortezomib and lenalidomide”.

ベースラインの疾患特性について実施した部分集団解析を表 2.7.3.3-25 に示した．PX-171-009 試験の血清中β2 ミクログロブリンが 2.5 mg/L 以上の被験者（オッズ比＝3.298）及び形質細胞が 50%以上の被験者（オッズ比＝4.483）など，予後不良のマーカーが高値を示した被験者の部分集団では，CRd 群での効果が一貫して認められた．

表 2.7.3.3-25　全奏効率の部分集団解析（ベースラインの疾患特性）：再発の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-Evaluable Population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of Responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of Responses	ORR (%) (95% CI)	
Overall	126	60	47.6 (38.7, 56.7)	52	40	76.9 (63.2, 87.5)	396	345	87.1 (83.4, 90.3)	396	264	66.7 (61.8, 71.3)	3.382 (2.358, 4.851)
Baseline ECOG PS													
0	51	27	52.9 (38.5, 67.1)	—	—	—	165	150	90.9 (85.4, 94.8)	175	121	69.1 (61.7, 75.9)	4.463 (2.400, 8.297)
1	75	33	44.0 (32.5, 55.9)	—	—	—	191	163	85.3 (79.5, 90.0)	186	123	66.1 (58.8, 72.9)	2.982 (1.803, 4.931)
2				—	—	—	40	32	80.0 (64.4, 90.9)	35	20	57.1 (39.4, 73.7)	3.000 (1.078, 8.352)
Plasma cell involvement													
< 50%	97	47	48.5 (38.2, 58.8)	—	—	—	295	257	87.1 (82.8, 90.7)	288	197	68.4 (62.7, 73.7)	3.124 (2.049, 4.762)
≥ 50%	25	10	40.0 (21.1, 61.3)	—	—	—	82	72	87.8 (78.7, 94.0)	86	53	61.6 (50.5, 71.9)	4.483 (2.032, 9.892)
Not done (or unknown)	3	2	66.7 (9.4, 99.2)	—	—	—	295	257	87.1 (82.8, 90.7)	288	197	68.4 (62.7, 73.7)	3.124 (2.049, 4.762)

表 2.7.3.3-25　全奏効率の部分集団解析（ベースラインの疾患特性）：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-Evaluable Population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	
Risk group by FISH or cytogenetics[a]													
High (or poor prognosis)	19	7	36.8 (16.3, 61.6)	11	4	36.4 (10.9, 69.2)	48	38	79.2 (65.0, 89.5)	52	31	59.6 (45.1, 73.0)	2.574 (1.057, 6.268)
Standard (or normal/favorable)	100	51	51.0 (40.8, 61.1)	40	35	87.5 (73.2, 95.8)	147	134	91.2 (85.4, 95.2)	170	125	73.5 (66.2, 80.0)	3.711 (1.911, 7.205)
Unknown (or not done)	—	—	—	1	1	100.0 (2.5, 100.0)	201	173	86.1 (80.5, 90.5)	174	108	62.1 (54.4, 69.3)	3.776 (2.283, 6.245)
Serum beta-2 microglobulin (mg/L)													
< 2.5	93	44	47.3 (36.9, 57.9)	—	—	—	68	60	88.2 (78.1, 94.8)	71	49	69.0 (56.9, 79.5)	3.367 (1.379, 8.223)
≥ 2.5	20	9	45.0 (23.1, 68.5)	—	—	—	324	281	86.7 (82.5, 90.2)	319	212	66.5 (61.0, 71.6)	3.298 (2.219, 4.902)

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.2.6.2; CSR PX-171-006 Table 14.2.1.3; CSR PX-171-009 Table 14.2.4.4

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH = florescence in situ hybridization; MPD = maximum planned dose; ORR= overall response rate; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

[a] For PX-171-009, this category is “risk group by FISH”.

ベースラインの臓器及び骨髄機能に関連する部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-26 に示した. PX-171-009 試験で骨髄機能障害（ANC < 1.5×10^9/L，N＝36）及び腎機能障害（CrCL 30～50 mL/min，N＝25）などの合併症を有していた被験者でも CRd 療法の効果が一貫して認められたが，ベースラインの臓器及び骨髄機能が良好なほど効果が高い傾向にあった.

表 2.7.3.3-26　全奏効率の部分集団解析（ベースラインの臓器及び骨髄機能）：再発の多発性骨髄腫（海外）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-evaluable population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of Responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of Responses	ORR (%) (95% CI)	
Overall	126	60	47.6 (38.7, 56.7)	52	40	76.9 (63.2, 87.5)	396	345	87.1 (83.4, 90.3)	396	264	66.7 (61.8, 71.3)	3.382 (2.358, 4.851)
Baseline hemoglobin (g/L)													
< 105	50	20	40.0 (26.4, 54.8)	—	—	—	36	34	94.4 (81.3, 99.3)	37	19	51.4 (34.4, 68.1)	16.105 (3.367, 77.028)
≥ 105	76	40	52.6 (40.8, 64.2)	—	—	—	358	309	86.3 (82.3, 89.7)	358	244	68.2 (63.1, 73.0)	2.946 (2.026, 4.285)
Baseline platelets (10^9/L)													
< 150	—	—	—	—	—	—	121	103	85.1 (77.5, 90.9)	104	59	56.7 (46.7, 66.4)	4.364 (2.317, 8.222)
≥ 150	—	—	—	—	—	—	275	242	88.0 (83.6, 91.6)	292	205	70.2 (64.6, 75.4)	3.112 (2.001, 4.841)
Baseline ANC (10^9/L)													
< 1.5	22	10	45.5 (24.4, 67.8)	—	—	—	36	34	94.4 (81.3, 99.3)	37	19	51.4 (34.4, 68.1)	16.105 (3.367, 77.028)
≥ 1.5	104	50	48.1 (38.2, 58.1)	—	—	—	358	309	86.3 (82.3, 89.7)	358	244	68.2 (63.1, 73.0)	2.946 (2.026, 4.285)

表 2.7.3.3-26　全奏効率の部分集団解析（ベースラインの臓器及び骨髄機能）：再発の多発性骨髄腫（海外）（続き）

Characteristic	PX-171-004 – Part 2 20 and 20/27 mg/m^2 cohorts (Response-evaluable population)			PX-171-006 MPD cohort			PX-171-009						
							CRd			Rd			Odds Ratio (CRd/Rd) (95% CI)
	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	N	No. of responses	ORR (%) (95% CI)	
Baseline creatinine clearance (mL/min)													
< 30	1	1	100.0 (2.5, 100.0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30 to < 50	18	8	44.4 (21.5, 69.2)	—	—	—	25	19	76.0 (54.9, 90.6)	31	22	71.0 (52.0, 85.8)	1.295 (0.390, 4.308)
50 to < 80	53	29	54.7 (40.4, 68.4)	—	—	—	171	148	86.5 (80.5, 91.3)	153	99	64.7 (56.6, 72.3)	3.510 (2.024, 6.086)
≥ 80	54	22	40.7 (27.6, 55.0)	—	—	—	199	177	88.9 (83.7, 92.9)	205	140	68.3 (61.4, 74.6)	3.735 (2.195, 6.358)

Source: CSR PX-171-004 – Part 2 Table 14.2.6.2; CSR PX-171-006 Table 14.2.1.3; CSR PX-171-009 Table 14.2.4.4

ANC = absolute neutrophil count; CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; MPD = maximum planned dose; ORR = overall response rate; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

PX-171-009 試験における副次的評価項目の評価では，全体で認められた OS の効果と同様の傾向が，ほとんどの部分集団で一貫して認められた．

2.7.3.3.3.2 再発又は（及び）難治性の多発性骨髄腫を対象とした試験

PX-171-011 試験における ORR の部分集団解析では，ほとんどの部分集団間で効果に一貫性が認められた［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Figure 6～9 参照］．単変量解析では HR に数値的な差が認められた部分集団もあるが，重回帰分析で有意差は認められなかった．

PX-171-003 試験 part 2（A1）における ORR の部分集団解析では，部分集団間で効果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，95%CI の下限は 10%以上であった．65 歳未満及び 65 歳以上の被験者における ORR は同程度であった（それぞれ 25.2%及び 22.0%）．女性では男性より ORR が高かった（それぞれ 29.6%及び 19.5%）．白人ではアフリカ系アメリカ人より ORR が高かった（それぞれ 26.1%及び 15.4%）．しかし，本試験では白人が 184 名に対し，アフリカ系アメリカ人は 52 名と少なかった．以下の重要な部分集団では，部分集団間で一貫した効果が認められた．

a. 神経障害の合併

合併なしの被験者の ORR は 23.6%，Grade 1 又は 2 の神経障害を合併した被験者の ORR は 23.8%であった．

b. 細胞遺伝学的解析／FISH 解析の結果

細胞遺伝学的解析／FISH 解析の結果が正常／良好な被験者の ORR は 22.8%，本解析で予後不良のマーカーが検出された被験者の ORR は 29.6%であった．

c. 腎機能障害

CrCL が 30 mL/min 未満，30～50 mL/min 未満，50～80 mL/min 未満及び 80 mL/min 以上の被験者の ORR は，それぞれ 16.7%，24.6%，28.0%及び 19.6%であった．

d. ボルテゾミブ難治性

いずれかの前治療でボルテゾミブに対し難治性であった被験者 185 名の ORR は 17.3%，95%CI は 12.1～23.5%であり，事前に定めた主要目的達成の基準を上回っていた．

e. すべての前治療歴

ボルテゾミブ，アルキル化剤又はアルキル化様薬剤，アントラサイクリン，免疫調節薬及びデキサメタゾンの前治療歴がある被験者 150 名における ORR は 21.3%であった．

f. 前治療回数が多い集団

5 回以上の前治療を受けた被験者における ORR は 23.1%であった．

ONO-7057-01 試験における ORR の部分集団解析では，部分集団間で ORR の差が認められた項目もあったが，分母となる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．一方，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，若しくは 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］，ボルテゾミブによる治療回数の部分集団間において，ORR に大きな差はなく，効果に一貫性が認められた．

ONO-7057-05 試験では，各サブグループの被験者数が少なく，サブグループ間の有効性の相違について結論づけることはできない．しかし，75 歳以上を除くいずれのサブグループ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．

2.7.3.4 推奨する用法・用量に関する情報

2.7.3.4.1 国内外での用法・用量の検討

2.7.3.4.1.1 海外臨床試験での用法・用量の検討

海外第Ⅰ相試験である PX-171-002 試験では，血液がん患者を対象に 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 1.2～27 mg/m^{2}の用量で投与したときの安全性及び忍容性を評価した．PX-171-002 試験 part 1 の結果，DLT として，1.2 mg/m^{2}で 3 名中 1 名に Grade 3 の疲労及び AST 増加，20 mg/m^{2}で 8 名中 1 名に Grade 3 の腎不全並びに 27 mg/m^{2}で 6 名中 1 名に Grade 3 の低酸素症が認められたが，MTD は求まらなかった．PX-171-002 試験 part 2 では，第 1 サイクルは 20 mg/m^{2}を投与し，忍容性が認められれば第 2 サイクル以降は 27 mg/m^{2}に増量する投与スケジュールを検討した．PX-171-002 試験 part 2 の結果，治験実施計画書で規定した MTD の定義に合致する有害事象は認められなかった．

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験である PX-171-003 試験 part 1（A0）では，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単剤を 20 mg/m^{2}の用量で投与したときの有効性及び安全性を評価した．PX-171-003 試験 part 1（A0）で有効性評価が可能であった被験者 42 名における ORR は 16.7%（95%CI［6.97，31.36］）であった．PX-171-002 試験及び PX-171-003 試験 part 1（A0）で得られた安全性及び有効性データを基に，第Ⅱ相試験である PX-171-003 試験 part 2（A1）では，28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に第 1 サイクルは 20 mg/m^2，忍容性が認められれば第 2 サイクル以降は 27 mg/m^{2}の用量でカルフィルゾミブを投与する用法・用量が採用された．しかしながら，PX-171-003 試験 part 2（A1）では，第 1 サイクルで疾患進行のため 27 mg/m^{2}に増量する機会がない被験者が認められたため，PX-171-003 試験より後に開始された臨床試験では，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 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^{2}の用量で投与するスケジュールが採用された．

海外第Ⅰb 相試験である PX-171-006 試験では，再発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（CRd）をそれぞれ 15～20/27 mg/m^2，10～25 mg，40 mg の用量で投与したときの安全性及び忍容性を評価した．20/27 mg/m^{2}投与例のカルフィルゾミブ投与は，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 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^{2}の用量で投与するスケジュールとした．DLT として，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2，レナリドミド

25 mg 及びデキサメタゾン 40 mg の用量で 8 名中 1 名に Grade 4 の好中球減少症が認められたが，MTD は求まらなかった．

PX-171-006 試験の結果をふまえ，第Ⅲ相試験である PX-171-009 試験が実施された．PX-171-009 試験では，再発の多発性骨髄腫患者を対象に CRd 療法と Rd 療法の有効性及び安全性を比較した．カルフィルゾミブの投与は，PX-171-006 試験と同様に 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 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^{2}の用量で投与するスケジュールとした．PX-171-009 試験の結果，主要評価項目である PFS は，Rd 群に対して CRd 群で有意に延長し（HR＝0.69［95%CI：0.57，0.83］，p < 0.0001（層別 log-rank 検定）），既存治療である Rd 療法に対する CRd 療法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，安全性も忍容可能な範囲と考えられた．

2.7.3.4.1.2 国内臨床試験での用法・用量の検討

日本第Ⅰ／Ⅱ相試験である ONO-7057-01 試験では，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を 15，20 及び 20/27 mg/m^{2}の用量で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評価した．20/27 mg/m^{2}投与例のカルフィルゾミブ投与は，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 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^{2}の用量で投与するスケジュールとした．DLT 評価の結果，コホート 2（20 mg/m^2）において DLT として血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害が認められたが，コホート 2 に追加された 3 名及びコホート 3（20/27 mg/m^2）において DLT は認められず，日本人におけるカルフィルゾミブ単剤の 20/27 mg/m^{2}までの忍容性が確認された．第Ⅱ相試験パートの主要評価項目である 20/27 mg/m^{2}投与例における ORR は 22.5%（95%CI［12.3，37.5］）であり，95%CI の下限が閾値奏効率 5%を上回ったことから，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対してカルフィルゾミブ単剤の有効性が示唆された．安全性では，日本人特有の有害事象は認められず，国内外で大きな差異はないと考えられた．

日本第Ⅰ相試験である ONO-7057-05 試験では，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（CRd）をそれぞれ 20/27 mg/m^2，10～25 mg，40 mg の用量で投与したときの安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を評価した．カルフィルゾミブの投与は，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 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8，9，15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降に 27 mg/m^{2}の用量で投与するスケジュールとした．忍容性評価の結果，忍容性評価基準に該当した有害事象として，1 名に Grade 3 の上気道感染が認められたが，他の 5 名では忍容性評価基準に該

当する有害事象は認められず，日本人における CRd 併用の忍容性が確認された．ORR は 88.5%（90%CI［72.8，96.8］）であり，90%CI の下限が閾値奏効率 66.7%を上回ったことから，PX-171-009 試験において検証されたカルフィルゾミブの有効性が，日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において確認された．安全性では，日本人特有の有害事象は認められず，国内外で大きな差異はないと考えられた．ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験において得られた薬物動態の結果から，日本人と非日本人に大きな差異は認められなかった．

2.7.3.4.2 母集団薬物動態解析

海外で実施した 6 つの臨床試験［PX-171-003 Part 2（A1），PX-171-004，PX-171-005，PX-171-006，PX-171-007，PX-171-009］で 443 名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た母集団薬物動態解析において，カルフィルゾミブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼす内因性要因又は外因性要因は特定されなかった［2.7.2.3.6.2］．

2.7.3.4.3 曝露-反応解析

海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）及び海外で実施した 5 つの臨床試験［PX-171-003 Part 2（A1），PX-171-004，PX-171-005，PX-171-006，PX-171-007］のデータを用いて，カルフィルゾミブの曝露量と有効性及び安全性の関連を評価した［2.7.2.3.7］．

PX-171-009 試験から得られたデータ（102 名，投与量は 20/27 mg/m^2）を用いて曝露量と有効性（ORR，CBR，DOR，PFS）の関連を評価した結果，明確な関連は認められなかった．PX-171-009 試験と 5 つの臨床試験から得られたデータを併合して（359 名，投与量は 15～20/56 mg/m^2）曝露量と有効性（ORR，CBR）の関連を評価した結果，サイクル 1 の 1 日当たりの AUC と ORR 並びに CBR の間に有意な関係が認められ，AUC が増加すると ORR 並びに CBR が増加する関係が認められた．また，多重 logistic モデルにより ORR 及び CBR に対する共変量が選択され，ORR 及び CBR はボルテゾミブに対する難治性患者では低く，ベースラインの血小板数が 150×10^9 /L 以上の患者で高く，レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与では高く，黒人では低かった．PX-171-009 試験のみを対象とした解析結果と PX-171-009 試験を含む 6 試験を対象とした解析結果が異なる原因は，PX-171-009 試験はほぼすべての患者（解析対象 102 名中 98 名）に部分奏効以上の効果が認められたこと，並びに PX-171-009 試験はすべての患者が同一投与量（20/27 mg/m^2）であり曝露量の範囲が相対的に狭かったことが原因と考えられた．

PX-171-009 試験と 5 つの臨床試験から得られたデータを併合して（443 名，投与量は 15～70 mg/m^2）曝露量と安全性の関連を評価した結果，曝露量と有害事象のリスク増加に有意な関係は認められなかった.

2.7.3.4.4 実際の用量及び予定用量を用いた探索的用量-反応モデリング

第Ⅱ相試験で用いた実際の用量と予定用量を用いて，有効性の評価項目（ORR，PFS，OS，TTP 及び DOR）の用量-反応解析を探索的に実施した結果を表 2.7.3.4-1 に示した.

表 2.7.3.4-1　用量-反応解析を実施した臨床試験

Study	Cohort	Number of Subjects in Safety Population/ Response-evaluable Population/ Received 27 mg/m^2 dose	Multiple Myeloma Diagnosis	Planned Dose Regimen	Primary Endpoint	Response Outcome Assessed by IRC	Included in Actual Dose-response Analysis	Included in Planned Dose regimen-response Analysis
PX-171-003 – Part 1 (A0)	—	46/42	Relapsed and refractory	20 mg/m^2	ORR	No	No	Yes
PX-171-003 – Part 2 (A1)	—	266/257/197[a]	Relapsed and refractory	20/27 mg/m^2	ORR	Yes	Yes	Yes
PX-171-004	Part 1 (BTZ-treated)	35/35	Relapsed or refractory	20 mg/m^2	ORR	Yes	Yes	Yes
	Part 2 (BTZ-naïve): 20 mg/m^2 cohort	59/59	Relapsed or refractory	20 mg/m^2	ORR	Yes	Yes	Yes
	Part 2 (BTZ-naïve): 20/27 mg/m^2 cohort	70/68[b]/62[a]	Relapsed or refractory	20/27 mg/m^2	ORR	Yes	Yes	Yes

BTZ = bortezomib; IRC = Independent Review Committee; ORR = overall response rate.

[a] In PX-171-003 – Part 2 (A1), 197 subjects increased their dose of carfilzomib to 27 mg/m^2. In the PX-171-004 – Part 2, 62 subjects in the 20/27 mg/m^2 cohort increased their dose of carfilzomib to 27 mg/m^2.

[b] As of the data cutoff for the dose-response analysis. The final sample size for Response-Evaluable Population in the PX-171-004 – Part 2 bortezomib-naïve 20/27 mg/m^2 cohort was 67 subjects.

実際に投与した用量における効果の解析は，PX-171-003 試験 part 2（A1）（再発及び難治性の多発性骨髄腫，2 回以上の前治療歴），PX-171-004 試験 part 1 及び part 2（再発又は難治性の多発性骨髄腫，1～3 回の前治療歴）に登録した多発性骨髄腫患者 430 名すべてを併合したデータと IRC が判定した有効性の転帰を用いて実施した．用量-反応の主解析は，本解析に含めた試験の主要評価項目である ORR を対象に実施した．また，副次的評価項目であるイベント発現までの期間についても解析を実施した．解析の結果，試験の効果を補正後，平均 27 mg/m^{2}で投与した被験者では，20 mg/m^{2}で投与した被験者よりも ORR が有意に高いことが示された（オッズ比＝5.53，95%CI［2.93，10.44］）．投与した平均用量と解析した ORR 以外の有効性の評価項目（PFS，OS，TTP 及び DOR）でも，同様の関係がみられた．

被験者に投与したカルフィルゾミブの用量は，投与期間（例えば，プロトコール改訂により投与期間の途中で用量増量の機会を得たなど）や忍容性などのベースライン後の転帰に依存するため，用量-反応関係の評価には多変量モデルも用いた．これらのモデルの主な目的は，効果以外のベースラインの共変量（患者背景，ECOG PS，前治療回数，Durie-Salmon による病期分類，血清中β2 ミクログロブリン濃度，及びその他の臨床検査値など）を補正後に，投与した用量の効果を検討することであった．多変量モデルを用いた解析においても，投与した平均用量と ORR の間に，統計学的に有意な関係が認められた（オッズ比＝6.33，95%CI［3.18，12.59］）．その他のイベント発現までの期間についても，共変量の補正後に有意な用量-反応関係が認められた．

ベースライン後の用量変更によって生じる可能性のあるその他の交絡因子の効果を調整するために，ベースラインにおける試験の効果以外の予後に関連する共変量がある場合とない場合の両方で，サイクル特異的な平均用量を時間依存変数，サイクル特異的な奏効状況を繰り返し測定値としたモデルを用いた．これらの解析においても，有意性の高い用量-反応関係が認められた．

2.7.3.4.5　　薬力学的解析

PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-004 試験，PX-171-005 試験，PX-171-006 試験及び ONO-7057-01 試験において，カルフィルゾミブのプロテアソーム阻害活性を評価した．

カルフィルゾミブは血漿から速やかに消失するが，多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを静脈内投与すると，全血及び末梢血単核細胞（PBMC）において強力かつ長いプロテアソーム阻害作用が認められた．多発性骨髄腫患者から採取した骨髄由来腫瘍細胞においても、強力なプロテアソーム阻害作用が認められた．カルフィルゾミブを 15～27 mg/m^{2}の用量で投与してから 1 時間以内に，全血中（構成型プロテアソーム）及び PBMC 中（免疫プロテアソーム）のプロテアソームの CT-L 活性が 80%以上阻害され，免疫プロテアソームサブユ

ニットである潜在膜タンパク 2（LMP2）及び多触媒性エンドペプチダーゼ複合体様 1（MECL1）がそれぞれ 30～40%及び 40～60%阻害されたが，明らかな用量反応はみられなかった［5.3.4.2-3 TR-0476-171，5.3.4.2-4 TR-0477-171，5.3.4.2-5 TR-0478-171 参照］．構成型プロテアソームの他のサブユニット（β1 及びβ2）に対する阻害作用はごくわずかであるか，全くなかった．カルフィルゾミブ投与後のプロテアソーム阻害作用は，腎機能障害の程度やレナリドミド又はデキサメタゾンの併用投与による影響を受けなかった．第 1 サイクルの 2 日目における，骨髄中の CD138+骨髄腫腫瘍細胞中の CT-L 活性及び MECL1 の阻害レベルは，同用量のカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）を用いた際に全血中及び PBMC でみられた効力と同程度であった．これは，カルフィルゾミブが静脈内投与後に組織に分布することを示唆しており，また血液は腫瘍細胞中の標的を阻害していることを示す良好な代替マーカーであることを示唆している［5.3.4.2-2 TR-0427-171 参照］．第 1 サイクルの 2 日目に，除核赤血球中のプロテアソーム活性の回復はみられず，PBMC 中での回復はごくわずかであり，カルフィルゾミブ投与後のプロテアソーム阻害作用が連日投与により 48 時間以上持続することを示している．

レナリドミド及びデキサメタゾン既治療患者と未治療患者で，阻害レベル，回復の程度及び回復までの期間が同様であったことから，デキサメタゾンとレナリドミドを併用してもカルフィルゾミブの薬力学には影響を及ぼさないことが示された．

ONO-7057-01 試験の PBMC 及び全血におけるプロテアソーム活性阻害率，プロテアソーム活性率の推移図，及びプロテアソーム活性率を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01）参照］に示した．PBMC のプロテアソーム活性は，治験薬のいずれの用量においても，第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目及び第 2 サイクル 1 日目の投与 1 時間後に抑制され，その阻害率の中央値は 80%以上であった．また，第 1 サイクル 2 日目，8 日目及び第 2 サイクル 1 日目の治験薬投与前のプロテアソーム活性の阻害率は，総じて直近の治験薬投与後の阻害率に比べて低値であった．全血のプロテアソーム活性は，治験薬のいずれの用量においても，第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目及び第 2 サイクル 1 日目の投与 1 時間後に抑制され，その阻害率の中央値は 80%以上であった．また，第 2 サイクル 1 日目の治験薬投与前のプロテアソーム活性の阻害率は，やや回復したが（阻害率 70%以上），第 1 サイクルの 2 日目及び 8 日目の投与前のプロテアソーム活性の阻害率の中央値は 80%以上であった．

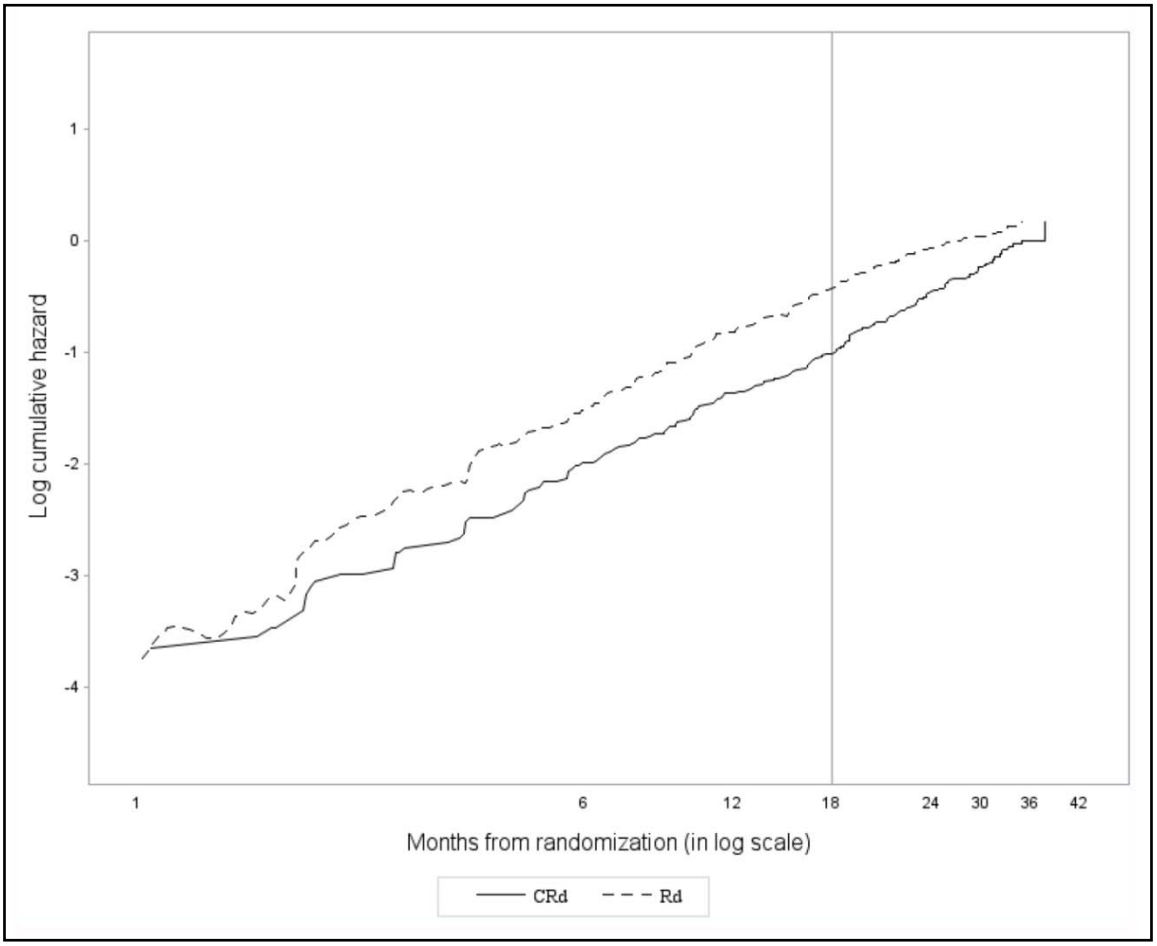
以上の結果より，PBMC 及び全血で比較した薬力学的反応は，それぞれ日本人と非日本人で類似したパターンを示していた．

2.7.3.5 効果の持続性

DOR，PFS 及び OS を指標として，効果の持続性を評価した．PX-171-009 試験で PR 以上を達成した被験者における DOR の中央値は，CRd 群で 28.6 カ月（95%CI［24.9，31.3］），Rd 群で 21.2 カ月（95%CI［16.7，25.8］）であり，CRd 群の方が長かった．同様に，MR 以上を達成した被験者における DCB の中央値は，CRd 群で 28.3 カ月（95%CI［24.3，30.5］），Rd 群で 20.3 カ月（95%CI［16.6，24.0］）であり，CRd 群の方が長かった．ONO-7057-01 試験の DOR は，20/27 mg/m^{2}投与群（40 名）ではカットオフ時点で中央値に到達していなかったが，全被験者では 9.5 カ月（95%CI［2.3，9.5］）であった．ONO-7057-05 試験の DOR はカットオフ時点で中央値に到達していなかった．

PX-171-009 試験の PFS において，追跡期間を通して CRd 群と Rd 群の Kaplan-Meier 曲線が離れていたことからも，効果の持続が示唆された（PFS の追跡期間の中央値：CRd 群で 31.4 カ月，Rd 群で 30.1 カ月）．図 2.7.3.5-1 に，Kaplan-Meier 法に基づいた累積ハザード及び無作為化からの期間の対数を示した．18 カ月付近まで CRd 群及び Rd 群は概ね同じ傾きで推移しているが，カルフィルゾミブ投与を中止した時点から 2 つのハザードの比率（CRd/Rd）が減少し始めた．このことから，カルフィルゾミブを Rd 療法に上乗せして投与を継続することにより，効果の持続が期待できることが示唆される．

図 2.7.3.5-1　累積ハザード及び無作為化からの期間の対数（PX-171-009 試験）



CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; Rd = lenalidomide and low-dose dexamethasone arm.

PX-171-009 試験では，追跡期間は CRd 群で 32.3 カ月，Rd 群で 31.5 カ月であったが，いずれの投与群でも OS の中央値は得られていない．追加解析では，24 カ月以降の指標となるすべての時点において，Rd 群に比べ CRd 群の生存率が高かった（24 カ月目では CRd 群及び Rd 群でそれぞれ 73.3%及び 65.0%，30 カ月目ではそれぞれ 67.3%及び 53.8%，36 カ月目ではそれぞれ 57.9%及び 53.8%）．再発の多発性骨髄腫を対象としたその他のすべての有効性を検討する試験でも，カルフィルゾミブの投与により DOR の延長が認められた．

再発及び難治性の多発性骨髄腫を対象とした試験に登録した被験者でも，カルフィルゾミブの投与により効果の持続が認められた．PX-171-011 試験における DOR 及び DCB は，カルフィルゾミブ群でそれぞれ 7.2 カ月及び 6.4 カ月，BSC 群でそれぞれ 9.5 カ月及び 8.3 カ月であった．PX-171-003 試験 part 2（A1）の DOR は 7.8 カ月，DCB は 8.3 カ月であった．

また，第Ⅱ相試験では投与サイクル数に上限があり，当該サイクル完了後，被験者は継続投与試験である PX-171-010 試験に移行した（PX-171-006 試験ではその後に投与サイクルの上限が削除された）．PX-171-010 試験の結果から，カルフィルゾミブを継続投与した被験

者における投与期間の中央値（最初の試験と PX-171-010 試験を含む）は 100.3 週間（範囲：4.4～273.4）であり，被験者の 68.1%がカルフィルゾミブを 18 サイクル以上，29.7%が 36 サイクル以上投与された [1)]．PX-171-010 試験では増悪が認められた場合に併用薬の使用が許可されていたが，治療に変更があった場合でも効果の持続が認められた（試験期間中に治療を最大 3 回変更したときの ORR は 20～35%）．これらのデータは，併用薬の使用状況などの要因で交絡する可能性があるものの，多くの被験者でカルフィルゾミブの長期投与が可能であり，効果が持続することが示された.