2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.2 有害事象 60
2.7.4.3 臨床検査値の評価 206
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 228
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 234
2.7.4.6 市販後データ 250
2.7.4.7 付録 256

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 12
表 2.7.4.1-2 安全性データの併合解析に用いた集団（海外試験） 15
表 2.7.4.1-3 治験薬投与中止理由の内訳（ONO-7057-05） 24
表 2.7.4.1-4 治験薬投与中止理由の内訳（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 25
表 2.7.4.1-5 CRd 療法解析集団の内訳 26
表 2.7.4.1-6 単剤療法解析集団の内訳 27
表 2.7.4.1-7 カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与回数の要約統計量（ONO-7057-05） 28
表 2.7.4.1-8 カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与期間の要約統計量（ONO-7057-05） 29
表 2.7.4.1-9 サイクル数（ONO-7057-05） 29
表 2.7.4.1-10 カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの総投与量の要約統計量（ONO-7057-05） 30
表 2.7.4.1-11 治験薬の投与回数の要約統計量（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 31
表 2.7.4.1-12 治験薬の投与期間の要約統計量（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 31
表 2.7.4.1-13 サイクル数（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 32
表 2.7.4.1-14 治験薬の総投与量の要約統計量（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 32

表 2.7.4.1-15　CRd 療法解析集団における治験薬の曝露状況の概要 34
表 2.7.4.1-16　単剤療法解析集団における治験薬の曝露状況の概要 36
表 2.7.4.1-17　補助的安全性解析集団における治験薬の曝露状況の概要 37
表 2.7.4.1-18　人口統計学的特性（ONO-7057-05） 38
表 2.7.4.1-19　人口統計学的特性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 39
表 2.7.4.1-20　CRd 療法解析集団における人口統計学的特性 40
表 2.7.4.1-21　単剤療法解析集団における人口統計学的特性 41
表 2.7.4.1-22　補助的安全性解析集団における人口統計学的特性 42
表 2.7.4.1-23　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-05） 43
表 2.7.4.1-24　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 46
表 2.7.4.1-25　CRd 療法解析集団におけるベースラインの疾患特性 49
表 2.7.4.1-26　単剤療法解析集団におけるベースラインの疾患特性 52
表 2.7.4.1-27　補助的安全性解析集団におけるベースラインの疾患特性 53
表 2.7.4.1-28　多発性骨髄腫の前治療歴（ONO-7057-05） 55
表 2.7.4.1-29　多発性骨髄腫の前治療歴（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 56
表 2.7.4.1-30　CRd 療法解析集団における多発性骨髄腫の前治療歴 57
表 2.7.4.1-31　単剤療法解析集団における多発性骨髄腫の前治療歴 59
表 2.7.4.1-32　補助的安全性解析集団における前治療歴 60
表 2.7.4.2-1　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の要約（ONO-7057-05） 61
表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05） 62
表 2.7.4.2-3　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の要約（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 66
表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 68
表 2.7.4.2-5　CRd 療法解析集団の有害事象及び副作用及の発現頻度の要約 70
表 2.7.4.2-6　CRd 療法解析集団のいずれかの投与群において 10%*以上で発現した SOC 及び PT 別有害事象 72
表 2.7.4.2-7　単剤療法解析集団の有害事象及び副作用の発現頻度の要約 74
表 2.7.4.2-8　単剤療法解析集団のいずれかの投与群において 10%*以上で発現した SOC 及び PT 別有害事象 76

表 2.7.4.2-9　補助的安全性解析集団の有害事象及び副作用の発現頻度の要約 78
表 2.7.4.2-10　補助的安全性解析集団において 10%*以上の被験者で発現した有害事象 80
表 2.7.4.2-11　発現率が 30%以上であった有害事象 83
表 2.7.4.2-12　CRd 療法解析集団における疾患進行以外の原因による試験期間中の死亡（有害事象又はその他による死亡） 86
表 2.7.4.2-13　単剤療法解析集団における有害事象による試験期間中の死亡 89
表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05） 91
表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 92
表 2.7.4.2-16　CRd 療法解析集団において 1%*以上で発現した重篤な有害事象 94
表 2.7.4.2-17　単剤療法解析集団において 1%*以上で発現した重篤な有害事象 96
表 2.7.4.2-18　補助的安全性解析集団の 2011-002 試験において 1%*以上で発現した重篤な有害事象 98
表 2.7.4.2-19　実施中試験のカルフィルゾミブの投与を受けた被験者における重篤な有害事象発現件数 99
表 2.7.4.2-20　カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05） 101
表 2.7.4.2-21　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 102
表 2.7.4.2-22　カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05） 105
表 2.7.4.2-23　休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 107
表 2.7.4.2-24　CRd 併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象 113
表 2.7.4.2-25　単剤併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象 117
表 2.7.4.2-26　忍容性評価基準に該当した有害事象一覧表（ONO-7057-05） 123
表 2.7.4.2-27　用量制限毒性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル） 125
表 2.7.4.2-28　用量制限毒性（PX-171-006） 126
表 2.7.4.2-29　用量制限毒性（PX-171-002 part 1） 127

表 2.7.4.2-30　用量制限毒性（PX-171-002 part 2） 128
表 2.7.4.2-31　有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度（ONO-7057-05） 129
表 2.7.4.2-32　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05） 131
表 2.7.4.2-33　特定の有害事象及び副作用の疾患グループ別発現頻度（ONO-7057-05）
..... 133
表 2.7.4.2-34　有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 135
表 2.7.4.2-35　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート） 137
表 2.7.4.2-36　全カルフィルゾミブ投与群（1581 名）の副作用発現頻度 142
表 2.7.4.2-37　CRd 療法解析集団における PT 別有害事象（注入に伴う反応） 179
表 2.7.4.2-38　単剤療法解析集団に生じた PT 別有害事象（注入に伴う反応） 181
表 2.7.4.2-39　CRd 療法解析集団におけるベースライン時 CrCL 別の腎有害事象発現率 193
表 2.7.4.2-40　CRd 療法解析集団における UPEP 測定可能疾患別の腎有害事象発現率 193
表 2.7.4.2-41　単剤療法集団におけるベースライン時 CrCL 別の腎有害事象発現率 196
表 2.7.4.2-42　単剤療法集団における UPEP 測定可能疾患別の腎有害事象発現率..... 197
表 2.7.4.3-1　治験薬投与前の臨床検査値に対し治験薬投与後に Grade の悪化が認められた割合（ONO-7057-01 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1）） 227
表 2.7.4.3-2　治験薬投与前の臨床検査値に対し治験薬投与後に Grade の悪化が認められた割合（ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験） 228
表 2.7.4.4-1　CRd 療法解析集団における 12 誘導心電図の結果 231
表 2.7.4.4-2　単剤療法解析集団における 12 誘導心電図の結果 233
表 2.7.4.5-1　PX-171-009 試験における年齢別にみた注目すべき有害事象..... 236
表 2.7.4.5-2　PX-171-011 試験における年齢別にみた注目すべき有害事象..... 238
表 2.7.4.5-3　PX-171-009 試験における性別にみた注目すべき有害事象 239
表 2.7.4.5-4　PX-171-011 試験における性別にみた注目すべき有害事象 240
表 2.7.4.5-5　単剤併合群における人種別にみた注目すべき有害事象 242
表 2.7.4.5-6　PX-171-009 試験におけるベースラインの ECOG PS 別にみた注目すべき有害事象 243
表 2.7.4.5-7　PX-171-011 試験におけるベースラインの ECOG PS 別にみた注目すべき有害事象 244

表 2.7.4.5-8　PX-171-011 試験におけるベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）別にみた注目すべき有害事象 246
表 2.7.4.5-9　CRd 併用投与集団における地域別にみた注目すべき有害事象 248
表 2.7.4.6-1　Core Data Sheet における Special Warning and Precautions for Use 255
表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用における Grade 別発現頻度（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 257
表 2.7.4.7-2　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 285
表 2.7.4.7-3　全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 296
表 2.7.4.7-4　有害事象及び副作用における Grade 別発現頻度（ONO-7057-05） 304
表 2.7.4.7-5　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05） 314
表 2.7.4.7-6　バイタルサインの要約統計量（ONO-7057-05） 318
表 2.7.4.7-7　収縮期血圧及び拡張期血圧の要約統計量（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 343
表 2.7.4.7-8　脈拍数の要約統計量（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 361
表 2.7.4.7-9　体温の要約統計量（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 370
表 2.7.4.7-10　呼吸数の要約統計量（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 379
表 2.7.4.7-11　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（PX-171-002 part 1） 388
表 2.7.4.7-12　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（PX-171-002 part 2） 415
表 2.7.4.7-13　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（PX-171-003 part 2(A1)） 420
表 2.7.4.7-14　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（PX-171-006） 448
表 2.7.4.7-15　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（PX-171-009） 499

表 2.7.4.7-16　全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度（PX-171-011）.....551
表 2.7.4.7-17　死亡例の一覧表（PX-171-002 part 1）.....575
表 2.7.4.7-18　死亡例の一覧表（PX-171-002 part 2）.....577
表 2.7.4.7-19　死亡例の一覧表（PX-171-003 part 2（A1））.....578
表 2.7.4.7-20　死亡例の一覧表（PX-171-006）.....587
表 2.7.4.7-21　死亡例の一覧表（PX-171-009）.....588
表 2.7.4.7-22　死亡例の一覧表（PX-171-003 part 1（A0））.....609
表 2.7.4.7-23　死亡例の一覧表（PX-171-004 part 2）.....611
表 2.7.4.7-24　死亡例の一覧表（PX-171-005）.....612
表 2.7.4.7-25　死亡例の一覧表（PX-171-007）.....614
表 2.7.4.7-26　死亡例の一覧表（PX-171-011）.....615
表 2.7.4.7-27　死亡例の一覧表（2011-002）.....637
表 2.7.4.7-28　重篤な有害事象の一覧表（ONO-7057-01）.....649
表 2.7.4.7-29　重篤な有害事象の一覧表（ONO-7057-05）.....668
表 2.7.4.7-30　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-002 part 1）.....669
表 2.7.4.7-31　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-002 part 2）.....674
表 2.7.4.7-32　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-003 part 2（A1））.....676
表 2.7.4.7-33　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-006）.....706
表 2.7.4.7-34　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-009）.....720
表 2.7.4.7-35　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-001）.....822
表 2.7.4.7-36　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-003 part 1（A0））.....824
表 2.7.4.7-37　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-004 part 1）.....830
表 2.7.4.7-38　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-004 part 2）.....834
表 2.7.4.7-39　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-005）.....846
表 2.7.4.7-40　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-007）.....861
表 2.7.4.7-41　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-008）.....868
表 2.7.4.7-42　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-010）.....870
表 2.7.4.7-43　重篤な有害事象の一覧表（PX-171-011）.....873
表 2.7.4.7-44　重篤な有害事象の一覧表（2011-002）.....918

用語及び略号一覧

用語／略号	定義／解説
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BSC	Best Supportive Care
CL	クリアランス
CI	信頼区間
Cmax	最高血漿中濃度
CrCL	クレアチニン・クリアランス
CRd	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用
CT	コンピュータ断層撮影
CYP	チトクロム P450
DLT	用量制限毒性
ECG	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ENR	本登録集団
FDA	米国食品医薬品局
FISH	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
HUS	溶血性尿毒症症候群
IND	新薬治験許可申請
ISS	国際病期分類システム
IST	医師主導試験
ITT	intention-to-treat
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
LVEF	左室駆出率
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MTD	最大耐量
NCI-CTCAE	米国国立がん研究所　有害事象共通用語規準
NYHA	ニューヨーク心臓協会
ONO-7057	カルフィルゾミブ
PD	進行
PK	薬物動態
PRES	可逆性後白質脳症症候群
PR 間隔	心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
PT	基本語
PX-171	カルフィルゾミブ
QRS	Q 波の始まりから S 波の終わりまでの間隔
QT	心室電気的活動時間
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 法で補正した QT 間隔

用語及び略号一覧（続き）

用語／略号	定義／解説
Rd	レナリドミド及びデキサメタゾン併用
SAF	安全性評価項目における解析対象集団
SMQB	MedDRA 標準検索式（広域スコープ）
SMQN	MedDRA 標準検索式（狭域スコープ）
SAF	安全性評価項目における解析対象集団
SOC	器官別大分類
ST	心室が脱分極状態である区間
TLS	腫瘍崩壊症候群
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病
T 波	心室の再分極（又は回復）
UPEP	尿蛋白電気泳動

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した.

国内試験は，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法（以下，CRd 療法）の日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05：以下，ONO-7057-05 試験），及びカルフィルゾミブ単剤療法（以下，単剤療法）の日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01：以下，ONO-7057-01 試験）について，安全性評価を行った.

海外試験において，安全性データの併合解析に用いた集団を表 2.7.4.1-2 に示した．オニキス社が海外で実施した 20 試験のうち，CRd 療法の海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006：以下，PX-171-006 試験）及び海外第Ⅲ相試験（PX-171-009：以下，PX-171-009 試験）を「CRd 療法解析集団」とし，安全性データの併合解析を行い，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 を投与した被験者を併合した CRd 群（以下，「CRd 併合群」）とコントロール群（Rd 群）に分けた．PX-171-006 試験で，カルフィルゾミブ 15 及び 20 mg/m^2 を投与した被験者を「低用量 CRd 群」とした.

また，単剤療法の海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 part 1（A0）：以下，PX-171-003 試験 part 1（A0）］，海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 part 2（A1）：以下，PX-171-003 試験 part 2（A1）］，海外第Ⅱ相試験（PX-171-004 part 1 及び 2：以下，PX-171-004 試験 part 1 及び 2），海外第Ⅱ相試験（PX-171-005：以下，PX-171-005 試験），海外第Ⅲ相試験（PX-171-011：以下，PX-171-011 試験）及び治験薬拡大利用プログラム（2011-002：以下，2011-002 試験）を「単剤療法解析集団」として，安全性データの併合解析を行い，カルフィルゾミブを 20/27 mg/m^2 以下の用量で投与したすべての被験者を併合した単剤療法群（以下，「単剤併合群」）とベストサポーティブケア群（以下，「BSC 群」）に分けた.

多発性骨髄腫以外のがん腫に投与された又は投与レジメンが異なる，海外第Ⅰ相試験（PX-171-001：以下，PX-171-001 試験），海外第Ⅰ相試験（PX-171-002 part 1 及び 2：以下，PX-171-002 試験 part 1 及び 2），2011-002 試験，海外第Ⅰb 相試験（PX-171-008：以下，PX-171-008 試験）を「補助的試験」とし，それらの試験に登録された被験者を「補助的安全性解析集団」として安全性評価を行った.

CRd 療法解析集団（865 名），単剤療法解析集団（941 名），及び補助的安全性解析集団（317 名）をすべて合わせて統合安全性解析対象集団（2123 名）とした.

継続中の試験については，本承認申請のためカットオフデータを作成した．国内試験は，ONO-7057-01 試験が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，ONO-7057-05 試験が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をカットオフ

日とした．海外試験は，PX-171-009 試験が 2014 年 6 月 16 日，PX-171-011 試験が 2014 年 7 月 10 日に，その他の継続中の試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日とした．

試験実施中の日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-02），海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007 試験），海外第Ⅱ相試験（PX-171-010 試験），国際共同第Ⅲ相試験（2011-003，ONO-7057-03），海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（2012-002），海外第Ⅰb 相試験（2012-003），国際共同第Ⅲ相試験（2012-005，ONO-7057-04），海外第Ⅰ相試験（CFZ001），海外第Ⅰ相試験（CFZ002），海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（CFZ004）及び医師主導治験（IST）については，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日とし，重篤な有害事象についてのみ記載した．これらの試験の報告書は［5.3.5.4］に添付した．

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

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
第Ⅰ／Ⅱ相試験（評価資料）	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
第Ⅰ相試験（評価資料）	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
第Ⅰ相試験（評価資料）	PX-171-002 part 1	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	37/21	非盲検 用量漸増 非対照	カルフィルゾミブ： 1.2～27 mg/m^2 を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 （28 日間 1 サイクル）	血液がん	最大 12 サイクル
第Ⅰ相試験（評価資料）	PX-171-002 part 2	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	11/7	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）	血液がん	最大 12 サイクル
第Ⅱ相試験（評価資料）	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
第Ⅰb 相試験（評価資料）	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 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（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
第Ⅲ相試験 （評価資料）	PX-171-009 ASPIRE	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）
第Ⅲ相試験 （評価資料）	PX-171-011 FOCUS	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
第Ⅰ相試験 （参考資料）	PX-171-001	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	29/10	非盲検 用量漸増 非対照	カルフィルゾミブ： 1.2～20 mg/m^{2}を1～5日目に静脈内投与 （14 日間 1 サイクル）	血液がん	PD まで
第Ⅱ相試験 （参考資料）	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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（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
第Ⅱ相試験 （参考資料）	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
第Ⅱ相試験 （参考資料）	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）	再発又は難治性の多発性骨髄腫	最大 12 サイクル
第Ⅰb／Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-007	安全性 忍容性 有効性 薬物動態 薬力学	79/0 （固形がん患者対象の第Ⅰb／Ⅱ相試験パート）	非盲検 用量漸増 非対照	カルフィルゾミブ： 20～36 mg/m^{2}を1，2，8，9，15及び16日目に静脈内投与 （28 日間 1 サイクル）	再発固形がん	PD まで
			105/55 （固形がん，リンパ腫及び多発性骨髄腫患者対象の第Ⅰb 相パート）	非盲検 用量漸増 非対照	カルフィルゾミブ： 20～88 mg/m^2 を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 30 分かけて静脈内持続投与 デキサメタゾン（多発性骨髄腫患者のみ）： 20 又は 40 mg を経口又は静脈内投与	進行固形がん リンパ腫 再発又は難治性の多発性骨髄腫	PD まで
第Ⅰb 相試験 （参考資料）	PX-171-008	薬物相互作用	18/0	非盲検 非対照	カルフィルゾミブ： 27 mg/m^{2}を1，2，8，9，15及び16日目に静脈内投与 （28 日間 1 サイクル）	固形がん	28 日
第Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-010	安全性 有効性	100/91	非盲検 継続投与 非対照	カルフィルゾミブ： 過去に参加した臨床試験の最終サイクルと同じ用法・用量及び頻度で静脈内投与	PX-171-002, -003, -004，-005，-006, -007 及び-008 試験から継続参加	PD まで
第Ⅱ相試験 治験薬拡大利用プログラム （参考資料）	2011-002 C-MAP	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

表 2.7.4.1-2　安全性データの併合解析に用いた集団（海外試験）

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

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1 改変］

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

1） 国内試験

（1） CRd 療法

a） 日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）

安全性評価項目は，有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び継続投与期への移行率及び忍容性評価基準に該当した有害事象とした．症例報告書に記載された有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.0J を用いて基本語（PT）に読み替え，また器官別大分類（SOC）による分類を行った．また，重症度判定には，米国国立がん研究所　有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いた．治験薬との因果関係は，5 段階（1．明らかに関連あり，2．多分関連あり，3．関連ないともいえない，4．関連ありそうにない，5．関連なし）で判定し，1～3 と判定されたものを「副作用」とした．有害事象の調査期間は，第 1 サイクル 1 日目から最終投与後 30 日目まで（最終投与後 30 日以内に他の抗がん治療が開始された場合，他の抗がん治療開始前まで）とした．

忍容性の評価は，忍容性評価が可能な最初の 6 名の被験者について行うこととし，忍容性評価基準に該当した有害事象の有無及び継続投与期への移行率を評価した．

忍容性評価基準は，治験薬投与開始後 28 日間（第 1 サイクル）に発現し，カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係の否定できない，以下に規定した有害事象（因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判断された有害事象）とした．

非血液毒性：

- 疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害
- Grade 3 以上の非血液毒性（ただし，以下の事象は除く）
  ①悪心，②嘔吐，③下痢，④疲労，⑤骨新生に伴う高アルカリホスファターゼ（ALP）血症，⑥腫瘍崩壊症候群（TLS），⑦腫瘍崩壊症候群に伴う一過性の高 LDH 血症，電解質異常，高尿酸血症若しくは腎機能障害，⑧デキサメタゾン投与に伴うコントロール可能な高血糖又は⑨レナリドミド投与に伴うコントロール可能な皮疹
- 十分かつ適切な制吐薬又は止痢薬の投与でコントロールできない Grade 3 以上の悪心，嘔吐又は下痢
- 7 日間を超えて持続する Grade 4 以上の疲労
- 21 日間を超える投与延期を要する有害事象

血液毒性（白血球減少及びリンパ球数減少などの血球系の異常及び変動に係る有害事象を

含む）：
- 8 日以上持続している Grade 4 の好中球減少症（好中球数 500/mm^3 未満）
- 発熱性好中球減少症（好中球数 1000/mm^3 未満かつ 38.3℃を超える発熱）
- 血小板輸血を要する Grade 4 の血小板減少症又は出血を伴う Grade 4 の血小板減少症
- 21 日間を超える投与延期を要する有害事象

（2） 単剤療法

a） 日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01 試験）

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た．

安全性評価項目は，有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図とした．症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA ver 17.0J を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には，NCI-CTCAE ver 4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いた．治験薬との因果関係は，5 段階（1．明らかに関連あり，2．多分関連あり，3．関連ないともいえない，4．関連ありそうにない，5．関連なし）で判定し，1～3 と判定されたものを「副作用」とした．有害事象の調査期間は，第 1 サイクル 1 日目から治験薬最終投与後 30 日目又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期までとした．

用量制限毒性（DLT）は，第Ⅰ相試験パートの投与開始後 28 日以内に発現し，治験薬との因果関係の否定できない，以下に規定した有害事象とした．

非血液毒性：
- 疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害
- Grade 3 以上の非血液毒性（①悪心，②嘔吐，③下痢，④骨新生に伴う高アルカリホスファターゼ（ALP）血症，⑤腫瘍崩壊症候群及び⑥腫瘍崩壊症候群に伴う一過性の高 LDH 血症，電解質異常，高尿酸血症，腎機能障害を除く）
- 十分かつ適切な制吐薬又は止痢薬の投与でコントロールできない Grade 3 以上の悪心，嘔吐，又は下痢

血液毒性（白血球減少及びリンパ球数減少などの血球系の異常及び変動に係る有害事象を含む）：
- 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤による支持療法を施行されていない状態で，8 日以上持続している Grade 4 の好中球減少症（好中球数 500/mm^3 未満）．なお，DLT 評価期間中は G-CSF 製剤の使用は禁止とする．
- 発熱性好中球減少症（好中球数 1000/mm^3 未満，かつ 38.3℃を超える発熱）

· 血小板輸血を要する Grade 4 の血小板減少症，又は出血を伴う Grade 4 の血小板減少症

DLT は治験依頼者と治験調整医師の協議により最終決定する．なお，必要に応じて効果安全性評価委員会の意見を求めることとする．

2） 海外試験

（1） CRd 療法

評価資料の安全性は次のように評価した．

a） 海外第Ⅰ相試験（PX-171-006 試験）

安全性評価項目は，有害事象，重篤な有害事象，副作用，生化学的検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査及び 12 誘導心電図とした．医師から報告された有害事象は，MedDRA ver 8.1 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には，NCI-CTCAE ver 3.0 を用いた．神経学的評価は，FACT/GOG-NTx を用いて判定した．治験薬との因果関係が「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定されたものを「副作用」とした．有害事象の調査期間は，同意取得日から治験薬最終投与後 30 日目までとした．

DLT は，第 1 サイクルに発現し，カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係の否定できない，以下に規定した有害事象とした．

非血液毒性：
· 疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害
· Grade 3 以上の非血液毒性（悪心，嘔吐，下痢，デキサメタゾンにいる高血糖，レナリドミドによる発疹を除く）
· 最大限の支持療法によるコントロール不良の Grade 3 以上の悪心，嘔吐，又は下痢
· 7 日間を超えて持続する Grade 4 以上の疲労
· 21 日間を超える投与延期を要する有害事象

血液毒性：
· 7 日以上持続している Grade 4 の好中球減少症（ANC 500/mm^3 未満）
· 発熱性好中球減少症（ANC 1000/mm^3 未満，38.3℃以上の発熱）
· 治療しても 7 日以上持続している Grade 4 の血小板減少症又は出血を伴う Grade 3 あるいは 4 の血小板減少症
· 21 日間を超える投与延期を要する有害事象

b） 海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）

安全性評価項目は，有害事象，一般臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図とした．有害事象は，MedDRA ver 15.1 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には，NCI-CTCAE ver 4.0 を用いた．因果関係不明を含め，医師によりカルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンのうち少なくとも 1 つの薬剤との因果関係があると判定された事象を「副作用」とした．有害事象の調査期間は，同意取得日から治験薬最終投与後 30 日目までとした．

（2） 単剤療法

評価資料の安全性は次のように評価した．

a） 海外第Ⅰ相試験（PX-171-002 試験）

本試験は第 I 相非盲検試験であり，用量漸増パート（part 1）及び追加コホートパート（part 2）の 2 部で構成した．

Part 1 の安全性評価項目は，治験薬との因果関係が否定できない DLT，有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，体重，心機能（トロポニン値，12 誘導心電図，心エコー検査），胸部 X 線検査，肺機能及び併用薬とした．

Part 2 の安全性評価項目は，治験薬との因果関係が否定できない DLT，有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，体重，心機能（トロポニン値，12 誘導心電図，心エコー検査），胸部 X 線検査及び肺機能とした．

有害事象は，MedDRA ver 8.1 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には，NCI-CTCAE ver 3.0 を用いた．治験薬との因果関係が「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された事象を「副作用」とした．有害事象の調査期間は，各パートでサイクル 1 の 1 日目から最終来院時までとした．

DLT は，各パートで試験参加から投与開始後 28 日以内に発現し，治験薬との因果関係の否定できない，以下に規定した有害事象とした．

非血液毒性：
- 疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害
- Grade 3 以上の非血液毒性（悪心，嘔吐，下痢を除く）
- 制吐剤／止しゃ剤による最大限の治療によるコントロール不良の Grade 3 以上の悪心，嘔吐，又は下痢

血液毒性：
- 造血成長因子の投与なしで 14 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少（ANC 500/mm^3

未満） ・ 発熱を伴う好中球減少（ANC 1000/mm^3 未満，38.3℃以上の発熱） ・ Grade 4 の血小板減少（血小板数 2500/mm^3 未満）又は出血を伴う血小板減少

b） **海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 試験 part 2（A1）］**

安全性評価項目は，有害事象，重篤な有害事象及び副作用の発現頻度，重症度及び持続期間とした．医師から報告された有害事象は，MedDRA ver 8.1 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には，NCI-CTCAE ver 3.0 を用いた．治験薬との因果関係が「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された事象を「副作用」とした．有害事象の調査期間は，投与 14 日前から最終投与後 30 日目まで，又は最終投与後 30 日以内に他の抗がん剤治療が開始された場合，他の抗がん剤治療開始前までとした．

c） **海外第Ⅲ相試験（PX-171-011 試験 ）**

安全性評価項目は，有害事象の重症度及び発現頻度並びに一般臨床検査とした．医師から報告された有害事象は，MedDRA ver 15.1 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には，NCI-CTCAE ver 4.0 を用いた．医師により治験薬との因果関係がありと判定された事象を「副作用」とした．有害事象の調査期間は，投与 14 日前から最終投与後 30 日目まで，又は最終投与後 30 日以内に他の抗がん剤治療が開始された場合，他の抗がん剤治療開始前までとした．

（3） 海外試験の併合解析

有害事象は，治験薬初回投与から最終投与後 30 日目までの期間に発現した事象又は治験薬投与中に悪化した既往症とした．しかし，同じ有害事象の PT であっても重症度変更に関する報告基準が試験ごとに異なっていたため，有害事象の発現日が治験薬投与開始日以前であっても，Grade 2 以上のすべての事象は治験薬投与中に発現した有害事象として解析した．症例報告書に記載されたすべての有害事象名は，MedDRA ver 15.1 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．また，重症度判定には NCI-CTCAE を用いた．各試験の NCI-CTCAE のバージョンは，海外第Ⅲ相試験の PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験では NCI-CTCAE ver 4.0，他の第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では NCI-CTCAE ver 3.0 を用いた．

副作用はカルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンのうち少なくとも 1 つの薬剤との因果関係があると判定された事象，及び関連性が不明な有害事象とした．

また，2 つの無作為化臨床試験（PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験）の投与群間における有害事象の発現率の差が，下記のとおり定義した閾値基準を満たした場合に副作用と判定した.

1. 被験者における発現率が≥5%のすべての Grade の有害事象であり，群間差が≥2%
2. 被験者における発現率が≥2%の Grade 3 以上の有害事象であり，群間差が≥1%
3. 被験者における発現率が≥1%の重篤な有害事象であり，群間差が≥1%

また，上記の閾値基準に加えて，追加で副作用を判定するために，すべての有害事象は生物学的妥当性に基づき検討した.

副作用と判定された事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）又は高位語（HLT）に基づいてグループ化し，また標準のグループがない場合は，オニキス社独自のグループを用いて解析を行った［5.3.5.3-6 Appendix 2］. これらの有害事象は追加解析の結果とともに 2.7.4.2.1.5 に示した. 希少な有害事象（第Ⅲ相試験の被験者の< 1%に発現した事象と定義）については，統合安全性解析対象集団を対象に解析した.

試験期間中の死亡例は，治験薬最終投与から 30 日以内に認められた死亡（又は最終投与から 30 日以内に発現した有害事象による死亡）と定義した. PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験でいくつか選択された SMQ［5.3.5.3-6 Appendix 2］のうち重篤な心臓関連の有害事象は，独立した 3 名の心臓専門医：Dr. Lenihan（Vanderbilt University, Nashville, USA），Dr. Lyon（Royal Brampton Hospital, London, UK）及び Dr. Russell（Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA）により判定された. 事象カテゴリー，治験薬との関連性及び交絡因子は，事前に承認された規約［5.3.5.3-6 Appendix 5 心臓病判定委員会（CEAC）手順マニュアル］に基づき判定された.

PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験の被験者について，心エコー検査による左心室駆出率（LVEF）及びトロポニン値のベースラインからの変化を要約した. PX-171-005 試験及び PX-171-007 試験より薬物動態（PK）を一致させた時点で，外部心臓専門医 Dr. Morganroth により中央解析された 3 つの心電図（ECG）結果を含む心臓関連の安全性データを併合して評価した.

重篤な有害事象，並びに CRd 療法解析集団又は単剤療法解析集団において 10%以上に発現した有害事象については，年齢，性別，人種／民族性の内因性要因に基づくサブグループ解析を実施した.

CRd 療法解析集団では，地域（北米，欧州，イスラエル）に基づきサブグループ解析を実施した. 一方，単剤療法解析集団では，第Ⅱ相試験は北米で，第Ⅲ相試験は主に欧州で実施

されたが，試験間差がある場合に地域差の評価が混同する可能性があるため，地域ごとのサブグループ解析は実施しなかった．

グループ化した心不全リスクに対する投与の影響が増加しないかどうか，共変量サブグループを判定するために，PX-171-009 試験と PX-171-011 試験を統合して探索的解析を行った．腎不全の有害事象について，PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験を統合及び個別に解析した．これらの解析では SIDES 法に基づく再帰分割を用いた[1) 2)]（Lipkovich 2011; Lipkovich 2014）．心不全及び腎不全の解析には次の共変量を含めた．人口統計学的特性（年齢，性別，人種，体表面積，BMI），ベースライン時の特性（ECOG performance status（ECOG PS），クレアチンクリアランス，ヘモグロビン，血小板数），疾病に関連がある特性（形質細胞の割合（%），β-2 ミクログロブリン），腎不全の解析にのみ，ベースライン時のクレアチニン及び尿蛋白電気泳動法（UPEP）測定可能疾患を共変量に含めた．心臓疾患のリスクファクターの共変量（ベースライン時に心臓病治療薬の服用）及び既往歴（アントラサイクリン化合物の使用歴，移植歴，心臓疾患歴）は心不全の解析にのみ含めた［5.3.5.3-7 TR-1118-171］．

更に，PK データを収集した試験において，曝露［血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）］と上記の多変量解析と同じ有害事象分類との間の関連性を評価するため，探索的ロジスティック回帰曝露反応解析を実施した．PK パラメータと有害事象（Grade 3 以上）との関連可能性，及びその有害事象で治験中止に至ったものも評価した［5.3.5.3-3 TR-1092-171］．

ベースライン時と比較した血液及び生化学検査値の変化は要約統計量を用いて示した．ベースライン時の値は投与初回日又はそれ以前に測定された直近の測定値と定義した．選択した血液検査及び生化学検査において，ベースライン時からの Grade の推移及び Grade 3 以上の事象の頻度をすべての投与サイクルを通して作成した（2011-002 試験は特異的好中球数と好中球絶対数の検査結果が CRF で混在したため，好中球解析から除外した）．腎機能の悪化頻度は，発現が倍になったとき又は血清クレアチニンがベースライン値より高いときに要約した．更に，腎臓系有害事象の発現と病勢進行の関連性を探索するために解析した．

試験期間中に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上，並びに総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の上昇があった被験者を判定するため，薬物性肝障害のためのガイダンス（米国食品医薬品局（FDA））[3)] に基づき，全体の臨床安全性解析集団から得られたすべての臨床検査値データについて検討した．Hy’s law（トランスアミナーゼ上昇後のビリルビン上昇を伴い，基準値上限の 3 倍以上の ALT 又は AST 上昇，並びに基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン上昇がいずれも 30 日以内に起こる）に該当する可能性がある事象の発生率を検討するため，アミノトランスフェラーゼ上昇及びビリルビン上昇の関連性と同様に，肝臓検査

異常値を示した原因として合併症や併用薬などについても臨床評価を行った．肝機能検査の正常値範囲は各施設の基準値を入手することとし，入手できない場合は Kratz らの文献[4)]から引用した．ALT などが基準値上限の 10 倍以上であった肝機能検査値は，統合安全性解析対象集団を対象に解析した．ALT が基準値上限の 3 倍以上の累積発現率を示すカプランマイヤー曲線を PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験の第Ⅲ相試験について作成し，同試験の実薬群と対照群の曲線は同じプロットに重なった．対照群に対する実薬群のハザード比及び 95%信頼区間（CI）は Cox 回帰モデルを用いて予測し，両側 p 値は対数順位検定から得た．

外部の専門医が，カルフィルゾミブの肝臓への影響について，独立して評価を行った．また，治験中の任意の時点で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の上昇があった被験者のデータのすべてを独立して評価し，薬剤性肝障害ネットワーク基準に基づき因果関係を評価した［5.3.5.3-8 TR-1119-171］．

補助的安全性解析集団では，ベースライン時の特性，前治療歴，被験者の人口統計学的特性，すべての Grade の有害事象及び重篤な有害事象のみを要約した．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 対象集団の背景

1） 国内試験

（1） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

治験薬投与中止理由の内訳を表 2.7.4.1-3 に示した．本試験では 26 名が登録され，26 名にカルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンが投与された．このうち 1 名（3.8%）が投与を中止した．投与中止理由は，「有害事象発現により継続困難と判断されたため」であった．

表 2.7.4.1-3　治験薬投与中止理由の内訳（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		

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.1-1］

（2）　**単剤療法（ONO-7057-01 試験）**

第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートにおける治験薬投与中止理由の内訳を表 2.7.4.1-4 に示した．第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートにおいて，50 名が登録され，全被験者にカルフィルゾミブが投与された．このうち 32/50 名（64.0%）が治験薬投与を中止した．中止理由の内訳は，「病勢進行のため」が 20/50 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 6/50 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 4/50 名（8.0%），「治験中止の申し出があったため」が 1/50 名（2.0%），「用量制限毒性が発現したため」が 1/50 名（2.0%）であった．

表 2.7.4.1-4　治験薬投与中止理由の内訳（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：ENR

		登録時の用量						全体	
		15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
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)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.1-2］

2）　海外試験

（1）　CRd 療法解析集団

データカットオフ日（2014 年 6 月 16 日）時点で，CRd 療法によりカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 の投与が行われた CRd 併合群の被験者 444 名のうち，27.0%が投与継続中，73.0%が投与を中止しており，中止の理由は疾患進行が 40.5%，有害事象が 16.2%であった（表 2.7.4.1-5）．PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）と Rd 群（389 名）では，合計でそれぞれ 39.8%及び 50.1%が疾患進行のため投与を中止し，15.3%及び 17.7%が有害事象のため投与を中止した.

表 2.7.4.1-5　CRd 療法解析集団の内訳

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Number of subjects who received study treatment	444 (100)	392 (100)	389 (100)
Number of subjects continuing treatment	120 (27.0)	118 (30.1)	86 (22.1)
Number of subjects who discontinued treatment	324 (73.0)	274 (69.9)	303 (77.9)
Primary reason for study treatment discontinuation			
Disease progression	180 (40.5)	156 (39.8)	195 (50.1)
Adverse event	72 (16.2)	60 (15.3)	69 (17.7)
Disease progression reported as an adverse event	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)
Withdrew consent	8 (1.8)	7 (1.8)	11 (2.8)
Protocol violation	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)
Other[b]	62 (14.0)	49 (12.5)	27 (6.9)

Source: Table 2.7.4.2.1.1
CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.
b. Other category includes the following reasons from PX-171-009 and PX-171-006: subject decision/too frequent study visits, but agree to follow-up; completed therapy/good response to study treatment/transplant/new therapy; multiple AEs/poor quality of life; achievement of maximal response; decision to undergo consolidation therapy with autologous stem cell transplant; decision to withdraw following completion of 17 cycles; decision to undergo maintenance therapy; inadequate transportation to trial site; noncompliance, and subject's choice.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.1.1 改変］

（2）　単剤療法解析集団

データカットオフ日時点で，用量を問わずカルフィルゾミブの単剤投与が行われた併合解析集団（単剤併合群）の被験者 788 名のうち，0.8%が投与継続中，99.2%が投与を中止しており，中止の理由は疾患進行が 51.8%，有害事象が 15.6%であった（表 2.7.4.1-6）．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）と BSC 群（153 名）では，合計でそれぞれ 74.5%及び 65.4%が疾患進行のため投与を中止し，14.6%及び 20.3%が有害事象のため投与を中止した．

表 2.7.4.1-6　単剤療法解析集団の内訳

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Number of subjects who received study treatment	788 (100)	157 (100)	153 (100)
Number of subjects continuing treatment	6 (0.8)	6 (3.8)	6 (3.9)
Number of subjects who discontinued treatment	782 (99.2)	151 (96.2)	147 (96.1)
Primary reason for study treatment discontinuation			
Completion of maximum number of cycles per protocol[b]	109 (13.8)	N/A	N/A
Disease progression	408 (51.8)	117 (74.5)	100 (65.4)
Adverse event	123 (15.6)	23 (14.6)	31 (20.3)
Disease progression reported as an adverse event	1 (0.1)	0	0
Death[c]	1 (0.1)	0	0
Physician decision	2 (0.3)	0	0
Withdrew consent	45 (5.7)	0	2 (1.3)
Transitioned to commercial drug for Study 2011-002	52 (6.6)	0	0
Other[d]	42 (5.3)	11 (7.0)	14 (9.2)

Source: Table 2.7.4.1.1.1
N/A = not applicable; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.
b. The maximum number of treatment cycles in each study is specified in Table 1.
c. Subject 14-012-0[redacted] from study 2011-002 died of multiple myeloma which was also captured as a Grade 5 AE.
d. Other category includes the following reasons: investigator decision/discretion, patient decision, transplantation, inadequate response, dose delay outside of protocol defined window, alternative therapy, and death.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.1.1 改変］

（3）　補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団の被験者の内訳データを試験ごとに［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.1.1］に示した．2011-002 試験（223 名）では，米国の規制当局による承認後，被験者の 41.7%が治験実施計画書に従って試験を中止し，市販のカルフィルゾミブに移行した．一方，38.1%は疾患進行のため試験への参加を中止し，9.4%は有害事象のため中止した．残りの試験で特に多かった中止理由は疾患進行であり，PX-171-008 試験の 0%から PX-171-001 試験の 69.0%であった．PX-171-008 試験では，70.6%の被験者が治験実施計画書に従って試験を完

了し，疾患進行による投与の中止はなかったが，これは試験期間が非常に短かったためである．

補助的試験で主に有害事象のため中止した被験者の割合は，PX-171-001 試験の 0%から PX-171-008 試験の 11.8%であった．

2.7.4.1.2.2 投与期間

1） 国内試験

（1） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与回数を表 2.7.4.1-7，投与期間を表 2.7.4.1-8，サイクル数を表 2.7.4.1-9 及び総投与量を表 2.7.4.1-10 に示した．

カルフィルゾミブの投与回数，投与期間及び総投与量の中央値（範囲）は，それぞれ 24 回（4～43 回），111 日（9～212 日），971.06 mg（135.8～2133.4 mg）であった．

レナリドミドの投与回数，投与期間及び総投与量の中央値（範囲）は，それぞれ 84 回（18～154 回），116 日（21～217 日），2100.0 mg（185～3850 mg）であった．

デキサメタゾンの投与回数，投与期間及び総投与量の中央値（範囲）は，それぞれ 16 回（2～29 回），117 日（8～218 日），640.0 mg（80～1120 mg）であった．

サイクル数の中央値（範囲）は 4 サイクル（1～8 サイクル）であった．

表 2.7.4.1-7 カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与回数の要約統計量（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

投与回数（回）		
ONO-7057	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	25.4 ± 9.5
	中央値	24.0
	最小値 ～ 最大値	4 ～ 43
レナリドミド	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	91.3 ± 33.9
	中央値	84.0
	最小値 ～ 最大値	18 ～ 154
デキサメタゾン	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	17.5 ± 6.5
	中央値	16.0
	最小値 ～ 最大値	2 ～ 29

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.2-1］

表 2.7.4.1-8　カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与期間の要約統計量（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

投与期間（日）		
ONO-7057	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	123.5 ± 50.3
	中央値	111.0
	最小値 ～ 最大値	9 ～ 212
レナリドミド	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	128.8 ± 49.9
	中央値	116.0
	最小値 ～ 最大値	21 ～ 217
デキサメタゾン	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	129.0 ± 50.8
	中央値	117.0
	最小値 ～ 最大値	8 ～ 218

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.2-2］

表 2.7.4.1-9　サイクル数（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

サイクル数		
1	1	(3.8)
2		
3	6	(23.1)
4	8	(30.8)
5	4	(15.4)
6	3	(11.5)
7	3	(11.5)
8	1	(3.8)
対象者数	26	
平均値 ± 標準偏差	4.5 ± 1.6	
中央値	4.0	
最小値 ～ 最大値	1 ～ 8	

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.2-7］

表 2.7.4.1-10　カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの総投与量の要約統計量（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

総投与量（mg/m^2）		
ONO-7057	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	26 650.0 ± 245.3 632.5 94 ～ 1147
総投与量（mg）		
ONO-7057	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	26 1046.09 ± 427.70 971.06 135.8 ～ 2133.4
レナリドミド	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	26 2009.4 ± 957.1 2100.0 185 ～ 3850
デキサメタゾン	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	26 650.2 ± 248.1 640.0 80 ～ 1120

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.2-5］

（2） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートにおける治験薬の投与回数を表 2.7.4.1-11，治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-12，サイクル数を表 2.7.4.1-13，治験薬の総投与量（第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）を表 2.7.4.1-14 に示した．

第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの全サイクルを通じての投与回数の平均値±標準偏差は，15 mg/m^2 が 36.5±49.5 回，20 mg/m^2 が 26.8 回±25.0 回，20/27 mg/m^2 が 28.3±13.7 回であった．第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの全サイクルを通じての治験薬の投与期間の平均値±標準偏差は 128.0±92.3 日，サイクル数の平均値±標準偏差は 5.0±3.2 サイクルであった．第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの全サイクルを通じての治験薬の総投与量の平均値±標準偏差は，15 mg/m^2 投与例が 528.8±734.0 mg/m^2，20 mg/m^2 投与例が 506.7±505.3 mg/m^2，20/27 mg/m^2 投与群が 680.1±365.7 mg/m^2 であった．

表 2.7.4.1-11　治験薬の投与回数の要約統計量（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	登録時の用量			全体
	15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	
治験薬の投与回数（回）				
<=12	2 (50.0)	2 (33.3)	9 (22.5)	13 (26.0)
13 - 24	1 (25.0)	1 (16.7)	6 (15.0)	8 (16.0)
25 - 36		2 (33.3)	17 (42.5)	19 (38.0)
>=37	1 (25.0)	1 (16.7)	8 (20.0)	10 (20.0)
対象者数	4	6	40	50
平均値 ± 標準偏差	36.5 ± 49.5	26.8 ± 25.0	28.3 ± 13.7	28.8 ± 19.2
中央値	15.0	19.5	31.5	30.0
最小値 ～ 最大値	6 ～ 110	2 ～ 72	4 ～ 54	2 ～ 110

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.2-2］

表 2.7.4.1-12　治験薬の投与期間の要約統計量（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	登録時の用量			全体
	15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	
投与期間（日）				
対象者数	4	6	40	50
平均値 ± 標準偏差	163.5 ± 235.4	121.3 ± 116.2	125.5 ± 67.7	128.0 ± 92.3
中央値	62.5	92.0	142.5	134.5
最小値 ～ 最大値	16 ～ 513	2 ～ 326	9 ～ 249	2 ～ 513

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.2-8］

表 2.7.4.1-13　サイクル数（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）
解析対象集団：SAF

	登録時の用量			全体
	15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	
サイクル数				
1	1 (25.0)	1 (16.7)	5 (12.5)	7 (14.0)
2	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (10.0)	6 (12.0)
3		1 (16.7)	3 (7.5)	4 (8.0)
4	1 (25.0)		3 (7.5)	4 (8.0)
5		1 (16.7)	4 (10.0)	5 (10.0)
6		1 (16.7)	13 (32.5)	14 (28.0)
7			4 (10.0)	4 (8.0)
8			3 (7.5)	3 (6.0)
9			1 (2.5)	1 (2.0)
10				
11				
12		1 (16.7)		1 (2.0)
>=13	1 (25.0)			1 (2.0)
対象者数	4	6	40	50
平均値 ± 標準偏差	6.5 ± 8.4	4.8 ± 4.0	4.8 ± 2.3	5.0 ± 3.2
中央値	3.0	4.0	6.0	5.0
最小値 ～ 最大値	1 ～ 19	1 ～ 12	1 ～ 9	1 ～ 19

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.2-9］

表 2.7.4.1-14　治験薬の総投与量の要約統計量（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）
解析対象集団：SAF

	登録時の用量			全体
	15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	
治験薬の総投与量（mg）				
対象者数	4	6	40	50
平均値 ± 標準偏差	761.15 ± 952.58	832.95 ± 757.16	1075.19 ± 600.43	1020.99 ± 642.83
中央値	381.80	537.40	1127.70	1008.55
最小値 ～ 最大値	121.0 ～ 2160.0	54.4 ～ 2152.8	129.2 ～ 2185.9	54.4 ～ 2185.9
治験薬の総投与量（mg/m^2）				
対象者数	4	6	40	50
平均値 ± 標準偏差	528.8 ± 734.0	506.7 ± 505.3	680.1 ± 365.7	647.2 ± 412.2
中央値	210.0	310.0	796.0	656.0
最小値 ～ 最大値	75 ～ 1620	40 ～ 1440	80 ～ 1363	40 ～ 1620

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.2-6］

2）　海外試験

（1）　CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団における治験薬の曝露状況の概要を表 2.7.4.1-15 に示した．カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 を投与された CRd 併合群（444 名）の被験者では，カルフィルゾミブの

投与期間の中央値は 70.3 週（範囲：0.1～180.4 週）であった．用量を 27 mg/m^2 に増量した被験者の数は，CRd 併合群（96.8%）と PX-171-009 試験の CRd 群（97.4%）で同様であった．

PX-171-009 試験において，いずれかの治験薬を投与されていた期間全体の中央値は，CRd 群（392 名）と Rd 群（389 名）でそれぞれ 87.1 及び 56.1 週であった．CRd 群におけるカルフィルゾミブのサイクル数の中央値は 18.0 サイクルであった．カルフィルゾミブの相対用量強度の中央値は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群ともに 95%を超えていた．

表 2.7.4.1-15　CRd 療法解析集団における治験薬の曝露状況の概要
解析対象集団：安全性解析対象集団

	Carfilzomib		Lenalidomide			Dexamethasone		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009 CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N =444)	PX-171-009 CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N =392)	PX-171-009 Rd (N = 389)	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009 CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	PX-171-009 Rd (N = 389)
Treatment Duration (weeks)								
n	444	392	443	391	388	444	392	389
Median	70.29	70.29	78.86	85.00	56.21	72.21	79.36	47.86
Min, Max	0.1, 180.4	0.1, 91.4	0.1, 184.0	0.1, 184.0	0.4, 200.7	0.1, 181.3	0.1, 177.1	0.1, 200.1
Dose Escalated to 27 mg/m^2 (n [%])[b]	430 (96.8)	382 (97.4%)	–	–	–	–	–	–
Number of Cycles Started								
Median	18.0	18.0	20.0	21.0	14.0	18.0	20.0	12.0
Min, Max	1, 45	1, 18	1, 46	1, 46	1, 51	1, 45	1, 45	1, 51
Number of Subjects on Treatment in Each Cycle (n [%])								
Cycle 6	374 (84.2)	339 (86.5)	375 (84.5)	343 (87.5)	308 (79.2)	370 (83.3)	338 (86.2)	299 (76.9)
Cycle 12	298 (67.1)	279 (71.2)	288 (64.9)	270 (68.9)	225 (57.8)	284 (64.0)	267 (68.1)	209 (53.7)
Cycle 18	253 (57.0)	239 (61.0)	243 (54.7)	230 (58.7)	164 (42.2)	238 (53.6)	226 (57.7)	151 (38.8)
Cycle 24	11 (2.5)	0	187 (42.1)	177 (45.2)	123 (31.6)	173 (39.0)	164 (41.8)	113 (29.0)
Average dose per administration[c]								
Median	26.83	26.84	25.00	25.00	25.00	40.00	40.00	40.00
Min, Max	15.3, 27.0	15.3, 26.9	6.3, 25.1	6.3, 25.1	6.6, 25.0	4.0, 42.0	13.9, 42.0	13.6, 53.3
Relative Dose Intensity (%)								
Median	95.85	96.22	88.93	91.03	91.90	92.62	94.54	95.39
Min, Max	35.2, 135.0	35.2, 112.6	13.3, 103.7	19.4, 101.3	19.3, 101.2	10.0, 103.3	30.7, 103.3	32.1, 112.0

Source: Tables 2.7.4.2.1.3, 2.7.4.2.1.4, 2.7.4.2.1.5, 2.7.4.2.1.6; Table 14.1.18 in PX-171-009 CSR
CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone arm; Max = maximum; Min = minimum; Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Notes: Relative dose intensity (%) = 100 × actual dose intensity/planned dose intensity. Actual (planned) dose intensity is actual (planned) cumulative dose (mg/m^2) divided by actual (planned) treatment duration (weeks).
[a] Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.
[b] Of the 382 subjects who escalated to 27 mg/m^2 in PX-171-009, 371 subjects escalated to 27 mg/m^2 per protocol on C1D8.
[c] Doses were in mg/m^2 for carfilzomib and in mg for lenalidomide and dexamethasone.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.1.3～6 改変］

（2） 単剤療法解析集団

単剤療法解析集団における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-16 に示した．カルフィルゾミブを投与された単剤併合群（788 名）の被験者では，カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 14.9 週（範囲：0.1～138.4 週）であり，サイクル数の中央値は 4 サイクルであった．単剤併合群で用量を 27 mg/m^2 に増量した被験者の割合は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）より少なかった（95.5%に対し，70.2%）．この違いは主に，初期の試験の大部分では第 2 サイクル 1 日目（C2D1）に増量が行われたのに対し，PX-171-011 試験では第 1 サイクル 8 日目（C1D8）に 27 mg/m^2 に増量したためであると考えられた．単剤併合群の被験者数の 3 分の 1 を占める PX-171-003 試験 part 2（A1）では，被験者の 19.2%が 27 mg/m^2 に増量する前の第 1 サイクル中に投与を中止した．

PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 16.3 週で，開始サイクル数の中央値は 5.0 サイクルであった．本試験の BSC 群（153 名）では，コルチコステロイド及びシクロホスファミドの投与期間の中央値はそれぞれ 10.71 及び 10.14 週で，開始サイクル数の中央値はそれぞれ 3.0 サイクルであった．単剤併合群におけるカルフィルゾミブの相対用量強度の中央値は 95.2%であった（PX-171-011 試験では 100.0%）．

表 2.7.4.1-16　単剤療法解析集団における治験薬の曝露状況の概要

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	PX-171-011		
		Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control (N = 153)	
			STER	CYC
Treatment Duration (weeks)				
n	788	157	153	145
Median	14.86	16.29	10.71	10.14
Min, Max	0.1, 138.4	0.3, 138.4	0.4, 138.3	0.1, 138.3
Dose Escalated to 27 mg/m^2 (n [%])[b]	553 (70.2)	150 (95.5)	–	–
Number of Cycles Started				
n	788	157	153	145
Median	4.0	5.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 35	1, 35	1, 35	1.35
Number of Subjects on Treatment in Each Cycle				
Cycle 6	328 (41.6%)	65 (41.4%)	50 (32.7%)	44 (28.8)
Cycle 12	139 (17.6%)	23 (14.6%)	22 (14.4%)	22 (14.4)
Cycle 18	18 (2.3%)	16 (10.2%)	12 (7.8%)	13 (8.5)
Cycle 24	8 (1.0%)	8 (5.1%)	11 (7.2%)	11 (7.2)
Average Dose per Administration (mg/m^2)				
n	788	157	–	–
Median	24.00	26.42	–	–
Min, Max	11.0, 26.9	20.0, 26.9	–	–
Relative Dose Intensity (%)				
n	788	157	153	–
Median	95.18	100.00	100.00	–
Min, Max	30.0, 128.8	58.8, 128.8	15.0, 381.0	–

Source: Tables 2.7.4.1.1.2, 2.7.4.1.1.3, 2.7.4.1.1.4; Table 14.1.13 in PX-171-011 CSR
Max = maximum; Min = minimum; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.
Notes: Relative dose intensity (%) = 100 × actual dose intensity/planned dose intensity. Actual/planned dose intensity is actual/planned cumulative dose (mg/m^2) divided by actual (planned) treatment duration (weeks).

a. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.

b. Of the 150 subjects who escalated to 27 mg/m^2 in PX-171-011, 139 subjects escalated to 27 mg/m^2 per protocol on C1D8.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.1.2～4 改変］

（3）　補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団におけるカルフィルゾミブの曝露状況を試験ごとに表 2.7.4.1-17 に示した．2011-002 試験（223 名）では，95.5%の被験者が治験実施計画書で許容されている最大用量の 27 mg/m^2 を投与され，投与期間の中央値は 10 週間（範囲：0.3～42 週間）で

あった．また，被験者の 30%は少なくとも 6 サイクルの投与を受けた．

2011-002 試験以外の補助的試験における 1 回投与当たりのカルフィルゾミブの用量の中央値は，PX-171-001 試験で 8.4 mg/m^2（範囲：1.2～20.0 mg/m^2），PX-171-008 試験で 27.0 mg/m^2 であった．試験間における投与量の違いは，各試験の投与スケジュールの違いに起因するものであり，PX-171-002 試験 part 2 及び 2011-002 試験の大半の被験者，並びに PX-171-008 試験のすべての被験者は，治験実施計画書に規定された最大用量の 27 mg/m^2 を投与された．2011-002 試験以外の補助的試験におけるカルフィルゾミブの投与期間の中央値は，PX-171-008 試験の 2.3 週間（範囲：0.1～2.3 週間）から PX-171-001 試験の 6.7 週間（範囲：0.4～30.7 週間）であった．PX-171-008 試験は薬物相互作用試験であり，大部分の被験者は 1 サイクルであった．その他のすべての試験では，投与期間の中央値は約 6 週間であった．

表 2.7.4.1-17　補助的安全性解析集団における治験薬の曝露状況の概要

	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	Cd (MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Maximal Administered Dose (n [%])					
< 20 mg/m^2	24 (82.7)	17 (45.9)	0	0	0
20 mg/m^2	5 (17.2)	14 (37.8)	4 (36.4)	10 (4.5)	0
27 mg/m^2	0	6 (16.2)	7 (63.6)	213 (95.5)	17 (100)
Average dose per administration - CFZ (mg/m^2)					
Median	8.4	14.3	23.5	25.8	27.0
Min, Max	1.2, 20.0	1.2, 27.0	17.5, 26.8	14.6, 26.8	27.0, 27.0
Treatment duration (weeks)					
Median	6.7	6.3	6.4	10.0	2.3
Min, Max	0.4, 30.7	0.3, 58.1	2.3, 46.3	0.3, 42.0	0.1, 2.3
Number of subjects on treatment in the following cycles (n [%])					
≥ 6	7 (24.1)	10 (27.0)	3 (27.3)	67 (30.0)	0
≥ 12	2 (6.9)	4 (10.8)	2 (18.2)	0	0

Source: Table 2.7.4.3.1.2
Cd = carfilzomib/dexamethasone; CFZ = carfilzomib; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma.
出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.1.2 改変］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

1） 国内試験

（1） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-18 に示した．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．

表 2.7.4.1-18 人口統計学的特性（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
身長（cm）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	158.93 ± 8.13
	中央値	157.25
	最小値 ～ 最大値	145.0 ～ 173.7
体重（kg）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	58.59 ± 11.26
	中央値	59.25
	最小値 ～ 最大値	37.1 ～ 84.4
体表面積（m^2）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	1.603 ± 0.186
	中央値	1.610
	最小値 ～ 最大値	1.25 ～ 2.01

（ ）内は割合（%）を示す．

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.3-1 改変］

（2） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

人口統計学的特性を表 2.7.4.1-19 に示した．全体（50 名）で各投与群の年齢の中央値は 66.0～71.0 歳であった．性別は男性が 26/50 名（52.0%），女性が 24/50 名（48.0%）であった．

表 2.7.4.1-19　人口統計学的特性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：ENR

項目	分類	登録時の用量 15 mg/m²	登録時の用量 20 mg/m²	登録時の用量 20/27 mg/m²	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
身長（cm）	<150.0	1 (25.0)		10 (25.0)	11 (22.0)
	150.0 - <160.0	1 (25.0)	3 (50.0)	14 (35.0)	18 (36.0)
	160.0 - <170.0	2 (50.0)	1 (16.7)	14 (35.0)	17 (34.0)
	>=170.0		2 (33.3)	2 (5.0)	4 (8.0)
	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	160.20 ± 9.30	163.47 ± 9.88	156.82 ± 9.85	157.88 ± 9.88
	中央値	160.80	164.25	158.60	159.25
	最小値 ～ 最大値	149.5 ～ 169.7	150.3 ～ 175.8	134.5 ～ 175.2	134.5 ～ 175.8
体重（kg）	<45.0	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (10.0)	6 (12.0)
	45.0 - <55.0		1 (16.7)	11 (27.5)	12 (24.0)
	55.0 - <65.0	2 (50.0)	1 (16.7)	10 (25.0)	13 (26.0)
	>=65.0	1 (25.0)	3 (50.0)	15 (37.5)	19 (38.0)
	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	59.20 ± 13.63	61.30 ± 11.66	57.79 ± 10.43	58.33 ± 10.64
	中央値	59.40	64.06	57.65	58.35
	最小値 ～ 最大値	42.6 ～ 75.4	44.4 ～ 73.8	39.0 ～ 74.6	39.0 ～ 75.4
体表面積（m²）	<1.40	1 (25.0)	1 (16.7)	10 (25.0)	12 (24.0)
	1.40 - <1.60		1 (16.7)	10 (25.0)	11 (22.0)
	1.60 - <1.80	2 (50.0)	1 (16.7)	15 (37.5)	18 (36.0)
	>=1.80	1 (25.0)	3 (50.0)	5 (12.5)	9 (18.0)
	対象者数	4	6	40	50
	平均値 ± 標準偏差	1.618 ± 0.229	1.663 ± 0.212	1.583 ± 0.185	1.595 ± 0.189
	中央値	1.625	1.705	1.595	1.610
	最小値 ～ 最大値	1.33 ～ 1.89	1.36 ～ 1.90	1.23 ～ 1.91	1.23 ～ 1.91

（ ）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.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.3-2］

2）　海外試験

（1）　CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-20 に示した．カルフィルゾミブ 20/27 mg/m² を投与された CRd 併合群（444 名）の被験者は，年齢の中央値が 64 歳（範囲：38～87 歳）で，46.2%が 65 歳以上であった．全体では，54.5%が男性，93.7%が白人，

5.6%がヒスパニック又はラテン系であった．地理的には，67.6%が欧州で登録され，30.2%が北米で登録された．

PX-171-009 試験の人口統計学的特性及び地理的分布は CRd 併合群と同様であり，CRd 群と Rd 群で偏りは認められなかった．

表 2.7.4.1-20　CRd 療法解析集団における人口統計学的特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Sex, n (%)			
Female	202 (45.5)	181 (46.2)	161 (41.4)
Male	242 (54.5)	211 (53.8)	228 (58.6)
Race, n (%)			
White	416 (93.7)	375 (95.7)	371 (95.4)
Black	13 (2.9)	10 (2.6)	10 (2.6)
Other[b]	13 (2.9)	5 (1.3)	8 (2.1)
Hispanic or Latino	25 (5.6)	20 (5.1)	14 (3.6)
Age (years)			
Median	64.0	64.0	65.0
Min, Max	38, 87	38, 87	31, 91
< 65, n (%)	239 (53.8)	207 (52.8)	184 (47.3)
65 to < 75, n (%)	155 (34.9)	142 (36.2)	155 (39.8)
75 and older, n (%)	50 (11.3)	43 (11.0)	50 (12.9)
Geographic region, n (%)			
Europe	300 (67.6)	300 (76.5)	284 (73.0)
North America	134 (30.2)	82 (20.9)	84 (21.6)
ROW[c]	10 (2.3)	10 (2.6)	21 (5.4)

Source: Table 2.7.4.2.1.9
CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Max = maximum; Min = minimum;
Rd = lenalidomide/dexamethasone; ROW = Rest of World.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX--171-009.
b. Other category includes Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islanders, American Indian or Alaska Native.
c. ROW only includes Israel.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.1.9 改変］

（2）　単剤療法解析集団

単剤療法解析集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-21 に示した．カルフィルゾミブを投与された単剤併合群（788 名）の被験者は，年齢の中央値が 64 歳（範囲：32～87 歳）

で，48.3%が 65 歳以上であった．全体では，56.1%が男性，78.7%が白人，14.3%が黒人，5.7%がヒスパニック又はラテン系であった．地理的には，17.8%が欧州で登録され，80.1%が北米で登録された．

PX-171-011 試験では，被験者の年齢の中央値は BSC 群よりカルフィルゾミブ群（157 名）で低く（66.0 歳に対し，63.0 歳），65 歳以上の割合もカルフィルゾミブ群（47.8%）の方が BSC 群（57.5%）より低かった．男性の割合は，カルフィルゾミブ群（52.2%）の方が BSC 群（60.1%）より低かった．人種，民族及び地理的分布は投与群間で偏りはなかった．本試験の 88.4%の被験者は欧州で登録された．

表 2.7.4.1-21　単剤療法解析集団における人口統計学的特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	PX-171-011	
		Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Sex, n (%)			
Female	346 (43.9)	75 (47.8)	61 (39.9)
Male	442 (56.1)	82 (52.2)	92 (60.1)
Race, n (%)			
White	620 (78.7)	151 (96.2)	143 (93.5)
Black	113 (14.3)	1 (0.6)	1 (0.7)
Other[b]	50 (6.3)	1 (0.6)	4 (2.6)
Hispanic or Latino	45 (5.7)	22 (14.0)	23 (15.0)
Age (years)			
Median	64.0	63.0	66.0
Min, Max	32, 87	32, 85	43, 81
< 65, n (%)	407 (51.6)	82 (52.2)	65 (42.5)
65 to < 75, n (%)	261 (33.1)	50 (31.8)	65 (42.5)
75 and older, n (%)	120 (15.2)	25 (15.9)	23 (15.0)
Geographic region, n (%)			
Europe	140 (17.8)	140 (89.2)	134 (87.6)
North America	631 (80.1)	0 (0)	0 (0)
ROW	17 (2.2)	17 (10.8)	19 (12.4)

Source: Table 2.7.4.1.1.5
Max = maximum; Min = minimum; ROW = Rest of World; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.
b. Other category includes Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islanders, American Indian or Alaska Native.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.1.5 改変］

（3） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-22 に示した．各試験の年齢の中央値は 61～65 歳であった．全試験の被験者の大半は男性で白人であったが，PX-171-008 試験では男性の割合が女性より低かった．補助的安全性解析集団の被験者はすべて，北米で登録された．

表 2.7.4.1-22 補助的安全性解析集団における人口統計学的特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Age (years)					
Median	62.0	61.0	65.0	65.0	64.0
Min, Max	21, 85	24, 82	38, 77	39, 88	39, 75
Sex (n [%])					
Male	20 (69)	20 (54.1)	6 (54.5)	118 (52.9)	6 (35.3)
Race (n)					
White	23	33	9	175	16
Black	4	1	2	39	1
Other[a]	2	3	0	9	0
Geographic region (n)					
North America	29	37	11	223	17

Source: Table 2.7.4.3.1.3
Cd = carfilzomib/dexamethasone; CFZ = carfilzomib; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma; N/A = not available.
[a] Other category includes Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islanders.
出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.1.3 改変］

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

1） 国内試験

（1） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

ベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-23 に示した．ECOG PS は 0 が 16 名（61.5%），1 が 9 名（34.6%），2 が 1 名（3.8%）であった．国際病期分類システム（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．神経障害を有する被験者は 12 名（46.2%）であり，程度は Grade 1 が 10 名（40.0%），Grade 2 が 2 名（8.0%）であった．予後不良の染色体異常［t（4；14）転座，t（14；16）転座，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%）であった．

表 2.7.4.1-23　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
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)
既往歴	有	17	(65.4)
	無	9	(34.6)
合併症	有	26	(100.0)
	無		
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（Durie-Salmon）	ⅠA	3	(11.5)
	ⅠB		
	ⅡA	7	(26.9)
	ⅡB		
	ⅢA	15	(57.7)
	ⅢB	1	(3.8)
病期分類（ISS）	1	11	(42.3)
	2	10	(38.5)
	3	5	(19.2)

（ ）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 2.7.4.1-23　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-05）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
予後不良の染色体異常[b)]	有	16	(61.5)
	無	10	(38.5)
	判定不能		
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		
骨病変	有	21	(80.8)
	無	5	(19.2)

（ ）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 2.7.4.1-23　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-05）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd
β_2ミクログロブリン（mg/l）	<3.5	16 (61.5)
	3.5 - <5.5	9 (34.6)
	>=5.5	1 (3.8)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	3.12 ± 1.28
	中央値	3.00
	最小値 ～ 最大値	1.4 ～ 5.6
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)

（ ）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.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.3-1 改変］

（2） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

治験に登録された全被験者のベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-24 に示した.

試験全体 50 名で ECOG PS 0 が 29/50 名（58.0%），1 が 21/50 名（42.0%）であり，2 の被験者はいなかった．ISS のステージⅠが 16/50 名（35.6%），Ⅱが 18/50 名（40.0%），Ⅲが 11/50 名（24.4%）であった．神経障害を有する被験者は 35/50 名（70.0%）であり，程度は Grade 1 が 26/50 名（52.0%），Grade 2 が 9/50 名（18.0%）であった．予後不良の染色体異常［t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，del（17）短腕欠失が陽性，又は 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.

表 2.7.4.1-24　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：ENR

項目	分類	登録時の用量			全体
		15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	
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				
既往歴	有	4 (100.0)	6 (100.0)	29 (72.5)	39 (78.0)
	無			11 (27.5)	11 (22.0)
合併症	有	4 (100.0)	6 (100.0)	39 (97.5)	49 (98.0)
	無			1 (2.5)	1 (2.0)
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（Durie-Salmon）	ⅠA	2 (50.0)	1 (16.7)	7 (20.0)	10 (22.2)
	ⅠB				
	ⅡA		2 (33.3)	10 (28.6)	12 (26.7)
	ⅡB				
	ⅢA	1 (25.0)	3 (50.0)	16 (45.7)	20 (44.4)
	ⅢB	1 (25.0)		2 (5.7)	3 (6.7)
	不明			5	5
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
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

（ ）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 2.7.4.1-24　ベースラインの疾患特性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き 1）

解析対象集団：ENR

項目	分類	登録時の用量			全体
		15 mg/m^2	20 mg/m^2	20/27 mg/m^2	
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.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.3-2］

2）　海外試験

（1）　CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-25 に示した．CRd 併合群

（444 名）の被験者全体では，多発性骨髄腫の最初の診断から試験登録までの時間の中央値は 3.04 年（範囲：0.4～19.6 年）であった．ECOG PS は，被験者の 42.6%が 0，47.7%が 1，9.7%が 2 であった．登録時の ISS ステージは，42.1%がⅠ，38.3%がⅡ，17.3%がⅢであった．

全体では 67.8%が IgG 骨髄腫，22.1%が IgA 骨髄腫で，67.8%がκ型軽鎖を分泌するクローン細胞を有していた．また，全体で 25.2%に UPEP で検出可能な骨髄腫タンパクが認められ，このうち血清タンパク電気泳動（SPEP）と UPEP の両方で検出可能であった被験者は 15.3%，UPEP でのみ検出可能であった被験者は 9.9%であった．血清β2 ミクログロブリンは 80.2%で 2.5 mg/L 以上であり，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）による高リスクの遺伝子変異は 11.7%で認められ，4.3%が少なくとも 1 つの形質細胞腫を有し，76.8%が少なくとも 1 つの骨病変を有していた．神経障害の既往は 54.3%に認められた．ベースラインの臨床検査パラメータについては，34.2%がヘモグロビン濃度 105 g/L 未満，9.0%が好中球数 1.5×10^9/L 未満，28.8%が血小板数 150×10^9/L 未満であった．CrCL（計算値）が 30 mL/min 未満であった被験者はおらず，7.2%で CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，92.6%で CrCL 50 mL/min 以上であった．

PX-171-009 試験では，ベースラインの疾患特性及び臨床検査パラメータは上記の CRd 併合群のものと同様であり，投与群間で偏りは認められなかった．

表 2.7.4.1-25　CRd 療法解析集団におけるベースラインの疾患特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Time since diagnosis (years)			
Median	3.04	3.01	3.25
Min, Max	0.4, 19.6	0.4, 19.6	0.5, 27.3
International Staging System at baseline (n [%])[b]			
I	187 (42.1)	167 (42.6)	152 (39.1)
II	170 (38.3)	147 (37.5)	153 (39.3)
III	77 (17.3)	70 (17.9)	77 (19.8)
Measurable disease, n (%)			
SPEP and UPEP	68 (15.3)	61 (15.6)	66 (17.0)
SPEP only	332 (74.8)	298 (76.0)	295 (75.8)
UPEP only	44 (9.9)	33 (8.4)	28 (7.2)
Plasma cell involvement ≥ 50% (n [%])	96 (21.6)	81 (20.7)	84 (21.6)
ECOG performance status (n [%])			
0	189 (42.6)	164 (41.8)	174 (44.7)
1	212 (47.7)	189 (48.2)	181 (46.5)
2	43 (9.7)	39 (9.9)	34 (8.7)
Peripheral neuropathy, n (%)			
History of neuropathy	241 (54.3)	196 (50.0)	184 (47.3)
Maximal severity of neuropathy at any time prior to entry			
Grade 1	164 (36.9)	134 (34.2)	118 (30.3)
Grade ≥ 2	67 (15.1)	52 (13.3)	60 (15.4)
Creatinine clearance[d] (mL/min)			
Median	79.8	80.2	81.1
Min, max	30.3, 211.2	32.7, 211.2	26.7, 208.2
< 30, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
30 – < 50, n (%)	32 (7.2)	24 (6.1)	30 (7.7)
≥ 50, n (%)	411 (92.6)	367 (93.6)	353 (90.7)
Platelet count < 150 × 10^9/L (n [%])	128 (28.8)	119 (30.4)	99 (25.4)
Absolute neutrophil count < 1.5 × 10^9 cells/L (n [%])	40 (9.0)	36 (9.2)	35 (9.0)
Hemoglobin < 105 g/L (n [%])	152 (34.2)	132 (33.7)	139 (35.7)

Source: Tables 2.7.4.2.1.10, 2.7.4.2.1.11, 2.7.4.2.1.14
CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; max = maximum; min – minimum; Rd = lenalidomide/dexamethasone, SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis.

a. Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.
b. ISS 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. Creatinine clearance was calculated based on the Cockcroft-Gault formula.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.1.10，Table 2.7.4.2.1.11，Table 2.7.4.2.1.14 改変］

（2） 単剤療法解析集団

単剤療法解析集団におけるベースラインの疾患特性は表 2.7.4.1-26 に示した．単剤併合群（788 名）では，多発性骨髄腫の最初の診断から試験登録までの時間の中央値は 5.1 年（範囲：0.47～24.56 年）であった．ECOG PS は，被験者の 29.8%が 0，56.7%が 1，12.7%が 2，0.5%が 3 であった．

ベースラインの ISS ステージは，27.7%がⅠ，30.5%がⅡ，30.8%がⅢであった．全体では 65.2%が IgG 骨髄腫，19.7%が IgA 骨髄腫であり，64.5%がκ型軽鎖を分泌するクローン細胞を有していた．また，全体で 40.5%に UPEP で検出可能な骨髄腫タンパクが認められ，このうち SPEP と UPEP の両方で検出可能であった被験者は 23.4%，UPEP でのみ検出可能であった被験者は 17.1%であった．血清β2 ミクログロブリンは 30.8%で 5.5 mg/L 以上であり，FISH による高リスクの遺伝子変異は 11.9%で認められ，形質細胞の割合が 50%以上の被験者が 32.2%，少なくとも 1 つの形質細胞腫を有している被験者が 7.9%，少なくとも 1 つの骨病変を有していた被験者が 73.7%であった．神経障害の既往は 81.5%に認められた．ベースラインの臨床検査パラメータについては，56.5%がヘモグロビン濃度 105 g/L 未満，13.2%が好中球数 1.5×10^9/L 未満，53.0%が血小板数 150×10^9/L 未満であった．更に，全体では 5.3%で CrCL（計算値）30 mL/min 未満，19.7%で CrCL 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，74.9%で CrCL 50 mL/min 以上であった．

PX-171-011 試験では，ベースラインの疾患特性は投与群間で偏りは認められなかった．ただし，診断から登録までの年数の中央値は，BSC 群（153 名）よりカルフィルゾミブ群（157 名）の方が長かった（5.4 年に対し，6.0 年）．また，登録時に ECOG PS が 0 であった被験者は，BSC 群よりカルフィルゾミブ群で多く（19.6%に対し，31.2%），ベースラインに末梢性神経障害の既往があった被験者は，BSC 群よりカルフィルゾミブ群でやや少なかった（71.9%に対し，65.6%）．形質細胞の割合が 50%以上であった被験者は，カルフィルゾミブ群で 28.0%，BSC 群で 22.2%であった．更に，UPEP で検出可能な疾患は，BSC 群よりカルフィルゾミブ群で多かった（40.5%に対し，53.5%）．ベースラインの臨床検査パラメータは投与群間で同様であった．

ベースラインの疾患特性は，PX-171-011 試験に登録された被験者がより進行していることを示していた．診断からの年数の中央値は，単剤併合群の 5.1 年に対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 6 年と約 1 年長く，ISS ステージⅢの疾患を有する被験者の割合も単剤併合群の 30.8%に対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 48.4%であった．ベースラインの臨床検査パラメータも，PX-171-011 試験の被験者の方が単剤併合群よりも悪化している傾向が認められた．PX-171-011 試験ではベースラインの CrCL に関する適格性

の基準値が低かったため，ベースラインの CrCL 30 mL/min 未満の割合は，単剤併合群の 5.3%に対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 10.2%と高かった．また，UPEP で検出可能な尿に測定可能病変を有する被験者の割合は，単剤併合群の 40.5%に対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 53.5%と高かった．ベースラインの血小板数の中央値は，単剤併合群の 143.5×10^9/L に対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 122.0×10^9/L と低値であった．好中球数及びヘモグロビン濃度の中央値も PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者の方が単剤併合群よりも低い傾向にあった．

表 2.7.4.1-26　単剤療法解析集団におけるベースラインの疾患特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	PX-171-011	
		Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Time since diagnosis (years)			
Median	5.1	6.0	5.4
Min, Max	0.47, 24.56	1.58, 20.42	1.53, 23.50
International Staging System stage at baseline (n [%])[b]			
I	288 (27.7)	29 (18.5)	31 (20.3)
II	240 (30.5)	49 (31.2)	40 (26.1)
III	243 (30.8)	76 (48.4)	80 (52.3)
Measurable disease, n (%)			
SPEP and UPEP	184 (23.4)	57 (36.3)	49 (32.0)
SPEP only	420 (53.3)	72 (45.9)	90 (58.8)
UPEP only	135 (17.1)	27 (17.2)	13 (8.5)
Plasma cell involvement ≥ 50% (n [%])	254 (32.2)	44 (28.0)	34 (22.2)
ECOG performance status (n [%])			
0	235 (29.8)	49 (31.2)	30 (19.6)
1	447 (56.7)	78 (49.7)	89 (58.2)
≥ 2	104 (13.2)	30 (19.1)	34 (22.2)
Peripheral neuropathy			
History of neuropathy (n [%])	642 (81.5)	103 (65.6)	110 (71.9)
Maximal severity of neuropathy at any time prior to entry (n [%])			
Grade 1	370 (47.0)	62 (39.5)	56 (36.6)
≥ Grade 2	241 (30.6)	41 (26.1)	52 (34.0)
Creatinine clearance (mL/min)[c] (n [%])			
Median	69.3	66.6	64.0
Min, max	9.8, 225.1	15.2, 201.2	15.8, 207.8
< 30	42 (5.3)	16 (10.2)	13 (8.5)
30 – < 50	155 (19.7)	29 (18.5)	40 (26.1)
≥ 50	590 (74.9)	112 (71.3)	99 (64.7)
Platelet count < 150 × 10^9/L (n [%])	418 (53.0)	96 (61.1)	93 (60.8)
Absolute neutrophil count < 1.5 × 10^9 cells/L (n [%])	104 (13.2)	29 (18.5)	25 (16.3)
Hemoglobin < 105 g/L (n [%])	445 (56.5)	106 (67.5)	101 (66.0)

Source: Tables 2.7.4.1.1.6, 2.7.4.1.1.7, 2.7.4.1.1.10
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; max = maximum; min = minimum; Rd = lenalidomide/dexamethasone, SPEP = serum protein electrophoresis; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide; UPEP = urine protein electrophoresis.

a. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.
b. ISS 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. Creatinine clearance was calculated based on the Cockcroft-Gault formula.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.1.6，Table 2.7.4.1.1.7，Table 2.7.4.1.1.10 改変］

（3） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団は，多発性骨髄腫患者 261 名（82.3%），リンパ腫患者 39 名（12.3%）又は固形がん患者 17 名（5.4%）の計 317 名の被験者からなる．固形がんのうち特に多かったがん腫は，非小細胞肺がん（5 名），粘液腺がん及び小細胞肺がん（各 2 名）であった．その他の固形がんはいずれも 1 名ずつのみであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.1.5］．

補助的安全性解析集団におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-27 に示した．2011-002 試験（223 名）では，診断から試験登録までの時間の中央値は 5.72 年（範囲：0.02～30.08 年）であり，大部分の被験者（78.1%）は ECOG PS が 0 又は 1 であった．本試験の被験者の 70.8%ではベースラインで末梢性神経障害が認められ，15.2%ではベースラインの末梢性神経障害の重症度が Grade 2 以上であった．

補助的試験における診断からの年数の中央値は，PX-171-008 試験の 1.36 年から PX-171-002 試験 part 2 の 7 年の範囲であった．全試験の大半の被験者では ECOG PS が 0 又は 1 であった．末梢性神経障害（Grade 1）はベースラインでその他のすべての補助試験の一部の被験者に認められ，その割合は PX-171-001 試験の 27.6%から PX-171-002 試験 part 1 の 51.4%であった．

表 2.7.4.1-27 補助的安全性解析集団におけるベースラインの疾患特性

	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Time since diagnosis (years)					
Median	4.25	3.96	7.0	5.72	1.36
Min, Max	0.02, 28.02	0.76, 13.75	3.06, 22.0	0.02, 30.08	0.37, 4.46
ECOG performance status (n [%])					
0	12 (41.4)	16 (43.2)	7 (63.6)	51 (22.9)	14 (82.4)
1	13 (44.8)	19 (51.4)	3 (27.3)	123 (55.2)	2 (11.8)
≥ 2	4 (13.8)	2 (5.4)	1 (9.1)	48 (21.5)	0
Peripheral neuropathy (n [%])					
Grade1	8 (27.6)	19 (51.4)	5 (45.5)	124 (55.6)	6 (35.3)
Grade ≥ 2	0	0	0	34 (15.2)	0
Missing	0	0	0	8 (3.6)	4 (23.5)

Source: Tables 2.7.4.3.1.4, 2.7.4.3.1.5
Cd = carfilzomib/dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma.
出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.1.4，2.7.4.3.1.5 改変］

2.7.4.1.3.3 多発性骨髄腫の前治療

1） 国内試験

（1） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

多発性骨髄腫の前治療歴を表 2.7.4.1-28 に示した.

前治療回数の中央値は 4 回であり，1 回が 5 名（19.2%），2 回が 4 名（15.4%），3 回が 3 名（11.5%），4 回以上が 14 名（53.8%）であった.

多発性骨髄腫の治療歴は，ボルテゾミブが 23 名（88.5%），レナリドミドが 16 名（61.5%）及びサリドマイドが 8 名（30.8%）であり，コルチコステロイドの治療歴は 26 名（100%）であった.

表 2.7.4.1-28　多発性骨髄腫の前治療歴（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
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	
多発性骨髄腫の治療歴	有	23	(88.5)
（ボルテゾミブ）	無	3	(11.5)
ボルテゾミブによる治療回数（回）	0	3	(11.5)
	1	12	(46.2)
	>=2	11	(42.3)
多発性骨髄腫の治療歴	有	16	(61.5)
（レナリドミド）	無	10	(38.5)
多発性骨髄腫の治療歴	有	8	(30.8)
（サリドマイド）	無	18	(69.2)
多発性骨髄腫の治療歴	有	24	(92.3)
（アルキル化剤）	無	2	(7.7)
多発性骨髄腫の治療歴	有	26	(100.0)
（コルチコステロイド）	無		
多発性骨髄腫の治療歴	有	13	(50.0)
（アントラサイクリン系抗生物質製剤）	無	13	(50.0)
多発性骨髄腫の治療歴	有	14	(53.8)
（移植）	無	12	(46.2)
多発性骨髄腫の治療歴	有	2	(7.7)
（放射線治療）	無	24	(92.3)
多発性骨髄腫の治療歴	有		
（手術）	無	26	(100.0)
多発性骨髄腫の治療歴	有	11	(42.3)
（その他）	無	15	(57.7)

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.3-1］

（2）　単剤療法（ONO-7057-01 試験）

治験に登録された全被験者の背景因子の要約を表 2.7.4.1-24 及び表 2.7.4.1-29 に示した.

全体（50 例）で前治療回数の中央値は 5 回（範囲：3～10 回）であった．100.0%にボルテゾミブ，58.0%にサリドマイド，86.0%にレナリドミドが投与されていた．また，治験実施計画書どおり，すべての被験者は 4 種類の主要な多発性骨髄腫治療薬（アルキル化剤，ボルテゾミブ，免疫調節薬及びコルチコステロイド）による前治療歴を有していた．加えて，64.0%の被験者はアントラサイクリン系抗生物質製剤による前治療歴を有していた.

表 2.7.4.1-29　多発性骨髄腫の前治療歴（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

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
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
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)

（ ）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.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.3-2］

2） 海外試験

（1） CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団における多発性骨髄腫に対する前治療歴を表 2.7.4.1-30 に示した．CRd 併合群（444 名）では，全被験者が化学療法，55.0%が移植，21.2%が放射線療法の前治療を受けていた．前治療回数の中央値は 2.0 回（範囲：1～5 回）であった．67.3%にボルテゾミブ，62.6%に免疫調節薬（サリドマイドが 44.8%，レナリドミドが 26.1%）が投与されており，41.0%の被験者はボルテゾミブと免疫調節薬の両方を投与されていた．前治療歴は両群間で偏りは認められなかった．

表 2.7.4.1-30 CRd 療法解析集団における多発性骨髄腫の前治療歴

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Prior transplant, n (%)	244 (55.0)	215 (54.8)	224 (57.6)
Number of prior regimens			
Median (min, max)	2.0 (1, 5)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)
1, n (%)	190 (42.8)	182 (46.4)	154 (39.6)
2, n (%)	136 (30.6)	119 (30.4)	138 (35.5)
3, n (%)	113 (25.5)	90 (23.0)	96 (24.7)
> 3, n (%)	5 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
Received prior corticosteroids, n (%)	435 (98.0)	385 (98.2)	381 (97.9)
Received prior alkylating agents, n (%)	375 (84.5)	338 (86.2)	342 (87.9)
Received prior bortezomib, n (%)	299 (67.3)	257 (65.6)	254 (65.2)
Received a prior IMiD, n (%)	278 (62.6)	231 (58.9)	225 (57.8)
Received prior lenalidomide, n (%)	116 (26.1)	78 (19.9)	75 (19.3)
Received prior thalidomide, n (%)	199 (44.8)	175 (44.6)	167 (42.9)
Received prior anthracyclines, n (%)	168 (37.8)	148 (37.8)	134 (34.4)
Received both bortezomib and an IMiD[b], n (%)	182 (41.0)	144 (36.7)	136 (35.0)

Source: Table 2.7.4.2.1.12
CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; IMiD = immunomodulatory drug; Rd = lenalidomide/dexamethasone.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.
b. IMiD: lenalidomide, thalidomide or pomalidomide.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.1.12 改変］

（2） 単剤療法解析集団

単剤療法解析集団における多発性骨髄腫の前治療歴を表 2.7.4.1-31 に示した．全被験者が

化学療法，70.9%が移植，36.7%が放射線療法の前治療を受けていた．これらの被験者は中央値で 4.5 回（範囲：1～20 回）の前治療を受けていた．

PX-171-011 試験では，被験者は中央値で 5 回の前治療を受けていた．また，治験実施計画書どおり，すべての被験者は 4 種類の主要な多発性骨髄腫治療薬（アルキル化剤，ボルテゾミブ，免疫調節薬及びコルチコステロイド）による前治療歴を有していた．加えて，75.8%の被験者はアントラサイクリン系抗生物質による前治療歴を有していた．これらの前治療歴は投与群間で偏りは認められなかった．PX-171-011 試験では，単剤併合群よりも多くの前治療を受けていた．前治療回数の中央値は同程度であったものの，5 回以上の前治療を受けた被験者は，単剤併合群で 50.0%であったのに対し，PX-171-011 試験ではこれより多かった（カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）でそれぞれ 67.5%及び 66.0%）．また，ボルテゾミブと免疫調節薬の両剤による前治療を受けた被験者は，単剤併合群で 82.2%であったのに対し，PX-171-011 試験ではすべての被験者が該当した．

表 2.7.4.1-31　単剤療法解析集団における多発性骨髄腫の前治療歴

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	PX-171-011	
		Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Prior transplant, n (%)	559 (70.9)	107 (68.2)	98 (64.1)
Number of prior regimens			
Median (min, max)	4.5 (1, 20)	5.0 (3, 15)	5.0 (3, 17)
1, n (%)	62 (7.9)	0 (0)	0 (0)
2, n (%)	83 (10.5)	0 (0)	0 (0)
3, n (%)	102 (12.9)	17 (10.8)	19 (12.4)
4, n (%)	147 (18.7)	34 (21.7)	33 (21.6)
≥ 5, n (%)	394 (50.0)	106 (67.5)	101 (66.0)
Received prior corticosteroids	777 (98.6)	157 (100.0)	153 (100.0)
Received prior alkylating agents	718 (91.1)	157 (100.0)	153 (100.0)
Received prior bortezomib	657 (83.4)	157 (100.0)	153 (100.0)
Received a prior IMiD[b]	769 (97.6)	157 (100.0)	153 (100.0)
Received prior lenalidomide	658 (83.5)	132 (84.1)	120 (78.4)
Received prior thalidomide	566 (71.8)	116 (73.9)	120 (78.4)
Received prior anthracyclines	452 (57.4)	117 (74.5)	118 (77.1)
Received both bortezomib and an IMiD[b]	648 (82.2)	157 (100.0)	153 (100.0)

Source: Table 2.7.4.1.1.8
IMiD = immunomodulatory drug; Max = maximum, Min = minimum, STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.
[a.] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.
[b.] IMiD: lenalidomide, thalidomide or pomalidomide.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.1.8 改変］

（3）　補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団における前治療歴を表 2.7.4.1-32 に示した．2011-002 試験（223 名）では，前治療の回数の中央値は 6 回（範囲 4～15 回）であった．その他の補助的試験における前治療の回数の中央値は，PX-171-008 試験の 3.0 回から PX-171-001 試験の 5.5 回であった．2011-002 試験では，74.4%の被験者が前治療の幹細胞移植を行っていた．その他の試験における前治療の移植の割合は，PX-171-008 試験の 0%から PX-171-002 試験 part 2 の 54.5%であった．PX-171-008 試験の被験者はすべて固形がん患者のため，幹細胞移植を行わなかった．

表 2.7.4.1-32　補助的安全性解析集団における前治療歴

	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Number of prior regimens					
Median	5.5	4.0	5.0	6.0	3.0
Min, Max	1, 8	1, 10	1, 17	4, 15	1, 8
Received transplant (n [%])					
Yes	6 (20.7)	15 (40.5)	6 (54.5)	166 (74.4)	0
N/A	0	0	0	0	17 (100)

Source: Table 2.7.4.3.1.5
Cd = carfilzomib/dexamethasone; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma; N/A = not available.
出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.1.5 改変］

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

1）　国内試験

（1）　CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-1 に示した．

カルフィルゾミブを投与された 26 名の被験者のうち，有害事象及び副作用はいずれも 26 名（100.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 19 名（73.1%）に認められ，そのうち Grade 3 以上の副作用は 17 名（65.4%）に認められた．

治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった．重篤な有害事象は 1 名（3.8%）に認められ，因果関係は否定されなかった．

有害事象により投与を中止した被験者は 1 名（3.8%）であり，譫妄が発現した．

表 2.7.4.2-1　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の要約（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

	CRd	
N	26	
有害事象発現者数	26	(100.0)
Grade 3以上の有害事象発現者数	19	(73.1)
重篤な有害事象発現者数	1	(3.8)
投与中止の原因となった有害事象発現者数[a)]	1	(3.8)
副作用発現者数	26	(100.0)
Grade 3以上の副作用発現者数	17	(65.4)
重篤な副作用発現者数	1	(3.8)
投与中止の原因となった副作用発現者数[a)]	1	(3.8)
死亡者数[b)]	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した.
a）ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与を中止した被験者数とする.
b）ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾン最終投与後30日目まで（最終投与後30日以内に他の抗がん治療が開始された場合，他の抗がん治療開始前まで）に死亡した被験者数とする.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-1］

有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した.

発現頻度が 30%以上の PT 別の有害事象は，リンパ球数減少 14 名（53.8%），血小板数減少 14 名（53.8%），高血糖 10 名（38.5%），低リン酸血症 10 名（38.5%），便秘 8 名（30.8%），白血球数減少 8 名（30.8%）及び発疹 8 名（30.8%）であった.

発現頻度が 30%以上の PT 別の副作用は，血小板数減少 12 名（46.2%），リンパ球数減少 11 名（42.3%）及び高血糖 10 名（38.5%）であった.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
全体	26 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	4 (15.4)	2 (7.7)
貧血	4 (15.4)	2 (7.7)
心臓障害	2 (7.7)	1 (3.8)
うっ血性心不全	1 (3.8)	1 (3.8)
プリンツメタル狭心症	1 (3.8)	
眼障害	5 (19.2)	1 (3.8)
眼瞼炎	1 (3.8)	
眼乾燥	1 (3.8)	
角膜炎	1 (3.8)	1 (3.8)
硝子体剥離	1 (3.8)	
加齢黄斑変性	1 (3.8)	
胃腸障害	14 (53.8)	12 (46.2)
腹部不快感	1 (3.8)	1 (3.8)
便秘	8 (30.8)	6 (23.1)
下痢	3 (11.5)	3 (11.5)
悪心	4 (15.4)	3 (11.5)
嘔吐	2 (7.7)	2 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (26.9)	6 (23.1)
無力症	1 (3.8)	1 (3.8)
注射部位紅斑	1 (3.8)	
注射部位疼痛	1 (3.8)	1 (3.8)
末梢性浮腫	1 (3.8)	
発熱	4 (15.4)	4 (15.4)
注射部位腫脹	1 (3.8)	
肝胆道系障害	2 (7.7)	2 (7.7)
肝機能異常	2 (7.7)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	11 (42.3)	7 (26.9)
気管支炎	2 (7.7)	1 (3.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた.

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
結膜炎	1 (3.8)	1 (3.8)
鼻咽頭炎	3 (11.5)	
咽頭炎	2 (7.7)	2 (7.7)
肺炎	3 (11.5)	3 (11.5)
足部白癬	1 (3.8)	1 (3.8)
上気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8)	
創傷	1 (3.8)	
臨床検査	24 (92.3)	24 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)	7 (26.9)
アミラーゼ増加	1 (3.8)	1 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (15.4)	4 (15.4)
血中ビリルビン増加	4 (15.4)	4 (15.4)
血中コレステロール増加	3 (11.5)	3 (11.5)
血中クレアチニン増加	2 (7.7)	1 (3.8)
血圧上昇	1 (3.8)	1 (3.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	2 (7.7)
ヘモグロビン減少	4 (15.4)	3 (11.5)
リンパ球数減少	14 (53.8)	11 (42.3)
好中球数減少	7 (26.9)	4 (15.4)
好中球数増加	4 (15.4)	4 (15.4)
血小板数減少	14 (53.8)	12 (46.2)
白血球数減少	8 (30.8)	4 (15.4)
白血球数増加	5 (19.2)	5 (19.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	19 (73.1)	18 (69.2)
体液貯留	1 (3.8)	1 (3.8)
高血糖	10 (38.5)	10 (38.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
高カリウム血症	3 (11.5)	3 (11.5)
高マグネシウム血症	1 (3.8)	
高ナトリウム血症	1 (3.8)	1 (3.8)
高リン酸塩血症	1 (3.8)	1 (3.8)
低血糖症	1 (3.8)	1 (3.8)
低カリウム血症	4 (15.4)	3 (11.5)
低ナトリウム血症	3 (11.5)	3 (11.5)
低リン酸血症	10 (38.5)	5 (19.2)
高脂血症	1 (3.8)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (26.9)	6 (23.1)
筋痙縮	6 (23.1)	6 (23.1)
筋肉痛	2 (7.7)	
骨粗鬆症	1 (3.8)	1 (3.8)
神経系障害	6 (23.1)	6 (23.1)
味覚異常	3 (11.5)	3 (11.5)
頭痛	1 (3.8)	1 (3.8)
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)	4 (15.4)
精神障害	3 (11.5)	3 (11.5)
譫妄	1 (3.8)	1 (3.8)
不眠症	2 (7.7)	2 (7.7)
腎および尿路障害	1 (3.8)	1 (3.8)
腎機能障害	1 (3.8)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (34.6)	8 (30.8)
咳嗽	1 (3.8)	1 (3.8)
発声障害	1 (3.8)	1 (3.8)
呼吸困難	1 (3.8)	1 (3.8)
鼻出血	1 (3.8)	1 (3.8)
しゃっくり	2 (7.7)	2 (7.7)
上気道の炎症	3 (11.5)	3 (11.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた.

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05）（続き 3）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
口腔咽頭痛	2 (7.7)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	11 (42.3)	9 (34.6)
薬疹	2 (7.7)	
紅斑	4 (15.4)	3 (11.5)
そう痒症	2 (7.7)	1 (3.8)
発疹	8 (30.8)	7 (26.9)
血管障害	5 (19.2)	5 (19.2)
潮紅	2 (7.7)	2 (7.7)
血腫	1 (3.8)	
高血圧	3 (11.5)	3 (11.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-2］

（2）　単剤療法（ONO-7057-01 試験）

有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の詳細を表 2.7.4.2-3 に示した．

カルフィルゾミブを投与されたすべての被験者に有害事象が認められ，副作用は 47/50 名（94.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 44/50 名（88.0%）に認められ，このうち副作用は 38/50 名（76.0%）に認められた．20/27 mg/m^2 投与群では，すべての被験者に有害事象が認められ，副作用は 39/40 名（97.5%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 37/40 名（92.5%）に認められ，このうち副作用は 34/40 名（85.0%）に認められた．

治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった．

重篤な有害事象は全体で 7/50 名（14.0%），20/27 mg/m^2 投与群で 5/40 名（12.5%）に認められ，このうち重篤な副作用は全体で 5/50 名（10.0%），20/27 mg/m^2 投与群で 4/40 名（10.0%）に認められた．

有害事象により投与を中止した被験者は全体で 8/50 名（16.0%），20/27 mg/m^2 投与群で 4/40 名（10.0%）であり，このうち副作用により投与を中止した被験者は全体で 4/50 名（8.0%），20/27 mg/m^2 投与群で 3/40 名（7.5%）であった．

表 2.7.4.2-3　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の要約（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
N	4		6		40		50	
有害事象発現者数	4	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)	50	(100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現者数	2	(50.0)	5	(83.3)	37	(92.5)	44	(88.0)
重篤な有害事象発現者数	0	(0.0)	2	(33.3)	5	(12.5)	7	(14.0)
有害事象による投与中止者数	1	(25.0)	3	(50.0)	4	(10.0)	8	(16.0)
副作用発現者数	3	(75.0)	5	(83.3)	39	(97.5)	47	(94.0)
Grade 3 以上の副作用発現者数	1	(25.0)	3	(50.0)	34	(85.0)	38	(76.0)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	4	(8.0)
死亡者数 a)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

（ ）内は割合（%）を示す．

a）治験薬投与期間中若しくは治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者数とする．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-2］

発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した．

全体で発現率が 30%以上であった有害事象は，リンパ球数減少が 42/50 名（84.0%），血小板数減少が 34/50 名（68.0%），好中球数減少が 28/50 名（56.0%），白血球数減少が 25/50 名（50.0%），ヘモグロビン減少が 20/50 名（40.0%），血中クレアチニン増加が 19/50 名（38.0%），低リン酸血症が 17/50 名（34.0%），血中乳酸脱水素酵素増加が 16/50 名（32.0%），白血球数増加が 15/50 名（30.0%）及び高血糖が 15/50 名（30.0%）であった．20/27 mg/m^2 投与群で発現率が 30%以上であった有害事象は，リンパ球数減少が 33/40 名（82.5%），血小板数減少が 30/40 名（75.0%），好中球数減少が 23/40 名（57.5%），白血球数減少が 21/40 名（52.5%），ヘモグロビン減少が 17/40 名（42.5%），低リン酸血症が 16/40 名（40.0%），血中クレアチニン増加が 15/40 名（37.5%），血中乳酸脱水素酵素増加が 12/40 名（30.0%）及び貧血が 12/40 名（30.0%）であった．

全体で発現率が 30%以上であった副作用は，リンパ球数減少が 36/50 名（72.0%），血小板数減少が 32/50 名（64.0%），好中球数減少が 26/50 名（52.0%），白血球数減少が 22/50 名（44.0%），ヘモグロビン減少が 20/50 名（40.0%），血中クレアチニン増加が 17/50 名（34.0%）及び低リン酸血症が 16/50 名（32.0%）であった．20/27 mg/m^2 投与群で発現率が 30%以上であった副作用は，リンパ球数減少が 31/40 名（77.5%），血小板数減少が 30/40 名（75.0%），好中球数減少が 23/40 名（57.5%），白血球数減少が 20/40 名（50.0%），ヘモグロビン減少が 17/40 名（42.5%），低リン酸血症が 16/40 名（40.0%），血中クレアチニ

ン増加が 13/40 名（32.5%），血中乳酸脱水素酵素増加が 12/40 名（30.0%）及び貧血が 12/40 名（30.0%）であった.

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²				15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²			
有害事象項目 (MedDRA による PT 分類)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
リンパ球数減少	3	(75.0)	6	(100.0)	33	(82.5)	42	(84.0)	2	(50.0)	3	(50.0)	31	(77.5)	36	(72.0)
血小板数減少			4	(66.7)	30	(75.0)	34	(68.0)			2	(33.3)	30	(75.0)	32	(64.0)
好中球数減少	3	(75.0)	2	(33.3)	23	(57.5)	28	(56.0)	2	(50.0)	1	(16.7)	23	(57.5)	26	(52.0)
白血球数減少	2	(50.0)	2	(33.3)	21	(52.5)	25	(50.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	20	(50.0)	22	(44.0)
ヘモグロビン減少	1	(25.0)	2	(33.3)	17	(42.5)	20	(40.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	17	(42.5)	20	(40.0)
血中クレアチニン増加	2	(50.0)	2	(33.3)	15	(37.5)	19	(38.0)	2	(50.0)	2	(33.3)	13	(32.5)	17	(34.0)
低リン酸血症			1	(16.7)	16	(40.0)	17	(34.0)					16	(40.0)	16	(32.0)
血中乳酸脱水素酵素増加			4	(66.7)	12	(30.0)	16	(32.0)			2	(33.3)	12	(30.0)	14	(28.0)
白血球数増加	1	(25.0)	3	(50.0)	11	(27.5)	15	(30.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	6	(12.0)
高血糖	2	(50.0)	4	(66.7)	9	(22.5)	15	(30.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
発熱			2	(33.3)	11	(27.5)	13	(26.0)			2	(33.3)	10	(25.0)	12	(24.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			4	(66.7)	9	(22.5)	13	(26.0)			2	(33.3)	8	(20.0)	10	(20.0)
貧血					12	(30.0)	12	(24.0)					12	(30.0)	12	(24.0)
倦怠感	2	(50.0)	2	(33.3)	7	(17.5)	11	(22.0)	2	(50.0)	2	(33.3)	6	(15.0)	10	(20.0)
鼻咽頭炎			1	(16.7)	10	(25.0)	11	(22.0)					6	(15.0)	6	(12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			3	(50.0)	8	(20.0)	11	(22.0)			2	(33.3)	7	(17.5)	9	(18.0)
血中尿素増加			3	(50.0)	8	(20.0)	11	(22.0)			2	(33.3)	8	(20.0)	10	(20.0)
悪心	1	(25.0)			8	(20.0)	9	(18.0)					7	(17.5)	7	(14.0)
好中球数増加			2	(33.3)	7	(17.5)	9	(18.0)								
血圧上昇	2	(50.0)	2	(33.3)	3	(7.5)	7	(14.0)	2	(50.0)	1	(16.7)	1	(2.5)	4	(8.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量								登録時の用量							
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2		全体		15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2		全体	
有害事象項目 (MedDRA による PT 分類)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
ヘマトクリット減少			2	(33.3)	5	(12.5)	7	(14.0)			2	(33.3)	5	(12.5)	7	(14.0)
赤血球数減少	1	(25.0)	2	(33.3)	4	(10.0)	7	(14.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	4	(10.0)	7	(14.0)
高カリウム血症			1	(16.7)	6	(15.0)	7	(14.0)					5	(12.5)	5	(10.0)
低ナトリウム血症			1	(16.7)	6	(15.0)	7	(14.0)					4	(10.0)	4	(8.0)
便秘			2	(33.3)	4	(10.0)	6	(12.0)			2	(33.3)	3	(7.5)	5	(10.0)
下痢	1	(25.0)			5	(12.5)	6	(12.0)					3	(7.5)	3	(6.0)
咽頭炎	1	(25.0)			5	(12.5)	6	(12.0)					3	(7.5)	3	(6.0)
Ｃ－反応性蛋白増加			1	(16.7)	5	(12.5)	6	(12.0)					5	(12.5)	5	(10.0)
体重減少	1	(25.0)			5	(12.5)	6	(12.0)	1	(25.0)			3	(7.5)	4	(8.0)
低アルブミン血症			1	(16.7)	5	(12.5)	6	(12.0)			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)
そう痒症			1	(16.7)	5	(12.5)	6	(12.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
嘔吐	1	(25.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	5	(10.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
血中ビリルビン増加	1	(25.0)	3	(50.0)	1	(2.5)	5	(10.0)	1	(25.0)	2	(33.3)			3	(6.0)
血中アルカリホスファターゼ増加			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)			1	(16.7)	3	(7.5)	4	(8.0)
食欲減退	1	(25.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	5	(10.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	2	(5.0)	4	(8.0)
末梢性感覚ニューロパチー					5	(12.5)	5	(10.0)					5	(12.5)	5	(10.0)
蛋白尿			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)					4	(10.0)	4	(8.0)
上気道の炎症	1	(25.0)	2	(33.3)	2	(5.0)	5	(10.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	1	(2.5)	3	(6.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-5］

2） 海外試験

（1） CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団の有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-5 に示した.

有害事象は，CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 97.3%，96.9%及び 97.7%に認められた．副作用は，CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 86.3%，84.7%及び 84.6%に認められた．重症度が Grade 3 以上の有害事象は，CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 84.9%，83.7%及び 81.2%に認められた.

重篤な有害事象は，CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 59.2%，59.9%及び 54.0%に認められた.

有害事象によるいずれかの治験薬投与（カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾン）の中止は，それぞれ 123 名（27.7%），102 名（26.0%）及び 98 名（25.2%）であった.

表 2.7.4.2-5　CRd 療法解析集団の有害事象及び副作用及の発現頻度の要約

	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N =392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Subjects with at least 1			
AE	432 (97.3)	380 (96.9)	380 (97.7)
Treatment-related AE	383 (86.3)	332 (84.7)	329 (84.6)
Grade 3 or higher AE	377 (84.9)	328 (83.7)	316 (81.2)
AE leading to discontinuation of study drug	123 (27.7)	102 (26.0)	98 (25.2)
Disease progression AE leading to discontinuation	3 (0.7)	0	0
Serious AE	263 (59.2)	235 (59.9)	210 (54.0)
Grade 5 AE	38 (8.6)	36 (9.2)	36 (9.3)
Disease progression AE	2 (0.5)	1 (0.3)	7 (1.8)

Source: Table 2.7.4.2.2.1
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; CRF = case report form;
Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Adverse events are those that occurred or worsened between the first dose of study drug and 30 days after the last dose. Treatment-related AEs are AEs considered related to at least 1 study drug by the investigator, and includes AEs with missing relationship on the CRF. Disease progression AEs are events with the preferred term of disease progression," "multiple myeloma," or "plasmacytoma."
[a] Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.2.1 改変］

CRd 療法解析集団のいずれかの投与群において 10%以上で発現した SOC 及び PT 別有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した．本集団で特に発現率の高かった有害事象は，下痢，貧血，好中球減少症及び疲労であった．

PX-171-009 試験において，CRd 群（392 名）で Rd 群（389 名）より発現率が 5%以上高かった有害事象は，血小板減少症，下痢，悪心，発熱，上気道感染，鼻咽頭炎，気管支炎，低カリウム血症，筋痙縮，頭痛，咳嗽，高血圧及び低リン酸血症であった．

CRd 併合群（444 名）で PX-171-009 試験の Rd 群より発現率が 5%以上高かった有害事象は，嘔吐，血小板減少症，下痢，悪心，発熱，上気道感染，低カリウム血症，筋痙縮，頭痛，咳嗽，高血圧，疲労，呼吸困難及び低リン酸血症であった．

PX-171-009 試験では，CRd 群及び Rd 群のそれぞれ 84.7%及び 84.6%の被験者で，副作用が発現した［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.7］．両投与群で 10%以上の被験者に発現した副作用は，好中球減少症，貧血，疲労，血小板減少症，下痢，筋痙縮及び不眠症であった．CRd 群で Rd 群より発現率が 5%以上高かった副作用は，低カリウム血症及び低リン酸血症であった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.7.1］．

CRd 併合群において，PX-171-009 試験の Rd 群より発現率が 5%以上高かったその他の副作用は，好中球減少症，筋痙縮，血小板減少症，悪心，下痢，疲労及びリンパ球減少症であった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.7.1］．

表 2.7.4.2-6　CRd 療法解析集団のいずれかの投与群において 10%*以上で発現した SOC 及び PT 別有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Subjects with at least 1 AE	432 (97.3)	380 (96.9)	380 (97.7)
感染症および寄生虫症	348 (78.4)	310 (79.1)	270 (69.4)
上気道感染	132 (29.7)	112 (28.6)	76 (19.5)
鼻咽頭炎	92 (20.7)	84 (21.4)	63 (16.2)
気管支炎	77 (17.3)	74 (18.9)	54 (13.9)
肺炎	77 (17.3)	68 (17.3)	56 (14.4)
気道感染	43 (9.7)	43 (11.0)	39 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	318 (71.6)	269 (68.6)	242 (62.2)
疲労	165 (37.2)	129 (32.9)	120 (30.8)
発熱	135 (30.4)	112 (28.6)	81 (20.8)
末梢性浮腫	104 (23.4)	85 (21.7)	75 (19.3)
無力症	79 (17.8)	73 (18.6)	56 (14.4)
胃腸障害	301 (67.8)	260 (66.3)	220 (56.6)
下痢	196 (44.1)	166 (42.3)	131 (33.7)
悪心	96 (21.6)	78 (19.9)	55 (14.1)
便秘	93 (20.9)	79 (20.2)	67 (17.2)
嘔吐	59 (13.3)	47 (12.0)	32 (8.2)
血液およびリンパ系障害	284 (64.0)	244 (62.2)	232 (59.6)
貧血	186 (41.9)	169 (43.1)	155 (39.8)
好中球減少症	167 (37.6)	148 (37.8)	131 (33.7)
血小板減少症	131 (29.5)	115 (29.3)	89 (22.9)
筋骨格系および結合組織障害	267 (60.1)	226 (57.7)	216 (55.5)
筋痙縮	124 (27.9)	104 (26.5)	82 (21.1)
背部痛	86 (19.4)	69 (17.6)	80 (20.6)
関節痛	62 (14.0)	49 (12.5)	51 (13.1)
四肢痛	59 (13.3)	46 (11.7)	41 (10.5)
骨痛	43 (9.7)	40 (10.2)	36 (9.3)
代謝および栄養障害	266 (59.9)	225 (57.4)	175 (45.0)
低カリウム血症	121 (27.3)	108 (27.6)	52 (13.4)
低リン酸血症	72 (16.2)	52 (13.3)	29 (7.5)

表 2.7.4.2-6　CRd 療法解析集団のいずれかの投与群において 10%*以上の被験者で発現した SOC 及び PT 別有害事象（続き）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
低カルシウム血症	70 (15.8)	63 (16.1)	46 (11.8)
高血糖	63 (14.2)	49 (12.5)	38 (9.8)
食欲減退	55 (12.4)	44 (11.2)	35 (9.0)
低マグネシウム血症	47 (10.6)	36 (9.2)	25 (6.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	258 (58.1)	218 (55.6)	162 (41.6)
咳嗽	134 (30.2)	113 (28.8)	69 (17.7)
呼吸困難	96 (21.6)	77 (19.6)	58 (14.9)
神経系障害	228 (51.4)	188 (48.0)	188 (48.3)
頭痛	64 (14.4)	53 (13.5)	31 (8.0)
浮動性めまい	55 (12.4)	48 (12.2)	44 (11.3)
皮膚および皮下組織障害	183 (41.2)	151 (38.5)	129 (33.2)
発疹	62 (14.0)	52 (13.3)	60 (15.4)
血管障害	166 (37.4)	148 (37.8)	98 (25.2)
高血圧	61 (13.7)	57 (14.5)	29 (7.5)
臨床検査[b]	174 (39.2)	144 (36.7)	132 (33.9)
精神障害	158 (35.6)	133 (33.9)	111 (28.5)
不眠症	94 (21.2)	77 (19.6)	64 (16.5)
眼障害[b]	119 (26.8)	103 (26.3)	70 (18.0)
心臓障害[b]	99 (22.3)	85 (21.7)	72 (18.5)
傷害、中毒および処置合併症[b]	95 (21.4)	77 (19.6)	66 (17.0)
腎および尿路障害[b]	74 (16.7)	61 (15.6)	53 (13.6)

Source: Table 2.7.4.2.2.2

CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone.

Note: Subjects were counted only once for each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.

* The source table lists all AEs experienced by all subjects including those experienced by < 10%.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib 20/27 mg/m^2 (intended dose) given in combination with Rd from studies PX-171-006 and PX-171-009.

[b] System organ class terms were reported in ≥ 10% of subjects in any cohort in the Primary CRd Combination Therapy Population, however, preferred terms were not and thus are not listed in the table.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.2.2］

（2）　単剤療法解析集団

単剤療法解析集団の有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-7 に示した.

有害事象は，単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で，それぞ

れ 784 名（99.5%），154 名（98.1%）及び 143 名（93.5%）に認められた．副作用は，単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で，それぞれ 656 名（86.3%），96 名（84.7%）及び 76 名（84.6%）に認められた．重症度が Grade 3 以上の有害事象は，単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で，それぞれ 628 名（84.9%），118 名（83.7%）及び 109 名（81.2%）に認められた．

重篤な有害事象は，単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で，それぞれ 383 名（59.2%），92 名（59.9%）及び 78 名（54.0%）に認められた．

有害事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した被験者は，単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で，それぞれ 188 名（23.9%），23 名（14.6%）及び 31 名（20.3%）であった．

表 2.7.4.2-7　単剤療法解析集団の有害事象及び副作用の発現頻度の要約

	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Subjects with at least 1			
Adverse event (AE)	784 (99.5)	154 (98.1)	143 (93.5)
Treatment-related AE	656 (83.2)	96 (61.1)	76 (49.7)
Grade 3 or higher AE	628 (79.7)	118 (75.2)	109 (71.2)
AE leading to discontinuation of study treatment	188 (23.9)	23 (14.6)	31 (20.3)
Disease progression AE leading to discontinuation	24 (3.0)	0	0
Serious AE	383 (48.6)	92 (58.6)	78 (51.0)
Grade 5 AE	82 (10.4)	29 (18.5)	34 (22.2)
Disease progression AE	49 (6.2)	14 (8.9)	14 (9.2)

Source: Table 2.7.4.1.2.1
AE = adverse event; CRF = case report form; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.
Note: Adverse events are those that occurred or worsened between the first dose of study treatment and 30 days after the last dose. Treatment-related AEs are those considered related by the investigator, and includes AEs with missing relationship on the CRF. Disease progression AEs are events with the preferred term of "disease progression," "multiple myeloma," or "plasmacytoma."
[a] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.2.1 改変］

単剤療法解析集団のいずれかの投与群において 10%以上で発現した SOC 及び PT 別有害

事象を表 2.7.4.2-8 に示した.

PX-171-011 試験において，両投与群で特に発現率の高かった有害事象は，貧血，血小板減少症及び発熱であった．カルフィルゾミブ群で BSC 群より 5%以上多く認められた有害事象は，貧血，血小板減少症，発熱，悪心，高血圧，呼吸困難，咳嗽，頭痛，上気道感染，急性腎不全，嘔吐及び浮動性めまいであった．逆に，不眠症，便秘及び肺炎は，BSC 群の被験者でカルフィルゾミブ群の被験者より 5%以上多く認められた.

単剤併合群（788 名）で PX-171-011 試験の BSC 群より発現率が 5%以上高かった有害事象は，疲労，血小板減少症，悪心，発熱，呼吸困難，下痢，頭痛，咳嗽，末梢性浮腫，背部痛，上気道感染，嘔吐，血中クレアチニン増加，食欲減退，高血圧，リンパ球減少症，関節痛，悪寒，四肢痛，浮動性めまい，筋痙縮，筋骨格系胸痛，低ナトリウム血症，低リン酸血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，錯感覚，疼痛，口腔咽頭痛，感覚鈍麻，筋肉痛，高カリウム血症，低血圧，血中尿素窒素増加及び筋力低下であった.

PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）のそれぞれ 61.1%及び 49.7%の被験者で副作用が発現した［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.7］．カルフィルゾミブ群で特に発現率の高かった副作用は，血小板減少症 21.0%，貧血 20.4%，悪心 12.1%及び発熱 11.5%であった．カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 5%以上高かった副作用は，血小板減少症，発熱，貧血，悪心及び嘔吐であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.7.1］.

表 2.7.4.2-8　単剤療法解析集団のいずれかの投与群において 10%*以上で発現した SOC 及び PT 別有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Subjects with at least 1 AE	784 (99.5)	154 (98.1)	143 (93.5)
血液およびリンパ系障害	552 (70.1)	106 (67.5)	97 (63.4)
貧血	395 (50.1)	88 (56.1)	74 (48.4)
血小板減少症	298 (37.8)	59 (37.6)	46 (30.1)
好中球減少症	158 (20.1)	23 (14.6)	26 (17.0)
リンパ球減少症	144 (18.3)	5 (3.2)	3 (2.0)
白血球減少症	95 (12.1)	10 (6.4)	15 (9.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	619 (78.6)	105 (66.9)	81 (52.9)
疲労	367 (46.6)	29 (18.5)	28 (18.3)
発熱	235 (29.8)	44 (28.0)	30 (19.6)
末梢性浮腫	168 (21.3)	17 (10.8)	12 (7.8)
悪寒	102 (12.9)	8 (5.1)	1 (0.7)
無力症	87 (11.0)	26 (16.6)	21 (13.7)
疾患進行	43 (5.5)	16 (10.2)	18 (11.8)
感染症および寄生虫症	455 (57.7)	85 (54.1)	71 (46.4)
上気道感染	169 (21.4)	16 (10.2)	3 (2.0)
肺炎	91 (11.5)	12 (7.6)	20 (13.1)
胃腸障害	546 (69.3)	77 (49.0)	54 (35.3)
悪心	303 (38.5)	32 (20.4)	14 (9.2)
下痢	232 (29.4)	24 (15.3)	18 (11.8)
嘔吐	151 (19.2)	15 (9.6)	5 (3.3)
便秘	139 (17.6)	10 (6.4)	20 (13.1)
代謝および栄養障害	476 (60.4)	74 (47.1)	54 (35.3)
食欲減退	125 (15.9)	9 (5.7)	7 (4.6)
高カルシウム血症	88 (11.2)	17 (10.8)	10 (6.5)
低カリウム血症	95 (12.1)	14 (8.9)	13 (8.5)
低マグネシウム血症	93 (11.8)	11 (7.0)	11 (7.2)
高血糖	83 (10.5)	7 (4.5)	9 (5.9)
高尿酸血症	58 (7.4)	19 (12.1)	11 (7.2)
筋骨格系および結合組織障害	472 (59.9)	67 (42.7)	58 (37.9)
背部痛	148 (18.8)	16 (10.2)	18 (11.8)

表 2.7.4.2-8　単剤療法解析集団のいずれかの投与群において 10%*以上の被験者で発現した，SOC 及び PT 別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
関節痛	114 (14.5)	11 (7.0)	7 (4.6)
四肢痛	96 (12.2)	12 (7.6)	7 (4.6)
筋痙縮	91 (11.5)	8 (5.1)	7 (4.6)
筋骨格痛	90 (11.4)	5 (3.2)	11 (7.2)
筋骨格系胸痛	86 (10.9)	9 (5.7)	6 (3.9)
骨痛	54 (6.9)	19 (12.1)	18 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	486 (61.7)	62 (39.5)	46 (30.1)
呼吸困難	242 (30.7)	23 (14.6)	13 (8.5)
咳嗽	174 (22.1)	19 (12.1)	10 (6.5)
鼻出血	75 (9.5)	13 (8.3)	10 (6.5)
神経系障害	449 (57.0)	60 (38.2)	35 (22.9)
頭痛	192 (24.4)	17 (10.8)	6 (3.9)
浮動性めまい	94 (11.9)	11 (7.0)	3 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症[b]	120 (15.2)	15 (9.6)	15 (9.8)
腎および尿路障害	180 (22.8)	44 (28.0)	26 (17.0)
急性腎不全	52 (6.6)	16 (10.2)	6 (3.9)
血管障害	212 (26.9)	34 (21.7)	18 (11.8)
高血圧	112 (14.2)	23 (14.6)	9 (5.9)
皮膚および皮下組織障害[b]	222 (28.2)	24 (15.3)	14 (9.2)
心臓障害[b]	164 (20.8)	24 (15.3)	15 (9.8)
臨床検査	441 (56.0)	57 (36.3)	49 (32.0)?
血中クレアチニン増加	158 (20.1)	13 (8.3)	10 (6.5)
精神障害	230 (29.2)	3 (8.3)	26 (17.0)
不眠症	113 (14.3)	4 (2.5)	18 (11.8)
眼障害[b]	110 (14.0)	8 (5.1)	9 (5.9)

Source: Table 2.7.4.1.2.2

AE = adverse event; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide

Notes: Subjects were counted only once for each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.

* The source table lists all AEs experienced by all subjects including those experienced by < 10%.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.

[b] System organ class terms were reported in ≥ 10% of subjects in any cohort in the Monotherapy Population, however, preferred terms were not and thus are not listed in the table.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.2.2 改変］

（3） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団の有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の要約を表 2.7.4.2-9 に示した．

2011-002 試験では，有害事象が 214 名（96.0%），重篤な有害事象が 105 名（47.1%）に認められた．補助的安全性解析集団のその他の試験では，有害事象が全ての被験者（100%）に認められ，重篤な有害事象は PX-171-001 試験の 20.7%から PX-171-002 試験 part 2 の 54.1%まで幅があった．

Grade 3 以上の有害事象は，PX-171-001 試験及び PX-171-008 試験でそれぞれ 13 名（44.8%）及び 5 名（29.4%）と他の試験より低かったが，この 2 つの試験におけるカルフィルゾミブ投与がより低用量かつ短期間であったためと考えられる．

治験薬投与の中止に至った有害事象の発現率は，2011-002 試験の 12.1%から PX-171-002 試験 part 2 の 36.4%まで幅があった．

2011-002 試験では，Grade 5 の有害事象が 27 名（12.1%）に認められ，このうち 21 名（9.4%）は Grade 5 の PD の有害事象であった．

表 2.7.4.2-9 補助的安全性解析集団の有害事象及び副作用の発現頻度の要約

	Number of Subjects (%)				
	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Subjects with at least 1					
AE	29 (100.0)	37 (100.0)	11 (100.0)	214 (96.0)	17 (100.0)
Treatment-related AE	29 (100.0)	32 (86.5)	10 (90.9)	162 (72.6)	13 (76.5)
Grade 3 or higher AE	13 (44.8)	26 (70.3)	9 (81.8)	170 (76.2)	5 (29.4)
AE leading to discontinuation of study treatment	4 (13.8)	12 (32.4)	4 (36.4)	27 (12.1)	5 (29.4)
Disease progression AE leading to discontinuation	2 (6.9)	2 (5.4)	0	1 (0.4)	0
Serious AE	6 (20.7)	20 (54.1)	5 (45.5)	105 (47.1)	5 (29.4)
Grade 5 AE	1 (3.4)	2 (5.4)	2 (18.2)	27 (12.1)	0
Disease progression AE	1 (3.4)	0	0	21 (9.4)	0
Subjects who died within 30 days of last dose of study drug	0	2 (5.4)	2 (18.2)	26 (11.7)	0

Source: Table 2.7.4.3.2.1
AE = adverse event; Cd = carfilzomib + dexamethasone; CRF = case report form; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma.
Note: Adverse events are those that occurred or worsened between the first dose of study treatment and 30 days after the last dose. Treatment-related AEs are AEs considered related to at least 1 study treatment by the investigator, and includes AEs with missing relationship on the CRF. Disease progression AEs are events with the preferred term of “disease progression,” “multiple myeloma,” or “plasmacytoma.”

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.2.1 改変］

全試験における SOC 及び PT 別の有害事象をまとめて［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.2］に示した．2011-002 試験（223 名）の有害事象を PT 別に頻度の高い順から並べたものを［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.4］に示した．補助的安全性解析集団において 10%以上の被験者で発現した有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した．

2011-002 試験で特に発現率の高かった有害事象は，貧血（43.5%），疲労（41.7%），血小板減少症（39.0%）並びに呼吸困難及び下痢（各 26.9%）であった．疲労の発現率は試験間で同程度であった．骨髄抑制の有害事象（例：貧血，血小板減少症及び好中球減少症）の発現率は，カルフィルゾミブを投与された固形がん患者（PX-171-008 試験）の方がカルフィルゾミブを投与された多発性骨髄腫患者より低かった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.2］．

補助的安全性解析集団の被験者に発現した副作用はそれぞれの総括報告書に示した．

表 2.7.4.2-10　補助的安全性解析集団において 10%*以上の被験者で発現した有害事象

	Number of Subjects (%)				
	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Subjects with at least 1 AE	29 (100.0)	37 (100.0)	11 (100.0)	214 (96.0)	17 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (82.8)	31 (83.8)	7 (63.6)	153 (68.6)	11 (64.7)
疲労	13 (44.8)	18 (48.6)	5 (45.5)	93 (41.7)	9 (52.9)
末梢性浮腫	8 (27.6)	8 (21.6)	3 (27.3)	40 (17.9)	2 (11.8)
発熱	8 (27.6)	15 (40.5)	3 (27.3)	40 (17.9)	0
血液およびリンパ系障害	4 (13.8)	21 (56.8)	10 (90.9)	141 (63.2)	4 (23.5)
貧血	2 (6.9)	17 (45.9)	9 (81.8)	97 (43.5)	3 (17.6)
血小板減少症	2 (6.9)	12 (32.4)	7 (63.6)	87 (39.0)	2 (11.8)
好中球減少症	1 (3.4)	5 (13.5)	3 (27.3)	23 (10.3)	0
胃腸障害	23 (79.3)	31 (83.8)	7 (63.6)	123 (55.2)	13 (76.5)
下痢	10 (34.5)	12 (32.4)	5 (45.5)	60 (26.9)	1 (5.9)
悪心	14 (48.3)	22 (59.5)	3 (27.3)	50 (22.4)	9 (52.9)
嘔吐	4 (13.8)	13 (35.1)	1 (9.1)	32 (14.3)	4 (23.5)
便秘	6 (20.7)	16 (43.2)	2 (18.2)	26 (11.7)	2 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	15 (51.7)	22 (59.5)	2 (18.2)	122 (54.7)	5 (29.4)
背部痛	2 (6.9)	7 (18.9)	0	45 (20.2)	1 (5.9)
関節痛	4 (13.8)	7 (18.9)	1 (9.1)	31 (13.9)	2 (11.8)
四肢痛	4 (13.8)	2 (5.4)	1 (9.1)	31 (13.9)	1 (5.9)
筋痙縮	0	2 (5.4)	0	24 (10.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (65.5)	25 (67.6)	8 (72.7)	111 (49.8)	7 (41.2)
呼吸困難	8 (27.6)	11 (29.7)	2 (18.2)	60 (26.9)	6 (35.3)
咳嗽	8 (27.6)	14 (37.8)	4 (36.4)	34 (15.2)	1 (5.9)

表 2.7.4.2-10　補助的安全性解析集団において 10%*以上の被験者で発現した有害事象（続き）

	Number of Subjects (%)				
	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
代謝および栄養障害	8 (27.6)	23 (62.2)	8 (72.7)	109 (48.9)	3 (17.6)
高血糖	1 (3.4)	7 (18.9)	2 (18.2)	46 (20.6)	0
食欲減退	5 (17.2)	14 (37.8)	3 (27.3)	25 (11.2)	3 (17.6)
神経系障害	20 (69.0)	19 (51.4)	3 (27.3)	102 (45.7)	6 (35.3)
頭痛	7 (24.1)	11 (29.7)	2 (18.2)	36 (16.1)	4 (23.5)
臨床検査	14 (48.3)	24 (64.9)	5 (45.5)	100 (44.8)	3 (17.6)
血中クレアチニン増加	3 (10.3)	9 (24.3)	3 (27.3)	39 (17.5)	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	10 (34.5)	20 (54.1)	7 (63.6)	91 (40.8)	5 (29.4)
上気道感染	4 (13.8)	10 (27.0)	2 (18.2)	39 (17.5)	1 (5.9)
血管障害	6 (20.7)	11 (29.7)	3 (27.3)	80 (35.9)	2 (11.8)
高血圧	4 (13.8)	7 (18.9)	0	48 (21.5)	1 (5.9)
精神障害	5 (17.2)	11 (29.7)	5 (45.5)	56 (25.1)	5 (29.4)
不眠症	2 (6.9)	7 (18.9)	4 (36.4)	25 (11.2)	2 (11.8)
皮膚および皮下組織障害 [a]	15 (51.7)	15 (40.5)	2 (18.2)	48 (21.5)	2 (11.8)
腎および尿路障害 [a]	4 (13.8)	12 (32.4)	0	35 (15.7)	3 (17.6)
心臓障害 [a]	2 (6.9)	4 (10.8)	2 (18.2)	31 (13.9)	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症 [a]	1 (3.4)	3 (8.1)	2 (18.2)	29 (13.0)	1 (5.9)
眼障害 [a]	2 (6.9)	9 (24.3)	1 (9.1)	25 (11.2)	1 (5.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）[a]	3 (10.3)	2 (5.4)	1 (9.1)	24 (10.8)	0

Source: Table 2.7.4.3.2.2

Cd = carfilzomib + dexamethasone; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma.

* The source table lists all AEs experienced by all subjects including those experienced by < 10%.

[a] System organ class terms were reported in ≥ 10% of subjects in any cohort in the Monotherapy Population, however, preferred terms were not and thus are not listed in the table.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.2.1 改変］

3）　国内外の比較

（1）　CRd 療法

ONO-7057-05 試験及び CRd 併合群において発現率が 30％以上であった有害事象を表 2.7.4.2-11 にまとめた.

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

ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験にて臨床検査値の Grade が悪化した割合を比較すると，血糖増加，リンパ球数減少など日本人で Grade 悪化の割合が高いものが認められたものの，有害事象の発現率ほどの差は認められなかった（2.7.4.3.2.4）．

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

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

（2） 単剤療法

ONO-7057-01 試験の 20/27 mg/m^2 投与例及び単剤併合群において発現率が 30%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-11 にまとめた．

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

ONO-7057-01 試験及び PX-171-003A1 試験にて臨床検査値の Grade が悪化した割合を比較すると，リンパ球数減少，血小板数減少など日本人で Grade 悪化の割合が高いものが認められたものの，有害事象の発現率ほどの差は認められなかった（2.7.4.3.2.4）．

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

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

表 2.7.4.2-11　発現率が 30%以上であった有害事象

CRd 療法

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

単剤療法

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

2.7.4.2.1.2　　死亡

1）　国内試験

（1）　CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった.

（2）　単剤療法（ONO-7057-01 試験）

治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった.

2）　海外試験

（1）　CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団における疾患進行以外の原因による試験期間中の死亡を表 2.7.4.2-12 に示した．PX-171-009 試験では，CRd 群で 30 名（7.7%）及び Rd 群で 33 名（8.5%）が試験期間中に死亡した．CRd 群の 30 名中 6 名の死亡はカルフィルゾミブの投与中止から 31 日以上経過していたが，レナリドミド／デキサメタゾンの最終投与後の 30 日以内であった．両投与群ともに，試験期間中の死亡の 27 名は有害事象によるものと報告された（両群とも被験者の 6.9%）．CRd 群の 2 名（0.5%）及び Rd 群の 5 名（1.3%）が疾患進行のために死亡した．各投与群 1 名ずつの死亡は「その他」の原因によるものと記録されたが，これらの被験者はともに，治験薬投与が疾患進行のため中止された後 30 日以内に，心臓関連の合併症（CRd 群の被験者 26-117-9[redacted] は心停止，Rd 群の被験者 51-651-9[redacted]は心肺代償不全）の結果，死亡した.

感染の有害事象は PX-171-009 試験において特に多かった試験期間中の死因（CRd 群 9 名，Rd 群 10 名）であり，敗血症／敗血症性ショックによる 8 名の死亡（各群 4 名）及び肺炎／

気管支肺炎による 7 名の死亡（CRd 群 3 名，Rd 群 4 名）が含まれていた．残りの 4 名の主な死因は，CRd 群では上気道感染及び心内膜炎，Rd 群では尿路性敗血症及び肝感染であった．CRd 群における感染の有害事象による死亡 9 名のうち，6 名はカルフィルゾミブの最終投与後 30 日以内であり，その他の 3 名はカルフィルゾミブの最終投与から 31 日以上経過していたが，レナリドミド／デキサメタゾンの最終投与後 30 日以内であった．

心臓関連の有害事象は，CRd 群 10 名及び Rd 群 7 名の主たる死因として報告された（上記の「その他」の原因による 2 名を含む）．これには，虚血性心疾患（心筋梗塞又は急性冠動脈症候群）による死亡 5 名（CRd 群 3 名，Rd 群 2 名），心不全による死亡 7 名（CRd 群 3 名，Rd 群 4 名），心停止による死亡 2 名（ともに CRd 群）並びに循環虚脱，左室機能不全（ともに CRd 群）及び不整脈（Rd 群）による死亡各 1 名が含まれていた．CRd 群において心臓関連の有害事象で死亡した 10 名が治験薬を投与されていた期間は，4 日間～453 日間とさまざまであった．10 名中 9 名の死亡はカルフィルゾミブの最終投与後 30 日以内であった．CRd 群での循環虚脱による死亡はカルフィルゾミブの最終投与から 31 日以上経過していたが，レナリドミド／デキサメタゾンの最終投与後 30 日以内であった．CRd 群の 12 名及び Rd 群の 7 名の死亡は心臓関連の死亡と判定された．このうち，CRd 群の 6 名及び Rd 群の 5 名の死亡は心突然死と判定され，CRd 群 3 名及び Rd 群 1 名の死因は致死性急性冠動脈症候群と判定され，CRd 群 2 名及び Rd 群 1 名の死亡は心不全による死亡と判定された．CRd 群の 1 名は「その他」の心臓死と判定された．

CRd 群の 2 名が出血性事象のため死亡した．1 名は事故（被験者は自転車に衝突された）による硬膜下血腫のため死亡し，もう 1 名は頭蓋内出血のため死亡したが，それ以前に Grade 4 の血小板減少症が認められていた．これらの死亡はともにカルフィルゾミブの最終投与後 7 日以内に生じた．

試験期間中の残りの死亡についてはその他の種々の有害事象が原因となっていた．有害事象の「死亡」が 4 名（各群 2 名）で，「突然死」が 2 名（各群 1 名）で報告された．これらの死亡は自宅で起き，剖検も行われなかったため，これら 6 名については情報が乏しい．これらのうち 4 名（各群 2 名）の死亡はいずれかの治験薬の最終投与後 1 日以内に生じ，その中の 1 名の死亡はカルフィルゾミブの最終投与後 1 日以内に生じた．

治験担当医師によって特にカルフィルゾミブのみに関連があると判断された死亡はなかった．CRd 群の死亡のうち 2 名は，治験担当医師によってカルフィルゾミブ及びレナリドミドの両方に関連があると判断された．

- 被験者 14-005-9[redacted]（7[redacted] 歳，男性）は，試験 352 日目（カルフィルゾミブとレナリドミドの最終投与翌日）に，心停止のため自宅で死亡した．この被験者は，長年にわたる心房細動の既往があり，最近では心電図で陳旧性の前壁中隔梗塞並びに非特異的な

ST 波及び T 波の変化を示す異常が認められていたが，これらのいずれも治験担当医師によって臨床的に意味があるとは判断されなかった．

・ 被験者 51-658-9[redacted]（5[redacted] 歳，女性）は，床で失神しているのを看護師によって発見され，頭部コンピュータ断層撮影（CT）で頭蓋内出血と診断され，その後，同日に死亡した（試験 258 日目；レナリドミドの最終投与翌日，カルフィルゾミブの最終投与後 4 日目にあたる）．試験 253 日目に，血小板数 2×10^9/L で血小板輸血を受け，その後血小板数は 44×10^9/L になった．アスピリンは本事象の 19 日前に中止されていた．

Rd 群の死亡のうち 8 名（敗血症性ショック，敗血症，肝感染，呼吸不全，肺塞栓症，骨髄異形性症候群，急性冠動脈症候群及び急性腎不全）は，治験担当医師によって治験薬投与と関連ありと判断された．

PX-171-006 試験では，CRd 群の 3 名が試験期間中に死亡した．これらの被験者はいずれも 20/27 mg/m^2 のカルフィルゾミブを投与されていた．2 名（被験者 14-27-[redacted] 及び被験者 14-28-[redacted]）は疾患進行のため，それぞれ治験薬の投与中止後 28 日及び 9 日目に死亡した．3 番目の被験者（被験者 14-78-[redacted]）は単クローン性λ遊離軽鎖（FLC）値が高かった 7[redacted]歳の女性で，第 1 サイクル 3 日目の睡眠中に死亡した．第 1 サイクルの 1 日目と 2 日目の投与の忍容性は良好であった．基礎疾患が二次死因と考えられた．これらの被験者のいずれについても剖検は実施されなかった．

表 2.7.4.2-12　CRd 療法解析集団における疾患進行以外の原因による試験期間中の死亡（有害事象又はその他による死亡）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class	Number of Subjects			
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a,b] (N = 444)	PX-171-009		
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)		Control Arm (Rd) (N = 389)
		≤ 30 days after last dose of any drug (of CFZ[c])	> 30 days after last dose of CFZ but ≤ 30 days after last dose of Rd	
Total number of on-study non-PD deaths	29	28 (22)	6	28
Cardiac	10	10 (9)	1	7
Infection	9	9 (6)	3	10
Renal	0	0	0	1
Other AEs[d]	10	9 (7)	2	10

Source: Table 2.7.4.3; Listing 2.7.4.1, 2.7.4.1a
CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Subjects were counted only once for each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib 20/27 mg/m^2 (intended dose) given in combination with Rd from studies PX-171-006 and PX-171-009.
b. Only one death due to an AE was reported in PX-171-006. Subject 14-78-[redacted] died in their sleep on Study Treatment Day 3, one day after the last dose of carfilzomib with underlying disease noted as a secondary cause of death.
c. Subjects who died ≤ 30 days after last dose of carfilzomib are a subset of subject who died ≤30 days after last dose of any drug.
d. "Other AEs" in the Pooled CRd subjects include deaths from AEs of 'death' (3), acute respiratory distress syndrome (2), subdural hematoma (1), intracranial hemorrhage (1), multiorgan failure (1), sudden death (1), and suicide (1). "Other AEs" in the Rd arm of PX-171-009 include 'death' (2), myelodysplastic syndrome (2), multiorgan failure (1), sudden death (1), pulmonary embolism (1), respiratory failure (1), coma (1) and disease progression (1).

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3，Table 2.7.4.1，Table 2.7.4.1a 改変］

（2）　単剤療法解析集団

PX-171-011 試験において，カルフィルゾミブ群では 29 名（18.5%），BSC 群では 34 名（22.2%）が最終投与後 30 日以内に死亡した．両投与群とも，これらの死亡の約半分は疾患進行によるものであった［カルフィルゾミブ群 13 名（8.3%），BSC 群 14 名（9.2%）］．

単剤療法解析集団における有害事象による試験期間中の死亡を表 2.7.4.2-13 に示した．有害事象による死亡は，カルフィルゾミブ群 16 名（10.2%），BSC 群 20 名（13.1%）で認められた．これには，肺炎の疑いにより来院する途中で死亡した BSC 群の被験者 22-532-1[redacted] が含まれる（CRF の死亡欄には，死亡原因は「有害事象」ではなく「その他」と記録されていた）．

心臓関連の有害事象はカルフィルゾミブ群の被験者において特に多かった死因（6 名）で，BSC 群でも 3 名に認められた．これには，心停止又は心肺停止による 4 名の死亡（カルフィ

ルゾミブ群 3 名，BSC 群 1 名），心不全（又は心機能不全）による 3 名の死亡（カルフィルゾミブ群 2 名，BSC 群 1 名）及び肺水腫による 2 名の死亡（各投与群 1 名）が含まれていた．心臓関連の死亡が認められた被験者のカルフィルゾミブ投与期間は，4～539 日間と範囲は広かった．

感染による死亡は BSC 群において特に多かった死因で，カルフィルゾミブ群でも 2 番目に多かった死因であった．カルフィルゾミブ群の 5 名及び BSC 群の 12 名が感染の有害事象で死亡したが，これには肺炎による 10 名の死亡（カルフィルゾミブ群 2 名，BSC 群 8 名），敗血症による 6 名の死亡（カルフィルゾミブ群 2 名，BSC 群 4 名）及び腎感染による 1 名の死亡（カルフィルゾミブ群）が含まれていた．更に，BSC 群の 1 名が肺炎の疑いで救急処置室に搬送される途中で死亡した．

その他の死因はすべて 2 名以下であった．カルフィルゾミブ群の 2 名が急性腎不全の有害事象で死亡したが，両被験者は基礎疾患として腎機能障害を有しており，ともに治験担当医師によって，基礎疾患又はその進行による死亡と判断された．出血による死亡が 2 名（各投与群 1 名）で認められた．カルフィルゾミブ群の 2 名は多臓器不全で死亡し，BSC 群の残りの 3 名の死亡は，骨髄性白血病，呼吸不全及び全身の健康状態低下という非特異的有害事象によるものであった．

主たる死因が有害事象であったカルフィルゾミブ群の死亡例 16 名中 1 名，BSC 群の死亡例 19 名中 3 名が，治験担当医師によって治験薬投与と関連ありと判断された［5.3.5.1.2］．

カルフィルゾミブ群：

- 被験者 44-203-1[redacted]（7[redacted] 歳，白人女性）が治験薬初回投与後 3 日目に心不全を発症し，その翌日死亡した．この被験者はベースラインで高血圧，房室ブロック及び Grade 1 の拡張機能障害の既往を有していた．

BSC 群：

- 被験者 10-378-1[redacted] は，治験薬初回投与後 162 日目で，治験薬最終投与後 8 日目に肺炎を発症した．
- 被験者 56-930-1[redacted] は，治験薬初回投与後 67 日目で，治験薬最終投与後 3 日目に肺炎を発症した．
- 被験者 39-477-1[redacted] は，治験薬初回投与後 55 日目で，治験薬最終投与翌日に敗血症性ショックを発症した．

単剤併合群の試験［PX-171-003 試験 part 1（A0），PX-171-003 試験 part 2（A1），PX-171-004 試験 part 1 及び 2，PX-171-005 試験，PX-171-011 試験，2011-002 試験］では，カルフィルゾミブ投与を受けた 788 名の被験者のうち 47 名が死亡した．30 名では疾患進行が主

たる死因と報告され，別の 2 名の死亡は有害事象「疾患進行」又は「多発性骨髄腫」によるものであった．残り 15 名の死亡のうち，3 名は心停止の有害事象によるもので，その他は肺炎（2 名），肝不全（2 名），腎不全（2 名），呼吸困難（1 名），敗血症（1 名），死亡（1 名），頭蓋内出血（1 名），多臓器不全（1 名）及び痙攣（1 名）によるものであった．

これらの死亡のうち 5 名は，治験担当医師によって，治験薬投与と関連ないともいえない又は多分関連ありと判断された．

PX-171-003 試験 part 2（A1）：

- 被験者 14-09-[redacted]（8[redacted] 歳，男性）は，冠動脈疾患と狭心症の既往があり，投与開始 5 日目（カルフィルゾミブ最終投与後 3 日目）に心停止のため死亡した．
- 被験者 14-11-[redacted]（6[redacted]歳，男性）は，コントロールされていない高血圧の既往があり，試験 92 日目（カルフィルゾミブの最終投与翌日）に心停止のため死亡した．
- 被験者 14-16-[redacted]（6[redacted] 歳，女性）は，投与開始 37 日目（カルフィルゾミブ最終投与後 6 日目）に死亡した．死因は不明と報告された．投与開始 15 日目に PD と評価されていた．

PX-171-004 試験 part 2：

- 被験者 26-06-[redacted]（5[redacted] 歳，男性）は，20 mg/m^2 の用量で投与を開始し，投与開始 4 日目に多臓器不全で死亡したが，腫瘍崩壊症候群と関連している可能性が考えられた．
- 被験者 26-06-[redacted]（5[redacted] 歳，男性）は，投与開始 4 日目に痙攣を伴う致死性の心障害を発症した．剖検では両心室の拡張と肥大が認められた．なお，アミロイド及び心筋壊死は認められなかった．

表 2.7.4.2-13　単剤療法解析集団における有害事象による試験期間中の死亡

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects		
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	PX-171-011	
		Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Total number of deaths due to AEs	32	16	20
Cardiac	10	6	3
Infection	8	5	12
Renal	4	2	0
Other[b] AEs	10	3	5

Source: Table 2.7.4.3; Listing 2.7.4.1, 2.7.4.1a
AE = adverse event; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide
Notes: Subjects were counted only once for each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2(A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.
b. "Other AEs" in the all pooled carfilzomib monotherapy cohort include deaths from AEs of acute hepatic failure (1), convulsions (1), 'death' (1), hepatic failure (1), intracranial hemorrhage (1), and multiple myeloma (1), and multiorgan failure (1). "Other AEs" in the carfilzomib arm include multiorgan failure (2) and upper GI hemorrhage (1). "Other AEs" in the control arm include 'death' (1), pulmonary hemorrhage (1), AML (1), respiratory failure (1), and general physical health deterioration (1).

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3 改変］

疾患進行による死亡についてはすべて，治験依頼者が，別の原因の可能性について再確認した．PX-171-003 試験 part 2（A1）では，治験担当医師により，疾患進行によるものであると判断された（かつ，カルフィルゾミブと関連なしと判断された）．3 名の死亡については，治験依頼者は，死亡の前にカルフィルゾミブと関連ないともいえないと考えられる心臓関連の有害事象が発現していることを確認した．

- 被験者 26-08-[redacted] は，疾患進行及び急性冠動脈症候群のため，投与開始 35 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 18 日目）に死亡した．
- 被験者 14-16-[redacted] は，疾患進行のため，投与開始 10 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 8 日目）に死亡した．この被験者は，カルフィルゾミブの最終投与翌日に Grade 4 のうっ血性心不全が発現していた．
- 被験者 14-16-[redacted] は，疾患進行のため，投与開始 32 日目（カルフィルゾミブの最終投与後 3 日目）に死亡した．重篤な有害事象報告書では致死性の心停止も記載されていたが，CRF では有害事象として報告されていなかった．

（3）　補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団における試験期間中の死亡を［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.1］に示した．30 名（9.5%）の被験者が治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した．一方，更に 2 名（被験者

14-040-0[redacted] 及び被験者 14-011-0[redacted]）が治験薬の最終投与から 31 日以上経過後に死亡したが，これらの被験者では最終投与後 30 日以内から Grade 5 の有害事象が発現していた．この 32 名中 27 名は 2011-002 試験に，4 名は PX-171-002 試験に，1 名は PX-171-001 試験に登録されていた．敗血症による死亡 1 名（PX-171-002 試験の被験者 14-02-[redacted]：カルフィルゾミブと関連ないとはいえない敗血症及び多臓器不全による死亡．ただし，死亡時は疾患進行が認められていた）を除いて，すべての死亡は治験担当医師によってカルフィルゾミブと関連なしと判断された．

特に多かった主な死因は，32 名中 26 名における疾患進行であった．残りの死亡 6 名中 5 名では有害事象が主な死因として報告されたが，1 名の被験者の死因は不明と報告された．

- 2 名の死亡（被験者 14-003-0[redacted] 及び被験者 14-016-0[redacted]）は，血小板減少症の被験者における転倒後の中枢神経系の出血に関連していた．
- 1 名の死亡（被験者 14-011-0[redacted]）は，試験登録前に 5q 欠損骨髄異形成症候群の既往があった被験者における急性骨髄性白血病の合併症によるものであった．
- 2 名の死亡（被験者 14-02-[redacted]及び被験者 14-053-0[redacted]）は，多臓器不全を伴う敗血症によるものであった．
- 被験者 14-003-0[redacted] は，両側胸水，尿路感染及び低血圧のため，死亡 6 日前に入院した．カルフィルゾミブの最終投与は死亡の 26 日前であった．死亡に至る特定の事象は報告されておらず，死因は「不明」と報告された．

3） 国内外の比較

国内試験では，試験期間中に死亡した被験者は認められなかった．一方，海外第Ⅲ相試験である PX-171-009 試験の CRd 群では 30 名（7.7%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 29 名（18.5%）が試験期間中に死亡した．ONO-7057-05 試験が 26 名，ONO-7057-01 試験が 50 名と，日本人の投与症例数は海外試験と比べて少ないため，死亡率に関して日本人と非日本人を単純に比較することはできない．しかし，非日本人と比較し，日本人にカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 を投与した際の新たな安全性の問題は認められなかった．

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1） 国内試験

（1） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

重篤な有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に示した．

重篤な有害事象は 1 名（3.8%）に認められた．内訳は肺炎及び気道感染が各 1 名（3.8%）であった．

重篤な副作用は 1 名（3.8%）に認められた．内訳は肺炎及び気道感染が各 1 名（3.8%）であった．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
全体	1 (3.8)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	1 (3.8)
肺炎	1 (3.8)	1 (3.8)
気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-11］

（2）　単剤療法（ONO-7057-01 試験）

重篤な有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した．

全体で重篤な有害事象は 7/50 名（14.0%）に認められ，内訳は血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害が 1/50 名（2.0%），肺炎及び血小板数減少が 1/50 名（2.0%），血中免疫グロブリン A 増加，ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群，形質細胞性骨髄腫並びに脊髄圧迫が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた重篤な有害事象は 5/40 名（12.5%）であり，内訳は肺炎及び血小板数減少が 1/40 名（2.5%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群，形質細胞性骨髄腫並びに脊髄圧迫が各 1/40 名（2.5%）であった．

全体で重篤な副作用は 5/50 名（10.0%）に認められ，内訳は血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害が 1/50 名（2.0%），肺炎及び血小板数減少が 1/50 名（2.0%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群並びに形質細胞性骨髄腫が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた重篤な副作用は 4/40 名（10.0%）であり，内訳は肺炎及び血小板数減少が 1/40 名（2.5%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群並びに形質細胞性骨髄腫が各 1/40 名（2.5%）であった．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²				15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²			
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
全体	0	(0.0)	2	(33.3)	5	(12.5)	7	(14.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)
血液およびリンパ系障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
血栓性微小血管症			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
心臓障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
心筋症			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
肝胆道系障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
肝障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
感染症および寄生虫症					2	(5.0)	2	(4.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
肺炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
ウイルス性肺炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
臨床検査			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
血中免疫グロブリンA増加			1	(16.7)			1	(2.0)								
血小板数減少					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
代謝および栄養障害					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
腫瘍崩壊症候群					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
形質細胞性骨髄腫					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
神経系障害			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
脊髄圧迫					1	(2.5)	1	(2.0)								
感覚運動障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-24］

2） 海外試験

（1） CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団において 1%以上で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-16 に示した.

PX-171-009 試験では，CRd 群（392 名）の 59.9%及び Rd 群（389 名）の 54.0%の被験者で重篤な有害事象が発現した．CRd 群で Rd 群より発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象はなかった．CRd 群で Rd 群より発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，肺炎（CRd 群 14.3%，Rd 群 11.1%）及び気道感染（CRd 群 3.8%，Rd 群 1.5%）であった.

CRd 併合群（444 名）では，59.2%の被験者が重篤な有害事象を発現し，特に多かった重篤な有害事象は肺炎（13.7%）であった．CRd 併合群で PX-171-009 試験の Rd 群より発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は肺炎（CRd 併合群 13.7%，Rd 群 11.1%）であった.

治験担当医師によって治験薬投与と関連ありと判断された重篤な有害事象のうち，CRd 群で Rd 群より発現率が 2%以上高かったものはなかった.

表 2.7.4.2-16　CRd 療法解析集団において 1%*以上で発現した重篤な有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N =392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Subjects with at least one SAE	263 (59.2)	235 (59.9)	210 (54.0)
肺炎	61 (13.7)	56 (14.3)	43 (11.1)
気道感染	15 (3.4)	15 (3.8)	6 (1.5)
発熱	15 (3.4)	14 (3.6)	9 (2.3)
肺塞栓症	13 (2.9)	12 (3.1)	8 (2.1)
深部静脈血栓症	9 (2.0)	9 (2.3)	6 (1.5)
貧血	10 (2.3)	8 (2.0)	10 (2.6)
気管支炎	9 (2.0)	8 (2.0)	6 (1.5)
発熱性好中球減少症	8 (1.8)	8 (2.0)	4 (1.0)
急性腎不全	8 (1.8)	6 (1.5)	4 (1.0)
心房細動	7 (1.6)	6 (1.5)	7 (1.8)
心筋梗塞	7 (1.6)	6 (1.5)	2 (0.5)
血小板減少症	7 (1.6)	6 (1.5)	3 (0.8)
下痢	6 (1.4)	6 (1.5)	9 (2.3)
呼吸困難	6 (1.4)	5 (1.3)	3 (0.8)
基底細胞癌	5 (1.1)	5 (1.3)	3 (0.8)
気管支炎	5 (1.1)	5 (1.3)	7 (1.8)
うっ血性心不全	5 (1.1)	5 (1.3)	4 (1.0)
急性心筋梗塞	5 (1.1)	4 (1.0)	1 (0.3)
疾患進行	5 (1.1)	4 (1.0)	8 (2.1)
好中球減少症	5 (1.1)	4 (1.0)	5 (1.3)
発疹	5 (1.1)	4 (1.0)	1 (0.3)
腹痛	4 (0.9)	4 (1.0)	3 (0.8)
心不全	4 (0.9)	4 (1.0)	3 (0.8)
大腿骨骨折	4 (0.9)	4 (1.0)	2 (0.5)
胃腸炎	4 (0.9)	4 (1.0)	4 (1.0)

表 2.7.4.2-16　CRd 療法解析集団において 1%*以上で発現した重篤な有害事象（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N =392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
肺水腫	4 (0.9)	4 (1.0)	0
敗血症	4 (0.9)	4 (1.0)	4 (1.0)
上気道感染	4 (0.9)	4 (1.0)	0

Source: Table 2.7.4.2.2.18.1

CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone.

Note: Subjects were counted only once for each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.

* The source table lists all SAEs experienced by all subjects including those experienced by < 1%.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib 20/27 mg/m^2 (intended dose) given in combination with Rd from studies PX-171-006 and PX-171-009.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.2.18.1 改変］

（2）　単剤療法解析集団

単剤療法解析集団において 1%以上で発現した重篤な有害事象をまとめて表 2.7.4.2-17 に示した.

PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブ群（157 名）の 58.6%及び BSC 群（153 名）の 51.0%の被験者で重篤な有害事象が発現した．疾患進行は，カルフィルゾミブ群及び BSC 群の被験者のそれぞれ 8.3%及び 11.1%で重篤な有害事象として報告された．カルフィルゾミブ群で特に発現率の高かった疾患進行以外の重篤な有害事象は，急性腎不全であった（カルフィルゾミブ群 9.6%，BSC 群 3.9%）．カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 2%以上高かったその他の重篤な有害事象は，発熱（カルフィルゾミブ群 3.8%，BSC 群 1.3%）のみであった．逆に，肺炎はカルフィルゾミブ群の 6.4%の被験者で重篤な有害事象として報告されたが，BSC 群では 11.8%と発現率がより高かった．BSC 群でカルフィルゾミブ群より発現率が 2%以上高かったその他の重篤な有害事象は，貧血及び気道感染であった.

単剤併合群（788 名）では，48.6%の被験者が重篤な有害事象を発現し，特に多かった重篤な有害事象は肺炎（8.8%）及び急性腎不全（5.5%）であった．単剤併合群で PX-171-011 試験の BSC 群より発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった.

表 2.7.4.2-17　単剤療法解析集団において 1%*以上で発現した重篤な有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Subjects with at least one SAE	383 (48.6)	92 (58.6)	78 (51.0)
急性腎不全	43 (5.5)	15 (9.6)	6 (3.9)
疾患進行	35 (4.4)	13 (8.3)	17 (11.1)
肺炎	69 (8.8)	10 (6.4)	18 (11.8)
高カルシウム血症	21 (2.7)	7 (4.5)	4 (2.6)
背部痛	7 (0.9)	6 (3.8)	3 (2.0)
気管支炎	6 (0.8)	6 (3.8)	5 (3.3)
発熱	24 (3.0)	6 (3.8)	2 (1.3)
貧血	14 (1.8)	4 (2.5)	8 (5.2)
気管支炎	5 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.7)
心不全	7 (0.9)	3 (1.9)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	11 (1.4)	3 (1.9)	1 (0.7)
腎不全	12 (1.5)	3 (1.9)	0
敗血症	11 (1.4)	3 (1.9)	1 (0.7)
血小板減少症	10 (1.3)	3 (1.9)	5 (3.3)
腫瘍崩壊症候群	7 (0.9)	3 (1.9)	0
尿路感染	6 (0.8)	3 (1.9)	1 (0.7)
心停止	7 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.7)
うっ血性心不全	23 (2.9)	2 (1.3)	3 (2.0)
呼吸困難	18 (2.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
鼻出血	2 (0.3)	2 (1.3)	0
低血圧	8 (1.0)	2 (1.3)	0
多臓器不全	3 (0.4)	2 (1.3)	0
多発性骨髄腫	18 (2.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
筋骨格系胸痛	2 (0.3)	2 (1.3)	0
病的骨折	13 (1.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
肺水腫	7 (0.9)	2 (1.3)	0
腎機能障害	3 (0.4)	2 (1.3)	0
脊髄圧迫	11 (1.4)	2 (1.3)	1 (0.7)

Source: Table 2.7.4.1.2.12.1

SAE = serious adverse event; STER/CYC = corticosteroids plus optional Cyclophosphamide.

Note: Subjects were counted only once for each system organ class and each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.

* The source table lists all SAEs experienced by all subjects including those experienced by < 1%.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.2.12.1 改変］

（3） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団における重篤な有害事象を［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.7］に示した．補助的安全性解析集団の 2011-002 試験（223 名）において 1%以上で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-18 に示した．2011-002 試験では被験者の 47.1%に重篤な有害事象が発現した．2011-002 試験において 5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は，疾患進行及び多発性骨髄腫を除き，肺炎（6.7%）のみであった．次に発現率の高かった重篤な有害事象は，急性腎不全（4.5%），呼吸困難（3.6%）及び高カルシウム血症（3.1%）であった．

その他の補助的試験では，重篤な有害事象の発現率は PX-171-001 試験の 20.7%から PX-171-002 試験 part 1 の 54.1%までであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.7.1］．

表 2.7.4.2-18　補助的安全性解析集団の 2011-002 試験において 1%*以上で発現した重篤な有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

Preferred Term (n [%])	Number of Subjects (%)				
	PX-171-001	PX-171-002		2011-002	PX-171-008
	All Tumors (N = 29)	Part 1 (All Tumors) (N = 37)	Part 2 (HM) (N = 11)	(Cd, MM) (N = 223)	Solid Tumors (N = 17)
Number of subjects with at least 1 event	6 (20.7)	20 (54.1)	5 (45.5)	105 (47.1)	5 (29.4)
多発性骨髄腫	1 (3.4)	0	0	16 (7.2)	0
肺炎	0	4 (10.8)	0	15 (6.7)	2 (11.8)
疾患進行	1 (3.4)	2 (5.4)	0	12 (5.4)	0
急性腎不全	0	8 (21.6)	0	10 (4.5)	1 (5.9)
呼吸困難	0	1 (2.7)	0	8 (3.6)	0
高カルシウム血症	0	1 (2.7)	0	7 (3.1)	0
高血圧	0	0	0	6 (2.7)	1 (5.9)
血小板減少症	1 (3.4)	2 (5.4)	0	5 (2.2)	0
敗血症	0	2 (5.4)	0	5 (2.2)	0
うっ血性心不全	0	0	0	5 (2.2)	0
背部痛	0	1 (2.7)	0	4 (1.8)	0
貧血	0	3 (8.1)	0	3 (1.3)	0
発熱	0	2 (5.4)	0	3 (1.3)	0
肺水腫	0	1 (2.7)	0	3 (1.3)	0
錯乱状態	0	0	0	3 (1.3)	0

Source:　Table 2.7.4.3.2.7.1

CFZ = carfilzomib; HM = hematologic malignancies; Max = maximum; Min = minimum; MM = multiple myeloma.

* The source table lists all SAEs experienced by all subjects including those experienced by < 1%.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.3.2.7.1 改変］

3）　試験実施中の重篤な有害事象

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ日時点で，実施中の日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-02），海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007 試験），海外第Ⅱ相試験（PX-171-010 試験），国際共同第Ⅲ相試験（2011-003，ONO-7057-03），海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（2012-002），海外第Ⅰb 相試験（2012-003），国際共同第Ⅲ相試験（2012-005，ONO-7057-04），海外第Ⅰ相試験（CFZ001），海外第Ⅰ相試験（CFZ002）及び海外第Ⅰb／Ⅱ相試験（CFZ004）で認められた，カルフィルゾミブの投与を受けた被験者における重篤な有害事象発現件数を表 2.7.4.2-19 に示した．

注意すべき重篤な有害事象として，血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群

（TTP/HUS）があり，1 名が Grade 4 の TTP，1 名が HUS，2 名が血栓性微小血管症を発現した［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.1.1］（詳細については 2.7.4.2.1.516）を参照）．これらの TTP/HUS 症例の詳細は，［5.3.5.4］にある個々の試験の報告書に記載した.

表 2.7.4.2-19　実施中試験のカルフィルゾミブの投与を受けた被験者における重篤な有害事象発現件数

治験実施計画書の識別コード	被験者数 N	重篤な有害事象発現件数 n
ONO-7057-02	7	0
PX-171-007	184	144
PX-171-010	100	155
2011-003 / ONO-7057-03	919	470
2012-003	15	4
2012-002	118	66
2012-005 / ONO-7057-04	860	608
CFZ001	24	32
CFZ002	39	37
CFZ004	16	4

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
出典［5.3.5.4-3，5.3.5.4-4，5.3.5.4-5，5.3.5.4-6，5.3.5.4-7，5.3.5.4-8，5.3.5.4-9，5.3.5.4-10，5.3.5.4-11，5.3.5.4-12］

4）　国内外の比較

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

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

1）　投与中止の原因となった有害事象

（1）　国内試験

a）　CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した.

カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象は 1 名（3.8%）に認められ，内訳は譫妄が 1 名（3.8%）であった.

2.7.4 臨床的安全性
カルフィルゾミブ

カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった副作用は1名（3.8%）に認められ，内訳は譫妄が1名（3.8%）であった.

表 2.7.4.2-20　カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
全体	1 (3.8)	1 (3.8)
精神障害	1 (3.8)	1 (3.8)
譫妄	1 (3.8)	1 (3.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-12］

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した．

全体で投与中止の原因となった有害事象は 8/50 名（16.0%）に認められ，内訳は血栓性微小血管症，心筋症，疼痛，肝障害，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中免疫グロブリン A 増加，高カルシウム血症，筋力低下，形質細胞性骨髄腫及び脊髄圧迫が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた投与中止の原因となった有害事象は 4/40 名（10.0%）に認められ，内訳は高カルシウム血症，筋力低下，形質細胞性骨髄腫及び脊髄圧迫が各 1/40 名（2.5%）であった．

全体で投与中止の原因となった副作用は 4/50 名（8.0%）に認められ，内訳は血栓性微小血管症，心筋症，肝障害，高カルシウム血症，筋力低下及び形質細胞性骨髄腫が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群で認められた投与中止の原因となった副作用は 3/40 名（7.5%）に認められ，内訳は高カルシウム血症，筋力低下及び形質細胞性骨髄腫が各 1/40 名（2.5%）であった．

表 2.7.4.2-21　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量								登録時の用量							
	15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²		全体		15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²		全体	
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
全体	1	(25.0)	3	(50.0)	4	(10.0)	8	(16.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	4	(8.0)
血液およびリンパ系障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
血栓性微小血管症			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
心臓障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
心筋症			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(25.0)					1	(2.0)								
疼痛	1	(25.0)					1	(2.0)								
肝胆道系障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
肝障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
臨床検査			2	(33.3)			2	(4.0)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(16.7)			1	(2.0)								
血中免疫グロブリンA増加			1	(16.7)			1	(2.0)								
代謝および栄養障害					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
高カルシウム血症					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
筋力低下					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
形質細胞性骨髄腫					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
神経系障害					1	(2.5)	1	(2.0)								
脊髄圧迫					1	(2.5)	1	(2.0)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-22］

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

PX-171-009 試験及び PX-171-006 試験では，有害事象のため併用投与の薬剤のうち 1 剤が中止になっても，被験者はその他の治験薬を投与継続可能なデザインとしていた．CRd 療法解析集団の被験者の 1%以上で治験薬の投与が中止された有害事象をまとめて［5.3.5.3-5 Table.2.7.4.2.2.23］に示した．

PX-171-009 試験では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，CRd 群（392 名）で 26.0%，Rd 群（389 名）で 25.2%であった．両投与群でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象で発現頻度が高かったのは，血小板減少症，不眠症，好中球減少症，貧血，肺炎及び上気道感染であったが，いずれも発現率は 2%未満であった．PX-171-009 試験の CRd 群で Rd 群より，あるいは CRd 併合群（444 名）で PX-171-009 試験の Rd 群より発現率が 2%以上高かった治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった．いずれかの治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の有害事象は，両投与群で同様の頻度であった（CRd 群 19.4%，Rd 群 19.3%）．

レナリドミド投与の中止に至った有害事象も両投与群で同様の頻度であった（CRd 群 18.6%，Rd 群 18.5%）．そのため，カルフィルゾミブを追加してもレナリドミドの投与に有害な影響を及ぼさないと考えられた．

すべての治験薬の投与中止は，PX-171-009 試験においてのみ認められた．有害事象によるすべての治験薬の投与中止割合は，CRd 群 13.8%，Rd 群 16.7%であった．

PX-171-009 試験では，CRd 群の被験者の 12.0%が有害事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した［5.3.5.3-5 Table.2.7.4.2.2.26.1］．カルフィルゾミブの投与の中止に至ったり，CRd 群において 3 名以上で報告された有害事象は，肺炎，心筋梗塞及び上気道感染であった．

b） 単剤療法解析集団

単剤療法解析集団において被験者の 1%以上で治験薬投与（カルフィルゾミブ又は対照薬）の中止に至った有害事象をまとめて［5.3.5.3-6 Table.2.7.4.1.2.17.1］に示した．

PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブ群（157 名）の被験者の 14.6%及び BSC 群（153 名）の 20.3%が有害事象により治験薬の投与を中止した．カルフィルゾミブ群のすべての投与中止（被験者の 14.6%）は Grade 3 以上の有害事象が原因であり，BSC 群では被験者の 17.0%が Grade 3 以上の有害事象により治験薬の投与を中止した．

PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブ投与の中止に至った有害事象で発現頻度が高かったのは，急性腎不全，多臓器不全及び肺水腫であった．しかし，治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 2%以上高かった有害事

象は急性腎不全のみであった（それぞれ 3.2%及び 0%）．一方，肺炎によりカルフィルゾミブ群では 1 名（0.6%）が，BSC 群では 5 名（3.3%）が投与中止に至った．PX-171-011 試験の BSC 群において，被験者 2 名以上が投与中止に至ったその他の有害事象は，好中球減少症，呼吸困難，敗血症性ショック及び胃腸出血であった．

単剤併合群（788 名）では，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 23.9%であった．治験薬投与の中止に至った有害事象で発現頻度が高かった事象は急性腎不全であり，18 名（2.3%）に認められた．

c） 補助的安全性解析集団

治験薬投与中止に至った有害事象を［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.11］に記載した．2011-002 試験（223 名）では，有害事象が原因で投与中止した被験者は 27 名（12.1%）であった．また，2 名以上に認められた事象は急性腎不全，高血圧及び敗血症（各 2 名［0.9%］）であった．補助的試験において治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は，2011-002 試験の 12.1%から PX-171-002 試験 part 2 の 36.4%の範囲であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.11.1］．

2） 休薬又は減量の原因となった有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-22 に示した．

カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象は 18 名（69.2%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は発疹が 4 名（15.4%），肺炎が 3 名（11.5%），上気道の炎症が 3 名（11.5%），咽頭炎が 2 名（7.7%），好中球数減少が 2 名（7.7%），血小板数減少が 2 名（7.7%），高血糖が 2 名（7.7%），低リン酸血症が 2 名（7.7%）であった．カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった副作用は 17 名（65.4%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は肺炎が 3 名（11.5%），上気道の炎症が 3 名（11.5%），発疹が 3 名（11.5%），咽頭炎が 2 名（7.7%），好中球数減少が 2 名（7.7%），血小板数減少が 2 名（7.7%），高血糖が 2 名（7.7%），低リン酸血症が 2 名（7.7%）であった．

表 2.7.4.2-22　カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
全体	18 (69.2)	17 (65.4)
心臓障害	1 (3.8)	1 (3.8)
うっ血性心不全	1 (3.8)	1 (3.8)
胃腸障害	1 (3.8)	1 (3.8)
下痢	1 (3.8)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.8)	1 (3.8)
無力症	1 (3.8)	1 (3.8)
肝胆道系障害	1 (3.8)	1 (3.8)
肝機能異常	1 (3.8)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	5 (19.2)	5 (19.2)
気管支炎	1 (3.8)	1 (3.8)
咽頭炎	2 (7.7)	2 (7.7)
肺炎	3 (11.5)	3 (11.5)
上気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
臨床検査	4 (15.4)	4 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	1 (3.8)
好中球数減少	2 (7.7)	2 (7.7)
血小板数減少	2 (7.7)	2 (7.7)
代謝および栄養障害	4 (15.4)	4 (15.4)
高血糖	2 (7.7)	2 (7.7)
低リン酸血症	2 (7.7)	2 (7.7)
神経系障害	1 (3.8)	1 (3.8)
末梢性ニューロパチー	1 (3.8)	1 (3.8)
精神障害	1 (3.8)	1 (3.8)
不眠症	1 (3.8)	1 (3.8)
腎および尿路障害	1 (3.8)	1 (3.8)
腎機能障害	1 (3.8)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (15.4)	4 (15.4)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.3.1.1-22］

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-23 に示した．

全体で休薬又は減量の原因となった有害事象は 24/50 名（48.0%）に認められ，2 名以上に認められた事象は，好中球数減少が 6/50 名（12.0%），鼻咽頭炎が 4/50 名（8.0%），発熱が 3/50 名（6.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3/50 名（6.0%），上気道の炎症が 3/50 名（6.0%），倦怠感が 2/50 名（4.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2/50 名（4.0%），血中クレアチニン増加が 2/50 名（4.0%），低リン酸血症が 2/50 名（4.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた休薬又は減量の原因となった有害事象は 20/40 名（50.0%）であり，2 名以上に認められた事象は，好中球数減少が 6/40 名（15.0%），発熱が 3/40 名（7.5%），鼻咽頭炎が 3/40 名（7.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2/40 名（5.0%），低リン酸血症が 2/40 名（5.0%）であった．

全体で休薬又は減量の原因となった副作用は 19/50 名（38.0%）に認められ，2 名以上に認められた事象は，好中球数減少が 6/50 名（12.0%），倦怠感，発熱，鼻咽頭炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，低リン酸血症及び上気道の炎症が各 2/50 名（4.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた休薬又は減量の原因となった副作用は 16/40 名（40.0%）であり，2 名以上に認められた副作用は，好中球数減少が 6/40 名（15.0%），発熱，鼻咽頭炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低リン酸血症が各 2/40 名（5.0%）であった．

表 2.7.4.2-23　休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
全体	2	(50.0)	2	(33.3)	20	(50.0)	24	(48.0)	2	(50.0)	1	(16.7)	16	(40.0)	19	(38.0)
血液およびリンパ系障害					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
貧血					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
心臓障害					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
うっ血性心不全					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
眼障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
眼脂			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
眼充血			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(25.0)			3	(7.5)	4	(8.0)	1	(25.0)			2	(5.0)	3	(6.0)
倦怠感	1	(25.0)			1	(2.5)	2	(4.0)	1	(25.0)			1	(2.5)	2	(4.0)
発熱					3	(7.5)	3	(6.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
感染症および寄生虫症			1	(16.7)	7	(17.5)	8	(16.0)					5	(12.5)	5	(10.0)
インフルエンザ					1	(2.5)	1	(2.0)								
鼻咽頭炎			1	(16.7)	3	(7.5)	4	(8.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
咽頭炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
肺炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
ウイルス性肺炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
臨床検査	1	(25.0)	1	(16.7)	8	(20.0)	10	(20.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	8	(20.0)	10	(20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(16.7)	2	(5.0)	3	(6.0)					2	(5.0)	2	(4.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-23　休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
血中ビリルビン増加			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
血中クレアチニン増加	1	(25.0)	1	(16.7)			2	(4.0)	1	(25.0)	1	(16.7)			2	(4.0)
血中尿素増加			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
血中尿酸増加			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
好中球数減少					6	(15.0)	6	(12.0)					6	(15.0)	6	(12.0)
血小板数減少					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
白血球数増加			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
代謝および栄養障害					5	(12.5)	5	(10.0)					4	(10.0)	4	(8.0)
高カリウム血症					1	(2.5)	1	(2.0)								
高マグネシウム血症					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
低ナトリウム血症					1	(2.5)	1	(2.0)								
低リン酸血症					2	(5.0)	2	(4.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
腫瘍崩壊症候群					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
腎および尿路障害	1	(25.0)					1	(2.0)								
頻尿	1	(25.0)					1	(2.0)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(25.0)	1	(16.7)	1	(2.5)	3	(6.0)	1	(25.0)	1	(16.7)			2	(4.0)
上気道の炎症	1	(25.0)	1	(16.7)	1	(2.5)	3	(6.0)	1	(25.0)	1	(16.7)			2	(4.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-25］

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

PX-171-009 試験では，治験薬の 1 回以上の投与の延期及びスキップに至った有害事象が，CRd 群（392 名）の被験者の 78.6%及び Rd 群（389 名）の被験者の 63.0%に認められた．CRd 群で Rd 群より発現率が 2%以上高かった，治験薬の 1 回以上の投与の延期及びスキップに至った有害事象は，上気道感染，気道感染，発熱，好中球減少症，気管支炎，血小板減少症，肺炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，無力症及び発疹であった．

CRd 併合群（444 名）では，治験薬の 1 回以上の投与の延期又はスキップに至った下痢が被験者の 8.1%に認められ，これは Rd 群よりも 2%以上高値であった．

PX-171-009 試験では，特にカルフィルゾミブの投与の延期又はスキップに至った有害事象が被験者の 63.0%に認められた．それらのなかで 3%以上に認められたのは，好中球減少症，上気道感染，肺炎，気道感染，気管支炎，血小板減少症，発熱，下痢及び疲労などであった．

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象を頻度の高い順に並べて［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.40.1］に示した．カルフィルゾミブの減量に至った有害事象を頻度の高い順に並べて［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.42.1］に示した．レナリドミド又はデキサメタゾンの減量に至った有害事象を，それぞれ［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.44］及び［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.46］に記載した．

PX-171-009 試験では，いずれかの治験薬（カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾン）の減量に至った有害事象が，CRd 群で 56.9%，Rd 群で 51.9%に認められた．いずれかの治験薬の減量に至った有害事象のうち，CRd 群で Rd 群より発現率が 2%以上高かった事象は，好中球減少症（CRd 群 13.0%，Rd 群 8.7%）及び血小板減少症（CRd 群 7.9%，Rd 群 3.6%）のみであった．一方，減量に至った有害事象の振戦は Rd 群で発現率が高かった（CRd 群 0.3%，Rd 群 2.8%）．カルフィルゾミブの減量に至った有害事象は CRd 群の被験者の 11.2%に認められた［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.42.1］．本試験においてカルフィルゾミブの減量に至った特に多かった有害事象は，血小板減少症，好中球減少症，疲労及びうっ血性心不全などであった．Rd 群において減量に至った特に多かった有害事象は，好中球減少症，血小板減少症，疲労，不眠症及び下痢であった．レナリドミドの減量に至った有害事象は，CRd 群が 43.4%，Rd 群が 38.3%であった．レナリドミドの減量に至った有害事象で発現頻度が多かったのは，好中球減少症（CRd 群 12.5%，Rd 群 8.7%）及び血小板減少症（CRd 群 7.7%，Rd 群 3.6%）であった．

CRd 併合群では，被験者の 55.2%にいずれかの治験薬の減量に至った有害事象が認められた．いずれかの治験薬の減量に至った有害事象のうち，CRd 併合群で PX-171-009 試験の Rd 群より発現率が 2%以上高かった事象は，血小板減少症及び好中球減少症のみであった．

b） 単剤療法解析集団

PX-171-011 試験では，治験薬の 1 回以上の投与の延期及びスキップに至った有害事象が，カルフィルゾミブ群（157 名）の被験者の 43.3%及び BSC 群（153 名）の被験者の 27.5%に認められた．カルフィルゾミブ群における治験薬のスキップ及び投与の延期に至った有害事象のうち，BSC 群で報告されたよりも 5%以上発現率が高かった有害事象は認められなかった．BSC 群よりカルフィルゾミブ群で 2%以上発現率が高かったと報告された，治験薬のスキップ又は投与の延期に至った有害事象は，発熱，急性腎不全，心不全，インフルエンザ及び上気道感染などであった．カルフィルゾミブ群より BSC 群で 2%以上発現率が高かった，治験薬のスキップ及び投与の延期に至った有害事象は，気管支炎，好中球減少症及び白血球減少症であった．

単剤併合群（788 名）では，PX-171-011 試験の BSC 群より 2%以上発現率が高かったと報告された，治験薬の 1 回以上のスキップ及び投与の延期に至ったその他の有害事象は，下痢（2.9%），血中クレアチニン増加（7.9%），呼吸困難（3.2%）及び肺炎（5.7%）などであった．

被験者の 1%以上で治験薬の減量に至った有害事象をまとめて［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.22.1］に示した．

PX-171-011 試験では，有害事象による減量が認められた被験者は，BSC 群よりカルフィルゾミブ群で少なかった（12.4%に対して 5.7%）．カルフィルゾミブ群で BSC 群より 2%以上発現率が高かった，減量に至った有害事象は認められなかった．

単剤併合群では，減量に至った有害事象が 14.0%に認められた．単剤併合群で PX-171-011 試験の BSC 群より発現率が 2%以上高かった，減量に至った有害事象は，血中クレアチニン増加のみであった（0%に対して 2.4%）．

c） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団の投与延期又はスキップに至った有害事象はそれぞれの総括報告書に示した．

3） Grade 3 以上の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

有害事象及び副作用における Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-4 に，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-5 示した．

Grade 3 以上の有害事象は 19 名（73.1%）に認められた．内訳は Grade 3 が 12 名（46.2%），Grade 4 が 7 名（26.9%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球数減少 11 名（42.3%），血小板数減少 6 名（23.1%），低リン酸血症 5 名（19.2%），貧血 3 名（11.5%），好中球数減少 3 名（11.5%），白血球数減少 3 名（11.5%）及び高血糖 3 名（11.5%）であった．

Grade 3 以上の副作用は 17 名（65.4%）に認められた．内訳は Grade 3 が 11 名（42.3%），Grade 4 が 6 名（23.1%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，リンパ球数減少 8 名（30.8%），血小板数減少 4 名（15.4%），好中球数減少 3 名（11.5%），高血糖 3 名（11.5%）及び低リン酸血症 3 名（11.5%）であった．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パートの有害事象及び副作用における Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-3 に示した．

全被験者（50 名）では，Grade 3 以上の有害事象は 44 名（88.0%）に認められた．内訳は Grade 3 が 25 名（50.0%），Grade 4 が 19 名（38.0%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球数減少 33 名（66.0%），好中球数減少 19 名（38.0%），血小板数減少 13 名（26.0%），白血球数減少 13 名（26.0%），ヘモグロビン減少 12 名（24.0%）及び貧血 6 名（12.0%）であった．

20/27 mg/m^2 投与群（40 名）では，Grade 3 以上の有害事象は 37 名（92.5%）に認められた．内訳は Grade 3 が 22 名（55.0%），Grade 4 が 15 名（37.5%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球数減少 27 名（67.5%），好中球数減少 16 名（40.0%），血小板数減少 12 名（30.0%），白血球数減少 12 名（30.0%），ヘモグロビン減少 11 名（27.5%），貧血 6 名（15.0%）及び低ナトリウム血症 4 名（10.0%）であった．

全被験者では，Grade 3 以上の副作用は 38 名（76.0%）に認められた．内訳は Grade 3 が 20 名（40.0%），Grade 4 が 18 名（36.0%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，リンパ球数減少 28 名（56.0%），好中球数減少 17 名（34.0%），血小板数減

少 13 名（26.0%），白血球数減少 13 名（26.0%），ヘモグロビン減少 12 名（24.0%）及び貧血 6 名（12.0%）であった.

20/27 mg/m^2 投与群では，Grade 3 以上の副作用は 34 名（85.0%）に認められた．内訳は Grade 3 が 19 名（47.5%），Grade 4 が 15 名（37.5%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，リンパ球数減少 25 名（62.5%），好中球数減少 16 名（40.0%），血小板数減少 12 名（30.0%），白血球数減少 12 名（30.0%），ヘモグロビン減少 11 名（27.5%）及び貧血 6 名（15.0%）であった.

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

CRd 併合群（444 名）において 1%以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-24 に示した.

PX-171-009 試験では，Grade 3 以上の有害事象全体の発現率は CRd 群（392 名）で 83.7%，Rd 群（389 名）で 81.2%であった．特に発現率の高かった 3 つの Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症，貧血及び血小板減少症であり，いずれも血液関連であった.

PX-171-009 試験では，CRd 群で Rd 群より発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかった．CRd 群で Rd 群より発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症，血小板減少症，低カリウム血症，低リン酸血症，高血圧，肺炎及び気道感染であった.

CRd 併合群で Rd 群より発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球減少症であった.

表 2.7.4.2-24　CRd 併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Subjects with at least 1 AE	377 (84.9)	328 (83.7)	316 (81.2)
好中球減少症	133 (30.0)	116 (29.6)	103 (26.5)
貧血	80 (18.0)	70 (17.9)	69 (17.7)
血小板減少症	76 (17.1)	66 (16.8)	48 (12.3)
肺炎	54 (12.2)	49 (12.5)	41 (10.5)
低カリウム血症	42 (9.5)	37 (9.4)	19 (4.9)
低リン酸血症	46 (10.4)	33 (8.4)	18 (4.6)
疲労	36 (8.1)	30 (7.7)	25 (6.4)
高血糖	24 (5.4)	20 (5.1)	18 (4.6)
高血圧	18 (4.1)	18 (4.6)	8 (2.1)
気道感染	16 (3.6)	16 (4.1)	8 (2.1)
下痢	18 (4.1)	15 (3.8)	16 (4.1)
白内障	15 (3.4)	15 (3.8)	11 (2.8)
無力症	14 (3.2)	14 (3.6)	8 (2.1)
低カルシウム血症	14 (3.2)	13 (3.3)	7 (1.8)
白血球減少症	18 (4.1)	12 (3.1)	16 (4.1)
好中球数減少	13 (2.9)	12 (3.1)	11 (2.8)
肺塞栓症	13 (2.9)	12 (3.1)	9 (2.3)
血小板数減少	12 (2.7)	12 (3.1)	9 (2.3)
リンパ球減少症	36 (8.1)	11 (2.8)	8 (2.1)
呼吸困難	11 (2.5)	11 (2.8)	7 (1.8)
不眠症	11 (2.5)	11 (2.8)	11 (2.8)
発熱性好中球減少症	10 (2.3)	10 (2.6)	4 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.9)	9 (2.3)	3 (0.8)

表 2.7.4.2-24　CRd 併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象（続き 1）

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
急性腎不全	10 (2.3)	8 (2.0)	5 (1.3)
低血圧	8 (1.8)	8 (2.0)	4 (1.0)
深部静脈血栓症	9 (2.0)	7 (1.8)	4 (1.0)
腹痛	8 (1.8)	7 (1.8)	4 (1.0)
上気道感染	8 (1.8)	7 (1.8)	4 (1.0)
気管支炎	7 (1.6)	7 (1.8)	7 (1.8)
気管支肺炎	7 (1.6)	7 (1.8)	7 (1.8)
発熱	7 (1.6)	7 (1.8)	2 (0.5)
脳血管発作	3 (0.7)	2 (0.5)	7 (1.8)
低ナトリウム血症	11 (2.5)	6 (1.5)	6 (1.5)
心筋梗塞	7 (1.6)	6 (1.5)	2 (0.5)
末梢性ニューロパチー	6 (1.4)	6 (1.5)	6 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.6)	5 (1.3)	1 (0.3)
背部痛	7 (1.6)	5 (1.3)	8 (2.1)
心房細動	6 (1.4)	5 (1.3)	7 (1.8)
筋骨格痛	6 (1.4)	5 (1.3)	3 (0.8)
発疹	6 (1.4)	5 (1.3)	6 (1.5)
うっ血性心不全	5 (1.1)	5 (1.3)	1 (0.3)
うつ病	5 (1.1)	5 (1.3)	0
高ビリルビン血症	5 (1.1)	5 (1.3)	1 (0.3)
筋力低下	5 (1.1)	5 (1.3)	6 (1.5)
末梢性浮腫	5 (1.1)	5 (1.3)	2 (0.5)
失神	5 (1.1)	5 (1.3)	10 (2.6)
骨痛	3 (0.7)	5 (1.3)	2 (0.5)
筋痙縮	6 (1.4)	4 (1.0)	3 (0.8)
四肢痛	6 (1.4)	4 (1.0)	6 (1.5)
急性心筋梗塞	5 (1.1)	4 (1.0)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	5 (1.1)	4 (1.0)	1 (0.3)
疾患進行	5 (1.1)	4 (1.0)	8 (2.1)
低マグネシウム血症	5 (1.1)	4 (1.0)	0
腎不全	5 (1.1)	4 (1.0)	2 (0.5)

表 2.7.4.2-24　CRd 併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象（続き 2）

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
尿路感染	5 (1.1)	4 (1.0)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	4 (0.9)	4 (1.0)	0
心不全	4 (0.9)	4 (1.0)	4 (1.0)
敗血症	4 (0.9)	4 (1.0)	4 (1.0)
ヘモグロビン減少	7 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.3)
国際標準比増加	4 (0.9)	3 (0.8)	7 (1.8)
顎骨壊死	4 (0.9)	3 (0.8)	5 (1.3)

Source:　Table 2.7.4.2.2.5.1

CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone.

Note:　Subjects were counted only once for each preferred term.　MedDRA Version 15.1 was used for coding.

* The source table lists all ≥ Grade 3 AEs experienced by all subjects including those experienced by < 1%.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib 20/27 mg/m^2 (intended dose) given in combination with Rd from studies PX-171-006 and PX-171-009.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.2.5.1 改変］

b）　単剤療法解析集団

単剤併合群（788 名）において 1%以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-25 に示した．また，これらの事象を Grade 別にまとめて［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.11］に示した．

PX-171-011 試験では，Grade 3 以上の有害事象全体の発現率はカルフィルゾミブ群（157 名）で 75.2%，BSC 群（153 名）で 71.2%であった．特に発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象は，貧血及び血小板減少症であった．

PX-171-011 試験では，カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかった．カルフィルゾミブ群で BSC 群より発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，血小板減少症，急性腎不全，腎不全，腎機能障害，高血圧，リンパ球減少症，発熱，C‐反応性蛋白増加及び尿路感染であった．

単剤併合群で BSC 群より発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，呼吸困難，

上気道感染，血中クレアチニン増加，低カリウム血症，高血糖，低リン酸血症，疲労，低ナトリウム血症及び血中尿酸増加であった．

BSC 群で単剤併合群より発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，貧血及び疾患進行であった．BSC 群で単剤併合群より発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症，肺炎，白血球減少症，気管支肺炎及び血小板数減少症であった．

表 2.7.4.2-25　単剤併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Subjects with at least 1 AE	628 (79.7)	118 (75.2)	109 (71.2)
貧血	191 (24.2)	40 (25.5)	47 (30.7)
血小板減少症	198 (25.1)	38 (24.2)	34 (22.2)
疾患進行	38 (4.8)	15 (9.6)	15 (9.8)
好中球減少症	81 (10.3)	12 (7.6)	19 (12.4)
急性腎不全	41 (5.2)	12 (7.6)	5 (3.3)
肺炎	73 (9.3)	10 (6.4)	19 (12.4)
腎不全	17 (2.2)	8 (5.1)	2 (1.3)
気管支肺炎	6 (0.8)	6 (3.8)	5 (3.3)
高カルシウム血症	33 (4.2)	6 (3.8)	7 (4.6)
腎機能障害	7 (0.9)	6 (3.8)	1 (0.7)
背部痛	23 (2.9)	5 (3.2)	2 (1.3)
鼻出血	5 (0.6)	5 (3.2)	2 (1.3)
高血圧	26 (3.3)	5 (3.2)	0
白血球減少症	37 (4.7)	5 (3.2)	11 (7.2)
リンパ球減少症	108 (13.7)	5 (3.2)	1 (0.7)
好中球数減少	13 (1.6)	5 (3.2)	4 (2.6)
血小板数減少	14 (1.8)	5 (3.2)	7 (4.6)
発熱	15 (1.9)	5 (3.2)	0
無力症	11 (1.4)	4 (2.5)	5 (3.3)
C－反応性蛋白増加	4 (0.5)	4 (2.5)	0
下痢	11 (1.4)	4 (2.5)	2 (1.3)
高血糖	30 (3.8)	4 (2.5)	2 (1.3)
高尿酸血症	18 (2.3)	4 (2.5)	3 (2.0)
尿路感染	12 (1.5)	4 (2.5)	0
血中クレアチニン増加	25 (3.2)	3 (1.9)	1 (0.7)
骨痛	11 (1.4)	3 (1.9)	5 (3.3)
気管支炎	6 (0.8)	3 (1.9)	2 (1.3)
発熱性好中球減少症	12 (1.5)	3 (1.9)	2 (1.3)
高カリウム血症	15 (1.9)	3 (1.9)	1 (0.7)
低カルシウム血症	19 (2.4)	3 (1.9)	2 (1.3)

表 2.7.4.2-25　単剤併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象

（続き 1）

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
低カリウム血症	25 (3.2)	3 (1.9)	1 (0.7)
敗血症	15 (1.9)	3 (1.9)	1 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	7 (0.9)	3 (1.9)	0
腹痛	6 (0.8)	2 (1.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (2.4)	2 (1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (2.3)	2 (1.3)	0
心房細動	7 (0.9)	2 (1.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.6)	2 (1.3)	0
血中ナトリウム減少	11 (1.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
心停止	7 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.7)
心不全	6 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.7)
うっ血性心不全	25 (3.2)	2 (1.3)	3 (2.0)
呼吸困難	36 (4.6)	2 (1.3)	0
疲労	45 (5.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
全身健康状態低下	3 (0.4)	2 (1.3)	2 (1.3)
低ナトリウム血症	46 (5.8)	2 (1.3)	2 (1.3)
低血圧	10 (1.3)	2 (1.3)	0
髄膜炎	2 (0.3)	2 (1.3)	0
多臓器不全	3 (0.4)	2 (1.3)	0
多発性骨髄腫	18 (2.3)	2 (1.3)	3 (2.0)
悪心	10 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
病的骨折	15 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)
肺水腫	9 (1.1)	2 (1.3)	0
脊髄圧迫	12 (1.5)	2 (1.3)	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.6)	2 (1.3)	0
上気道感染	20 (2.5)	2 (1.3)	0
錯乱状態	8 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)
脱水	10 (1.3)	1 (0.6)	0
頭痛	11 (1.4)	1 (0.6)	0
低リン酸血症	33 (4.2)	1 (0.6)	0

表 2.7.4.2-25　単剤併合群において 1%*以上の被験者で発現した Grade 3 以上の有害事象（続き 2）

MedDRA Preferred Term	Number of Subjects (%)		
		PX-171-011	
	Pooled Carfilzomib Monotherapy[a] (N = 788)	Carfilzomib 20/27 mg/m^2 Dose Level (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
感染	5 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)
白血球増加症	3 (0.4)	1 (0.6)	2 (1.3)
疼痛	14 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.7)
形質細胞腫	6 (0.8)	1 (0.6)	2 (1.3)
呼吸不全	10 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.7)
気道感染	3 (0.4)	1 (0.6)	3 (2.0)
失神	11 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.7)
嘔吐	7 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.3)
白血球数減少	14 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	8 (1.0)	0	0
血中リン減少	16 (2.0)	0	1 (0.7)
血中尿酸増加	16 (2.0)	0	0
深部静脈血栓症	8 (1.0)	0	1 (0.7)
ヘモグロビン減少	9 (1.1)	0	1 (0.7)
帯状疱疹	1 (0.1)	0	2 (1.3)
低アルブミン血症	19 (2.4)	0	1 (0.7)
低酸素症	10 (1.3)	0	0
不眠症	0	0	2 (1.3)
形質細胞性白血病	0	0	2 (1.3)
リンパ球数減少	9 (1.1)	0	0
精神状態変化	9 (1.1)	0	0
筋力低下	10 (1.3)	0	0
筋骨格痛	14 (1.8)	0	2 (1.3)
非心臓性胸痛	9 (1.1)	0	0
四肢痛	8 (1.0)	0	0

Source: T able 2.7.4.1.2.5.1

AE = adverse event; STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.

Notes: Subjects were counted only once for each preferred term. MedDRA Version 15.1 was used for coding.

* The source table lists all ≥ Grade 3 AEs experienced by all subjects including those experienced by < 1%.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2）, Table 2.7.4.1.2.5.1 改変］

c） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析対象集団において Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者数及び割合を［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.5］に示した．2011-002 試験で特に発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象は，血小板減少症（29.1%）及び貧血（27.4%）であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.3.2.5.1］．Grade 3 以上のその他の有害事象はすべて 10%未満の被験者で報告された．

その他の補助的試験における Grade 3 以上の有害事象の発現率は，PX-171-008 試験の 29.4%から PX-171-002 試験 part 2 の 81.8%の範囲であった．

d） 個々の試験の結果（評価資料）

PX-171-002 試験 part 1 において，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-11 に示した．全被験者 37 名中 26 名（70.3%）に，Grade 3 以上の有害事象が認められた．そのうち発現頻度が高かった Grade 3 以上の血液毒性の有害事象は，貧血 10 名（27.0%）及び血小板減少症 10 名（27.0%）であった．その他に，Grade 3 以上の血液毒性の有害事象として，ヘモグロビン減少 3 名（8.1%），発熱性好中球減少症 2 名（5.4%），好中球減少症 2 名（5.4%）及び好中球数減少 2 名（5.4%）が認められた．Grade 3 以上の非血液毒性の有害事象は，疲労 4 名（10.8%）及び肺炎 4 名（10.8%）を除き，いずれも 3 名以下に認められた．

PX-171-002 試験 part 2 において，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-12 に示した．安全性解析対象集団 11 名のうち，Grade 3 以上の有害事象は 9 名（81.8%）に認められた（カルフィルゾミブ群 5 名 71.4%，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用群 4 名 100.0%）．Grade 3 以上の有害事象で，2 名以上に認められた SOC 別の事象は，「血液およびリンパ系障害」（5 名，45.5%），「代謝および栄養障害」（4 名，36.4%），「筋骨格系および結合組織障害」（2 名，18.2%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（2 名，18.2%），「全身障害および投与局所様態」（2 名，18.2%）及び「血管障害」（2 名，18.2%）であった．

Grade 3 以上の有害事象で，2 名以上に認められた PT 別の事象は，貧血 5 名（45.5%），血小板減少症 4 名（36.4%），低アルブミン血症 3 名（27.3%）及び低カルシウム血症 2 名（18.2%）であった．

PX-171-003 試験 part 2（A1）において，Grade 3 以上の有害事象は 231 名（86.8%）に認められた．全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-13

に示した．発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象（10%以上）はいずれも血液学的な事象（血小板減少症，貧血，リンパ球減少症，好中球減少症）であった．発現率の高かった Grade 3 以上の非血液学的な有害事象（5%以上）は，疾患進行を除くと，肺炎 25 名（9.4%），疲労 20 名（7.5%）及び各種の電解質異常［低ナトリウム血症 22 名（8.3%），低リン酸血症 16 名（6.0%），高カルシウム血症 14 名（5.3%）］であった．

発現率の高かった Grade 4 以上の有害事象は血小板減少症 32 名（12.0%）及び疾患進行 15 名（5.6%）であり，その他の Grade 4 以上の有害事象の発現率は 2%未満であった．

PX-171-006 試験において，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-14 に示した．本治験で最も発現率の高い有害事象は血液学的有害事象であった．30%超の被験者に発現した血液学的有害事象（好中球減少症，リンパ球減少症，貧血，及び血小板減少症）のうち，Grade 3 以上のリンパ球減少症及び好中球減少症は，いずれも 32 名（38.1%）の被験者に発現し，Grade 3 以上の血小板減少症及び貧血は，それぞれ 21 名（25.0%）及び 16 名（19.0%）の被験者に発現した．

30%超の被験者に発現した非血液学的有害事象（疲労，下痢，咳嗽，上気道感染，発熱，筋痙縮，呼吸困難，末梢性浮腫，背部痛，不眠症及び悪心）は，多くが Grade 1 又は 2 であった．

PX-171-009 試験において，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-15 に示した．発現頻度の高かった Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症，貧血及び血小板減少症であり，すべて血液学的有害事象であった．Grade 3 以上の貧血は，CRd 群 70 名（17.9%），Rd 群 67 名（17.2%）に発現し，両群で同程度であった．Grade 3 以上の好中球減少症は CRd 群 116 名（29.6%），Rd 群 103 名（26.5%），血小板減少症は CRd 群 65 名（16.6%），Rd 群 48 名（12.3%）に発現し，両群の発現頻度の差は 2%以上 5%未満であった．

CRd 群において発現頻度の高かった Grade 3 以上の非血液学的有害事象は，肺炎，低カリウム血症及び低リン酸血症であり，肺炎は CRd 群 49 名（12.5%），Rd 群 41 名（10.5%），低カリウム血症は CRd 群 37 名（9.4%），Rd 群 19 名（4.9%），低リン酸血症は CRd 群 33 名（8.4%），Rd 群 18 名（4.6%）に発現した．

なお，CRd 群において発現頻度の高かった非血液学的有害事象（全 Grade）は，下痢，疲労及び咳嗽であったが，これらの重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であった．Grade 3 以上の下痢，疲労及び咳嗽のいずれも，両群の発現頻度の差は 5%未満であった．

PX-171-011 試験において，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-16 に示した．発現頻度の高かった全 Grade の有害事象は，貧血及び血小板減少症などの血液学的有害事象であったが，Grade 3 以上の有害事象についても同様であった．Grade 3 以上の貧血はカルフィルゾミブ群 40 名（25.5%），BSC 群 47 名（30.7%）とカルフィルゾミブ群と比較して BSC 群で発現頻度が高かったが，Grade 3 以上の血小板減少症の発現頻度はカルフィルゾミブ群 38 名（24.2%），BSC 群 34 名（22.2%）と両群で同程度であった．

非血液学的有害事象で発現頻度の高かった全 Grade の有害事象は，発熱，悪心及び疲労であったが，これらの有害事象のほとんどは重症度が低く，Grade 3 以上であったのは，発熱がカルフィルゾミブ群 5 名（3.2%）及び BSC 群 0 名，悪心と疲労はいずれもカルフィルゾミブ群 2 名（1.3%）及び BSC 群 2 名（1.3%）であった．

BSC 群と比較してカルフィルゾミブ群の発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかったが，急性腎不全はカルフィルゾミブ群 12 名（7.6%）及び BSC 群 5 名（3.3%）と，BSC 群と比較してカルフィルゾミブ群の発現頻度が 4%以上高かった．

また，カルフィルゾミブ群と比較して BSC 群の発現頻度が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，貧血（カルフィルゾミブ群 40 名［25.5%］，BSC 群 47 名［30.7%］）及び肺炎（カルフィルゾミブ群 10 名［6.4%］，BSC 群 19 名［12.4%］）であった．

4） 忍容性評価

評価資料における忍容性評価結果を示した．

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

忍容性評価基準に該当した有害事象一覧表を表 2.7.4.2-26 に示した．忍容性評価対象の 6 名のうち 1 名に，忍容性評価基準に該当する事象である上気道感染が認められたものの，全例が継続投与に移行しており，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与したときの日本人における忍容性が確認された．

表 2.7.4.2-26　忍容性評価基準に該当した有害事象一覧表（ONO-7057-05）

解析対象集団：TOL

被験者識別コード	有害事象名（MedDRA PT名）	発現時期[a)]	程度（重症度）	重篤度	ONO-7057の投与継続の判断	レナリドミドの投与継続の判断	デキサメタゾンの投与継続の判断	ONO-7057との因果関係	レナリドミドとの因果関係	デキサメタゾンとの因果関係	経過
5015[redacted]	上気道感染	12日目	Grade 3	非重篤	休薬	継続(減量なし)	継続(減量なし)	関連ないともいえない	関連ないともいえない	関連ないともいえない	回復

第1サイクル1日目から28日目までに発現した事象を対象とする．

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．

GradeはNCI-CTCAE v4.0日本語訳JCOG版の分類に従う（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす又は活動不能／動作不能，Grade 5：有害事象による死亡）

a）初回投与日を1日目とする．

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-22］

5） 用量制限毒性（DLT）の発現

評価資料における DLT 評価結果を示した.

（1） 国内試験

a） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

第 I 相試験パートにおいて認められた DLT を表 2.7.4.2-27 に示した.

コホート 1（15 mg/m^2）では DLT 評価対象集団 3 名に DLT は認められなかった.

コホート 2（20 mg/m^2）では DLT 評価対象集団 6 名中 1 名（被験者識別コード：1003[redacted]）に DLT（Grade 4 の血栓性微小血管症，心筋症，肝障害，感覚運動障害）が認められた．これらの事象はいずれも重篤な有害事象と判断された.

コホート 3（20/27 mg/m^2）では DLT 評価対象集団 6 名に DLT は認められなかった．以上より，第Ⅱ相試験パートの用量は 20/27 mg/m^2 に決定した.

表 2.7.4.2-27　用量制限毒性（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル）

解析対象集団：DLT 評価対象集団

被験者識別コード	登録時の用量（mg/m^2）	有害事象名（MedDRA PT 名）	発現時期 a)	程度（重症度）	重篤度	治験薬の投与継続の有無	治験薬との因果関係	経過
1003[redacted]	20	血栓性微小血管症	3 日目	Grade 4	重篤	中止	明らかに関連あり	不変
		心筋症	4 日目	Grade 4	重篤	中止	明らかに関連あり	不変
		肝障害	4 日目	Grade 4	重篤	中止	明らかに関連あり	不変
		感覚運動障害	16 日目	Grade 4	重篤	終了後発現	明らかに関連あり	不変

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

Grade は CTCAE Version 4.0 の分類に従う（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす，又は活動不能／動作不能，Grade 5：有害事象による死亡）

a）初回治験薬投与日を 1 日目とする．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-28］

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団（PX-171-006 試験）

PX-171-006 試験において認められた DLT を表 2.7.4.2-28 に示した.

DLT 基準に合致する有害事象を発現した被験者は，用量漸増パートでコホート 6（20/27 mg/m^2）の 1 名に認められた Grade 4 の好中球減少症のみであり，本試験で投与した用量では最大耐量（MTD）に到達しなかった．そこで，用量拡大パートのコホート 7 では，治験実施計画書で規定した最大用量である，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 を投与することとした.

表 2.7.4.2-28 用量制限毒性（PX-171-006）

Patient Number	6-28-017					
Cohort	Cohort 6: carfilzomib 20/27 mg/m^2, lenalidomide 25 mg, and dexamethasone 40 mg					
MedDRA Preferred Term (PT)	Serious	CTCAE Grade	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Outcome	Discontinuation as a result of AE?
Neutropenia	No	4	10Aug2009 (8)	17Aug2009 (15)	Resolved	No
Pneumonia	Yes	2	23Apr2010 (264)	27apr2010 (268)	Resolved	No

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），14.3.3.2］

b） 単剤療法（PX-171-002 試験）

PX-171-002 試験 part 1 において認められた DLT を表 2.7.4.2-29 に示した.

本試験で計画されたカルフィルゾミブ 1.2～27 mg/m^2 の各用量コホートで 3 名以上がカルフィルゾミブの投与を受けた．MTD に到達しなかったため，27 mg/m^2 コホートに 3 名を追加登録し，当該コホートは合計 6 名となった．本試験の part 2 で用いるサイクル 1 において，開始用量 20 mg/m^2 から 27 mg/m^2 に段階的に増量する方法の検討を優先するために，治験実施計画書に当初規定していた最大用量（36 mg/m^2）は削除された（治験実施計画書 Amendment 8，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）．Part 1 で 20 mg/m^2 コホートの更なる投与経験を得るため当該コホートに 5 名を追加登録し，合計 8 名に 20 mg/m^2 を投与した.

DLT は以下の 3 名に認められた.

- 被験者番号 2-02-[redacted]（1.2 mg/m^2 コホート）で，2 日目に Grade 3 の疲労，4 日目に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ，いずれも治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．本事象は直ちに治験依頼者に報告されず，1.2 mg/m^2 コホートに被験者の追加登録を行うことなく 2.4 mg/m^2 コ

ホートへの漸増が実施された．なお，同時期に入手されていた PX-171-001 試験（1 日 1 回で 5 回投与するレジメン）での投与経験から，カルフィルゾミブの MTD が 1.2 mg/m^2 ではないことが既に示唆されていた．

- 被験者番号 2-01-[redacted]（20 mg/m^2 コホートの 8 番目の被験者）で，サイクル 1 の 4 日目に Grade 3 の腎不全が認められた．本事象は治験責任医師により，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．本被験者は 29 日目に疾患進行のため投与を中止したことから，カルフィルゾミブの投与回数は 2 回のみであった．
- 被験者番号 2-01-[redacted]（27 mg/m^2 コホートの 6 番目の被験者）では，サイクル 1 の 3 日目に Grade 3 の低酸素症が認められた．本事象は治験責任医師により，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．この低酸素症は 7 日後に消失し，被験者は減量した 20 mg/m^2 で投与を再開し，更に 9 サイクルの投与が実施された．なお，同様の有害事象は発現しなかった．

表 2.7.4.2-29　用量制限毒性（PX-171-002 part 1）
解析対象集団：安全性解析対象集団

Subject ID	Initial Dose (mg/m^2)	DLT Preferred Term	Study Day of Onset	Grade	Study Drug Action Taken	Outcome
2-02-[redacted]	1.2	疲労	2	3	Discontinued	Continuing
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	3	Discontinued	Continuing
2-01-[redacted]	20	腎不全	4	3	Dose delayed	Resolved
2-01-[redacted]	27	低酸素症	3	3	Dose delayed and reduced	Resolved

Source: Listing 16.2.7.1 and 16.2.7.5
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），5.3.5.2-3 Table 25］

PX-171-002 試験 part 2 において認められた DLT を表 2.7.4.2-30 に示した．

被験者番号 2-01-[redacted]（カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用コホート）に認められた 3 件の有害事象（Grade 3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加）が DLT と判定された．これらの事象の発現日は 7 日目であり，カルフィルゾミブ 20 mg/m^2 を 2 回投与していた．本被験者は，PS の低下及び全般的な健康状態の低下により第 1 サイクル以降に試験を中止した．DLT と判定された事象のうち，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，それぞれ 9 日間と 27 日間持続後に消失した．血中アルカリホスファターゼ増加は，最終来院時に継続していた．この血中アルカリホス

ファターゼ増加の原因（肝性又は骨性）は不明であった．カルフィルゾミブ単剤療法コホートでは，DLT と判定された有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.2-30　用量制限毒性（PX-171-002 part 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Patient ID Dose (mg/m^2) Disease Type	Dose Level (mg/m^2) at DC	Cycle/Day of Last Injection	MedDRA Preferred Term	Onset Day/ Stop Day	Duration (Days)	NCI Severity Grade	Relationship to Study Drug
2-01-[redacted] 20/27+DEX MM-S	15	C1D16	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 [a]	7/15	9	3	Possible
	15	C1D16	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [a]	7/33	27	3	Possible
	15	C1D16	血中アルカリホスファターゼ増加 [a]	7/ Continuing	NA	3	Possible

Source: Listings 16.2.7.1, 16.2.7.5.
20/27 mg/m^2 + DEX = carfilzomib + dexamethasone; DC = discontinuation; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; MM-S = secretory multiple myeloma; NHL = non-Hodgkin's lymphoma.
a. Met the following protocol-specified definition of a DLT: "Grade 3 or higher non-hematological toxicity excluding nausea, vomiting, or diarrhea."

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），5.3.5.2-4 Table 25］

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

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

海外試験で，特定の有害事象は心血管系の有害事象，電解質変化の有害事象，胃腸障害の有害事象，血液障害の有害事象，肝障害の有害事象，感染症，注入に伴う反応，末梢神経障害の有害事象，肺障害の有害事象，腎障害の有害事象，二次性悪性腫瘍，腫瘍崩壊症候群の有害事象，血管イベントの有害事象，カルフィルゾミブの長期安全性の考察，頻度の少ない有害事象（1%未満）と定義した．

1）　有害事象及び副作用

（1）　国内試験

a）　CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-31 に示した．

発現頻度が 30%以上の SOC 別の有害事象は，「臨床検査」24/26 名（92.3%），「代謝および栄養障害」19/26 名（73.1%），「胃腸障害」14/26 名（53.8%），「皮膚および皮下組織障害」11/26 名（42.3%），「感染症および寄生虫症」11/26 名（42.3%）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」9/26 名（34.6%）であった．

発現頻度が 30%以上の SOC 別の副作用は，「臨床検査」24/26 名（92.3%），「代謝および栄養障害」18/26 名（69.2%），「胃腸障害」12/26 名（46.2%），「皮膚および皮下組織障害」9/26 名（34.6%）及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」8/26 名（30.8%）であった．

表 2.7.4.2-31　有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
全体	26 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	4 (15.4)	2 (7.7)
心臓障害	2 (7.7)	1 (3.8)
眼障害	5 (19.2)	1 (3.8)
胃腸障害	14 (53.8)	12 (46.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (26.9)	6 (23.1)
肝胆道系障害	2 (7.7)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	11 (42.3)	7 (26.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8)	
臨床検査	24 (92.3)	24 (92.3)
代謝および栄養障害	19 (73.1)	18 (69.2)
筋骨格系および結合組織障害	7 (26.9)	6 (23.1)
神経系障害	6 (23.1)	6 (23.1)
精神障害	3 (11.5)	3 (11.5)
腎および尿路障害	1 (3.8)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (34.6)	8 (30.8)
皮膚および皮下組織障害	11 (42.3)	9 (34.6)
血管障害	5 (19.2)	5 (19.2)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-3］

特定の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-32 に，特定の有害事象及び副作用の疾患グループ別発現頻度を表 2.7.4.2-33 に示した.

特定の有害事象は 26 名（100.0%）に認められた．発現頻度が 30%以上の特定の有害事象は，リンパ球数減少 14 名（53.8%），血小板数減少 14 名（53.8%），便秘 8 名（30.8%）及び白血球数減少 8 名（30.8%）であった.

特定の副作用は 26 名（100.0%）に認められた．発現頻度が 30%以上の特定の副作用は，血小板数減少 12 名（46.2%）及びリンパ球数減少 11 名（42.3%）であった.

表 2.7.4.2-32　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
全体	26 (100.0)	26 (100.0)
血液およびリンパ系障害	4 (15.4)	2 (7.7)
貧血	4 (15.4)	2 (7.7)
心臓障害	2 (7.7)	1 (3.8)
うっ血性心不全	1 (3.8)	1 (3.8)
プリンツメタル狭心症	1 (3.8)	
胃腸障害	14 (53.8)	12 (46.2)
腹部不快感	1 (3.8)	1 (3.8)
便秘	8 (30.8)	6 (23.1)
下痢	3 (11.5)	3 (11.5)
悪心	4 (15.4)	3 (11.5)
嘔吐	2 (7.7)	2 (7.7)
肝胆道系障害	2 (7.7)	2 (7.7)
肝機能異常	2 (7.7)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	11 (42.3)	7 (26.9)
気管支炎	2 (7.7)	1 (3.8)
結膜炎	1 (3.8)	1 (3.8)
鼻咽頭炎	3 (11.5)	
咽頭炎	2 (7.7)	2 (7.7)
肺炎	3 (11.5)	3 (11.5)
足部白癬	1 (3.8)	1 (3.8)
上気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
気道感染	1 (3.8)	1 (3.8)
臨床検査	24 (92.3)	24 (92.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (26.9)	7 (26.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (15.4)	4 (15.4)
血中ビリルビン増加	4 (15.4)	4 (15.4)
血中クレアチニン増加	2 (7.7)	1 (3.8)
血圧上昇	1 (3.8)	1 (3.8)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-32　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-05）（続き）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	2 (7.7)
ヘモグロビン減少	4 (15.4)	3 (11.5)
リンパ球数減少	14 (53.8)	11 (42.3)
好中球数減少	7 (26.9)	4 (15.4)
好中球数増加	4 (15.4)	4 (15.4)
血小板数減少	14 (53.8)	12 (46.2)
白血球数減少	8 (30.8)	4 (15.4)
白血球数増加	5 (19.2)	5 (19.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)
神経系障害	4 (15.4)	4 (15.4)
末梢性ニューロパチー	4 (15.4)	4 (15.4)
腎および尿路障害	1 (3.8)	1 (3.8)
腎機能障害	1 (3.8)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (34.6)	8 (30.8)
咳嗽	1 (3.8)	1 (3.8)
発声障害	1 (3.8)	1 (3.8)
呼吸困難	1 (3.8)	1 (3.8)
鼻出血	1 (3.8)	1 (3.8)
しゃっくり	2 (7.7)	2 (7.7)
上気道の炎症	3 (11.5)	3 (11.5)
口腔咽頭痛	2 (7.7)	1 (3.8)
血管障害	5 (19.2)	5 (19.2)
潮紅	2 (7.7)	2 (7.7)
血腫	1 (3.8)	
高血圧	3 (11.5)	3 (11.5)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 18.0Jを用いて読み替えた.

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-20］

表 2.7.4.2-33　特定の有害事象及び副作用の疾患グループ別発現頻度（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

		有害事象		副作用	
全体		26	(100.0)	26	(100.0)
心血管障害に関連した有害事象	高血圧	3	(11.5)	3	(11.5)
	潮紅	2	(7.7)	2	(7.7)
	うっ血性心不全	1	(3.8)	1	(3.8)
	プリンツメタル狭心症	1	(3.8)		
	血圧上昇	1	(3.8)	1	(3.8)
	呼吸困難	1	(3.8)	1	(3.8)
	血腫	1	(3.8)		
胃腸障害に関連した有害事象	便秘	8	(30.8)	6	(23.1)
	悪心	4	(15.4)	3	(11.5)
	下痢	3	(11.5)	3	(11.5)
	嘔吐	2	(7.7)	2	(7.7)
	腹部不快感	1	(3.8)	1	(3.8)
肝障害に関連した有害事象	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(26.9)	7	(26.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(15.4)	4	(15.4)
	血中ビリルビン増加	4	(15.4)	4	(15.4)
	肝機能異常	2	(7.7)	2	(7.7)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(7.7)	2	(7.7)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	(7.7)	1	(3.8)
血液障害およびリンパ系障害に関連した有害事象	リンパ球数減少	14	(53.8)	11	(42.3)
	血小板数減少	14	(53.8)	12	(46.2)
	白血球数減少	8	(30.8)	4	(15.4)
	好中球数減少	7	(26.9)	4	(15.4)
	白血球数増加	5	(19.2)	5	(19.2)
	貧血	4	(15.4)	2	(7.7)
	ヘモグロビン減少	4	(15.4)	3	(11.5)
	好中球数増加	4	(15.4)	4	(15.4)
感染に関連した有害事象	鼻咽頭炎	3	(11.5)		
	肺炎	3	(11.5)	3	(11.5)
	気管支炎	2	(7.7)	1	(3.8)
	咽頭炎	2	(7.7)	2	(7.7)
	結膜炎	1	(3.8)	1	(3.8)
	足部白癬	1	(3.8)	1	(3.8)
	上気道感染	1	(3.8)	1	(3.8)
	気道感染	1	(3.8)	1	(3.8)
末梢神経障害	末梢性ニューロパチー	4	(15.4)	4	(15.4)
肺障害に関連した有害事象	上気道の炎症	3	(11.5)	3	(11.5)
	しゃっくり	2	(7.7)	2	(7.7)
	口腔咽頭痛	2	(7.7)	1	(3.8)
	咳嗽	1	(3.8)	1	(3.8)
	発声障害	1	(3.8)	1	(3.8)
	呼吸困難	1	(3.8)	1	(3.8)
	鼻出血	1	(3.8)	1	(3.8)
腎障害に関連した有害事象	血中クレアチニン増加	2	(7.7)	1	(3.8)
	腎機能障害	1	(3.8)	1	(3.8)

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-34 に示した.

全体で発現頻度が高かった SOC 別の有害事象は，「臨床検査」50/50 名（100.0%），「代謝および栄養障害」38/50 名（76.0%），「胃腸障害」23/50 名（46.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」23/50 名（46.0%）及び「感染症および寄生虫症」23/50 名（46.0%）であり，このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた発現頻度が高かった SOC 別の有害事象は，「臨床検査」40/40 名（100.0%），「代謝および栄養障害」31/40 名（77.5%），「感染症および寄生虫症」19/40 名（47.5%），「胃腸障害」18/40 名（45.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」17/40 名（42.5%）であった.

全体で発現頻度が高かった SOC 別の副作用は，「臨床検査」45/50 名（90.0%），「代謝および栄養障害」28/50 名（56.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」20/50 名（40.0%）であり，このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた発現頻度が高かった SOC 別の副作用は，「臨床検査」38/40 名（95.0%）及び「代謝および栄養障害」25/40 名（62.5%）であった.

特定の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-35 に示した．全体で特定の有害事象は 50/50 名（100.0%）に認められ，このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた特定の有害事象は 40/40 名（100.0%）であった．全体で特定の副作用は 45/50 名（90.0%）に認められ，このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた特定の副作用は 38/40 名（95.0%）に認められた.

表 2.7.4.2-34　有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²				15 mg/m²		20 mg/m²		20/27 mg/m²			
有害事象項目 （MedDRA による SOC 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
全体	4	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)	50	(100.0)	3	(75.0)	5	(83.3)	39	(97.5)	47	(94.0)
血液およびリンパ系障害			1	(16.7)	13	(32.5)	14	(28.0)			1	(16.7)	12	(30.0)	13	(26.0)
心臓障害			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)
耳および迷路障害	1	(25.0)	1	(16.7)	2	(5.0)	4	(8.0)			1	(16.7)	2	(5.0)	3	(6.0)
眼障害			1	(16.7)	5	(12.5)	6	(12.0)			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)
胃腸障害	2	(50.0)	3	(50.0)	18	(45.0)	23	(46.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	15	(37.5)	18	(36.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(75.0)	3	(50.0)	17	(42.5)	23	(46.0)	2	(50.0)	3	(50.0)	15	(37.5)	20	(40.0)
肝胆道系障害			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
感染症および寄生虫症	1	(25.0)	3	(50.0)	19	(47.5)	23	(46.0)	1	(25.0)			11	(27.5)	12	(24.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(25.0)	2	(33.3)	4	(10.0)	7	(14.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
臨床検査	4	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)	50	(100.0)	3	(75.0)	4	(66.7)	38	(95.0)	45	(90.0)
代謝および栄養障害	2	(50.0)	5	(83.3)	31	(77.5)	38	(76.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	25	(62.5)	28	(56.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(25.0)	1	(16.7)	8	(20.0)	10	(20.0)					3	(7.5)	3	(6.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					2	(5.0)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
神経系障害	2	(50.0)	2	(33.3)	10	(25.0)	14	(28.0)			2	(33.3)	7	(17.5)	9	(18.0)
精神障害	1	(25.0)	1	(16.7)	5	(12.5)	7	(14.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
腎および尿路障害	1	(25.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	6	(12.0)	1	(25.0)			4	(10.0)	5	(10.0)
生殖系および乳房障害					1	(2.5)	1	(2.0)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(25.0)	2	(33.3)	9	(22.5)	12	(24.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	5	(12.5)	7	(14.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(25.0)	2	(33.3)	9	(22.5)	12	(24.0)					5	(12.5)	5	(10.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-34　有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量								登録時の用量							
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2		全体		15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2		全体	
有害事象項目 （MedDRA による SOC 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
血管障害	1	(25.0)			9	(22.5)	10	(20.0)	1	(25.0)			9	(22.5)	10	(20.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-7］

表 2.7.4.2-35　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
全体	4	(100.0)	6	(100.0)	40	(100.0)	50	(100.0)	2	(50.0)	5	(83.3)	38	(95.0)	45	(90.0)
血液およびリンパ系障害			1	(16.7)	13	(32.5)	14	(28.0)			1	(16.7)	12	(30.0)	13	(26.0)
貧血					12	(30.0)	12	(24.0)					12	(30.0)	12	(24.0)
鉄欠乏性貧血					1	(2.5)	1	(2.0)								
リンパ球減少症					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
血栓性微小血管症			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
心臓障害			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)
第一度房室ブロック					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
うっ血性心不全					2	(5.0)	2	(4.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
心筋症			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
動悸					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
胃腸障害	2	(50.0)	3	(50.0)	18	(45.0)	23	(46.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	15	(37.5)	18	(36.0)
腹部不快感	1	(25.0)					1	(2.0)								
腹部膨満			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
腹痛	1	(25.0)			1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
上腹部痛	1	(25.0)			1	(2.5)	2	(4.0)	1	(25.0)			1	(2.5)	2	(4.0)
便秘			2	(33.3)	4	(10.0)	6	(12.0)			2	(33.3)	3	(7.5)	5	(10.0)
下痢	1	(25.0)			5	(12.5)	6	(12.0)					3	(7.5)	3	(6.0)
胃炎					2	(5.0)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
腸管虚血			1	(16.7)			1	(2.0)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-35　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
悪心	1	(25.0)			8	(20.0)	9	(18.0)					7	(17.5)	7	(14.0)
口内炎			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
歯痛					2	(5.0)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
上部消化管出血					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
嘔吐	1	(25.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	5	(10.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
腸壁気腫症			1	(16.7)			1	(2.0)								
門脈ガス血症			1	(16.7)			1	(2.0)								
肝胆道系障害			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
脂肪肝					1	(2.5)	1	(2.0)								
肝障害			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
感染症および寄生虫症	1	(25.0)	3	(50.0)	19	(47.5)	23	(46.0)	1	(25.0)			11	(27.5)	12	(24.0)
気管支肺炎					1	(2.5)	1	(2.0)								
歯肉炎	1	(25.0)			1	(2.5)	2	(4.0)	1	(25.0)					1	(2.0)
ヘルペスウイルス感染			1	(16.7)			1	(2.0)								
インフルエンザ					1	(2.5)	1	(2.0)								
鼻咽頭炎			1	(16.7)	10	(25.0)	11	(22.0)					6	(15.0)	6	(12.0)
咽頭炎	1	(25.0)			5	(12.5)	6	(12.0)					3	(7.5)	3	(6.0)
肺炎			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
ウイルス性肺炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
上気道感染					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
中咽頭カンジダ症			1	(16.7)			1	(2.0)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-35　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
ブドウ球菌感染			1	(16.7)			1	(2.0)								
感染性腸炎					1	(2.5)	1	(2.0)								
口唇感染					1	(2.5)	1	(2.0)								
傷害、中毒および処置合併症	1	(25.0)	1	(16.7)			2	(4.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
注入に伴う反応	1	(25.0)	1	(16.7)			2	(4.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
臨床検査	3	(75.0)	6	(100.0)	40	(100.0)	49	(98.0)	2	(50.0)	4	(66.7)	38	(95.0)	44	(88.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			3	(50.0)	8	(20.0)	11	(22.0)			2	(33.3)	7	(17.5)	9	(18.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			4	(66.7)	9	(22.5)	13	(26.0)			2	(33.3)	8	(20.0)	10	(20.0)
好塩基球数減少			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
血中ビリルビン増加	1	(25.0)	3	(50.0)	1	(2.5)	5	(10.0)	1	(25.0)	2	(33.3)			3	(6.0)
血中クレアチニン増加	2	(50.0)	2	(33.3)	15	(37.5)	19	(38.0)	2	(50.0)	2	(33.3)	13	(32.5)	17	(34.0)
血圧上昇	2	(50.0)	2	(33.3)	3	(7.5)	7	(14.0)	2	(50.0)	1	(16.7)	1	(2.5)	4	(8.0)
血中尿素増加			3	(50.0)	8	(20.0)	11	(22.0)			2	(33.3)	8	(20.0)	10	(20.0)
好酸球数減少			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
好酸球数増加					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
ヘマトクリット減少			2	(33.3)	5	(12.5)	7	(14.0)			2	(33.3)	5	(12.5)	7	(14.0)
ヘモグロビン減少	1	(25.0)	2	(33.3)	17	(42.5)	20	(40.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	17	(42.5)	20	(40.0)
リンパ球数減少	3	(75.0)	6	(100.0)	33	(82.5)	42	(84.0)	2	(50.0)	3	(50.0)	31	(77.5)	36	(72.0)
リンパ球数増加					1	(2.5)	1	(2.0)								
単球数減少			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-35　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
単球数増加					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
好中球数減少	3	(75.0)	2	(33.3)	23	(57.5)	28	(56.0)	2	(50.0)	1	(16.7)	23	(57.5)	26	(52.0)
好中球数増加			2	(33.3)	7	(17.5)	9	(18.0)								
血小板数減少			4	(66.7)	30	(75.0)	34	(68.0)			2	(33.3)	30	(75.0)	32	(64.0)
赤血球数減少	1	(25.0)	2	(33.3)	4	(10.0)	7	(14.0)	1	(25.0)	2	(33.3)	4	(10.0)	7	(14.0)
網状赤血球数減少			1	(16.7)			1	(2.0)			1	(16.7)			1	(2.0)
網状赤血球数増加					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
白血球数減少	2	(50.0)	2	(33.3)	21	(52.5)	25	(50.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	20	(50.0)	22	(44.0)
白血球数増加	1	(25.0)	3	(50.0)	11	(27.5)	15	(30.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	6	(12.0)
尿中蛋白陽性			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)
トロポニンＴ増加					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)			1	(16.7)	3	(7.5)	4	(8.0)
細胞マーカー増加					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
代謝および栄養障害	1	(25.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	6	(12.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	5	(10.0)
腫瘍崩壊症候群					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
食欲減退	1	(25.0)	1	(16.7)	3	(7.5)	5	(10.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	2	(5.0)	4	(8.0)
神経系障害			1	(16.7)	7	(17.5)	8	(16.0)			1	(16.7)	7	(17.5)	8	(16.0)
末梢性ニューロパチー			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)
末梢性感覚ニューロパチー					5	(12.5)	5	(10.0)					5	(12.5)	5	(10.0)
三叉神経障害					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
腎および尿路障害	1	(25.0)	1	(16.7)	4	(10.0)	6	(12.0)	1	(25.0)			4	(10.0)	5	(10.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．

因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

表 2.7.4.2-35　特定の有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-7057-01：第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	有害事象								副作用							
	登録時の用量						全体		登録時の用量						全体	
	15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2				15 mg/m^2		20 mg/m^2		20/27 mg/m^2			
有害事象項目 （MedDRA による SOC・PT 分類）	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	4		6		40		50		4		6		40		50	
頻尿	1	(25.0)					1	(2.0)	1	(25.0)					1	(2.0)
蛋白尿			1	(16.7)	4	(10.0)	5	(10.0)					4	(10.0)	4	(8.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(25.0)	2	(33.3)	9	(22.5)	12	(24.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	5	(12.5)	7	(14.0)
咳嗽					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
呼吸困難					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
しゃっくり					3	(7.5)	3	(6.0)								
胸水					2	(5.0)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
上気道の炎症	1	(25.0)	2	(33.3)	2	(5.0)	5	(10.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	1	(2.5)	3	(6.0)
口腔咽頭痛			1	(16.7)	1	(2.5)	2	(4.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
血管障害	1	(25.0)			9	(22.5)	10	(20.0)	1	(25.0)			9	(22.5)	10	(20.0)
高血圧					4	(10.0)	4	(8.0)					4	(10.0)	4	(8.0)
起立性低血圧	1	(25.0)					1	(2.0)	1	(25.0)					1	(2.0)
静脈炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
血管痛					2	(5.0)	2	(4.0)					2	(5.0)	2	(4.0)
血管炎					1	(2.5)	1	(2.0)					1	(2.5)	1	(2.0)
ほてり					2	(5.0)	2	(4.0)					2	(5.0)	2	(4.0)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．
因果関係の判断基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の 5 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合，若しくは因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-26］

（2） 海外試験

副作用の特定は，2.7.4.1.1.2 に示したスキームにしたがう，又は合致しない事象については臨床的判断に基づいて行った．第Ⅲ相試験では群間で明らかな差はなくても併合集団では顕著に増加しており生物学的に妥当と考えられる事象，実施中の新薬治験許可申請（IND）下の試験から得られた重篤な有害事象，並びに市販後の情報に基づき，更なる事象を副作用として特定した．迅速承認申請時に FDA に提出された，第Ⅱ相試験の被験者 526 名に基づき特定された副作用は，第Ⅲ相試験では群間に明らかな差は認められなかったものの，一貫して認められた．本項では，2 本の第Ⅲ相試験における発現率の差から特定された副作用を［5.3.5.3-6 APPENDIX 4 Table 9，Table 10］に記載した．カルフィルゾミブを投与した全被験者（全カルフィルゾミブ投与群）1581 名の副作用発現頻度を表 2.7.4.2-36 に記載した．第Ⅲ相試験において得られた情報を基に特定された事象及び臨床的判断により追加されたその他の事象をまとめた．併合解析のデータセットで特定されていない事象については，発現率の点推定値の 95%CI の上限から副作用の最高頻度を推定した．

表 2.7.4.2-36　全カルフィルゾミブ投与群（1581 名）の副作用発現頻度

System Organ Class Preferred Term	All Adverse Reaction (Frequency %)	Grade 3 and Above Adverse Reaction (Frequency %)	Serious Adverse Reaction (Frequency %)
血液およびリンパ系障害			
貧血	45.9%	22.5%	1.9%
血小板減少症	34.9%	23.2%	1.6%
好中球減少症	23.8%	15.7%	0.6%
リンパ球減少症	12.5%	9.9%	-
白血球減少症	10.2%	4.3%	0.1%
発熱性好中球減少症	2.2%	1.8%	1.6%
溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病 [a,b]	–	–	–
心臓障害			
うっ血性心不全 [c]	3.0%	2.3%	2.1%
心不全	1.5%	0.6%	0.7%
心筋梗塞	0.8%	0.6%	0.6%
心停止 [d]	0.6%	0.6%	0.6%
心筋虚血 [d]	0.4%	0.3%	0.3%
眼障害			
霧視 [e]	5.1%	<0.1%	–
白内障	2.6%	1.0%	0.1%
胃腸障害			

表 2.7.4.2-36　全カルフィルゾミブ投与群（1581 名）の副作用発現頻度（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	All Adverse Reaction (Frequency %)	Grade 3 and Above Adverse Reaction (Frequency %)	Serious Adverse Reaction (Frequency %)
下痢	33.7%	2.3%	0.8%
悪心	31.9%	0.9%	0.1%
便秘	18.5%	0.2%	–
嘔吐	17.1%	0.6%	0.2%
腹痛 [f]	7.7%	1.2%	0.6%
消化不良	5.8%	0.1%	–
上腹部痛	3.8%	<0.1%	0.1%
歯痛	2.5%	0.1%	–
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	43.6%	5.9%	<0.1%
発熱	28.2%	1.6%	2.9%
末梢性浮腫	21.8%	0.6%	<0.1%
無力症	12.0%	1.6%	0.3%
悪寒	10.6%	0.1%	0.1%
疼痛	7.0%	1.3%	0.6%
多臓器不全	0.5%	0.5%	0.4%
注入部位反応 [d]	0.2%	–	–
注入に伴う反応 [d,g]	–	–	–
肝胆道系障害			
肝不全 [d]	0.1%	<0.1%	<0.1%
感染症および寄生虫症			
上気道感染	23.3%	2.0%	0.8%
肺炎	12.5%	9.3%	9.7%
鼻咽頭炎	9.9%	<0.1%	<0.1%
気管支炎	7.3%	1.0%	1.1%
尿路感染	7.0%	1.3%	0.9%
気道感染	4.0%	1.2%	1.1%
インフルエンザ	3.7%	0.3%	0.4%
敗血症	1.8%	1.7%	1.5%
ウイルス感染	1.7%	–	<0.1%
臨床検査			
血中クレアチニン増加	15.6%	2.3%	0.5%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [f]	6.8%	2.0%	0.1%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6.0%	2.4%	0.1%
血中尿酸増加 [f]	3.4%	1.1%	–
腎クレアチニン・クリアランス減少	1.8%	0.2%	–
C－反応性蛋白増加	1.3%	0.3%	–

表 2.7.4.2-36　全カルフィルゾミブ投与群（1581 名）の副作用発現頻度（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	All Adverse Reaction (Frequency %)	Grade 3 and Above Adverse Reaction (Frequency %)	Serious Adverse Reaction (Frequency %)
代謝および栄養障害			
低カリウム血症	15.8%	4.7%	0.3%
食欲減退 [f]	15.1%	0.3%	–
高血糖	13.3%	4.3%	0.3%
低マグネシウム血症	10.2%	0.6%	–
低カルシウム血症	9.7%	2.4%	0.2%
低リン酸血症	9.4%	5.6%	<0.1%
低ナトリウム血症 [d,f]	7.7%	4.3%	0.3%
高カルシウム血症	7.3%	2.7%	1.9%
高尿酸血症	5.9%	1.5%	–
高カリウム血症	5.1%	1.4%	0.2%
低アルブミン血症 [f]	5.1%	2.0%	<0.1%
脱水 [a,c]	4.0%	1.0%	0.7%
腫瘍崩壊症候群	0.7%	0.6%	0.6%
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	19.0%	2.8%	0.8%
筋痙縮	15.9%	0.5%	–
関節痛	14.5%	1.0%	0.1%
四肢痛	12.8%	1.0%	0.2%
筋骨格痛	9.8%	1.5%	0.1%
筋骨格系胸痛	8.8%	0.4%	0.1%
筋力低下 [f]	6.2%	1.1%	0.3%
筋肉痛 [f]	5.7%	0.3%	–
神経系障害			
頭痛	20.4%	1.1%	0.3%
浮動性めまい	11.6%	0.6%	<0.1%
末梢性ニューロパチー [a,d,e,f]	8.7%	1.0%	<0.1%
錯感覚 [e,f]	8.3%	0.2%	<0.1%
感覚鈍麻 [e,f]	6.9%	0.1%	–
可逆性後白質脳症症候群 [a,b]	–	–	–
精神障害			
不眠症	16.1%	0.7%	–
不安	6.6%	0.3%	–
腎および尿路障害			
急性腎不全	5.9%	4.5%	4.4%
腎不全	3.4%	1.6%	0.9%
腎機能障害	1.6%	0.6%	0.3%
呼吸器、胸郭および縦隔障害			

表 2.7.4.2-36　全カルフィルゾミブ投与群（1581 名）の副作用発現頻度（続き 3）

System Organ Class Preferred Term	All Adverse Reaction (Frequency %)	Grade 3 and Above Adverse Reaction (Frequency %)	Serious Adverse Reaction (Frequency %)
呼吸困難	27.6%	4.0%	2.1%
咳嗽	24.2%	0.3%	0.1%
鼻出血	7.9%	0.4%	0.2%
口腔咽頭痛 [f]	7.8%	–	–
発声障害 [e]	2.6%	–	–
肺水腫	1.6%	1.0%	0.9%
肺塞栓症	1.5%	1.3%	1.3%
皮膚および皮下組織障害			
発疹 [a,f]	8.0%	0.5%	0.3%
そう痒症	5.9%	<0.1%	–
紅斑	4.5%	–	–
多汗症	3.9%	–	–
血管障害			
高血圧	14.9%	4.4%	0.6%
低血圧	5.6%	1.5%	0.9%
深部静脈血栓症	3.1%	1.2%	1.1%

ADR = adverse drug reaction; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; HUS = hemolytic uremic syndrome; PRES = posterior reversible encephalopathy syndrome; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura.

Note: The frequency is calculated based on carfilzomib treated subjects (N = 1581) in Study 2011-002, PX-171-001, PX-171-002, PX-171-003, PX-171-004, PX-171-005, PX-171-006, PX-171-008, PX-171-009 (ASPIRE), and PX-171-011 (FOCUS).

[a] These ADRs were identified from postmarketing reports.

[b] Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) were not reported in the pooled clinical studies dataset and are further discussed in the rare AE section. The maximum frequency for these ADRs can be estimated from the upper limit of 95% confidence interval for the point estimate, i.e., 3/1581 (or 0.19%).

[c] These ADRs were identified and included due to medical importance based on sponsor's assessment.

[d] These ADRs were identified and submitted with prior NDA submission.

[e] These ADRs were identified from the pooled CRd cohort.

[f] These ADRs were identified from the all pooled carfilzomib monotherapy cohort.

[g] Infusion reactions is not a specific PT. This was analyzed by grouping together systemic symptoms such as pyrexia, chills and dyspnea. A full list of these terms is provided in Appendix 2. Adverse events of asthenia, arthralgia, chills, dyspnea, myalgia, pyrexia, and vomiting that were analyzed as part of this grouping are also separately called out as ADRs.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 9～11 改変］

表 2.7.4.2-36 では単独の PT を副作用と特定したが，以下の検討では関連する PT（同じ臓器系又は症候群に属するあるいは SMQ グループ化など）をまとめ，副作用と判断されていないその他の用語について検討した（単独の PT として副作用と特定されなかった，グループ化された不整脈用語など）．副作用として判断された特定の PT については，より広範な臨床的見地から検討した（副作用として鼻出血が認められた場合，すべての出血性事象につ

いて詳細に分析するなど）.

2） 心血管系の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

心血管障害に関連した有害事象は，高血圧が 3/26 名（11.5%），潮紅が 2/26 名（7.7%），うっ血性心不全，プリンツメタル狭心症，血圧上昇，呼吸困難及び血腫が各 1/26 名（3.8%）であった.

心血管障害に関連した副作用は，高血圧が 3/26 名（11.5%），潮紅が 2/26 名（7.7%），うっ血性心不全，血圧上昇及び呼吸困難が各 1/26 名（3.8%）であった（表 2.7.4.2-33）.

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で心血管障害に関連した有害事象は，血圧上昇が 7/50 名（14.0%），高血圧が 4/50 名（8.0%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2/50 名（4.0%），第一度房室ブロック，心筋症，動悸，トロポニン T 増加，呼吸困難，起立性低血圧，血管炎及び静脈炎が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた心血管障害に関連した有害事象は，高血圧が 4/40 名（10.0%），血圧上昇が 3/40 名（7.5%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2/40 名（5.0%），第一度房室ブロック，動悸，トロポニン T 増加，呼吸困難，血管炎及び静脈炎が各 1/40 名（2.5%）であった.

全体で心血管障害に関連した副作用は，血圧上昇及び高血圧が各 4/50 名（8.0%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2/50 名（4.0%），第一度房室ブロック，心筋症，動悸，トロポニン T 増加，呼吸困難，起立性低血圧，血管炎及び静脈炎が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた心血管障害に関連した副作用は，高血圧が 4 名（10.0%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2 名（5.0%），第一度房室ブロック，動悸，血圧上昇，トロポニン T 増加，呼吸困難，血管炎及び静脈炎が各 1 名（2.5%）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］.

（2） 海外試験（心不全）

a） CRd 療法解析集団

心不全関連の有害事象「SMQB_心不全」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 24.7%（Grade 3 以上は 2.6%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 31.1%（Grade 3 以上は 5.0%）及び 29.8%（Grade 3 以上は 5.6%）であった．これに対応する減量／中止に至った有害事象の発現率は，Rd 群の

1.5/1.0%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 3.2/0.9%及び 3.6/1.0%であった．末梢性浮腫及び浮腫は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 末梢性浮腫：23.4%（Grade 3 以上は 1.1%），21.7%（Grade 3 以上は 1.3%）及び 19.3%（Grade 3 以上は 0.5%）
- 浮腫：4.3%（Grade 3 以上は 0.2%），4.3%（Grade 3 以上は 0.3%）及び 4.9%（Grade 3 以上は 0.3%）

「SMQB_心不全」の部分集団である狭域の心不全関連の有害事象「SMQN_心不全」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群の 4.1%（Grade 3 以上は 1.8%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群で，それぞれ 6.1%（Grade 3 以上は 3.4%）及び 6.4%（Grade 3 以上は 3.8%）であった．「SMQB_心不全」では，有害事象により 2 名（0.5%）が治験薬の投与を中止し，3 名（0.7%）が減量した（全員が PX-171-009 試験の CRd 群）．心不全及びうっ血性心不全は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，報告された発現率は以下のとおりであった．

- 心不全：2.5%（Grade 3 以上は 0.9%），2.8%（Grade 3 以上は 1.0%）及び 1.8%（Grade 3 以上は 1.0%）
- うっ血性心不全：2.0%（Grade 3 以上は 1.1%），2.0%（Grade 3 以上は 1.3%）及び 1.5%（Grade 3 以上は 0.3%）

重篤な有害事象としての「SMQN_心不全」の発現率は，Rd 群の 2.1%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 3.2%及び 3.6%であった．

CRd 併合群の被験者 29 名中 17 名（全員が PX-171-009 試験の CRd 群）に認められた「SMQN_心不全」の有害事象は，治験担当医師により「回復」又は「回復したが後遺症あり」と報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.56a］．初回投与日から最初の心不全関連の有害事象発現までの時間の中央値は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 83，106 及び 269.5 日間であった．「SMQN_心不全」の有害事象が認められた被験者の部分集団において，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における関連するベースライン特性及び心臓の危険因子の差について詳細に検討した［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.26a］．

- 年齢の中央値は 73，72 及び 66.5 歳であり，ベースライン年齢が 75 歳以上の被験者は，48.1%，44.0%及び 18.8%であった．
- 以前アントラサイクリン系薬剤の投与を受けていた被験者は，25.9%，28.0%及び 18.8%であった．

・ 心臓障害関連の既往歴が認められた被験者は，77.8%，76.0%及び 68.8%であった．（心不全の既往歴は 25.9%，28.0%及び 12.5%であった）

PX-171-009 試験の各群において，Grade 5 の「SMQB_心不全」の有害事象を有する被験者が 4 名認められた．CRd 群における内訳は，心不全，急性心不全，心肺不全及び左室機能不全（各 1 名）であり，Rd 群では心不全 3 名及び心肺不全 1 名であった．

b） 単剤療法解析集団

「SMQB_心不全」の有害事象の発現率は，BSC 群（153 名）の 14.4%（Grade 3 以上は 3.3%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 29.6%（Grade 3 以上は 6.3%）及び 20.4%（Grade 3 以上は 6.4%）であった．これに対応する投与中止／減量に至った有害事象の発現率は，BSC 群の 2.0/1.3%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 0.8/2.3%及び 0.6/2.5%であった．CRd 療法解析集団と同様に，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象は末梢性浮腫及び浮腫であり，発現率は以下のとおりであった．

・ 末梢性浮腫：21.3%（Grade 3 以上は 0.3%），10.8%（Grade 3 以上は 0%）及び 7.8%（Grade 3 以上 0%）
・ 浮腫：3.4%（Grade 3 以上は 0.1%），3.8%（Grade 3 以上は 0.6%）及び 2.6%（Grade 3 以上は 0%）

「SMQB_心不全」の部分集団である「SMQN_心不全」の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群の 4.6%（Grade 3 以上は 3.3%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 7.5%（Grade 3 以上は 5.6%）及び 7.6%（Grade 3 以上は 5.7%）であった．投与中止の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群の 1.3%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 2.3%及び 2.5%であった．「SMQN_心不全」に対応して減量した被験者は PX-171-011 試験では認められず，単剤併合群において被験者の 0.5%に認められた．うっ血性心不全，肺水腫及び心不全は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群において発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

・ うっ血性心不全：3.8%（Grade 3 以上は 3.2%），1.3%（Grade 3 以上は 1.3%）及び 2.6%（Grade 3 以上は 2.0%）
・ 肺水腫：2.0%（Grade 3 以上は 1.1%），1.3%（Grade 3 以上は 1.3%）及び 0.7%（Grade 3 以上は 0%）

・ 心不全：1.5%（Grade 3 以上は 0.8%），3.8%（Grade 3 以上は 1.3%）及び 0.7%（Grade 3 以上は 0.7%）

「SMQN_心不全」に属する重篤な有害事象の発現率は，BSC 群の 3.3%に対し，PX-171-011 試験の単剤併合群及びカルフィルゾミブ群では，それぞれ被験者の 5.1%及び 5.7%と報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.14］.

単剤併合群の被験者 59 名中 31 名における「SMQN_心不全」の有害事象は，治験担当医師により「回復」又は「回復したが後遺症あり」と報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.32a］．初回投与日から最初の心不全関連の有害事象発現までの時間の中央値は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群では，それぞれ 34.0，64.5 及び 34.0 日間であった．「SMQN_心不全」の有害事象を有する被験者において，それぞれ単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群におけるベースラインの心臓の危険因子の差について詳細に検討した［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.19a］.

・ 年齢の中央値は 68，72.5 及び 65 歳であった．ベースライン年齢が 75 歳以上の被験者は，20.3%，25.0%及び 14.3%であった.
・ 過去にアントラサイクリン系薬剤の投与を受けていた被験者は，57.6%，58.3%及び 71.4%であった.
・ 心臓系併存症の既往歴（心不全の既往名は 23.7%，25.0%及び 57.1%）が認められた被験者は，86.4%，83.3%及び 85.7%であった.

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群の各群において，2 名（1.3%）に Grade 5 の有害事象である「SMQN_心不全」が認められた．内訳は，カルフィルゾミブ群における肺水腫及び急性心不全各 1 名並びに PX-171-011 試験の BSC 群における急性肺水腫及び心不全各 1 名であった．その他の集団では，このグループの有害事象に属するその他の Grade 5 の有害事象は認められなかったが，PX-171-003 試験 part 2（A1）において Grade 5 の呼吸困難を有する被験者 1 名（被験者 14-09-[redacted]）が Grade 4 のうっ血性心不全と診断され，入院した［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.14］．Grade 5 のすべての有害事象の詳細については，2.7.4.2.1.2 において検討した.

（3） 海外試験（虚血性心疾患）

a） CRd 療法解析集団

「SMQB_虚血性心疾患（IHD）」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 4.6%（Grade 3 以上は 2.1%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）ではそれぞれ 5.6%（Grade 3 以上は 3.4%）及び 5.9%（Grade 3 以上は 3.3%）であった．20/27 mg/m^2 未満のカルフィルゾミブが投与された第Ⅰ／Ⅱ相用量漸増試

験である PX-171-006 試験の被験者 32 名については，「SMQB_IHD」の有害事象は報告されなかった.

「SMQB_IHD」の有害事象により治験薬の投与を中止したのは，Rd 群の 2 名（0.5%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では 6 名（1.4%）及び 5 名（1.3%）であった．「SMQB_IHD」の有害事象により減量したのは，いずれの投与群でも発現率は 0.5%以下と報告された.

CRd 併合群の被験者 27 名中 21 名に認められた「SMQB_IHD」カテゴリーに属する有害事象は，いずれも治験担当医師により「回復」又は「回復したが後遺症あり」と報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.56a］.

初回投与日から最初の「SMQB_IHD」の有害事象発現までの時間の中央値は，Rd 群の 164 日間に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では 140 日間であった．「SMQB_IHD」の有害事象が認められた被験者の部分集団において，CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群におけるベースラインの心臓の危険因子の差について詳細に検討した［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.26a］.

- 75 歳以上の被験者：20.0%，17.4%及び 5.6%.
- アントラサイクリン系薬剤の投与歴：20.0%，21.7%及び 50.0%
- 心臓関連合併症に寄与：72.0%，69.6%及び 83.3%（IHD の既往歴を有する被験者の 36.0%，34.8%及び 50.0%を含む）

「SMQB_IHD」グループのサブセットである「SMQB_心筋梗塞」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群の被験者の 1.3%（Grade 3 以上は 1.0%）に対し，CRd 併合群の被験者の 3.4%（Grade 3 以上は 2.5%）及び PX-171-009 試験の CRd 群の被験者の 3.6%（Grade 3 以上は 2.6%）で報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.4］．心筋梗塞及び急性心筋梗塞は，CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった.

- 心筋梗塞：1.8%（Grade 3 以上は 1.6%），1.8%（Grade 3 以上は 1.5%）及び 0.5%（Grade 3 以上は 0.5%）
- 急性心筋梗塞：1.1%（Grade 3 以上は 1.1%），1.0%（Ggrade 3 以上は 1.0%）及び 0.3%（Grade 3 以上は 0.3%）

重篤な有害事象としての「SMQB_心筋梗塞」の発現率は，Rd 群の 1.0%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 2.5%及び 2.6%と報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.20］.

PX-171-009 試験の CRd 群において，Grade 5 の有害事象として心筋梗塞が 3 名に報告された．PX-171-009 試験の Rd 群でも Grade 5 の有害事象が 2 名に認められ，内訳は心筋梗塞 1

名，急性冠動脈症候群 1 名であった（［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.20］及び 2.7.4.2.1.2 で検討済み）．

b） 単剤療法解析集団

「SMQB_IHD」は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）の被験者では認められなかったのに対し，単剤併合群（788 名）では 29 名（3.7%，Grade 3 以上は 1.6%）に，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では 3 名（1.9%，Grade 3 以上は 0.6%）に認められた．「SMQB_心筋梗塞」の有害事象は，単剤併合群では 10 名（1.3%，Grade 3 以上は 0.9%）に，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 1 名（0.6%，Grade 3 以上は 0%）に認められ，BSC 群では認められなかった．「SMQB_IHD」グループの有害事象の検討の結果，カルフィルゾミブを減量又は投与を中止した被験者は 1%未満であった（PX-171-011 試験では 0 名）．PX-171-011 試験の両群とも，重篤な有害事象としての「SMQB_IHD」は認められなかった．単剤併合群において重篤な有害事象として被験者の 9 名（1.1%）に「SMQB_IHD」が認められ，このうち 4 名（0.5%）に重篤な有害事象として心筋梗塞（「SMQB_心筋梗塞」）が認められた．

PX-171-011 試験の両群とも，Grade 5 の有害事象は報告されなかった．単剤併合群において，1 名に Grade 5 の有害事象として急性冠動脈症候群が認められた（2.7.4.2.1.2）．

（4） 海外試験（不整脈）

a） CRd 療法解析集団

「SMQB_不整脈」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 15.2%（Grade 3 以上は 5.1%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 17.3%（Grade 3 以上は 5.0%）及び 16.6%（Grade 3 以上は 5.4%）であった．投与中止は，CRd 併合群と PX-171-009 試験の CRd 群で同程度であり，両 CRd 群とも 1%未満であった．「SMQB_不整脈」の事象が認められた CRd 併合群の被験者 76 名中 54 名（71.1%）のすべての事象が，治験担当医師により回復したと報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.56a］．動悸及び頻脈は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 動悸：3.6%（Grade 3 以上は 0.2%），3.6%（Grade 3 以上は 0.3%）及び 2.3%（Grade 3 以上は 0%）
- 頻脈：2.7%（Grade 3 以上は 0.2%），2.0%（Grade 3 以上は 0.3%）及び 1.8%（Grade 3 以上は 0%）

重篤な有害事象として「SMQB_不整脈」の発現率は，Rd 群の 3.1%に対し，CRd 併合群

及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 4.3%及び 4.6%と報告された.

Grade 5 の有害事象は，PX-171-009 試験の CRd 群で 3 名に認められた（心停止 2 名，突然死 1 名）．PX-171-009 試験の Rd 群でも，Grade 5 の有害事象が 2 名に認められ，内訳は突然死 1 名，不整脈（非特異的）1 名であった.

CRd 併合群と PX-171-009 試験の投与群間に「SMQB_トルサード ド ポアント／QT 延長」の群間差は認められなかった．Grade 1 又は 2 の有害事象としての QT 延長は，Rd 群の 1 名に対し，CRd 併合群では 3 名（このうち 2 名は PX-171-009 試験）において報告された. Grade 5 の有害事象が認められた PX-171-009 試験の CRd 群 3 名のうち，試験期間中に QT 延長を示す ECG の変化又はその他の ECG 異常が認められた被験者はいなかった［5.3.5.3-6 Listing 2.7.4.13a］.

b） 単剤療法解析集団

「SMQB_不整脈」の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群の 7.2%（Grade 3 以上は 1.3%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 14.6%（Grade 3 以上は 4.3%）及び 9.6%（Grade 3 以上は 5.1%）と報告された．投与中止はいずれの集団でも 2%以下であり，「SMQB_不整脈」の有害事象が認められた単剤併合群の被験者 115 名中 77 名（67.0%）の有害事象は，いずれも治験担当医師により「回復」と報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.32a］．頻脈，動悸，失神及び徐脈は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった.

- 頻脈：4.2%（Grade 3 以上は 0.1%），2.5%（Grade 3 以上は 0%）及び 2.0%（Grade 3 以上は 0%）
- 動悸：1.9%（Grade 3 以上は 0%），0.6%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上 0%）
- 失神：1.9%（Grade 3 以上は 1.4%），0.6%（Grade 3 以上は 0.6%）及び 0.7%（Grade 3 以上は 0.7%）
- 徐脈：1.6%（Grade 3 以上は 0.1%），0.6%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）

重篤な有害事象としての「SMQB_不整脈」の発現率は，BSC 群の 0.7%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 2.8%及び 3.2%であった.

Grade 5 の有害事象は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群における 3 名を含む単剤併合群 6 名及び BSC 群で 1 名に認められた．この Grade 5 の事象の内訳は，心停止 6 名（単剤併合群 5 名，PX-171-011 試験の BSC 群 1 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群に

おける呼吸循環停止 1 名（2.7.4.2.1.2 で検討済み）であった.

有害事象としての「SMQB_トルサード　ド　ポアント／QT 延長」は，BSC 群の 1.3%に対し，単剤併合群（PX-171-011 試験の被験者の 3.2%を含む）で 4.1%に認められた．このカテゴリーで発現率が高かった有害事象は失神（単剤併合群で 15 名［1.9%］）及び心停止（単剤併合群で 7 名［0.9%］）であった．有害事象として失神が認められた単剤併合群の 15 名のうち，ベースライン後 ECG で 501 ms 以上の QTc が記録された被験者はいなかった［5.3.5.3-6 Listing 2.7.4.14a］.

（5） 海外試験（独立した心臓専門医による心血管系安全性の評価）

独立した心臓病判定委員会（CEAC）による評価では，PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験の 2 試験で得られた Grade 5 のすべての有害事象及び心臓関連の重篤な有害事象について評価した．判定者の所見の簡潔な要約を記載した.

PX-171-009 試験では，判定した重篤な有害事象の傾向は治験担当医師が報告した傾向と一致しており，Rd 群（6 名，1.5%）に対し CRd 群（13 名，3.3%）において心筋梗塞の重篤な有害事象が増加した．CRd 群及び Rd 群の被験者の 5.9%及び 2.3%が心不全の重篤な有害事象と判定されたが，不整脈の重篤な有害事象は同様であった（各群 4.1%）．心毒性による死亡と判定されたのは，Rd 群の 7 名（1.8%）に対し，CRd 群では 12 名（3.1%）であった.

PX-171-011 試験では，判定された心臓関連の重篤な有害事象のなかで，心不全関連の事象が最も多かった．カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）のそれぞれ 8.9%及び 3.3%に重篤な有害事象として心不全が発現しており，カルフィルゾミブ群で発現率が高い傾向は，治験担当医師のみならず，独立した判定者によっても指摘された．本試験のいずれの群も重篤な有害事象として急性冠動脈症候群と判定された被験者はいなかったが，カルフィルゾミブ群では 3 名（1.9%）に有害事象として不整脈が認められた（BSC 群では 0 名）.

3） 電解質変化の有害事象

（1） 国内試験

特定の有害事象として定義しなかった.

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）にお

ける低カリウム血症，血中カリウム減少，高カリウム血症及び血中カリウム増加の全 Grade（及び Grade 3 以上）の発現率は以下のとおりであった.

- 低カリウム血症：27.3%（Grade 3 以上は 9.5%），27.6%（Grade 3 以上は 9.4%）及び 13.4%（Grade 3 以上は 4.9%）
- 血中カリウム減少：1.1%（Grade 3 以上は 0%），1.3%（Grade 3 以上は 0%）及び 1.0%（Grade 3 以上は 0%）
- 高カリウム血症：2.0%（Grade 3 以上は 0.7%），2.0%（Grade 3 以上は 0.8%）及び 1.5%（Grade 3 以上は 0.3%）
- 血中カリウム増加：0.2%（Grade 3 以上は 0%），0.3%（Grade 3 以上は 0%）及び 0.3%（Grade 3 以上は 0%）

低カリウム血症による投与中止の発現率は，CRd 併合群と PX-171-009 試験の CRd 群では同程度であり（それぞれ 0.2%及び 0.3%），PX-171-009 試験の Rd 群では認められなかった. CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群の被験者各 2 名が低カリウム血症に関連して減量を要した（Rd 群では報告なし）．血中カリウム減少，高カリウム血症又は血中カリウム増加により減量又は投与を中止した被験者はいなかった．低カリウム血症の重篤な有害事象は, CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では被験者の 0.5%において報告され，Rd 群では報告されなかった．どの投与群でも，血中カリウム減少，低カリウム血症及び血中カリウム増加の重篤な有害事象は報告されなかった．Grade 4 の低カリウム血症又は低カリウム血症の重篤な有害事象が認められた被験者において，不整脈の有害事象について詳細に検討した. これらの被験者のうち，心房細動の有害事象が認められた被験者は Rd 群の 1 名のみであり, 低カリウム血症治癒後約 6 週目に発現したため，合併症ではなかった（被験者 24-724-9[redacted]）．試験期間中，CRd 併合群の Grade 3 以上の低カリウム血症を有する被験者全 4 名に急性腎不全も認められた.

CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低カルシウム血症，血中カルシウム減少，高カルシウム血症及び血中カルシウム増加の発現率は以下のとおりであった.

- 低カルシウム血症：15.8%（Grade 3 以上は 3.2%），16.1%（Grade 3 以上は 3.3%）及び 11.6%（Grade 3 以上は 1.5%）
- 血中カルシウム減少：0.2%（Grade 3 以上は 0%），0.3%（Grade 3 以上は 0%）及び 0.3%（Grade 3 以上は 0%）
- 高カルシウム血症：2.0%（Grade 3 以上は 0.2%），1.3%（Grade 3 以上は 0%）及び 3.3%（Grade 3 以上は 1.8%）

・ 血中カルシウム増加：0.2%（Grade 3 以上は 0%），0.3%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）

低カルシウム血症による投与中止は，CRd 併合群と PX-171-009 試験の CRd 群において同程度であり（それぞれ 0.7%及び 0.8%），PX-171-009 試験の Rd 群では認められなかった．CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 3 名が投与を中止し，PX-171-009 試験の Rd 群では中止した被験者はいなかった．低カルシウム血症による減量は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では認められず，Rd 群の被験者 1 名が減量を要した．低カルシウム血症，血中カルシウム減少又は増加により減量した被験者はいなかった．低カルシウム血症の重篤な有害事象は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群の被験者各 2 名において報告され，PX-171-009 試験の Rd 群では認められなかった．高カルシウム血症の重篤な有害事象は，CRd 併合群では被験者 1 名において報告され，PX-171-009 試験の CRd 群では報告されず，PX-171-009 試験の Rd 群では 3 名において報告された．血中カルシウム減少又は増加の重篤な有害事象は報告されなかった．

CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低リン酸血症及び血中リン減少の有害事象の発現率は以下のとおりであった．

・ 低リン酸血症：16.2%（Grade 3 以上は 10.4%），13.3%（Grade 3 以上は 8.4%）及び 7.5%（Grade 3 以上は 4.6%）
・ 血中リン減少：0.9%（Grade 3 以上は 0.7%），1.0%（Grade 3 以上は 0.8%）及び 1.0%（Grade 3 以上は 0.5%）

低リン酸血症による投与中止は認められず，減量を要したのは CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群で 0.5%であった（Rd 群では 0%）．血中リン減少による投与中止及び減量は報告されなかった．低リン酸血症及び血中リン減少の重篤な有害事象は，いずれの投与群でも報告されなかった．

CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低マグネシウム血症及び血中マグネシウム減少の有害事象の発現率は以下のとおりであった．

・ 低マグネシウム血症：10.6%（Grade 3 以上は 1.1%），9.2%（Grade 3 以上は 1.0%）及び 6.4%（Grade 3 以上は 0%）
・ 血中マグネシウム減少：0.5%（Grade 3 以上は 0%），0.5%（Grade 3 以上は 0%）及び 0.8%（Grade 3 以上は 0%）

低マグネシウム血症による投与中止は，CRd 併合群と PX-171-009 試験の CRd 群において同程度であり（それぞれ 0.2%及び 0.3%），PX-171-009 試験の Rd 群では認められなかった．血中マグネシウム減少により投与を中止した被験者はおらず，低マグネシウム血症及び血中

マグネシウム減少により減量した被験者もいなかった．低マグネシウム血症及び血中マグネシウム減少の重篤な有害事象は，いずれの投与群でも報告されなかった．Grade 4 の低マグネシウム血症の有害事象を有し，不整脈の有害事象が認められなかった被験者が PX-171-009 試験の CRd 群に 1 名認められた．

b） 単剤療法解析集団

単剤併合群（788 名），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低カリウム血症，血中カリウム減少，高カリウム血症及び血中カリウム増加の有害事象の発現率は以下のとおりであった．

- 低カリウム血症：12.1%（Grade 3 以上は 3.2%），8.9%（Grade 3 以上は 1.9%）及び 8.5%（Grade 3 以上は 0.7%）
- 血中カリウム減少：2.4%（Grade 3 以上は 0.5%），0.6%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）
- 高カリウム血症：6.9%（Grade 3 以上は 1.9%），5.1%（Grade 3 以上は 1.9%）及び 1.3%（Grade 3 以上は 0.7%）
- 血中カリウム増加：1.9%（Grade 3 以上は 0.1%），0%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）

低カリウム血症，血中カリウム減少，高カリウム血症及び血中カリウム増加により投与を中止又は減量した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった．単剤併合群の被験者では，2 名に低カリウム血症の重篤な有害事象が認められた（PX-171-011 試験では報告されなかった）．単剤併合群では，被験者 2 名に高カリウム血症の重篤な有害事象が認められた（1 名は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）．いずれの投与群でも，血中カリウム減少又は増加の重篤な有害事象は認められなかった．Grade 4 の低カリウム血症の有害事象又は低カリウム血症の重篤な有害事象を有する被験者において，不整脈について詳細に検討した．1 名に頻脈の有害事象が認められ，別の 1 名に徐脈の有害事象が認められた．更に別の 1 名に急性冠動脈症候群が認められた．Grade 3 以上の高カリウム血症を有する単剤併合群 15 名（PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群は 3 名）のうち 6 名に急性腎不全（「SMQN_急性腎不全」）も認められた．

単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低カルシウム血症，血中カルシウム減少，高カルシウム血症及び血中カルシウム増加の有害事象の発現率は以下のとおりであった．

- 低カルシウム血症：7.5%（Grade 3 以上は 2.4%），7.0%（Grade 3 以上は 1.9%）及び 6.5%（Grade 3 以上は 1.3%）

- 血中カルシウム減少：0.5%（Grade 3 以上は 0.1%），0%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）
- 高カルシウム血症：11.2%（Grade 3 以上は 4.2%），10.8%（Grade 3 以上は 3.8%）及び 6.5%（Grade 3 以上は 4.6%）
- 血中カルシウム増加：2.2%（Grade 3 以上は 0%），0.6%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）

高カルシウム血症及び低カルシウム血症による投与中止は，PX-171-011 試験の BSC 群の 0%に対し，単剤併合群では 1.3 及び 0.1%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 0.6 及び 0%であった．低カルシウム血症，血中カルシウム減少，高カルシウム血症及び血中カルシウム増加により減量した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった．低カルシウム血症，血中カルシウム減少及び血中カルシウム増加について，いずれの投与群でも重篤な有害事象は認められなかった．高カルシウム血症の重篤な有害事象は，単剤併合群の 2.7%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 4.5%，PX-171-011 試験の BSC 群の 2.6%において報告された．

単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低リン酸血症及び血中リン減少の有害事象の発現率は以下のとおりであった．

- 低リン酸血症：8.1%（Grade 3 以上は 4.2%），3.2%（Grade 3 以上は 0.6%）及び 1.3%（Grade 3 以上は 0%）
- 血中リン減少：4.7%（Grade 3 以上は 2.0%），0%（Grade 3 以上は 0%）及び 0.7%（Grade 3 以上は 0.7%）

低リン酸血症又は血中リン減少による投与中止又は減量は，いずれの投与群でも認められなかった．低リン酸血症の重篤な有害事象は，単剤併合群において 1 名のみ認められ，PX-171-011 試験ではいずれの投与群でも認められなかった．血中リン減少の重篤な有害事象は，いずれの投与群でも報告されなかった．

単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における全 Grade（及び Grade 3 以上）の低マグネシウム血症及び血中マグネシウム減少の有害事象の発現率は以下のとおりであった．

- 低マグネシウム血症：11.8%（Grade 3 以上は 0.3%），7.0%（Grade 3 以上は 0%）及び 7.2%（Grade 3 以上は 0%）
- 血中マグネシウム減少：2.3%（Grade 3 以上は 0%），0%（Grade 3 以上は 0%）及び 2.0%（Grade 3 以上は 0%）

低マグネシウム血症又は血中マグネシウム減少による投与中止又は減量は，いずれの投与群でも報告されなかった．低マグネシウム血症又は血中マグネシウム減少の重篤な有害事象は，いずれの投与群でも報告されなかった．

4） 胃腸障害の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

胃腸障害に関連した有害事象は，便秘が 8/26 名（30.8%），悪心が 4/26 名（15.4%），下痢が 3/26 名（11.5%），嘔吐が 2/26 名（7.7%）及び腹部不快感が 1/26 名（3.8%）であった．

胃腸障害に関連した副作用は，便秘が 6/26 名（23.1%），悪心及び下痢が各 3/26 名（11.5%），嘔吐が 2/26 名（7.7%）及び腹部不快感が 1/26 名（3.8%）であった（表 2.7.4.2-33）．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で胃腸障害に関連した有害事象は，悪心が 9/50 名（18.0%），便秘及び下痢が各 6/50 名（12.0%），嘔吐及び食欲減退が各 5/50 名（10.0%），腹部膨満，腹痛，上腹部痛，胃炎，口内炎及び歯痛が各 2/50 名（4.0%），腹部不快感，腸管虚血，上部消化管出血，腸壁気腫症及び門脈ガス血症が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた胃腸障害に関連した有害事象は，悪心が 8/40 名（20.0%），下痢が 5/40 名（12.5%），便秘が 4/40 名（10.0%），嘔吐及び食欲減退が各 3/40 名（7.5%），胃炎及び歯痛が各 2/40 名（5.0%），腹部膨満，腹痛，上腹部痛，口内炎及び上部消化管出血が各 1/40 名（2.5%）であった．

全体で胃腸障害に関連した副作用は，悪心が 7/50 名（14.0%），便秘が 5/50 名（10.0%），食欲減退が 4/50 名（8.0%），下痢が 3/50 名（6.0%），上腹部痛及び嘔吐が各 2/50 名（4.0%），腹部膨満，腹痛，胃炎，口内炎，歯痛及び上部消化管出血が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた胃腸障害に関連した副作用は，悪心が 7/40 名（17.5%），下痢及び便秘が各 3/40 名（7.5%），嘔吐及び食欲減退が各 2/40 名（5.0%），腹部膨満，腹痛，上腹部痛，胃炎，口内炎，歯痛及び上部消化管出血が各 1/40 名（2.5%）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］．

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

胃腸障害は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 56.6%に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では 67.8%及び 66.3%において報告された．下痢，悪心，便秘及び嘔吐は，本カテゴリーのすべての Grade で発現率の高かった有害事象であった．このうち下痢及び悪心は，Rd 群より，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群で 5%以上高い発現率で報告された．大部分の消化器系の有害事象は低 Grade かつ非重篤であった．Grade 3 以上の下痢の有害事象は，Rd 群の被験者の 4.1%（重篤な有害事象は 2.3%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群の被験者の 4.1%（重篤な有害事象は 1.4%）及び 3.8%（重篤な有害事象は 1.5%）において報告された．腹痛の発現率は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では 1.8%，Rd 群では 1.0%と報告されており，被験者の 1%以上で報告された唯一の Grade 3 以上のその他の消化器系の有害事象であった．単独の消化器系の有害事象（下痢を除く）により減量又は投与を中止した被験者は 1%未満であり，いずれかの治験薬の減量に至った下痢は，Rd 群の被験者の 3.6%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群の被験者では，それぞれ 2.5%及び 2.6%であった．

下痢が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者は，Rd 群では被験者 131 名中 92 名であったのに対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では 196 名中 142 名，Rd 群では 166 名中 126 名であった．下痢が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者における下痢の最長持続期間の中央値は，Rd 群の 9 日間に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では 10 日間であった．下痢の回数の中央値は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群でそれぞれ 1 及び 2 回，Rd 群で 1 回であった．下痢の最初の発現までの時間の中央値は，Rd 群の治験薬投与 111 日間に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 134 及び 174.5 日間であった．併用薬としての止しゃ薬は，Rd 群の被験者の 18.3%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 23%及び 22.4%において報告された．

嘔吐が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者は，Rd 群の 32 名中 30 名に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 59 名中 52 名，47 名中 41 名であった．嘔吐が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者において，嘔吐の最長持続時間の中央値は，Rd 群の 3 日間に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では 1 日であった．嘔吐の回数の中央値は，全集団で 1 回であった．最初の嘔吐発現までの時間の中央値は，Rd 群の治験薬投与 52 日間に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 132 及び 152 日間であった．併用薬としての制吐剤は，Rd 群の

被験者の 5.9%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 16.9%及び 13.0%において報告された．

b） 単剤療法解析集団

胃腸障害は，BSC 群（153 名）の被験者の 35.3%に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 69.3%及び 49.0%において報告された．下痢，悪心，便秘及び嘔吐は本カテゴリーの全 Grade で発現率の高かった有害事象であり，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者の 10%以上において報告された．このうち，悪心及び嘔吐の発現率は，BSC 群よりカルフィルゾミブ投与被験者（単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）で 5%以上高かったと報告された．

大部分の消化器系の有害事象は低 Grade かつ非重篤であった．Grade 3 以上の下痢の有害事象は，BSC 群の被験者の 1.3%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 1.4%及び 2.5%に認められた．Grade 3 以上の悪心は，PX-171-011 試験の両群及び単剤併合群の両群に認められており，被験者の 1%以上で報告された唯一の Grade 3 以上のその他の消化器系の有害事象であった．単独の重篤な有害事象のうち，単剤併合群及び PX-171-011 試験の投与群の 1%以上の被験者で報告された重篤な有害事象はなかった．単剤療法解析集団のいずれかの投与群において，消化器系の有害事象により投与を中止した被験者は 0.5%未満，減量した被験者は 1%未満であった．

下痢が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者は，BSC 群の 18 名中 14 名に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 232 名中 187 名及び 24 名中 19 名であった．下痢が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者では，下痢の最長持続期間の中央値は，BSC 群の 10 日間に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 5.5 日間及び 2 日間であった．下痢の回数の中央値は，いずれの集団でも 1 回であった．下痢の最初の発現までの時間の中央値は，BSC 群の 54 日間に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 36 及び 50.5 日間であった．併用薬としての止しゃ薬は，BSC 群の被験者の 7.2%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 14.1%及び 10.8%であった．

嘔吐が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者は，BSC 群の 5 名中 2 名に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 151 名中 127 名及び 15 名中 13 名であった．嘔吐が回復した又は回復したが後遺症ありと報告された被験者における嘔吐の最長持続時間の中央値は，BSC 群の 13 日間に対し，単剤併合群及び PX-

171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 2 日間であった．嘔吐の回数の中央値は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 1 回，BSC 群で 2 回であった．最初の嘔吐発現までの時間の中央値は，BSC 群の治験薬投与 24 日間に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 45.5 及び 64 日間であった．併用薬としての制吐剤は，BSC 群の被験者の 6.5%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 34.9%及び 13.4%において報告された．

5） 血液障害の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

血液障害及びリンパ系障害に関連した有害事象は，リンパ球数減少及び血小板数減少が各 14/26 名（53.8%），白血球数減少が 8/26 名（30.8%），好中球数減少が 7/26 名（26.9%），白血球数増加が 5/26 名（19.2%），貧血，ヘモグロビン減少及び好中球数増加が各 4/26 名（15.4%）であった．

血液障害及びリンパ系障害に関連した副作用は，血小板数減少が 12/26 名（46.2%），リンパ球数減少が 11/26 名（42.3%），白血球数増加が 5/26 名（19.2%），白血球数減少，好中球数減少及び好中球数増加が各 4/26 名（15.4%），ヘモグロビン減少が 3/26 名（11.5%）貧血が 2/26 名（7.7%）であった（表 2.7.4.2-33）．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した有害事象は，リンパ球数減少が 42/50 名（84.0%），血小板数減少が 34/50 名（68.0%），好中球数減少が 28/50 名（56.0%），白血球数減少が 25/50 名（50.0%），ヘモグロビン減少が 20/50 名（40.0%），白血球数増加が 15/50 名（30.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した有害事象は，リンパ球数減少が 33/40 名（82.5%），血小板数減少が 30/40 名（75.0%），好中球数減少が 23/40 名（57.5%），白血球数減少が 21/40 名（52.5%），ヘモグロビン減少が 17/40 名（42.5%）であった．

全体で発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した副作用は，リンパ球数減少が 36/50 名（72.0%），血小板数減少が 32/50 名（64.0%），好中球数減少が 26/50 名（52.0%），白血球数減少が 22/50 名（44.0%），ヘモグロビン減少が 20/50 名（40.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した副作用は，リンパ球数減少が 31/40 名（77.5%），血

小板数減少が 30/40 名（75.0%），好中球数減少が 23/40 名（57.5%），白血球数減少が 20/40 名（50.0%），ヘモグロビン減少が 17/40 名（42.5%）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］］.

（2） 海外試験（貧血）

a） CRd 療法解析集団

グループ化された全 Grade（及び Grade 3 以上）の貧血の発現率（「SMQB_造血障害による赤血球減少症」）は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 40.4%（Grade 3 以上は 18.0%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 43.5%（Grade 3 以上は 18.7%）及び 44.6%（Grade 3 以上は 18.4%）であり，多発性骨髄腫において貧血が広く併発していることが示されている．CRd 併合群又は PX-171-009 試験の CRd 群のどちらでも投与中止は認められず，PX-171-009 試験の Rd 群では 4 名（1%）が投与を中止した．減量を要した被験者は，PX-171-009 試験の Rd 群の 8 名（2.1%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 6 名（1.4%）及び 4 名（1.0%）であった．重篤な有害事象の発現率も群間に明らかな差はなく，Rd 群の 2.6%に対し，CRd 併合群及び PX-171-011 試験の CRd 群では 2.5%及び 2.3%であった.

b） 単剤療法解析集団

グループ化された全 Grade の貧血（「SMQB_造血障害による赤血球減少症」）の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）の 49.7%（Grade 3 以上は 31.4%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 51.8%（Grade 3 以上は 25.5%）及び 56.7%（Grade 3 以上は 25.5%）であった．重篤な有害事象の発現率は，BSC 群の 5.2%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 1.8%及び 2.5%であった．減量及び投与中止は稀であり，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群における発現率は被験者の 1%未満であり，PX-171-011 試験の BSC 群では 1.3%であった.

（3） 海外試験（白血球減少症）

a） CRd 療法解析集団

グループ化された白血球減少症「SMQN_造血障害による白血球減少症」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 40.4%（Grade 3 以上は 30.6%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 48.2%（Grade 3 以上は 38.3%）及び 45.7%（Grade 3 以上は 34.9%）であった．投与中止は，Rd 群（0.8%）に対し CRd 併

合群（1.4%）及び PX-171-009 試験の CRd 群（1.3%）では同程度であった．減量の発現率も，Rd 群（9.8%）に対し CRd 併合群（14.0%）及び PX-171-009 試験の CRd 群（14.8%）では同程度であった．好中球減少症，白血球減少症及びリンパ球減少症は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 好中球減少症：37.6%（Grade 3 以上は 30.0%），37.8%（Grade 3 以上は 29.6%）及び 33.7%（Grade 3 以上は 26.5%）
- 白血球減少症：9.5%（Grade 3 以上は 4.1%），7.9%（Grade 3 以上は 3.1%）及び 5.7%（Grade 3 以上は 4.1%）
- リンパ球減少症：8.8%（Grade 3 以上は 8.1%），3.1% （Grade 3 以上は 2.8%）及び 3.6%（Grade 3 以上は 2.1%）

Grade 4 の好中球減少症が CRd 併合群の被験者 31 名に認められ，このうち PX-171-009 試験の 6 名全員に敗血症の有害事象が認められたのに対し，Rd 群では 31 名中 4 名に認められた［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.57a］．

「SMQN_造血障害による白血球減少症」における重篤な有害事象の発現率は，全集団で同程度であった（CRd 併合群で 2.7%，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群でそれぞれ 2.8%及び 2.6%）．発熱性好中球減少症は，本グループ（「SMQN_造血障害による白血球減少症」）で発現率の高かった重篤な有害事象であり，Rd 群の被験者の 1.0%に対し，CRd 併合群では 1.8%，PX-171-009 試験の CRd 群では 2.0%において報告された．この中で Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象として発熱性好中球減少症を有する CRd 投与被験者 13 名中 10 名が感染の有害事象を合併していた（発熱性好中球減少症開始から 2 週間以内）．これらの被験者のうち 8 名における感染は呼吸器由来であり，3 名において肺炎が報告された．混合感染（下気道感染 1 名及び肺炎 1 名）は，重篤な有害事象又は Grade 3 以上の発熱性好中球減少症を有する Rd 群の被験者 4 名中 2 名に認められた．感染に関するその他の検討（日和見感染など）については，2.7.4.2.1.57）を参照のこと．

b） 単剤療法解析集団

「SMQN_造血障害による白血球減少症」における有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）の 29.4%（Grade 3 以上は 20.3%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 39.1%（Grade 3 以上は 25.4%）及び 25.5%（Grade 3 以上は 15.3%）であった．本グループにおける有害事象による投与中止及び減量の発現率は，BSC 群の 2.6 及び 2.6%に対し，単剤併合群では 0.1 及び

1.0%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者では認められなかった．CRd 療法解析集団と同様に，好中球減少症，リンパ球減少症及び白血球減少症は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群でも発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 好中球減少症：20.1%（Grade 3 以上は 10.3%），14.6%（Grade 3 以上は 7.6%）及び 17.0%（Grade 3 以上は 12.4%）
- リンパ球減少症：18.3%（Grade 3 以上は 13.7%）3.2%（Grade 3 以上は 3.2%）及び 2.0%（Grade 3 以上は 0.7%）
- 白血球減少症：12.1%（Grade 3 以上は 4.7%），6.4%（Grade 3 以上は 3.2%）及び 9.8%（Grade 3 以上は 7.2%）

Grade 4 の好中球減少症は，単剤併合群の被験者 7 名（2 名は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）に認められ，このうち 3 名（42.9%）に敗血症の有害事象が認められた．Grade 4 の有害事象として好中球減少症が認められた PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 2 名のどちらにも敗血症の有害事象は認められなかったが，PX-171-011 試験の BSC 群では Grade 4 の好中球減少症を有する被験者 7 名中 1 名（14.3%）に敗血症の有害事象が認められた［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.33a］．

「SMQN_造血障害による白血球減少症」の重篤な有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（3.3%）に対し，カルフィルゾミブ投与集団全体（単剤併合群で 1.9%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で 2.5%）において同程度であった．発熱性好中球減少症もこのグループで発現率の高かった重篤な有害事象であり，PX-171-011 試験の BSC 群の 0.7%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，1.4%及び 1.9%において報告された．Grade 3 以上の重篤な有害事象又は有害事象として発熱性好中球減少症を有するカルフィルゾミブ投与被験者 13 名中 8 名に混合感染（発熱性好中球減少症開始から 2 週間以内），5 名に肺炎，1 名にクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，1 名に肺感染が認められた．発熱性好中球減少症の重篤な有害事象を有する BSC 群の被験者 1 名は感染の有害事象を合併していなかった．本グループにおける Grade 5 の有害事象は，PX-171-011 試験の BSC 群の好中球減少性敗血症のみであった．

（4） 海外試験（血小板減少症）

a） CRd 療法解析集団

「SMQN_血小板減少症」の有害事象の発現率は，Rd 群（389 名）の 25.2%（Grade 3 以上は 14.4%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 32.4%（Grade 3 以上は 19.8%）及び 32.4%（Grade 3 以上は 19.9%）であった．減

量の発現率は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 8.1%及び 9.2%であり，投与中止の発現率は 2%未満であった．血小板減少症は発現率の高かった有害事象であり，発現率は Rd 群の 22.9%（Grade 3 以上は 12.3%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 29.5%（Grade 3 以上は 17.1%）及び 29.3%（Grade 3 以上は 16.8%）であった．Grade 4 の血小板減少症は，CRd 併合群では被験者 41 名に認められ，このうち 14 名（34.1%）に有害事象として出血が認められた［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.57a］．Grade 4 の血小板減少症を有する Rd 群の被験者 23 名中 6 名（26.1%）に対し，PX-171-009 試験における CRd 群の被験者 38 名中 12 名（31.6%）にも，試験期間中に出血性事象が認められた．

「SMQN_血小板減少症」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群の 0.8%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 1.6%及び 1.5%と報告された．このうち，CRd 併合群の 7 名中 6 名（PX-171-009 試験の CRd 群の 6 名中 5 名）及び PX-171-009 試験の Rd 群の 3 名中 2 名は治験担当医師により回復したと報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.56a］．

出血は血小板減少症の考えられる合併症であるため，グループ化された有害事象としての出血について詳細に検討する．鼻出血もカルフィルゾミブの副作用として特定されている．

「SMQN_出血」（検査用語を除く）の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群の 15.9%（Grade 3 以上は 2.3%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 20.0%（Grade 3 以上は 1.8%）及び 17.3%（Grade 3 以上は 1.3%）であった．いずれの集団でも，減量又は投与を中止した被験者は 1%未満であった．鼻出血，挫傷及び斑状出血は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 鼻出血：5.9%（Grade 3 以上は 0.2%），4.8%（Grade 3 以上は 0.3%）及び 4.1%（Grade 3 以上は 0.3%）
- 挫傷：3.8%（Grade 3 以上は 0%），3.1%（Grade 3 以上は 0%）及び 4.1%（Grade 3 以上は 0.3%）
- 斑状出血：3.4%（Grade 3 以上は 0%），2.8%（Grade 3 以上は 0%）及び 0%（Grade 3 以上は 0%）

Grade 3 以上の有害事象として「SMQN_出血」が認められた被験者において，合併している血小板減少症について評価した（出血開始から 2 週間以内の血小板数に基づく）．2 週間以内の最低血小板数として，Grade 3 以上の「SMQN_出血」が認められた CRd 投与被験者 8 名中 1 名に Grade 4 の血小板数減少，1 名に Grade 3 の血小板数減少が認められた．その他の被験者は，血小板濃度が正常な被験者 2 名及び Grade 2 以下の血小板数減少が認められた被

験者であった．出血開始から 2 週間以内に Rd 群の被験者 9 名中 1 名に Grade 4 の，1 名に Grade 3 の血小板数減少が認められ，その他の被験者は血小板数が正常な被験者 2 名及び Grade 2 以下の減少が認められた被験者であった．

重篤な有害事象としての「SMQN_出血」（検査用語を除く）の発現率は，Rd 群の 1.0%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 2.0%及び 1.0%であった．Grade 5 の出血の有害事象が 3 件認められ，いずれも PX-171-009 試験であった．これらのうち 2 名は CRd 群であり，頭蓋内出血及び硬膜下血腫により死亡し，もう 1 名の被験者は Rd 群であり脳出血により死亡した．治験担当医師の評価によると，大部分の被験者における有害事象としての出血は回復した．回復した被験者の内訳は，PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 68 名中 55 名及び Rd 群の 62 名中 47 名，CRd 併合群の 89 名中 71 名であった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.56a］．Grade 3 以上の「SMQN_出血」の有害事象が認められた CRd 併合群の被験者 8 名中 6 名（PX-171-009 試験の CRd 群の 5 名全員を含む）が赤血球輸血を受けており，この 8 名中 3 名（PX-171-009 試験の CRd 群の 2 名を含む）は血小板輸血も受けていた．Grade 3 以上の「SMQN_出血」の有害事象が認められた PX-171-009 試験の Rd 群の被験者 9 名中 7 名は赤血球輸血を受けており，うち 4 名は血小板輸血も受けていた［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.30a］．

b） 単剤療法解析集団

「SMQN_血小板減少症」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）の 36.6%（Grade 3 以上は 25.5%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 40.5%（Grade 3 以上は 26.8%）及び 43.9%（Grade 3 以上は 26.8%）であった．減量及び投与中止の割合は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群において 1%以下と低かった．血小板減少症は発現率の高かった有害事象であり，発現率は BSC 群の 30.1%（Grade 3 以上は 22.2%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 37.8%（Grade 3 以上は 25.1%）及び 37.6%（Grade 3 以上は 24.2%）であった．Grade 4 の血小板減少症は単剤併合群の被験者 93 名に認められ，このうち 41 名（44.1%）には出血の有害事象も認められた［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.33a］．「SMQN_血小板減少症」の重篤な有害事象の発現率は，BSC 群の 3.3%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 1.3%及び 1.9%であった．単剤併合群において血小板減少症の重篤な有害事象が認められた被験者 10 名中 5 名において，当該事象は回復したと報告された．内訳は，BSC 群の 5 名中 2 名に対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 3 名中 1 名であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.32a］．

「SMQN_出血」（検査用語を除く）の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群の 16.3%（Grade 3 以上は 3.3%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 23.6%（Grade 3 以上は 2.8%）及び 17.8%（Grade 3 以上は 6.4%）であった．出血の有害事象の結果として減量した又は投与を中止したカルフィルゾミブ投与被験者は 1%未満であった．鼻出血（カルフィルゾミブの副作用）及び挫傷は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 鼻出血：9.5%（Grade 3 以上は 0.6%），8.3%（Grade 3 以上は 3.2%）及び 6.5%（Grade 3 以上は 1.3%）
- 挫傷：2.9%（Grade 3 以上は 0%），0%（Ggrade 3 以上 0%）及び 1.3%（Grade 3 以上は 0%）

重篤な有害事象としての「SMQN_出血」（検査用語を除く）の発現率は，BSC 群の 2.6%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 2.3%及び 3.2%と報告された．Grade 5 の「SMQN_出血」の有害事象は，単剤併合群で 2 名（頭蓋内出血 1 名，PX-171-011 試験では上部消化管出血 1 名）に，Grade 5 の肺出血の有害事象は PX-171-011 試験の BSC 群で 1 名に認められた．Grade 3 以上の有害事象としての「SMQN_出血」が認められた被験者において，合併している血小板減少症について評価した（出血開始から 2 週間以内の血小板数に基づく）．Grade 3 以上の出血の有害事象が認められたカルフィルゾミブ投与被験者 22 名中 9 名に 2 週間以内に血小板減少が認められた．同様に BSC 群の被験者 5 名中 3 名に Grade 4，1 名に Grade 3，1 名に Grade 2 以下の血小板数減少が認められた．

出血の有害事象は，単剤併合群の被験者 186 名中 131 名（PX-171-011 試験の被験者 28 名中 17 名を含む）及び BSC 群の 25 名中 17 名において回復したと報告された．Grade 3 以上の「SMQN_出血」の有害事象が認められた単剤併合群の被験者 22 名中 18 名（PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者 10 名中 9 名を含む）が試験期間中に赤血球輸血を受けていた．単剤併合群の被験者 13 名中 6 名は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群であり，血小板輸血も受けていた．Grade 3 以上の「SMQN_出血」の有害事象が認められた PX-171-011 試験の BSC 群の被験者全 5 名は，試験期間中に赤血球輸血も受けていた［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.22a］．

6） 肝障害の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

肝障害に関連した有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7/26 名（26.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 4/26 名（15.4%），肝機能異常，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 2/26 名（7.7%）であった.

肝障害に関連した副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7/26 名（26.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 4/26 名（15.4%），肝機能異常及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2/26 名（7.7%）及び血中アルカリホスファターゼ増加が 1/26 名（3.8%）であった（表 2.7.4.2-33）.

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で肝障害に関連した有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 13/50 名（26.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 11/50 名（22.0%），血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 5/50 名（10.0%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2/50 名（4.0%），脂肪肝及び肝障害が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた肝障害に関連した有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 9/40 名（22.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 8/40 名（20.0%），血中アルカリホスファターゼ増加が 4/40 名（10.0%），脂肪肝，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 1/40 名（2.5%）であった.

全体で肝障害に関連した副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 10/50 名（20.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 9/50 名（18.0%），血中アルカリホスファターゼ増加が 4/50 名（8.0%），血中ビリルビン増加が 3/50 名（6.0%），肝障害及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた肝障害に関連した副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 8/40 名（20.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7/40 名（17.5%），血中アルカリホスファターゼ増加が 3/40 名（7.5%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1/40 名（2.5%）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］.

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

肝不全及び肝細胞損傷関連の有害事象を「SMQN_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」に基づいて評価した．CRd 療法解析集団全体の被験者において肝不全は報告されなかった．本カテゴリー「SMQN_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 0.5%（Grade 3 以上は 0.3%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 1.8%（Grade 3 以上 0.5%）及び 2.0%（Grade 3 以上は 0.5%）であった．このグループでの単独の有害事象の発現率は，すべての集団／投与群の被験者の 1%未満であった．結果として，PX-171-009 試験の各投与群で 1 名が投与を中止し，CRd 群で 1 名が減量した．CRd 併合群におけるこの SMQ カテゴリーでは，重篤な有害事象は報告されなかった．

非感染性肝炎事象の SMQ を用いて，CRd 療法解析集団におけるカルフィルゾミブ投与被験者 5 名（1.1%）が特定された．全員が PX-171-009 試験の CRd 群（1.3%）であり，Rd 群では 2 名（0.5%）認められた．いずれの集団でも，減量又は投与を中止した被験者は 1%未満であった．本グループで Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者のみを中毒性肝炎とした．この被験者（被験者 51-658-9[redacted]）は，本事象の 1 年以上前にカルフィルゾミブを中止した．

胆汁うっ滞の有害事象（「SMQB 及び SMQN_肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」）の解析では顕著な群間差は認められなかった．ただし，有害事象として高ビリルビン血症を有する被験者における群間差については以下で詳細に検討する．肝胆道 SMQ 解析及び CRd 療法解析集団における「肝胆道系障害」の SOC 全体では，Grade 5 の有害事象を有する被験者は認められなかった．

有害事象として報告された肝機能検査における検査値上昇は，「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」にグループ化した．このカテゴリーで生じた有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群の 8.2%（Grade 3 以上は 1.3%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 13.7%（Grade 3 以上は 5.2%）及び 12.8%（Grade 3 以上は 4.8%）であった．本グループでは，CRd 併合群又は CRd 群で有害事象により投与を中止した被験者は認められず，Rd 群では 1 名認められた．減量の発現率は，Rd 群の 0.5%に対し，CRd 併合群（1.6%）及び PX-171-009 試験の CRd 群（1.5%）では同程度であった．ALT/AST 増加，高ビリルビン血症及び血中ビリルビン増加は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：6.1％（Grade 3 以上は 2.9％），5.1％（Grade 3 以上は 2.3％）及び 3.9％（Grade 3 以上は 0.8％）
- 高ビリルビン血症：3.6％（Grade 3 以上は 1.1％），3.8％（Grade 3 以上は 1.3％）及び 0.8％（Grade 3 以上は 0.3％）
- 血中ビリルビン増加：3.4％（Grade 3 以上は 0.9％），3.1％（Grade 3 以上は 1.0％）及び 1.3％（Grade 3 以上は 0％）
- AST 増加：3.2％（Grade 3 以上は 1.6％），2.0％（Grade 3 以上は 1.3％）及び 1.8％（Grade 3 以上は 0.3％）

重篤な有害事象が 2 名に認められ，いずれも PX-171-009 試験の CRd 群であった．内訳は，低アルブミン血症 1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 名であった．有害事象としての「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」により治験薬の投与を中止したカルフィルゾミブ投与被験者はいなかった．

「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に基づいて有害事象が報告されたすべての被験者について，Grade 3 以上の肝機能検査の可逆性分析を実施した．高ビリルビン血症の有害事象が認められた PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 1 名及び血中ビリルビン増加の有害事象が認められた PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 2 名を除き，有害事象としてのビリルビン又はトランスアミナーゼ増加は治験担当医師により回復したと報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.56a］．更に，カルフィルゾミブの肝安全性プロファイルに関する独立した外部の意見も［5.3.5.3-8 TR-1119-171］に記載した．

b） 単剤療法解析集団

「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」下で報告された有害事象を除き，グループ化されたその他の SMQ カテゴリーにおいて PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）と BSC 群（153 名）の間に顕著な群間差が認められたカテゴリーはなかった．単剤併合群（788 名）において，「SMQN_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」に属する有害事象が認められた被験者は 5 名であった（PX-171-011 試験の BSC 群では 0 名）．このうち PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では低 Grade の腹水 1 件のみ報告され，その他すべての有害事象は第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で報告された．肝不全の有害事象が 2 件（Grade 5 が 1 名，被験者 14-34-[redacted]）及び Grade 5 の急性肝不全の有害事象が 1 件［被験者 26-06-[redacted]］認められた．低 Grade の有害事象として肝性脳症も 1 件認められた．

非感染性肝炎の有害事象は認められず，「SMQN_肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」のグループ用語解析により有害事象として高ビリルビン血症のみが特定され，以下で詳細に検討した．

有害事象として報告された肝関連検査「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群の 6.5%（Grade 3 以上は 0.7%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 15.1%（Grade 3 以上は 5.5%）及び 10.2%（Grade 3 以上は 6.4%）であった．この差のほとんどは，早期のカルフィルゾミブ臨床試験で有害事象として報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の割合が大きいことが原因であった．BSC 群を上回るトランスアミナーゼ値上昇の有害事象は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では顕著ではなかった．このカテゴリー（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）に属する有害事象の結果として投与を中止したカルフィルゾミブ投与被験者は 1 名であった．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を切り離すために治験依頼者が規定したグループ用語「ONX_トランスアミナーゼ値上昇」によると，発現率は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者の 5.1%及び当該試験の BSC 群の 2.6%に対し，単剤併合群では 12.6%であった．BSC 群では Grade 3 以上の増加は認められなかったのに対し，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 3.8%及び単剤併合群では 4.7%であった．すべての被験者における肝機能検査の検査値上昇及びベースラインを上回る変化（有害事象として報告されてない程度の変化）については，それぞれ 2.7.4.3.2.1 及び 2.7.4.3.2.2 で検討した．

7） 感染症

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

感染症に関連した有害事象は，鼻咽頭炎及び肺炎が各 3/26 名（11.5%），気管支炎及び咽頭炎が各 2/26 名（7.7%），結膜炎，足部白癬，上気道感染及び気道感染が各 1/26 名（3.8%）であった．

感染症に関連した副作用は，肺炎が 3/26 名（11.5%），咽頭炎が 2/26 名（7.7%），気管支炎，結膜炎，足部白癬，上気道感染及び気道感染が各 1/26 名（3.8%）であった（表 2.7.4.2-33）．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で感染に関連した有害事象は，鼻咽頭炎が 11/50 名（22.0%），咽頭炎が 6/50 名（12.0%），歯肉炎及び肺炎が各 2/50 名（4.0%），気管支肺炎，ヘルペスウイルス感染，インフルエンザ，ウイルス性肺炎，上気道感染，中咽頭カンジダ症，ブドウ球菌感染，感染性腸炎及び口唇感染が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められ

た感染に関連した有害事象は，鼻咽頭炎が 10/40 名（25.0%），咽頭炎が 5/40 名（12.5%），気管支肺炎，歯肉炎，インフルエンザ，肺炎，ウイルス性肺炎，上気道感染，感染性腸炎及び口唇感染が各 1/40 名（2.5%）であった.

全体で感染に関連した副作用は，鼻咽頭炎が 6/50 名（12.0%），咽頭炎が 3/50 名（6.0%），歯肉炎，肺炎，ウイルス性肺炎及び上気道感染が各 1/50 名（2.0%）であった. このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた感染に関連した副作用は，鼻咽頭炎が 6/40 名（15.0%），咽頭炎が 3/40 名（7.5%），肺炎，ウイルス性肺炎及び上気道感染が各 1/40 名（2.5%）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］.

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

＜上気道感染＞

グループ化された上気道感染「HLT_上気道感染 NEC」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 38.3%（Grade 3 以上は 1.8%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 48.6%（Grade 3 以上は 2.9%）及び 49.0%（Grade 3 以上は 3.1%）であった. CRd 併合群又は PX-171-009 試験の CRd 群のいずれかで投与を中止した被験者は 1%以下であった. 上気道感染及び鼻咽頭炎は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった.

- 上気道感染：29.7%（Grade 3 以上は 1.8%），28.6%（Grade 3 以上は 1.8%）及び 19.3%（Grade 3 以上は 1.0%）
- 鼻咽頭炎：20.7%（Grade 3 以上は 0.2%），21.4%（Grade 3 以上は 0.3%）及び 16.2%（Grade 3 以上は 0%）

重篤な有害事象としての「HLT_上気道感染 NEC」の発現率は，Rd 群の 0.8%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 2%及び 2.3%であった. 2.7.4.2.1.510）に記載されているとおり，咳嗽はこれらの被験者では顕著な随伴症状であるため，低 Grade の咳嗽の発現率は群間で差がみられた. 更に，ウイルス性，細菌性及び真菌性上気道感染に特異的な高位語についても解析したが，CRd 投与群と Rd 群の間に有意差は認められなかった.

＜下気道感染＞

グループ化された下気道感染「HLT_下気道感染 NEC」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群の 29.6%（Grade 3 以上は 14.1%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験

の CRd 群では，それぞれ 36.5%（Grade 3 以上は 16.4%）及び 38.8%（Grade 3 以上は 17.3%）であった．投与中止／減量の発現率は，Rd 群の 1.0%／2.6%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 1.6%／2.7%及び 1.5%／3.1%であった．気管支炎及び肺炎は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 気管支炎：17.3%（Grade 3 以上は 1.6%），18.9%（Grade 3 以上は 1.8%）及び 13.9%（Grade 3 以上は 1.8%）
- 肺炎：17.3%（Grade 3 以上は 12.2%），17.3%（Grade 3 以上は 12.5%）及び 14.4%（Grade 3 以上は 10.5%）

「HLT_下気道感染 NEC」のカテゴリーにおける重篤な有害事象の発現率は，Rd 群の 14.1%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 17.3%及び 18.4%と報告された．気管支炎の重篤な有害事象の発現率は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群の両方で 2.0%，Rd 群では 1.5%と報告された．肺炎の重篤な有害事象は，Rd 群の 11.1%に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 13.7%及び 14.3%と報告された．Grade 5 の有害事象として肺炎が PX-171-009 試験の各群で 2 件認められた．ウイルス性，細菌性及び真菌性下気道感染に特異的なその他の高位語についても解析したが，CRd 群と Rd 群の間に有意差は認められなかった．

＜尿路感染＞

尿路感染（PT）は，Rd 群の 5.4%（Grade 3 以上は 0.3%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 8.6%（Grade 3 以上は 1.1%）及び 8.7%（Grade 3 以上は 1.0%）で報告された．結果的に，これら 3 群において投与を中止した被験者はいなかった．尿路感染の重篤な有害事象が認められた被験者は Rd 群の 2 名（0.5%）に対し，PX-171-009 試験の CRd 群では 3 名（0.7%）であった．

＜ヘルペスウイルス感染＞

「HLT_ヘルペスウイルス感染」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群の 4.9%（Grade 3 以上は 0.3%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 3.4%（Grade 3 以上は 0%）及び 3.3%（Grade 3 以上は 0%）であった．CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，本有害事象により減量又は投与中止を要した被験者はいなかった．本グループで発現率の高かった有害事象は口腔ヘルペスであり，発現率は CRd 併合群で 1.6%，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群では，それぞれ 1.5%及び 1.3%であった．PX-171-009 試験の Rd 群における Grade 5 の播種性帯状疱疹の有害事象 1 件を除き，Grade 3 以

上の有害事象及び重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった.

＜日和見感染＞

カンジダ症及びアスペルギルス症等，日和見真菌感染の有害事象の発現率は低い（単独のすべての PT において 2%未満）と報告されており，CRd 投与被験者（CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群）と Rd 群の差は 2%未満であった．サイトメガロウイルス感染は，CRd 併合群（444 名）では 3 名（PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 2 名）において報告され，Rd 群ではいなかった.

「感染および寄生虫症」の SOC について検討した．PX-171-009 試験の CRd 群では，有害事象として慢性 C 型肝炎（Grade 3）が被験者 1 名に認められた．これは，慢性 C 型肝炎が再活性化した症例であった．PX-171-009 試験の CRd 群に，進行性多巣性白質脳症の有害事象（Grade 1）が 1 名に認められた．カルフィルゾミブ最終投与 4 カ月後以降に開始した当該有害事象は，回復したと報告されている.

b） 単剤療法解析集団

＜上気道感染＞

「HLT_上気道感染 NEC」の発現率は，BSC 群（153 名）の 11.1%（Grade 3 以上は 0.7%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，それぞれ 28.4%（Grade 3 以上は 3.3%）及び 19.1%（Grade 3 以上は 1.9%）であった．投与を中止したカルフィルゾミブ投与被験者は 1 名のみであり，上気道感染により減量した被験者はいなかった．上気道感染及び鼻咽頭炎は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった.

- 上気道感染：21.4%（Grade 3 以上は 2.5%），10.2%（Grade 3 以上は 1.3%）及び 2.0%（Grade 3 以上は 0%）
- 鼻咽頭炎：6.7%（Grade 3 以上は 0%），8.9%（Grade 3 以上は 0%）及び 6.5%（Grade 3 以上は 0%）

重篤な有害事象としての「HLT_上気道感染 NEC」の発現率は，BSC 群では認められなかったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 1.6%及び 1.3%と報告された．2.7.4.2.1.510）に記載されているとおり，咳嗽はこれらの被験者では顕著な随伴症状であるため，低 Grade の咳嗽の発現率が群間で差が認められた．更に，ウイルス性，細菌性及び真菌性上気道感染に特異的な高位語についても解析したが，カル

フィルゾミブ投与群と BSC 群の間に有意差は認められなかった.

＜下気道感染＞

「HLT_下気道感染 NEC」の発現率は，BSC 群の 26.1%（Grade 3 以上は 17.0%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験の PX-171-011 試験では，それぞれ 16.2%（Grade 3 以上は 10.9%）及び 21.0%（Grade 3 以上は 12.7%）であった．投与中止／減量の発現率は，BSC 群の 3.9%／0.7%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 1.6%／0.4%及び 1.3%／0%であった．気管支炎及び肺炎は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった.

- 肺炎：11.5%（Grade 3 以上は 9.3%），7.6%（Grade 3 以上は 6.4%）及び 13.1%（Grade 3 以上は 12.4%）
- 気管支炎：3.8%（Grade 3 以上は 0.8%），9.6%（Grade 3 以上は 1.9%）及び 9.2%（Grade 3 以上は 1.3%）

「HLT_下気道感染 NEC」のカテゴリーにおける重篤な有害事象の発現率は，BSC 群の 15.7%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 10.0%及び 12.1%と報告された．重篤な有害事象としての肺炎の発現率は，Rd 群の 11.8%に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブでは，それぞれ 8.8%及び 6.4%と報告された．重篤な有害事象としての気管支炎の発現率は，BSC 群の 0.7%に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 0.6%及び 1.9%と報告された.

本カテゴリーでは，BSC 群において Grade 5 の肺炎の有害事象が 7 件，Grade 5 の気管支肺炎の有害事象が 1 件認められたのに対し，単剤併合群における Grade 5 の気管支肺炎の有害事象は 1 件であった．更に，ウイルス性，細菌性及び真菌性下気道感染に特異的な高位語についても解析したが，カルフィルゾミブ投与被験者と対照被験者の間に有意差は認められなかった.

＜尿路感染＞

尿路感染（PT）の発現率は，BSC 群の 3.3%（Grarde 3 以上 0%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者では，それぞれ 6.9%（Grade 3 以上は 1.5%）及び 5.1%（Grade 3 以上は 2.5%）と報告された．尿路感染の重篤な有害事象は，BSC 群の 1 名（0.7%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 6 名（0.8%）及び 3 名（1.9%）において報告された．結果的に，単剤併合群の被

験者 1 名（0.1%）が投与を中止した（PX-171-001 試験では 0 名）.

＜ヘルペスウイルス感染＞

「HLT_ヘルペスウイルス感染」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群の 3.9%（Grade 3 以上は 1.3%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 4.1%（Grade 3 以上は 0.3%）及び 2.5%（Grade 3 以上は 0%）であった．ヘルペス性食道炎，ヘルペス眼感染及び眼帯状疱疹は単剤併合群で各 1 名認められ，BSC 群では認められなかった．この有害事象のため減量又は投与中止を要した被験者は，いずれのカルフィルゾミブ単剤投与集団でも認められなかった．CRd 療法解析集団と同様に，発現率の高かった有害事象は口腔ヘルペスであり，発現率は単剤併合群で 1.6%，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群では，それぞれ 1.3%及び 0.7%であった．Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象は，いずれの集団／投与群でも認められなかった.

＜日和見感染＞

カンジダ症及びアスペルギルス症等の日和見真菌感染は少なく（すべての単独の PT における発現率は 3%未満），カルフィルゾミブ投与被験者（単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）と BSC 群の差は 2%未満であった．有害事象としてサイトメガロウイルス感染を報告した被験者は，単剤療法解析集団では認められなかった.

8） 注入に伴う反応

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

注入に伴う反応に関連した有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-33）.

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で注入に伴う反応及び初回投与に伴う有害事象は，注入に伴う反応が 2/50 名（4.0%）であり，このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた注入に伴う反応及び初回投与に伴う有害事象は認められなかった.

全体で注入に伴う反応及び初回投与に伴う副作用は，注入に伴う反応が 1/50 名（2.0%）であり，このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた注入に伴う反応及び初回投与に伴う副作用は認められなかった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］.

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

CRd 療法解析集団における PT 別有害事象（注入に伴う反応）を表 2.7.4.2-37 に示した．カルフィルゾミブ投与（全投与及び初回投与）後 1 日以内に認められた，注入に伴う反応と関連のある典型的な有害事象である．カルフィルゾミブ投与の時期とは無関係に，本試験期間中に報告されたこれらの有害事象の発現率も示した．

グループ化された注入に伴う反応における，カルフィルゾミブ投与（用量を問わない）後 1 日以内の有害事象の発現率は，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では，それぞれ 45.3%及び 42.3%であった．このうち，この 2 集団で初回投与後 1 日以内に発現した有害事象は，それぞれ 7.9%及び 7.4%であった．これらの事象の大部分は低 Grade（Grade 1 及び 2）かつ非重篤であった．Grade 3 以上の事象の発現率は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 3.4%及び 3.6%と報告された．重篤な有害事象の発現率は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群では，それぞれ 2.9%及び 3.3%であった．Grade 5 の事象は認められなかった．PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 2 名（0.5%）及び CRd 併合群の 3 名（0.7%）は，このグループの有害事象の結果として投与を中止した．

発熱，呼吸困難（労作性呼吸困難を含む）及び無力症は，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 発熱：30.4%及び 28.6%
- 呼吸困難：21.6%及び 19.6%
- 無力症：17.8%及び 18.6%

発熱及び呼吸困難は，投与時期に関係なく，この集団で発現率の高かった有害事象であった．このグループのその他の有害事象の大部分に同様の傾向が認められ，これらの有害事象の全発現率は，カルフィルゾミブ投与後 1 日以内の発現率より高く，これらの有害事象が投与のみと関連しているとは限らないことが示された．

アナフィラキシー又は薬物過敏症の報告を示すその他の PT に特化した検索も実施した．「注入に伴う反応」（PT）は，CRd 併合群では被験者 5 名（1.1%）において報告され，このうち 3 名（0.8%）が PX-171-009 試験であった．上記のいずれも Grade 1 の事象であり，投与中止及び減量に至らなかった．CRd 併合群の被験者 7 名（1.6%）に PT として薬物過敏症が認められたのに対し，Rd 群では 2 名（0.5%）に認められた．

PX-171-009 試験の CRd 群の被験者にアナフィラキシー反応（Grade 1），サイトカイン放出症候群（Grade 3，治験担当医師が因果関係ありと判断）及び全身性炎症反応症候群（Grade 3）が各 1 名認められた．アナフィラキシー反応は，カルフィルゾミブの投与中止

後 1 年以内に生じ，回復したと報告された．Rd 群の 1 名に有害事象としてサイトカイン放出症候群（Grade 2）が認められた．

表 2.7.4.2-37　CRd 療法解析集団における PT 別有害事象（注入に伴う反応）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Preferred Term	CRd (by Carfilzomib dose level and study)					
	PX-171-009 20/27 mg/m^2 (N = 392)			Pooled[a] 20/27 mg/m^2 (N = 444)		
	All Grades[b]	Any Dose	First Dose	All Grades[b]	Any Dose	First Dose
Number of Subjects with at Least 1 Event	380 (96.9%)	166 (42.3%)	29 (7.4%)	432 (97.3%)	201 (45.3%)	35 (7.9%)
発熱	112 (28.6%)	61 (15.6%)	8 (2.0%)	135 (30.4%)	71 (16.0%)	8 (1.8%)
呼吸困難	77 (19.6%)	50 (12.8%)	4 (1.0%)	96 (21.6%)	62 (14.0%)	6 (1.4%)
無力症	73 (18.6%)	41 (10.5%)	2 (0.5%)	79 (17.8%)	44 (9.9%)	2 (0.5%)
関節痛	49 (12.5%)	21 (5.4%)	2 (0.5%)	62 (14.0%)	30 (6.8%)	2 (0.5%)
嘔吐	47 (12.0%)	18 (4.6%)	1 (0.3%)	59 (13.3%)	23 (5.2%)	2 (0.5%)
悪寒	25 (6.4%)	17 (4.3%)	1 (0.3%)	30 (6.8%)	20 (4.5%)	2 (0.5%)
労作性呼吸困難	21 (5.4%)	16 (4.1%)	4 (1.0%)	27 (6.1%)	22 (5.0%)	5 (1.1%)
潮紅	13 (3.3%)	13 (3.3%)	3 (0.8%)	15 (3.4%)	15 (3.4%)	4 (0.9%)
低血圧	25 (6.4%)	11 (2.8%)	0	27 (6.1%)	12 (2.7%)	0
筋肉痛	22 (5.6%)	10 (2.6%)	3 (0.8%)	27 (6.1%)	14 (3.2%)	4 (0.9%)
狭心症	9 (2.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	9 (2.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
顔面浮腫	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	5 (1.1%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0
失神	7 (1.8%)	1 (0.3%)	0	8 (1.8%)	1 (0.2%)	0
夜間呼吸困難	0	0	0	0	0	0

Source:　Tables 2.7.4.2.2.17, Table 2.7.4.2.2.52.

Note:　MedDRA Version 15.1 used for coding.　Subjects with multiple severity grades for a given AE were counted only once under the maximum severity.

- Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.
- Includes AEs with missing grades.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.2.17，Table 2.7.4.2.2.52 改変］

b） 単剤療法解析集団

単剤療法解析集団に生じた PT 別有害事象（注入に伴う反応）を表 2.7.4.2-38 に示した．単剤療法解析集団においてカルフィルゾミブ投与（全投与及び初回投与）後 1 日以内に認められた，注入に伴う反応と関連のある典型的な有害事象である．カルフィルゾミブ投与の時期とは無関係に，本試験期間中に報告されたこれらの有害事象の発現率もあわせて示した．

注入に伴う反応グループにおけるカルフィルゾミブ投与（用量を問わない）後 1 日以内の有害事象の発現率は，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）で，それぞれ 56.2%及び 42.7%であった．このうち，この 2 集団で初回投与後 1 日以内に発現した有害事象は，それぞれ 10.4%及び 4.5%であった．これらの事象の大部分が低 Grade かつ非重篤であり，Grade 3 以上の事象の発現率は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，それぞれ 6.0%（重篤な有害事象 4.1%）及び 5.1%（重篤な有害事象 4.5%）と報告された（用量を問わず，1 日以内）．Grade 5 の事象は認められなかった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者 1 名（0.6%）及び単剤併合群の 17 名（2.2%）は，このグループの有害事象の結果として投与を中止した．

呼吸困難，発熱及び嘔吐は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で発現率の高かった有害事象であり，発現率は以下のとおりであった．

- 呼吸困難：30.7%及び 14.6%
- 発熱：29.8%及び 28.0%
- 嘔吐：19.2%及び 9.6%

呼吸困難及び発熱は，投与時期に関係なく，この集団で発現率の高かった有害事象であった．このグループのその他の有害事象の大部分に同様の傾向が認められ，これらの有害事象の全発現率は，カルフィルゾミブ投与後 1 日以内の発現率より高く，これらの有害事象が投与のみと関連しているとは限らないことが示された．

アナフィラキシー又は薬物過敏症が示唆されるその他の PT に特異的な検索も実施した．サイトカイン放出症候群は，単剤併合群の被験者 2 名（1 名は Grade 3，治験担当医師が両方とも投与と関連ありと判定）において報告された（PX-171-011 試験では認められなかった）．アナフィラキシー反応は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 1 名において報告された（Grade 4）．この被験者ではカルフィルゾミブ最終投与 7 日後にアナフィラキシー反応が認められ，腫瘍崩壊症候群（TLS）に対し血漿交換が行われた．有害事象として肺に移植片対宿主病（Grade 3）を有する被験者 1 名及び有害事象として薬物過敏症を有する被験者 2 名（1 名は Grade 3，PX-171-011 試験では報告なし．治験担当医師はいずれも投与と関連なしと判定）が認められた．

表 2.7.4.2-38　単剤療法解析集団に生じた PT 別有害事象（注入に伴う反応）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Preferred Term	20/27 mg/m^2 Dose Level from 4 Studies[a] (N = 598)			All Dose Levels from 6 studies[b] (N = 788)		
	All Grades[c]	Any Dose	First Dose	All Grades	Any Dose	First Dose
Number of Subjects with at Least One Event	594 (99.3%)	317 (53.0%)	61 (10.2%)	784 (99.5%)	443 (56.2%)	82 (10.4%)
呼吸困難	163 (27.3%)	121 (20.2%)	14 (2.3%)	242 (30.7%)	178 (22.6%)	22 (2.8%)
発熱	177 (29.6%)	114 (19.1%)	20 (3.3%)	235 (29.8%)	147 (18.7%)	25 (3.2%)
嘔吐	104 (17.4%)	67 (11.2%)	8 (1.3%)	151 (19.2%)	96 (12.2%)	11 (1.4%)
関節痛	83(13.9%)	64 (10.7%)	12 (2.0%)	114 (14.5%)	88 (11.2%)	15 (1.9%)
悪寒	73 (12.2%)	61 (10.2%)	10 (1.7%)	102 (12.9%)	83 (10.5%)	14 (1.8%)
無力症	71 (11.9%)	47 (7.9%)	3 (0.5%)	87 (11.0%)	52 (6.6%)	3 (0.4%)
労作性呼吸困難	53 (8.9%)	31 (5.2%)	6 (1.0%)	61 (7.7%)	37 (4.7%)	8 (1.0%)
筋肉痛	35 (5.9%)	21 (3.5%)	2 (0.3%)	50 (6.3%)	33 (4.2%)	4 (0.5%)
低血圧	31 (5.2%)	18 (3.0%)	2 (0.3%)	43 (5.5%)	22 (2.8%)	2 (0.3%)
潮紅	9 (1.5%)	9 (1.5%)	2 (0.3%)	14 (1.8%)	14 (1.8%)	3 (0.4%)
狭心症	7 (1.2%)	7 (1.2%)	1 (0.2%)	10 (1.3%)	9 (1.1%)	1 (0.1%)
起立性低血圧	4 (0.7%)	4 (0.7%)	0	5 (0.6%)	5 (0.6%)	0
失神	10 (1.7%)	4 (0.7%)	0	15 (1.9%)	7 (0.9%)	0
顔面浮腫	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	5 (0.6%)	3 (0.4%)	0
不安定狭心症	0	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

Source: Tables 2.7.4.1.2.11, 2.7.4.1.2.28

Note: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects with multiple severity grades for a give AE were counted only once under the maximum severity.

[a] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at 20/27 mg/m^2 in the following studies: PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-011, 2011-002.

[b] Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.

[c] Includes AEs with missing grades.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.2.11，Table 2.7.4.1.2.28 改変］

9） 末梢神経障害の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

末梢神経障害に関連した有害事象は，末梢性ニューロパチーが 4/26 名（15.4%）であった．4 名すべてが副作用と判断された（表 2.7.4.2-33）．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で末梢神経障害に関連した有害事象は，末梢性感覚ニューロパチーが 5/50 名（10.0%），末梢性ニューロパチーが 2/50 名（4.0%），三叉神経障害が 1/50 名（2.0%）に認められ，いずれも副作用と判定された．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた末梢神経障害に関連した有害事象は末梢性感覚ニューロパチーが 5 名（12.5%），末梢性ニューロパチー及び三叉神経障害が各 1 名（2.5%）であり，いずれも副作用と判定された．

また，末梢神経障害に関連した有害事象は，Grade 3 以上及び疼痛を伴う Grade 2 の有害事象は認められず，末梢神経障害が認められた全被験者 7 名が末梢神経障害の既往歴を有していた［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］．

（2） 海外試験

末梢性ニューロパチーの有害事象は，第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験の試験結果に基づき，副作用として特定された．末梢性ニューロパチーは，多発性骨髄腫に伴う発現率の高い症状であり，さまざまな多発性骨髄腫治療薬の使用に伴って報告されており，特にボルテゾミブ及び IMiD で顕著である．カルフィルゾミブはボルテゾミブとは対照的に，非臨床試験において末梢神経変性又は神経行動学的異常を引き起こさなかった．

これらの有害事象は，広域及び狭域の SMQ 分類を用いて解析した［5.3.5.3-6 APPENDIX 2］．カルフィルゾミブの臨床試験では，ベースライン時に重大な神経障害（Grade 3 又は 4 の神経障害若しくは疼痛を伴う Grade 2 の神経障害と定義）を有する被験者を除外したが，多発性骨髄腫患者における末梢性ニューロパチーの有病率が高いことから，大部分の試験ではベースライン時に低 Grade の末梢性ニューロパチー（疼痛を伴わない Grade 2 又は Grade 1）を有する被験者の登録を許容した．ベースライン時に神経障害を有するこれらの被験者は，ベースラインからの変化について個々に解析した（「SMQN_末梢性ニューロパチー」のみ）．

a） CRd 療法解析集団

末梢性ニューロパチーの有害事象（SMQB 及び SMQN）は，以下の発現率であった：

- 「SMQB_末梢性ニューロパチー」：Rd 群（389 名）が 27.5%（Grade 3 以上 5.4%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）がそれぞれ 32.9%（Grade 3 以上 4.1%）と 29.3%（Grade 3 以上 4.3%）であった.
- 「SMQN_末梢性ニューロパチー」：Rd 群が 17.2%（Grade 3 以上 3.1%）に対し，CRd 併合群及び PX-171-009 の CRd 群がそれぞれ 19.1%（Grade 3 以上 2.5%）と 17.1%（Grade 3 以上 2.6%）であった.

集団／群間で減量の発現率は同程度であり，広域の分類で CRd 併合群が 6.8%，CRd 群が 6.6%，Rd 群が 6.2%であり，狭域の分類で CRd 併合群が 3.2%，CRd 群が 3.3%，Rd 群が 3.3%であった．いずれの投与群でも，重篤な有害事象として報告された末梢性ニューロパチーの有害事象（広域と狭域の双方）は 1%未満であり，末梢性ニューロパチーの有害事象の結果として投与を中止した被験者も同様に 1%以下であった.

CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における「SMQB_末梢性ニューロパチー」で発現率の高かった感覚の有害事象は，それぞれ錯感覚，筋力低下及び感覚鈍麻であり，以下の発現率であった：

- 錯感覚：8.1%（Grade 3 以上 0.2%），6.4%（Grade 3 以上 0.3%）及び 5.9%（Grade 3 以上 0.3%）
- 筋力低下：7.2%（Grade 3 以上 1.1%），6.9%（Grade 3 以上 1.3%）及び 5.7%（Grade 3 以上 1.5%）
- 感覚鈍麻：6.1%（Grade 3 以上 0%），4.6%（Grade 3 以上 0%）及び 3.3%（Grade 3 以上 0%）

CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における「SMQN_末梢性ニューロパチー」で発現率の高かった感覚の有害事象は，それぞれ末梢性ニューロパチー及び末梢感覚ニューロパチーであり，以下の発現率であった：

- 末梢性ニューロパチー：9.5%（Grade 3 以上 1.4%），7.4%（Grade 3 以上 1.5%）及び 6.9%（Grade 3 以上 1.5%）
- 末梢感覚ニューロパチー：5.4%（Grade 3 以上 0.5%），5.6%（Grade 3 以上 0.5%）及び 6.9%（Grade 3 以上 0%）

「SMQN_末梢性ニューロパチー」についてのみ，以下の解析を実施した．CRd 療法解析集団において治療中に最初の末梢性ニューロパチーの有害事象が報告された時期は，発現までの時間中央値が投与開始から 100 日以上であり，CRd 併合群（103 日）及び PX-171-009 試験の CRd 群（113 日）の方が Rd 群（155 日）と比較して早期であった．いずれの投与集団でも，ベースライン時に低 Grade の末梢性ニューロパチーを合併していた被験者の 70%以上は，治験中に末梢性ニューロパチーの有害事象を認めなかった．Grade 3 以上の末梢性

ニューロパチーの発現率は極めて低く，Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーの有害事象が認められた Rd 群を含む全投与集団の被験者の過半数（54.5～66.7%）は，ベースライン時に末梢性ニューロパチーを合併していた.

b） 単剤療法解析集団

末梢性ニューロパチーの有害事象（広域と狭域の両 SMQ カテゴリー）は，以下の発現率であった：

- 「SMQB_末梢性ニューロパチー」：BSC 群（153 名）が 11.1%（Grade 3 以上 0%）に対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）がそれぞれ 33.0%（Grade 3 以上 3.0%）と 17.8%（Grade 3 以上 1.3%）であった.
- 「SMQN_末梢性ニューロパチー」：BSC 群が 7.8%（Grade 3 以上 0%）に対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群がそれぞれ 17.1%（Grade 3 以上 1.4%）と 13.4%（Grade 3 以上 1.3%）であった.

PX-171-011 試験では，末梢性ニューロパチーの発現率はカルフィルゾミブ投与群が 4.5%，BSC 群が 3.9%であった．末梢性ニューロパチーの発現率は，BSC 群が 3.9%に対し，単剤併合群は 8.4%であった．末梢性ニューロパチーに伴う投与中止及び用量減量（広域と狭域の両分類）の発現率は，集団／投与群間で 1%未満であった．注目すべき点として，ベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた被験者の割合は，単剤併合群（67.0%）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（51.0%）の方が PX-171-011 試験の BSC 群（46.4%）と比較して高かった．カルフィルゾミブ投与で「SMQB_末梢性ニューロパチー」の重篤な有害事象が発現した被験者は，3 名（0.4%）のみであった.

単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における「SMQB_末梢性ニューロパチー」で発現率の高かった感覚の有害事象は，それぞれ錯感覚，感覚鈍麻及び筋力低下であり，以下の発現率であった：

- 錯感覚：8.6%（Grade 3 以上 0.3%），3.8%（Grade 3 以上 0%）及び 2.0%（Grade 3 以上 0%）
- 感覚鈍麻：7.5%（Grade 3 以上 0.1%），0.6%（Grade 3 以上 0%）及び 0.7%（Grade 3 以上 0%）
- 筋力低下：6.2%（Grade 3 以上 1.3%），0%（Grade 3 以上 0%）及び 0%（Grade 3 以上 0%）

単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における「SMQN_末梢性ニューロパチー」で発現率の高かった感覚の有害事象は，それぞれ末梢性ニューロパチー，末梢感覚ニューロパチー及び神経痛であり，以下の発現率であった：

- 末梢性ニューロパチー：8.4%（Grade 3 以上 0.9%），4.5%（Grade 3 以上 0.6%）及び 3.9%（Grade 3 以上 0%）
- 末梢感覚ニューロパチー：3.4%（Grade 3 以上 0.1%），4.5%（Grade 3 以上 0.6%）及び 2.0%（Grade 3 以上 0%）
- 神経痛：4.1%（Grade 3 以上 0.3%），0.6%（Grade 3 以上 0%）及び 0%（Grade 3 以上 0%）

「SMQN_末梢性ニューロパチー」についてのみ，以下の解析を実施した．末梢性ニューロパチーの有害事象の初発までの時間中央値は，PX-171-011 試験の BSC 群（82.5 日）の方がカルフィルゾミブ群（55 日）及び単剤併合群（56 日）と比較して投与サイクルが約 1 サイクル遅かった．いずれの投与集団でも，ベースライン時に低 Grade の末梢性ニューロパチーを合併していた被験者の 75%以上は，治験中に末梢性ニューロパチーの有害事象を認めなかった．Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーの発現頻度は低かったが，Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーの有害事象が発現したすべての被験者（すべてカルフィルゾミブ投与）がベースライン時に末梢性ニューロパチーを有していた．

10） 肺障害の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

肺障害に関連した有害事象は，上気道の炎症が 3/26 名（11.5%），しゃっくり及び口腔咽頭痛が各 2/26 名（7.7%），咳嗽，発声障害，呼吸困難及び鼻出血が各 1/26 名（3.8%）であった．

肺障害に関連した副作用は，上気道の炎症が 3/26 名（11.5%），しゃっくりが 2/26 名（7.7%），口腔咽頭痛，咳嗽，発声障害，呼吸困難及び鼻出血が各 1/26 名（3.8%）であった（表 2.7.4.2-33）．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で肺障害に関連した有害事象は，上気道の炎症が 5/50 名（10.0%），しゃっくりが 3/50 名（6.0%），胸水及び口腔咽頭痛が各 2/50 名（4.0%），細胞マーカー増加，咳嗽及び呼吸困難が各 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた肺障害に関連した有害事象は，しゃっくりが 3/40 名（7.5%），胸水及び上気道の炎症が各 2/40 名（5.0%），細胞マーカー増加，咳嗽，呼吸困難及び口腔咽頭痛が各 1/40 名（2.5%）であった．

全体で肺障害に関連した副作用は，上気道の炎症が 3/50 名（6.0%），細胞マーカー増加，咳嗽，呼吸困難，胸水及び口腔咽頭痛が各 1/50 名（2.0%）であった．間質性肺炎は認められなかった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた肺障害に関連した副作用は，細胞マーカー増加，咳嗽，呼吸困難，胸水，口腔咽頭痛及び上気道の炎症が各 1 名（2.5%）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］．

（2） 海外試験

発現率の高かった肺障害に関連した有害事象は呼吸困難及び咳嗽であり，副作用として特定された．発現頻度が低かった事象のうち，肺高血圧症及び間質性肺疾患（ILD）も広域と狭域の SMQ 分類を用いて評価したが，発現率は概して低く（「SMQB_肺高血圧症」を除くすべてのカテゴリーで 2%未満），いずれの集団でもカルフィルゾミブ投与被験者と対照被験者で同様であったため，詳細な考察は行わなかった．肺高血圧症の広域の SMQ 分類に属する有害事象の大部分は呼吸困難の有害事象であり，以下で考察した．

a） CRd 療法解析集団

分類した呼吸困難の有害事象（HLT）の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）が 18.0%（Grade 3 以上 2.1%）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）がそれぞれ 25.2%（Grade 3 以上 2.9%）及び 22.7%（Grade 3 以上 3.1%）であった．カルフィルゾミブ投与群で投与中止例はなかったが，CRd 併合群と PX-171-009 試験の CRd 群での用量減量の発現率は，それぞれ 1.4%と 1.3%であった．この分類で発現率の高かった有害事象は呼吸困難であり，CRd 併合群で 21.6%（Grade 3 以上 2.5%），PX-171-009 の CRd 群で 19.6%（Grade 3 以上 2.8%）及び Rd 群で 14.9%（Grade 3 以上 1.8%）に認められた．重篤な有害事象は，全投与集団の被験者の 1.5%未満で認められた．

CRd 併合群（68/112 名）及び PX-171-009 の CRd 群（53/89 名）で呼吸困難の有害事象（HLT 分類）が発現した被験者のほとんどで回復が認められた．呼吸困難の有害事象の症状の初発までの時間中央値は，CRd 併合群（44 日）及び PX-171-009 試験の CRd 群（58 日）の方が，Rd 群（84 日）と比較して短かった．

臨床的意義のある併発した有害事象について解析し，呼吸困難がさまざまな随伴症状の一つとして生じたのか，より重篤な状態を示唆するものなのかを評価した．

CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における呼吸困難の有害事象が認められた被験者では，咳嗽及び下気道感染は以下の発現率であった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.49］：

・ 咳嗽：48.2%，46.1%及び 32.9%

・ 下気道感染：49.1%，55.1%及び 47.1%

呼吸困難が発現した被験者の大部分で，うっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患などの臨床的に重要な有害事象は報告されなかった．CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群におけるこれらの臨床的に重要な有害事象は以下の発現率であった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.49］：

・ うっ血性心不全：15.2%，18.0%及び 10.0%
・ 肺高血圧症：3 群のすべてで 0%
・ 間質性肺疾患：2.7%，3.4%及び 4.3%

CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群における咳嗽の発現率は，それぞれ 30.2%と 28.8%であり，Rd 群では 17.7%であった．

咳嗽の有害事象の初発までの日数中央値は Rd 群（203 日）の方が，CRd 併合群（116.5 日）と PX-171-009 試験の CRd 群（138 日）と比較して大きかった．CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群における湿性咳嗽の発現率はそれぞれ 5.6%と 4.6%に対して，Rd 群では 3.1%であった．このうち大部分は Grade 1 及び 2 の有害事象であり，PX-171-009 試験の CRd 群の 1 名（0.3%）及び CRd 併合群の 2 名（0.5%）が Grade 3 以上であった．PX-171-009 試験の CRd 投与被験者 1 名の湿性咳嗽は Grade 3 であり，咳嗽が原因で投与を中止した．咳嗽は被験者の大部分で回復又は回復したが後遺症ありで，未回復の咳嗽は CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群でそれぞれ 4.7%と 4.3%であった．

CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群では，咳嗽の有害事象が発現した被験者の 70%以上で上気道感染の有害事象も認められた．CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群で咳嗽の有害事象が認められた場合，下気道感染もそれぞれ 47.8%及び 52.2%で発現した．咳嗽の有害事象が認められた被験者の大部分で，うっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患などの臨床的に重要な有害事象は認められなかった．CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群におけるこれらの臨床的に重要な有害事象は以下の発現率であった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.49.1］：

・ うっ血性心不全：7.5%，8.0%及び 7.2%
・ 肺高血圧症：0.7%，0.9%及び 1.4%
・ 間質性肺疾患：2.2%，2.7%及び 1.4%

b） 単剤療法解析集団

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験より，カルフィルゾミブ単剤療法集団の呼吸困難（HLT 分類）の発現率は単剤併合群（788 名）で 36.2%であり，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）のそれぞれ 15.9%と 12.4%と比較して顕著に高かった．単

剤併合群における呼吸困難の有害事象の大部分が低 Grade かつ非重篤であり，投与中止又は用量減量の発現率は 2%未満であった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では認められなかった．

単剤併合群では，PX-171-003 試験 part 2（A1）の 1 名（被験者 3-09-[redacted]）でうっ血性心不全と併発する Grade 5 の呼吸困難の有害事象が報告された．呼吸困難の有害事象の初発までの時間中央値は，単剤併合群と PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群でそれぞれ 29 日と 38 日に対して，PX-171-011 試験の BSC 群では 50.5 日であった．

単剤併合群，PX-171-011 のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における呼吸困難の有害事象が認められた被験者では，咳嗽及び下気道感染は以下の発現率であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.25］：

・ 咳嗽：33.3%，20.0%及び 5.3%
・ 下気道感染：21.8%，52.0%及び 42.1%

呼吸困難が発現した被験者の大部分で，うっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患などの臨床的に重要な有害事象は認められなかった．単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び PX-171-011 試験の BSC 群におけるこれらの臨床的に重要な有害事象は以下の発現率であった：

・ うっ血性心不全：10.9%，20.0%及び 5.3%
・ 肺高血圧症：2.8%，0%及び 0%
・ 間質性肺疾患：1.4%，4.0%及び 0%

単剤併合群における呼吸困難（HLT 分類）の有害事象の大部分は回復したが，16%は未回復であった．呼吸困難の有害事象は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者 12/23 名，PX-171-011 試験の BSC 群の被験者 7/13 名で未回復であった．

咳嗽の発現率は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群でそれぞれ 22.1%と 12.1%に対して，PX-171-011 試験の BSC 群では 6.5%であった．咳嗽初発までの日数中央値は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群がそれぞれ 57 日と 78 日に対して，PX-171-011 試験の BSC 群では 99 日であった．湿性咳嗽の発現率は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群でそれぞれ 5.1%と 3.8%に対して，PX-171-011 試験の BSC 群では 1.3%であった．これらのすべては低 Grade かつ非重篤であった．Grade 3 以上の咳嗽の有害事象は，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 2 名（0.3%）と 1 名（0.6%）の被験者に報告された．単剤併合群では，重篤な有害事象の咳嗽が 1 名発現し，投与中止に至った．PX-171-011 試験では認められなかった．咳嗽は被験者の大部分で回復又は回復したが後遺症ありで，未回復の咳嗽は単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群でそれぞれ 5.2%と 3.2%であった．

咳嗽の有害事象の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群で 6.5%に対して，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群でそれぞれ 22.1%，12.1%であり，咳嗽の有害事象が発現した被験者の 50%以上で上気道感染の有害事象も認められた.

単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で咳嗽の有害事象が認められた場合，下気道感染もそれぞれ 23.0%及び 42.1%で発現したのに対して，PX-171-011 試験の BSC 群では 50.0%であった.

咳嗽の有害事象が認められた被験者の大部分で，うっ血性心不全，肺高血圧症又は間質性肺疾患などの臨床的に重要な有害事象は認められなかった.

単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び PX-171-011 試験の BSC 群におけるこれらの臨床的に重要な有害事象は以下の発現率であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.2.25.1］：

- うっ血性心不全：6.3%，5.3%及び 10.0%
- 肺高血圧症：0.6%，0%及び 0%
- 間質性肺疾患：1.1%，0%及び 0%

11） 腎障害の有害事象

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

腎障害に関連した有害事象は，血中クレアチニン増加が 2/26 名（7.7%），腎機能障害が 1/26 名（3.8%）であった.

腎障害に関連した副作用は，血中クレアチニン増加及び腎機能障害が各 1/26 名（3.8%）であった（表 2.7.4.2-33）.

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

全体で腎障害に関連した有害事象は，血中クレアチニン増加が 19/50 名（38.0%），血中尿素増加が 11/50 名（22.0%），蛋白尿が 5/50 名（10.0%），尿中蛋白陽性が 2/50 名（4.0%），頻尿が 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた腎障害に関連した有害事象は，血中クレアチニン増加が 15/40 名（37.5%），血中尿素増加が 8/40 名（20.0%），蛋白尿が 4/40 名（10.0%），尿中蛋白陽性が 1/40 名（2.5%）であった.

全体で腎障害に関連した副作用は，血中クレアチニン増加が 17/50 名（34.0%），血中尿素増加が 10/50 名（20.0%），蛋白尿が 4/50 名（8.0%），尿中蛋白陽性が 2/50 名（4.0%），頻尿が 1/50 名（2.0%）であった．このうち 20/27 mg/m^2 投与群に認められた腎障害に関連した副作用は，血中クレアチニン増加が 13/40 名（32.5%），血中尿素増加が 8/40 名

（20.0％），蛋白尿が 4/40 名（10.0％），尿中蛋白陽性が 1/40 名（2.5％）であった［5.3.5.2-1，12.3.1.3.3 特定の有害事象］.

（2） 海外試験

急性腎不全，腎不全及び腎機能障害の腎障害に関連した有害事象，並びにクレアチニン増加及び CrCL 減少の臨床検査は，副作用として特定された．多発性骨髄腫の疾患進行に伴う頻度が高い腎障害に関連した有害事象は，「SMQB_急性腎不全及び SMQN_急性腎不全」並びに「SMQB_慢性腎臓病及び SMQN_慢性腎臓病」に基づいて解析した.

「SMQB_慢性腎臓病」の有害事象には，主として電解質変化及びクレアチニン増加が含まれるが，その他のカテゴリーについても考察した．「SMQN_慢性腎臓病」に顕著な差は認められなかったため，「SMQB_急性腎不全及び SMQN_急性腎不全」のみについて詳細に考察した．考察は，有害事象として報告された事象のみとした．カルフィルゾミブ投与期間中の血清クレアチニン変化については，2.7.4.3 で考察した．腎障害に関連した有害事象の分類を構成する PT の一覧を［5.3.5.3-6 APPENDIX 2］に示した．関連性のあるベースライン因子の影響を判定するため，ベースライン時の CrCL 別，及び L 鎖タンパク尿が認められるか（すなわち，ベースライン時における M 蛋白質の尿中排泄）どうかに応じて，腎障害に関連した有害事象の解析を実施した．腎機能低下は多発性骨髄腫における疾患進行の重要なマーカーとなるため，腎障害に関連した有害事象に伴う疾患進行の解析も実施した.

カルフィルゾミブの臨床試験には，さまざまな程度の腎機能障害を有する被験者が登録された．併用薬のレナリドミドは，用量が制限されているため，PX-171-009 試験及び PX-171-006 試験ではベースライン時に CrCL ＜ 50 mL/分の被験者を除外したが，PX-171-011 試験の適格性基準では，はるかに低い CrCL ≥ 15 mL/分の被験者の登録を許可した．プール後カルフィルゾミブ単剤療法集団におけるその他大部分の試験では，CrCL ≥ 30 mL/分を要件としているのに対し，PX-171-005 試験は血液透析を受けている被験者を含むさまざまな程度の腎機能障害を有する被験者を登録した PK 試験であった.

a） CRd 療法解析集団

「SMQB_急性腎不全」の有害事象の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）が 13.1％（Grade 3 以上 3.9％）に対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）は，それぞれ 17.8％（Grade 3 以上 4.7％）及び 17.9％（Grade 3 以上 4.6％）であった．投与中止に至った有害事象（2％以下），用量減量を要する有害事象（6％以下）及び重篤な有害事象（3％以下）の発現率は，集団／群間で同程度であった．CRd 併合群，

PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった事象は，それぞれ血中クレアチニン増加及び CrCL 減少であり，以下の発現率であった.

- 血中クレアチニン増加：7.2%（Grade 3 以上 1.1%），6.6%（Grade 3 以上 1.0%）及び 4.6%（Grade 3 以上 0.3%）
- CrCL 減少：2.5%（Grade 3 以上 0.2%），2.8%（Grade 3 以上 0.3%）及び 2.3%（Grade 3 以上 0.5%）

「SMQN_急性腎不全」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群が 7.2%（Grade 3 以上 3.1%）に対し，CRd 併合群及び PX-171 009 の CRd 群は，それぞれ 8.6%（Grade 3 以上 3.6%）及び 8.4%（Grade 3 以上 3.3%）であった．CRd 併合群及び PX-171-009 試験のいずれの群でも，投与中止の発現率は 1%未満であった．用量減量の発現率は，Rd 群が 1.8%であったのに対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群はそれぞれ 1.8%と 2.0%であった．CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった事象は，それぞれ急性腎不全，腎不全及び腎機能障害であり，以下の発現率であった：

- 急性腎不全：4.1%（Grade 3 以上 2.3%），3.8%（Grade 3 以上 2.0%）及び 2.8%（Grade 3 以上 1.3%）
- 腎不全：2.7%（Grade 3 以上 1.1%），2.6%（Grade 3 以上 1.0%）及び 1.8%（Grade 3 以上 0.5%）
- 腎機能障害：2.3%（Grade 3 以上 0.5%），2.6%（Grade 3 以上 0.5%）及び 2.3%（Grade 3 以上 1.0%）

「SMQN_急性腎不全」の重篤な有害事象の発現率は，Rd 群が 1.8%であったのに対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群は，それぞれ 2.3%と 2.0%であった．Grade 5 の有害事象は CRd 併合群又は PX-171-009 試験の CRd 群のいずれにも認められず，PX-171-009 試験の Rd 群で急性腎不全の Grade 5 の有害事象が 1 件認められた.

CRd 併合群の 2 名（いずれも PX-171-009 試験）では，腎障害に関連した有害事象「SMQB_急性腎不全」の発現時又は発現後に透析が開始された．Rd 群で発現時又は発現後に透析が開始された被験者はいなかった.

「SMQB_急性腎不全」の有害事象が発現した PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 10/70 名（14.3%）と 14/51 名（27.5%）に，多発性骨髄腫に関連する疾患進行も認められた．「SMQN_急性腎不全」の有害事象は，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，それぞれ 33 名と 28 名に報告され，それぞれ 6/33 名（18.2%）と 8/28 名（28.6%）に疾患進行との関連性が認められた［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.50］.

CRd 療法解析集団におけるベースライン時 CrCL 別の腎有害事象発現率を表 2.7.4.2-39 に示した．腎障害に関連した有害事象の発現率は，概してベースライン時の CrCL が低い被験

者ほど高かった．PX-171-009 試験では，ベースライン時に UPEP 測定可能な被験者に，腎障害に関連した有害事象が発現する傾向が高いかどうかを評価するため，ベースライン時の疾患状態別の急性腎不全 AE（SMQ 分類用語）に関する解析を実施した．CRd 療法解析集団における UPEP 測定可能疾患別の腎有害事象発現率を表 2.7.4.2-40 に示した．すべての集団において，「SMQB_急性腎不全」及び「SMQN_急性腎不全」の有害事象の発現率は，ベースライン時に UPEP 測定可能疾患を有する被験者の方が有しない被験者より高かった．

表 2.7.4.2-39　CRd 療法解析集団におけるベースライン時 CrCL 別の腎有害事象発現率

解析対象集団：安全性解析対象集団

Baseline Creatinine Clearance < 50 mL/min			
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 32)	PX-171-009 CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 24)	PX-171-009 Control Arm (Rd) (N = 31)
Reported SMQB 急性腎不全	10 (31.3%)	8 (33.3%)	13 (41.9%)
Reported SMQN 急性腎不全	5 (15.6%)	3 (12.5%)	6 (19.4%)
Baseline Creatinine Clearance ≥ 50 mL/min			
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 411)	PX-171-009 CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 367)	PX-171-009 Control Arm (Rd) (N = 353)
Reported SMQB 急性腎不全	69 (16.8%)	62 (16.9%)	38 (10.8%)
Reported SMQN 急性腎不全	33 (8.0%)	30 (8.2%)	22 (6.2%)

Source:　Table 2.7.4.2.2.58a
CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone
SMQB = Standardized MedDRA Query, broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, narrow scope.
Notes:　MedDRA Version 15.1 used for coding.　Subjects were counted only once for each Preferred Term/Onyx Grouped Term.
Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.3.2.2.58a 改変］

表 2.7.4.2-40　CRd 療法解析集団における UPEP 測定可能疾患別の腎有害事象発現率

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N = 444)		PX-171-009 CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)		PX-171-009 Control Arm (Rd) (N = 389)	
	UPEP Measurable		UPEP Measurable		UPEP Measurable	
Adverse Event	Yes (N = 112)	No (N = 332)	Yes (N = 94)	No (N = 298)	Yes (N = 94)	No (N = 295)
SMQB_急性腎不全	35 (31.3%)	44 (13.3%)	31 (33.0%)	39 (13.1%)	19 (20.2%)	32 (10.8%)
SMQN_急性腎不全	14 (12.5%)	24 (7.2%)	11 (11.7%)	22 (7.4%)	13 (13.8%)	15 (5.1%)

Source:　Table 2.7.4.2.5.27a
UPEP = urine protein electrophoresis.
Note:　MedDRA Version 15.1 was used for coding.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.5.27a 改変］

b） 単剤療法解析集団

「SMQB_急性腎不全」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）が 16.3%（Grade 3 以上 7.8%）であったのに対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）がそれぞれ 32.6%（Grade 3 以上 10.3%）と 34.4%（Grade 3 以上 18.5%）であった．有害事象による投与中止の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群が 0%であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群はそれぞれ 4.1%と 3.2%であった．また，用量減量の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群が 0%であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群はそれぞれ 2.8%と 0.6%であった．「SMQB_急性腎不全」の重篤な有害事象が発現した被験者は，BSC 群が 3.9%であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群は 8.5%と 13.4%であった．単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった事象は，血中クレアチニン増加，腎クレアチニンクリアランス減少及び血中尿素増加であり，以下の発現率であった：

- 血中クレアチニン増加：20.1%（Grade 3 以上 3.2%），8.3%（Grade 3 以上 1.9%）及び 6.5%（Grade 3 以上 0.7%）
- 腎クレアチニンクリアランス減少：1.9%（Grade 3 以上 0.3%），5.7%（Grade 3 以上 0.6%）及び 2.6%（Grade 3 以上 2.0%）
- 血中尿素増加：2.0%（Grade 3 以上 0.1%），0.6%（Grade 3 以上 0%）及び 0.7%（Grade 3 以上 0%）

「SMQN_急性腎不全」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群が 9.2%（Grade 3 以上 5.2%）であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群がそれぞれ 13.5%（Grade 3 以上 8.4%）と 24.8%（Grade 3 以上 17.2%）であった．有害事象による投与中止の発現率は，単剤併合群が 2.9%，PX-171-011 のカルフィルゾミブ群及び BSC 群がそれぞれ 3.2%と 0%であった．また，用量減量の発現率は，単剤併合群が 0.3%，PX-171-011 のカルフィルゾミブ群及び BSC 群がそれぞれ 0.6%と 0%であった．「SMQN_急性腎不全」の重篤な有害事象の発現率は，BSC 群が 3.9%であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 7.5%と 13.4%であった．単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった事象は，急性腎不全，腎不全及び腎機能障害であり，以下の発現率であった：

- 急性腎不全：6.6%（Grade 3 以上 5.2%），10.2%（Grade 3 以上 7.6%）及び 3.9%（Grade 3 以上 3.3%）
- 腎不全：4.4%（Grade 3 以上 2.2%），6.4%（Grade 3 以上 5.1%）及び 2.0%（Grade 3 以上 1.3%）

・ 腎機能障害：1.9％（Grade 3 以上 0.9％），7.0％（Grade 3 以上 3.8％）及び 3.3％（Grade 3 以上 0.7％）

「SMQB_急性腎不全」の有害事象が発現した PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群のぞれぞれ 21/54 名（38.9％）と 11/25 名（44.0％）に，多発性骨髄腫の疾患進行との関連性が認められた．「SMQN_急性腎不全」の有害事象は，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で，それぞれ 14/39 名（35.9％）と 5/14 名（35.7％）に疾患進行との関連性が認められた．

単剤併合群において「SMQB_急性腎不全」の有害事象のうち，15/257 名（5.8％）では腎障害に関連した有害事象の初発時又は初発後に透析が開始され，そのうち 5 名は PX-171-011 試験の被験者であった．PX-171-011 試験の BSC 群の被験者 1 名で，腎障害に関連した有害事象の初発時又は初発後に透析が開始された．

急性腎不全の有害事象の発現率は，ベースライン時の CrCL 別でも解析した．CrCL が低いほど急性腎不全の有害事象の発現率が上昇する傾向が一般的に認められた．

単剤療法集団におけるベースライン時 CrCL 別の腎有害事象発現率を表 2.7.4.2-41 に示した．ベースライン時に CrCL＞50 mL/分であった単剤併合群（PX-171-011 試験の 112 名を含む）のうち，「SMQN_急性腎不全」の有害事象は 56/590 名（PX-171-011 試験の 18 名を含む）に認められた．一方，ベースライン時に CrCL＜50 ml/分であった単剤併合群（PX-171-011 試験の 45 名を含む）のうち，「SMQN_急性腎不全」の有害事象は，50/197 名（PX-171-011 試験の 21 名を含む）に認められた．PX-171-011 試験の BSC 群及び「SMQB_急性腎不全」の有害事象にも同様の傾向が認められた．

表 2.7.4.2-41　単剤療法集団におけるベースライン時 CrCL 別の腎有害事象発現率

解析対象集団：安全性解析対象集団

Baseline Creatinine Clearance < 30			
	All CFZ Monotherapy (N = 42)	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 16)	PX-171-011 Control Arm (N = 13)
Reported SMQB 急性腎不全	23 (54.8%)	11 (68.8%)	4 (30.8%)
Reported SMQN 急性腎不全	16 (38.1%)	9 (56.3%)	3 (23.1%)
Baseline Creatinine Clearance > 30			
	All CFZ Monotherapy (N = 745)	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 141)	PX-171-011 Control Arm (N = 139)
Reported SMQB 急性腎不全	234 (31.4%)	43 (30.5%)	20 (14.4%)
Reported SMQN 急性腎不全	90 (12.1%)	30 (21.3%)	11 (7.9%)
Baseline Creatinine Clearance < 50			
	All CFZ Monotherapy (N = 197)	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 45)	PX-171-011 Control Arm (N = 53)
Reported SMQB 急性腎不全	105 (53.3%)	28 (62.2%)	13 (24.5%)
Reported SMQN 急性腎不全	50 (25.4%)	21 (46.7%)	6 (11.3%)
Baseline Creatinine Clearance >50			
	All CFZ Monotherapy (N = 590)	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 112)	PX-171-011 Control Arm (N = 99)
Reported SMQB 急性腎不全	152 (25.8%)	26 (23.2%)	11 (11.1%)
Reported SMQN 急性腎不全	56 (9.5%)	18 (16.1%)	8 (8.1%)

Source:　Tables 2.7.4.1.2.34.1a, 2.7.4.1.2.34.2a
CFZ = carfilzomib; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; SMQB = Standardized MedDRA Query, broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, narrow scope.
Notes:　MedDRA Version 15.1 used for coding.　Subjects were counted only once for each Preferred Term/Onyx Grouped Term.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.2.34.1a，Table 2.7.4.1.2.34.2a 改変］

ベースライン時に UPEP 測定可能であった被験者は，カルフィルゾミブ群が 84/157 名，PX-171-011 試験の BSC 群が 62/153 名であった．また，単剤併合群では，被験者の約 40%がベースライン時に UPEP 測定可能であった．単剤療法集団における UPEP 測定可能疾患別の腎有害事象発現率を表 2.7.4.2-42 に示した．CRd 療法解析集団と同様，「SMQB 急性腎不全」及び「SMQN 急性腎不全」の有害事象の発現率は，いずれの集団でも，ベースライン時に UPEP 測定可能疾患を有する被験者の方が UPEP 測定可能疾患を有しない被験者と比較して高かった．

表 2.7.4.2-42　単剤療法集団における UPEP 測定可能疾患別の腎有害事象発現率

解析対象集団：安全性解析対象集団

	All CFZ Monotherapy (N = 788)		PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 157)		PX-171-011 Control Arm (N = 153)	
	UPEP Measurable		UPEP Measurable		UPEP Measurable	
Adverse Event	Yes (N = 319)	No (N = 469)	Yes (N = 84)	No (N=73)	Yes (N = 62)	No (N = 91)
SMQB_急性腎不全	131 (41.1%)	126 (26.9%)	39 (46.4%)	15 (20.5%)	17 (27.4%)	8 (8.8%)
SMQN_急性腎不全	69 (21.6%)	37 (7.9%)	29 (34.5%)	10 (13.7%)	10 (16.1%)	4 (4.4%)

Source:　Table 2.7.4.1.5.20a
CFZ = carfilzomib; UPEP = urine protein electrophoresis.
Notes:　MedDRA Version 15.1 used for coding.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.5.20a 改変］

c）　補助的安全性解析集団

2011-002 試験（223 名）では，「SMQB_急性腎不全」の有害事象の発現率は 26.9%であり，血中クレアチニン増加が 17.5%で最も高頻度であった．「SMQB_急性腎不全」の有害事象の発現率は，PX-171-001 試験の 10.3%から PX-171-002 試験 part 2 の 35.1%までの範囲であった．2011-002 試験では，「SMQN_急性腎不全」の有害事象の発現率は 8.1%であり，Grade 3 以上の事象は 7.2%に発現し，本試験では 3 名（1.3%）が事象により中止した．「SMQN_急性腎不全」の有害事象の発現率は，PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験 part 2 の 0%から PX-171-002 試験 part 1 の 21.6%までの範囲であった．

12）　二次性悪性腫瘍

（1）　国内試験

特定の有害事象として定義しなかった．

（2）　海外試験

二次性悪性腫瘍及び骨髄異形成症候群（MDS）は，レナリドミドで既知の副作用である．オニキス社が定義した「ONX_二次性悪性腫瘍分類」及び「SMQN_骨髄異形成症候群」を用い，二次性悪性腫瘍の発現率を比較評価するための解析を実施した．二次性悪性腫瘍は，副作用として特定されなかった．

a）　CRd 療法解析集団

「ONX_二次性悪性腫瘍」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）が 3.1%（Grade 3 以上 1.8%）であったのに対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）はそれぞれ 3.8%（Grade 3 以上 1.8%）と 4.1%（Grade 3 以上 1.8%）で

あった．良性，悪性及び詳細不明の新生物の SOC を評価することにより，Rd 群で消化管間質性腫瘍の有害事象が発現した被験者を特定したが，分類用語解析の一つに該当しなかった．「SMQN_骨髄異形成症候群」が報告された被験者は，CRd 併合群（PX-171-009 試験）が 1 名（Grade 3）であったのに対し，Rd 群は 4 名（1.0%）であり，そのうち 2 名は Grade 5 の MDS が認められた．

オニキス社は，PX-171-009 試験で報告されたすべての二次性悪性腫瘍に関し，浸潤性悪性腫瘍と非浸潤性悪性腫瘍の比較から検討した［5.3.5.1-1 Table14.3.2.2.2］．浸潤性二次性悪性腫瘍の発現率は，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群がそれぞれ 2.8%と 3.3%であり，いずれの群でも Grade 5 の有害事象が 4 件（1.0%）であった．非浸潤性二次性悪性腫瘍はいずれの群でも 1.5%認められ，基底細胞がん，扁平上皮がん及び皮膚扁平上皮がんが含まれた．

b） 単剤療法解析集団

二次性悪性腫瘍の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）が 3 名（2.0%）であったのに対し，単剤併合群（788 名）は 7 名（0.9%）であった（PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 1 名を含む）．Grade 5 の AML の有害事象（PX-171-011 試験の BSC 群）は 1 名であった．基底細胞がんは単剤併合群の 3/7 名に発現し，肝の悪性新生物，腹腔内転移，皮膚有棘細胞癌，扁平上皮癌（病期不明），口唇の悪性新生物（病期不明）がそれぞれ 1 名に発現した．

単剤併合群で「SMQN_骨髄異形成症候群」が 2 名に発現した（PX-171-011 試験では認められなかった）．

MDS による死亡は認められなかった．長期追跡調査中に，治験薬の最終投与 811 日後に報告された肺癌による死亡が 1 名（PX-171-003 試験 part 2（A1））で報告された［5.3.5.3-6 Listing 2.7.4.2］．

13） 腫瘍崩壊症候群

（1） 国内試験

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

腫瘍崩壊症候群は認められなかった（表 2.7.4.2-33）．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

腫瘍崩壊症候群は 20/27 mg/m^2 投与群の 1 名に認められ，副作用と判定された［5.3.5.2-1, 12.3.1.3.3 特定の有害事象］．

（2） 海外試験

TLS は，早期の治験（PX-171-003 試験及び PX-171-004 試験）で多発性骨髄腫を有するカルフィルゾミブ投与の一部に認められ，カルフィルゾミブの副作用である．そこで，20[redacted]年 [redacted] 月時点で実施中及びその後のすべてのカルフィルゾミブの試験において TLS 予防ガイドラインを設定した．TLS 予防ガイドラインは，第 1 サイクルのカルフィルゾミブ投与前後に静脈内投与による必須の補液及び第 2 サイクルとそれ以降に静脈内投与による任意の補液，並びに TLS のリスクが高い被験者に対するアロプリノールの任意投与である．TLS は，予防ガイドラインの着手前後における TLS 発現の有無によって検討した．TLS の発現を解析する際は，「急性腫瘍崩壊」又は「腫瘍崩壊症候群」と報告された PT を使用した．

本解析では，安全性評価における解析対象集団すべての被験者を対象とした．いずれかの治験でカルフィルゾミブが投与された 11 名の被験者に TLS が発現した．このうち 3 名は PX-171-009 試験で CRd が投与され，他の被験者は単剤療法を受けた．いずれの被験者にも，最初の 3 投与サイクル中に TLS が初発し，2 名（いずれも PX-171-011 試験）では TLS の有害事象が 2 件発現した．1 名の TLS は低 Grade かつ非重篤であったが，その他すべての被験者は Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象が発現した．Grade 5 の TLS の有害事象は認められなかった．TLS の転帰は 7/11 名で回復／消失と報告された．

20[redacted] 年 [redacted] 月以前にカルフィルゾミブ投与が開始された被験者のうち，4/110 名（3.6%）に TLS の有害事象が発現した．20[redacted] 年 [redacted] 月以降，カルフィルゾミブ投与が開始された被験者のうち，7/1415 名（0.5%）に TLS が発現した．

PX-171-009 試験又は PX-171-011 試験の両対照群の被験者及び補助的安全性解析集団で，TLS の有害事象は発現しなかった．

上述の検索用語では報告していない潜在的なその他の TLS を特定するため，「EOIN_腫瘍崩壊症候群」の検索用語を用い，分類用語の検索を実施した．ただし，分類用語には電解質異常が含まれており，既に検討しているため，その意義は限られる．CRd 療法解析集団における「EOIN_腫瘍崩壊症候群」の発現率は，Rd 群（389 名）が 17.0%であったのに対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）ではそれぞれ 26.1%と 26.3%であった．しかし，これらの事象の大部分は，低カルシウム血症及び高尿酸血症を伴う電解質異常の有害事象であり，CRd 併合群における有害事象の 15.8%と 5.2%を占める高頻度の 2 種類の PT であった．カルフィルゾミブ単剤療法解析集団における「EOIN_腫瘍崩壊症候群」の発現率は，BSC 群（153 名）が 18.3%であったのに対し，単剤併合群（788 名）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）はそれぞれ 32.0%と 32.5%であった．

電解質異常及び腎不全の有害事象はこれら有害事象の大部分を占め，2.7.4.3 で個々に考察した．

14） 血管イベントの有害事象

（1） 国内試験

特定の有害事象として定義しなかった．

（2） 海外試験

副作用として特定された血管障害は，低血圧，高血圧及び深部静脈血栓症であった．本項で解析した血管イベントの有害事象には，「SMQN_高血圧」及び低血圧性障害（「HLT_低血圧性障害」及び「ONX_低血圧性障害」），並びに静脈と動脈の塞栓・血栓イベントである「SMQN_塞栓・血栓イベント」が含まれる．レナリドミドなどの免疫調節薬には静脈塞栓性の事象が関連する一方，カルフィルゾミブの第Ⅲ相試験 2 試験では，高血圧の有害事象に投与群間差が認められた．血管イベントの有害事象の分類を構成する PT のリストを［5.3.5.3-6 APPENDIX 2］に示した．

a） CRd 療法解析集団

「SMQN_静脈塞栓・血栓イベント（VTE）」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）が 9.0%（Grade 3 以上 3.9%）であったのに対し，CRd 併合群（444 名）及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）はそれぞれ 15.1%（Grade 3 以上 5.6%）と 15.3%（Grade 3 以上 5.6%）であった．これには，血栓性静脈炎の有害事象（CRd 併合群が 1.8%，CRd 群が 2.0%，Rd 群が 0.8%）及び表在性血栓性静脈炎（CRd 併合群が 2.9%，CRd 群が 2.8%，Rd 群が 1.5%）が含まれ，CRd 投与を受けた被験者に発現する傾向が高く，カルフィルゾミブの静脈内投与が原因であった．

「SMQN_VTE」の有害事象による投与中止の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群が 1.3%であったの対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群はそれぞれ 0.9%と 1.0%であった．また，「SMQN_VTE」の有害事象による用量減量の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群が 1.3%であったのに対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群はそれぞれ 2.0%と 2.3%であった．Grade 5 の有害事象は，CRd 併合群又は PX-171-009 試験の CRd 群のいずれにも認められなかった（Rd 群で Grade 5 の肺塞栓症が 1 名に認められた）．

CRd 併合群，PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で発現率の高かった事象は深部静脈血栓症及び肺塞栓症であり，以下の発現率であった：

・ 深部静脈血栓症：7.0%（Grade 3 以上 2.0%），6.6%（Grade 3 以上 1.8%）及び 3.9%（Grade 3 以上 1.0%）
・ 肺塞栓症：3.4%（Grade 3 以上 2.9%），3.6%（Grade 3 以上 3.1%）及び 2.3%（Grade 3 以上 2.3%）

レナリドミドの添付文書に記載されたガイダンスのとおりに，PX-171-009 試験と PX-171-006 試験の両試験では，アスピリン（又はその他の抗血小板薬若しくは抗凝固薬）による静脈塞栓・血栓の予防を必要とした．また，深部静脈血栓症の既往歴を有する被験者では，治験中に低分子量ヘパリン又は治療用量のワルファリンの投与を必要とした．

CRd 併合群で「SMQN_VTE」が発現した 59/67 名は，低分子量ヘパリン又はワルファリンが治験中のいずれかの時点で投与され，これら薬剤の投与は有害事象の初発後に開始された可能性がある．「SMQN_VTE」が発現した Rd 群の 33/35 名は，低分子量ヘパリン又はワルファリンが治験中のいずれかの時点で投与された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.29a，Table 2.7.4.2.5.32a］．動脈血栓イベントには，心血管系の有害事象の項 2.7.4.3 で考察する急性冠動脈イベント及び PX-171-009 試験の Rd 群における低 Grade の一過性虚血発作 2 件の有害事象が主として含まれた．

高血圧の PT を含む「SMQN_高血圧」の発現率は，PX-171-009 試験の Rd 群が 8.2%（Grade 3 以上 2.1%）であったのに対し，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群は，それぞれ 14.9%（Grade 3 以上 5.0%）と 15.8%（Grade 3 以上 5.6%）であった．いずれの投与集団でも，用量減量又は投与中止に至った発現率は 1%未満であった．PX-171-009 試験で高血圧クリーゼが CRd 群の 2 名及び Rd 群の 1 名に発現し，このうち Rd 群の被験者のみで投与を中止した．本分類で発現率の高かった有害事象は高血圧であり，CRd 併合群が 13.7%（Grade 3 以上 4.1%），PX-171-009 試験の CRd 群が 14.5%（Grade 3 以上 4.6%）及び Rd 群が 7.5%（Grade 3 以上 2.1%）であった．これらの群で Grade 5 の有害事象は認められなかった．

高血圧の既往歴を有する被験者は，Rd 群が 44.2%であったのに対し，CRd 併合群と PX-171-009 試験の CRd 群の双方が約 49%であった．

「HLT_低血圧性障害」及びオニキス社が定義した低血圧 AE 分類「ONX_低血圧」は，いずれの CRd 集団と PX-171-009 試験の Rd 群の間にも顕著な傾向は認められなかった．いずれの集団にも，投与中止に至る被験者はいなかった．

b） 単剤療法解析集団

「SMQN_静脈塞栓・血栓イベント」の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群が 2.0%（Grade 3 以上 0.7%）であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾ

ミブ群でそれぞれ 3.2%（Grade 3 以上 2.0%）と 1.3%（Grade 3 以上 1.3%）であった．この分類に属する有害事象（静脈閉塞性肝疾患）が原因で投与を中止した被験者は，単剤併合群の 1 名のみであった（PX-171-011 試験では認められなかった）．分類した VTE の事象で用量減量を要した被験者はいなかった．CRd 療法解析集団と同様，単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で発現率の高かった事象は，それぞれ深部静脈血栓症及び肺塞栓症であり，以下の発現率であった：

- 深部静脈血栓症：1.6%（Grade 3 以上 1.0%），0%（Grade 3 以上 0%）及び 1.3%（Grade 3 以上 0.7%）
- 肺塞栓症：0.9%（Grade 3 以上 0.8%），0.6%（Grade 3 以上 0.6%）及び 0%（Grade 3 以上 0%）

カルフィルゾミブ単剤療法試験で VTE 予防は必要とされなかったが，単剤併合群で VTE が発現した 17/25 名では，低分子量ヘパリン又はワルファリン（又はアナログ）が治験中のいずれかの時点で投与された．VTE が発現した BSC 群の 3 名すべてにも，低分子量ヘパリン又はワルファリン（又はアナログ）が投与された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.24a，Table 2.7.4.1.5.25a］．

CRd 療法解析集団と同様，動脈塞栓・血栓イベントは主として急性冠動脈イベントであり，先に 2.7.4.2 で考察したとおりである．一過性脳虚血発作は，単剤併合群が 4 名（0.5%）（PX-171-011 試験では認められなかった）及び PX-171-011 試験の BSC 群が 1 名（0.7%）であった．

「SMQN_高血圧」の発現率は，BSC 群が 5.9%（Grade 3 以上 0%）であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群は，15.7%（Grade 3 以上 3.6%）と 15.9%（Grade 3 以上 3.8%）であった．カルフィルゾミブ投与で用量減量は 2 名，投与中止は 1 名に認められた．PX-171-011 試験で高血圧クリーゼがカルフィルゾミブ群の 1 名に，単剤併合群で高血圧緊急症が 1 名に発現した．いずれの被験者も，用量減量又は投与中止には至らなかった．本分類で発現率の高かった有害事象は高血圧であり，単剤併合群が 14.2%（Grade 3 以上 3.3%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群が 14.6%（Grade 3 以上 3.2%）及び BSC 群が 5.9%（Grade 3 以上 0%）であった．高血圧の既往歴を有する被験者は，BSC 群が 47.1%であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群はそれぞれ 48.6%と 36.9%であった．

オニキス社が定義した「ONX_低血圧」を含む低血圧性障害の発現率は，PX-171-011 試験の BSC 群が 0%（Grade 3 以上 0%）であったのに対し，単剤併合群及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群は，それぞれ 6.0%（Grade 3 以上 1.3%）と 1.9%（Grade 3 以上 1.3%）であった．本有害事象群による投与中止の発現率は，いずれの集団も 1%未満であった．本

有害事象群により用量減量が必要とされる被験者はいなかった．本有害事象群で発現率の高かった事象は低血圧であり，単剤併合群が 5.5%（Grade 3 以上 1.3%）及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群が 1.3%（Grade 3 以上 1.3%）であり，BSC 群は認められなかった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で Grade 5 の心血管不全の有害事象が 1 件認められ，血管イベントの有害事象で唯一の Grade 5 の有害事象であった．

15） カルフィルゾミブの長期安全性の考察

（1） 国内試験

特定の有害事象として定義しなかった．

（2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）では 274 名（69.9%）の被験者が，Rd 群（389 名）では 209 名（53.7%）の被験者が，第 13～18 サイクルの期間中に治験薬投与を受け，CRd 群では 61.0%の被験者が第 18 サイクルまでカルフィルゾミブの投与を受けた．PX-171-009 試験の CRd 群における有害事象の期間ごとの発現率（該当期間に治験薬投与中の被験者に占める割合）は，第 1～6 サイクル（90.3%），第 7～12 サイクル（86.9%），第 13～18 サイクル（81.4%），第 19～24 サイクル（75.8%），第 25～30 サイクル（68.7%），第 31～36 サイクル（60.3%）及び第 37 サイクル以降（40.0%）であった．PX-171-009 試験の CRd 群における重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 28.1%，20.5%，16.8%，14.1%，11.2%，5.3%及び 6.0%であった．これらの被験者では，後半の投与サイクルで，有害事象又は重篤な有害事象の発現率に上昇傾向はみられなかった．

臨床的に重要と考えられる重篤な有害事象はグループ化して解析した．グループ化した用語のいずれについても，重篤な有害事象の発現率に経時的な上昇は認められなかった．個別 PT 又はグループ化用語の重篤な有害事象の発現率に関して，第 1～6 サイクルで報告されたものより 2%以上高い事象は，その後の投与サイクルでは報告されなかった．PX-171-009 試験の Rd 群及び CRd 併合群も同様であった．

CRd 併合群（444 名）の被験者 13 名（全員が PX-171-006 試験の被験者）が 18 サイクルを超えてカルフィルゾミブ投与を受けた．CRd 併合群の重篤な有害事象の発現率（該当期間に治験薬投与中の被験者に占める割合）は，18 サイクルを超えた治験薬投与中の被験者では 23.1%であったのに対して，第 1～6 サイクルの被験者では 27.3%であった．発現率の上昇を示す個別 PT 又はグループ化用語の重篤な有害事象はなかった．

b） 単剤療法解析集団

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では 69.4%の被験者が少なくとも 3～4 サイクル，17.8%の被験者が 10 サイクルを超える治験薬投与を受け，BSC 群（153 名）では 61.4%の被験者が少なくとも 3～4 サイクル，18.3%の被験者が 10 サイクル超の治験薬投与を受けた．単剤療法解析集団の有害事象の発現率を，第 1～2 サイクル，3～4 サイクル，5～6 サイクル，7～8 サイクル，9～10 サイクル及び 10 サイクル超の投与期間別で評価した．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，この投与期間の有害事象の発現率（この期間に投与を受けた全被験者に占める割合）は，それぞれ 86.6%，79.8%，69.1%，63.6%，84.2%及び 89.3%であった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，この投与期間の重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 23.6%，10.1%，7.4%，0%，15.8%及び 32.1%であった．

PX-171-011 試験の 10 サイクルを超えた投与期間では，有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ群 89.3%，BSC 群 78.6%であり，重篤な有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ群 32.1%，BSC 群 35.7%であった．

単剤併合群（788 名）において，投与期間ごとの有害事象発現率は，それぞれ 95.4%，89.3%，83.0%，78.7%，84.9%及び 80.0%であった．重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 17.5%，9.8%，6.7%，5.0%，9.8%及び 8.8%であった．単剤併合群において，10 サイクルを超えた投与期間で，心不全，虚血性心疾患，急性腎不全，慢性腎臓病，肝臓関連臨床検査、徴候および症状，トランスアミナーゼ上昇，肝不全，呼吸困難，肺高血圧症又は間質性肺疾患に対する SMQ グループ化用語のいずれかを指す重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった．

16） 頻度の少ない有害事象（1%未満）

（1） 国内試験

特定の有害事象として定義しなかった．

（2） 海外試験

発現率は 1%未満であるが，臨床的に重要である可能性が高い事象について，完了したオニキス社主導試験の安全性データベースを検索した．最初に 2 つの無作為化試験のいずれかから事象を特定し，次に統合安全性解析対象集団で解析した．結果を［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.4］に要約し，「全カルフィルゾミブ投与群」（1581 名）並びに比較のための PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）及び PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）を合わせた「全対照群」542 名の結果を示した．

・ 難聴が全カルフィルゾミブ投与群 8 名（0.5%），全対照群 1 名（0.3%）で報告された.
・ 譫妄が全カルフィルゾミブ投与群 7 名（0.4%）で報告されたが，全対照群では報告されなかった.

以下の事象は，全カルフィルゾミブ投与群で 2 名（0.1%）ずつ報告されたが，全対照群では報告されなかった：失明，片側失明，両耳難聴及び代謝性脳症.

一過性黒内障，慢性 C 型肝炎，感音性難聴，脳症，肝性脳症，潜伏結核，夜盲及び急性熱性好中球性皮膚症は，それぞれ全カルフィルゾミブ投与群で 1 名（＜0.1%）ずつ報告されたが，全対照群では報告されなかった．PX-171-009 試験の全対照群で報告された急性熱性好中球性皮膚症は，Grade 2 の有害事象であり，投与のスキップ又は延期及び減量をもたらしたが，投与中止には至らなかった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.2.17，Table 2.7.4.2.2.32，Table 2.7.4.2.2.40.1］.

全カルフィルゾミブ投与群と全対照群とで類似した発現率で報告された頻度の少ない事象は以下のとおりであった.

・ 聴力低下：全カルフィルゾミブ投与群 7 名（0.4%）及び全対照群 2 名（0.4%）
・ 急性膵炎：全カルフィルゾミブ投与群 3 名（0.2%）及び全対照群 1 名（0.2%）
・ 膵炎：全カルフィルゾミブ投与群 2 名（0.1%）及び全対照群 1 名（0.2%）
・ 結核：潜伏結核が全カルフィルゾミブ投与群に 1 名，結核が全対照群に 1 名
・ 片耳難聴：全カルフィルゾミブ投与群 1 名及び全対照群 1 名
・ 聴覚障害：全カルフィルゾミブ投与群 2 名及び全対照群 2 名

低酸素性虚血性脳症が全対照群 1 名で報告されたが，全カルフィルゾミブ投与群では報告されなかった.

臨床データベース以外から特定され，副作用として加えられた 2 つの頻度の少ない有害事象は，可逆性後白質脳症症候群（PRES）及び TTP/HUS であった.

・ PRES：

  PRES がカルフィルゾミブ投与された被験者 3 名で特定され（統合安全性解析対象集団ではなし），1 名が IST（IST-CAR-505）の 1 試験から，2 名が市販後報告からであった．このうち 2 名で報告された PT は PRES であり，3 人目では，痙攣が有害事象として報告されたが，脳の画像所見から PRES が示された．被験者 3 名中 1 名は，本申請において市販用に計画した投与量（20/27 mg/m^2）を超えたカルフィルゾミブ（36 mg/m^2）を投与されていた.

・ TTP/HUS 及び血栓性微小血管症：

  本解析のためのデータカットオフ日時点でカルフィルゾミブ投与中の被験者において，HUS/TTP が 7 名で，血栓性微小血管症が 4 名で特定された．HUS/TTP の有害事象は，

第Ⅰb／Ⅱ相試験（PX-171-007）1 名，第Ⅱ相試験（PX-171-010）1 名，IST（IST-CAR-503，IST-CAR-505，IST-CAR-526 及び IST-MM-27）4 名及び市販後報告 1 名で報告された．血栓性微小血管症が第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO 7057-01）試験 1 名，実施中の第Ⅲ相試験（2011-003，ENDEAVOR）2 名及び IST MSKCC109-228 試験 1 名で報告された．これら 11 名中 8 名は，本申請において市販用に計画した投与量（20/27 mg/m^2）を超えたカルフィルゾミブを投与されており，2 名は他の抗骨髄腫薬（panobinostat 又はサリドマイド及びデキサメタゾン）と併用してカルフィルゾミブを投与されていた．大部分の被験者は，カルフィルゾミブの投与中止，又はプラスマフェレシスと透析の開始，もしくはその両方の実施後に，これらの有害事象から回復又は改善したが，2 名が複数の併存疾患（1 名の敗血症を含む）のために複雑な入院経過をたどった後，治験薬の最終投与から約 1～3 カ月後に死亡した．

2.7.4.2.2 個別有害事象の説明

各臨床試験における因果関係の否定できない重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 に示した．

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内試験

2.7.4.3.1.1 CRd 療法

1） ONO-7057-05 試験

個々の被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として集計した．

臨床検査値の投与前の Grade と投与後の最悪 Grade のシフトテーブルを［5.3.7-5］に示した．投与前に Grade 2 以下であり，投与後に Grade 3 以上に悪化した異常値は，リンパ球数減少が 18 名，リン減少が 7 名，白血球数減少が 6 名，好中球数減少が 5 名，血小板数減少が 5 名，ヘモグロビン減少が 5 名，血糖増加が 4 名，ALT 増加が 3 名，マグネシウム増加が 2 名，AST 増加が 2 名，カリウム減少が 1 名，尿酸増加が 1 名，トロポニン T 増加が 1 名であった．

2.7.4.3.1.2 単剤療法

1） ONO-7057-01 試験

個々の被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として集計した．

臨床検査値の投与前の Grade と投与後の最悪 Grade のシフトテーブルを［5.3.7-5］に示した．全体で投与前に Grade 2 以下であり，投与後に Grade 3 以上に悪化した異常値は，リン

パ球数減少が 34/50 名（68.0%），ヘモグロビン減少が 20/50 名（40.0%），好中球数減少が 19/50 名（38.0％），白血球数減少が 16/50 名（32.0％），血小板数減少が 13/50 名（26.0%），尿酸増加が 11/50 名（22.0%），ナトリウム減少，リン減少及び AST（GOT）増加が各 5/50 名（10.0%），マグネシウム増加及び血糖増加が各 3/50 名（6.0%），カルシウム増加，クレアチニン増加，アルブミン減少，ALT（GPT）増加及びトロポニン I 増加が各 2/50 名（4.0%），総ビリルビン増加が 1/50 名（2.0%）であった.

このうち 20/27 mg/m^2 投与群で投与前に Grade 2 以下であり，投与後に Grade 3 以上に悪化した異常値は，リンパ球数減少が 28/40 名（70.0％），ヘモグロビン減少が 17/40 名（42.5%），好中球数減少が 16/40 名（40.0%），白血球数減少が 15/40 名（37.5%），血小板数減少が 12/40 名（30.0%），尿酸増加が 8/40 名（20.0%），ナトリウム減少及びリン減少が各 4/40 名（10.0%），マグネシウム増加及び AST（GOT）増加が各 3/40 名（7.5%），カルシウム増加，アルブミン減少及びトロポニン I 増加が各 2/40 名（5.0%），クレアチニン増加，血糖増加及び ALT（GPT）増加が各 1/40 名（2.5%）であった.

2.7.4.3.2 海外試験

2.7.4.3.2.1 臨床検査値の経時的変化

1） 電解質異常

a） CRd 療法解析集団

カリウム，補正カルシウム，マグネシウム又はナトリウムの中央値に関して経時的に顕著な傾向は認められなかった．これら電解質すべての中央値は試験期間中を通して基準範囲内であった．CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群におけるリン値の中央値は，早い時期に LLN（基準範囲下限）を下回り，試験期間中を通して低値のままであった.

b） 単剤療法解析集団

カリウム，補正カルシウム，マグネシウム，ナトリウム又はリンの中央値に関して経時的に顕著な傾向は認められず，各パラメータの中央値は試験期間中を通して基準範囲内であった.

2） 血液学的検査

（1） ヘモグロビン

a） CRd 療法解析集団

ヘモグロビン値の中央値は，試験期間中すべての集団で一貫して LLN よりも低かった．CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群において，顕著な傾向は認められなかった．

b） 単剤療法解析集団

ヘモグロビン値の中央値は，試験期間中，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群で一貫して LLN よりも低かった．

（2） 血小板数

a） CRd 療法解析集団

血小板数の中央値は，試験期間中，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，ほぼ一貫して LLN よりも高かったが，第 1 サイクル中に，CRd 併合群及び PX-171-009 試験の CRd 群で LLN よりもわずかに低下した．

b） 単剤療法解析集団

単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群において，ベースラインの血小板数が基準範囲を下回った状態で試験に組み込まれた被験者は，第 6 サイクルまでに正常化する傾向があり，試験期間中，改善が続き，基準範囲内を維持した．

（3） 白血球数

a） CRd 療法解析集団

白血球数及び好中球数の中央値は，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で，試験期間中ほぼ一貫して LLN よりも低かったが，第 1 サイクル中に LLN よりわずかに上昇した．

b） 単剤療法解析集団

単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，ベースラインの白血球数の中央値は LLN よりも低かったが，第 10 サイクルまでに（LLN 近くまで又はそれ以上に）改善した．単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では，ベースラインの好中球数の中央値は LLN よりも低かったが，第 10 サイクルまでに LLN を超えて改善した．

3） 生化学的検査

（1） 肝機能

a） CRd 療法解析集団

ALT，AST 及び総ビリルビン値の中央値に関して，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で顕著な傾向は認められず，試験期間中を通して基準範囲内であった．CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群では，ALT 値の中央値は，第 1 サイクルで上昇し，第 3 サイクルでベースライン近くに戻った．CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群では，ALT，AST 及び総ビリルビン値の中央値は，第 41 サイクル近くの試験終了時に上昇する傾向があった．ただし，いずれの集団でもその時点で 25 名未満の被験者が治験薬投与中であった．

b） 単剤療法解析集団

総ビリルビン値の中央値は，単剤併合群並びに PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で，第 1 サイクルから一貫して高かったが，ALT 値の中央値は，PX-171-011 試験の BSC 群の方が，第 1 サイクル後のカルフィルゾミブ群よりも高く，第 10 サイクルから単剤併合群よりも高かった．しかし，ALT，AST 及び総ビリルビン値の中央値は，すべての集団で試験期間中を通して基準範囲内であった．

（2） 腎機能

a） CRd 療法解析集団

血清クレアチニン値及び CrCL の中央値に関して，CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群で顕著な傾向は認められなかった．血清クレアチニン値の中央値は，試験期間中を通して基準範囲内であった．

b） 単剤療法解析集団

血清クレアチニン値の中央値に顕著な傾向は認められず，値は試験期間中を通して基準範囲内であった．PX-171-011 試験の BSC 群では第 6 サイクルから CrCL が低下する傾向があった．

2.7.4.3.2.2 重症度グレードごとのベースラインからの変化

1） 電解質検査

（1） 補正カルシウム

a） CRd 療法解析集団

補正カルシウムにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 上昇：1.1%，0.8%及び 1.8%
- 3 Grade 上昇：1.1%，1.3%及び 0.5%
- 4 Grade 上昇：0.5%，0.5%及び 0.3%

補正カルシウムにおいて，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：20.7%，22.2%及び 15.2%
- 3 Grade 低下：4.1%，4.6%及び 1.8%
- 4 Grade 低下：3.8%，4.3%及び 3.1%

b） 単剤療法解析集団

補正カルシウムにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 上昇：4.7%，7.0%及び 2.6%
- 3 Grade 上昇：1.4%，2.5%及び 2.0%
- 4 Grade 上昇：0.6%，1.3%及び 2.0%

補正カルシウムにおいて，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 低下：4.2%，7.6%及び 5.9%
- 3 Grade 低下：0.3%，0.6%及び 0.7%
- 4 Grade 低下：0.4%，0.6%及び 0.7%

（2） マグネシウム

a） CRd 療法解析集団

マグネシウムにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：4.3%，4.8%及び 3.1%
- 3 Grade 低下：1.1%，1.3%及び 1.5%

マグネシウムの 4 Grade 低下が，CRd 併合群 3 名（0.7%）（3 名すべて PX-171-009 試験の被験者）及び Rd 群 3 名（0.8%）で認められた．また，Rd 群の被験者のうち 1 名（被験者 28-226-9[redacted]）に，試験期間中に心臓関連の有害事象である心房細動が認められた．

b） 単剤療法解析集団

マグネシウムにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 低下：0.5%，0%及び 2.0%
- 3 Grade 低下：0.5%，0%及び 0%
- 4 Grade 低下：0%，0%及び 1.3%

（3） リン

a） CRd 療法解析集団

リンにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：36.5%，35.7%及び 35.5%
- 3 Grade 低下：27.9%，29.1%及び 24.2%
- 4 Grade 低下：1.1%，1.3%及び 1.5%

b） 単剤療法解析集団

リンにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 低下：25.1%，21.0%及び 17.6%
- 3 Grade 低下：4.3%，3.2%及び 6.5%

・ 4 Grade 低下：0.3%，0%及び 0.7%

（4） カリウム

a） CRd 療法解析集団

カリウムにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

・ 2 Grade 上昇：8.3%，8.9%及び 4.6%
・ 3 Grade 上昇：2.5%，2.8%及び 2.8%
・ 4 Grade 上昇：0.9%，1.0%及び 1.3%

カリウムにおいて，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

・ 2 Grade 低下：1.6%，1.8%及び 0.5%
・ 3 Grade 低下：11.9%，12.0%及び 8.2%
・ 4 Grade 低下：2.0%，2.3%及び 0.8%

カリウムの 4 Grade 低下が報告された被験者に対しては，心臓関連の有害事象についても検討した．心臓関連の有害事象は，試験期間中に以下の被験者で報告された：

・ 被験者 26-055-9[redacted]：頻脈及びうっ血性心不全
・ 被験者 82-602-9[redacted]：心不全

他の 7 名の CRd 併用投与被験者で，試験期間中に心臓関連の有害事象が認められた被験者はいなかった．

Rd 群に登録された被験者 24-724-9[redacted] で，試験期間中に心不全，心房細動及び冠動脈狭窄が報告された．

a） 単剤療法解析集団

カリウムにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］：

・ 2 Grade 上昇：5.5%，5.1%及び 7.2%
・ 3 Grade 上昇：2.8%，6.4%及び 3.3%

単剤併合群の被験者 1 名（0.1%）で 4 Grade 上昇が認められた．カルフィルゾミブ群又は BSC 群でカリウムの 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

カリウムにおいて，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

・ 2 Grade 低下：0.6%，0.6%及び 0%
・ 3 Grade 低下：2.8%，5.1%及び 0.7%

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 1 名を含む単剤併合群の 2 名（0.3%）及び BSC 群の 2 名で，カリウムの 4 Grade 低下が認められた．試験期間中に不整脈の有害事象が認められた被験者はいなかった．

（5） ナトリウム

a） CRd 療法解析集団

ナトリウムにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

・ 2 Grade 上昇：2.3%，2.6%及び 1.8%
・ 3 Grade 上昇：0.2%，0.3%及び 1.3%
・ 4 Grade 上昇：1.4%，1.5%及び 0.3%

ナトリウムにおいて，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

・ 2 Grade 低下：4.3%，4.3%及び 2.8%
・ 3 Grade 低下：4.5%，4.8%及び 3.1%
・ 4 Grade 低下：0.5%，0.5%及び 0.5%

b） 単剤療法解析集団

ナトリウムにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

・ 2 Grade 上昇：0.6%，0.6%及び 0%
・ 3 Grade 上昇：0.1%，0%及び 0%
・ 4 Grade 上昇：いずれの集団でもなし

ナトリウムにおいて，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade

以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 低下：5.6%，7.6%及び 8.5%
- 3 Grade 低下：3.6%，5.1%及び 3.9%
- 4 Grade 低下：いずれの集団でもなし

2） 血液学的検査

（1） ヘモグロビン

a） CRd 療法解析集団

ヘモグロビンにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：14.9%，15.8%及び 14.4%
- 3 Grade 低下：2.3%，2.6%及び 1.5%
- 4 Grade 低下：いずれの集団でもなし

b） 単剤療法解析集団

ヘモグロビンにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 低下：4.7%，9.6%及び 8.5%
- 3 Grade 低下：0.1%，0.6%及び 0%
- 4 Grade 低下：いずれの集団でもなし

（2） 血小板数

a） CRd 療法解析集団

血小板数において，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：18.0%，16.6%及び 13.4%
- 3 Grade 低下：13.1%，13.8%及び 7.2%
- 4 Grade 低下：3.6%，4.1%及び 3.3%

b） 単剤療法解析集団

血小板数において，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 上昇：14.6%，7.0%及び 9.2%
- 3 Grade 上昇：5.2%，4.5%及び 5.2%
- 4 Grade 上昇：0.9%，3.2%及び 0%

（3） 白血球数

a） CRd 療法解析集団

白血球数において，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：34.7%，35.7%及び 34.2%
- 3 Grade 低下：13.3%，14.0%及び 11.8%
- 4 Grade 低下：1.1%，1.3%及び 0.5%

好中球数において，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：26.1%，25.8%及び 32.4%
- 3 Grade 低下：23.9%，25.5%及び 23.9%
- 4 Grade 低下：4.5%，5.1%及び 4.6%

リンパ球数において，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 低下：34.9%，36.2%及び 33.7%
- 3 Grade 低下：24.1%，24.7%及び 14.1%
- 4 Grade 低下：3.4%，3.8%及び 2.1%

b） 単剤療法解析集団

白血球数において，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

・ 2 Grade 低下：11.0%，12.7%及び 9.8%
・ 3 Grade 低下：1.3%，1.9%及び 5.9%
・ 4 Grade 低下：0.3%，1.3%及び 2.6%

好中球数において，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：
・ 2 Grade 低下：9.5%，17.8%及び 11.8%
・ 3 Grade 低下：2.4%，3.2%及び 7.2%
・ 4 Grade 低下：0.6%，2.5%及び 3.9%

リンパ球数において，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade 以上の低下は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：
・ 2 Grade 低下：20.4%，22.9%及び 22.2%
・ 3 Grade 低下：5.5%，9.6%及び 13.7%
・ 4 Grade 低下：0.9%，3.2%及び 3.3%

3） 生化学的検査

（1） 肝臓

a） CRd 療法解析集団

ALT において，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：
・ 2 Grade 上昇：5.6%，5.4%及び 3.9%
・ 3 Grade 上昇：4.1%，4.1%及び 2.6%

PX-171-009 試験に登録された，CRd 併合群の被験者 2 名（0.5%）に ALT の 4 Grade 上昇が認められた．これらの被験者のうち 1 名（被験者 51-658-9[redacted]）では，カルフィルゾミブの投与中止から 1 年以上経過して中毒性肝炎の有害事象が報告された．もう 1 名には試験期間中に「肝胆道系障害」の SOC 下の有害事象は報告されなかった．Rd 群で ALT の 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

AST において，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：
・ 2 Grade 上昇：3.6%，3.1%及び 2.3%
・ 3 Grade 上昇：1.1%，1.3%及び 0.3%

CRd 併合群の被験者 3 名（0.7%）（すべて PX-171-009 試験）で AST の 4 Grade 上昇が認められた．これらのうち 1 名は，中毒性肝炎の有害事象を有する，前述した被験者 51-658-9[redacted] であった．他の 2 名中 1 名（被験者 14-015-9[redacted]）では，試験期間中に肝胆道系有害事象の肝腫大が認められた．Rd 群で AST の 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

総ビリルビンにおいて，CRd 併合群，CRd 群及び Rd 群で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

- 2 Grade 上昇：16.0%，15.6%及び 10.5%
- 3 Grade 上昇：3.6%，3.8%及び 1.5%

PX-171-009 試験に登録された CRd 併合群の被験者 1 名で総ビリルビンの 4 Grade 上昇が認められたが，試験期間中に肝胆道系の有害事象は報告されなかった．Rd 群で総ビリルビンの 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

b） 単剤療法解析集団

ALT において，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 上昇：4.3%，2.5%及び 1.3%
- 3 Grade 上昇：2.7%，3.8%及び 0.7%

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 1 名（0.6%）を含む単剤併合群の被験者 2 名（0.3%）で，試験期間中に 4 Grade 上昇が認められた．被験者 46-303-1[redacted]で，試験期間中に高ビリルビン血症の有害事象が報告されたが，他の被験者では肝胆道系の有害事象は報告されなかった．BSC 群で ALT の 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

AST において，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

- 2 Grade 上昇：3.3%，1.3%及び 0.7%
- 3 Grade 上昇：1.3%，1.3%及び 0.7%

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 3 名（1.9%）を含む単剤併合群の被験者 6 名（0.8%）で，AST の 4 Grade 上昇が認められた．以下の被験者でも肝胆道系の有害事象が報告された：

- 被験者 14-34-[redacted]で肝不全が認められた．
- 被験者 18-455-1[redacted] で肝機能異常が認められた．

・ 被験者 39-485-1[redacted] で胆石症，胆嚢炎及び胆道仙痛が認められた．
・ 被験者 46-303-1[redacted]で ALT の 4 Grade 上昇が認められた．

残りの 2 名では試験期間中に肝胆道系の有害事象は認められなかった．

BSC 群で AST の 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

総ビリルビンにおいて，単剤併合群，カルフィルゾミブ群及び BSC 群で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

・ 2 Grade 上昇：4.6%，5.1%及び 0.7%
・ 3 Grade 上昇：0.9%，0.6%及び 0%

単剤併合群の被験者 2 名（0.3%）で，4 Grade 上昇が認められた．これらの被験者のいずれでも試験期間中に肝胆道系の有害事象は認められなかった．PX-171-011 試験のいずれの群でも，総ビリルビンの 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

（2） 腎臓

a） CRd 療法解析集団

血清クレアチニンにおいて，CRd 併合群（444 名），CRd 群（392 名）及び Rd 群（389 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.8a］：

・ 2 Grade 上昇：17.6%，17.3%及び 14.9%
・ 3 Grade 上昇：2.5%，2.6%及び 1.5%

PX-171-009 試験の CRd 群 2 名（0.5%）を含む CRd 併合群の被験者 3 名（0.7%）で，4 Grade 上昇が認められた．このうち 1 名（被験者 46-303-9[redacted]）で急性腎不全が，もう 1 名（被験者 38-276-9[redacted]）で慢性腎不全が試験期間中に認められた．両者とも PX-171-009 試験に登録された被験者であった．Rd 群で血清クレアチニンの 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった．

b） 単剤療法解析集団

血清クレアチニンにおいて，単剤併合群（788 名），カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）で認められた 2 Grade 以上の上昇は，それぞれ以下のとおりであった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.9a］：

・ 2 Grade 上昇：22.2%，22.3%及び 7.2%
・ 3 Grade 上昇：2.5%，3.8%及び 3.3%

カルフィルゾミブ群 1 名（0.6%）を含む単剤併合群の被験者 2 名（0.3%）で，試験期間中に 4 Grade 上昇が認められた．これらの被験者のいずれでも試験期間中に腎臓関連の有害事象は認められなかった．BSC 群で血清クレアチニンの 4 Grade 上昇が認められた被験者はいなかった.

2.7.4.3.2.3 臨床的に重要な臨床検査異常値

1） 電解質検査の分析

（1） カリウム

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 のカリウム減少が，CRd 併合群の被験者 71 名（16.0%），PX-171-009 試験の CRd 群 65 名（16.6%），PX-171-009 試験の Rd 群 35 名（9.0%）で認められた．これらの被験者のうち，PX-171-009 試験の CRd 群 42 名を含む CRd 併合群 46 名，及び Rd 群 18 名で低カリウム血症の有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］.

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 のカリウム減少が，単剤併合群の被験者 31 名（3.9%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 10 名（6.4%），PX-171-011 試験の BSC 群 3 名（2.0%）で認められた．これらの被験者のうち，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 5 名を含む単剤併合群 25 名及び BSC 群 1 名で低カリウム血症の有害事象が報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］.

（2） マグネシウム

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 のマグネシウム減少が，CRd 併合群の被験者 11 名（2.5%），PX-171-009 試験の CRd 群 10 名（2.6%），PX-171-009 試験の Rd 群 13 名（3.3%）で認められた．これらの被験者のうち，CRd 併合群 3 名（すべて PX-171-009 試験）及び Rd 群 1 名で低マグネシウム血症の有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］.

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 のマグネシウム減少が，単剤併合群の被験者 6 名（0.8%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 2 名（1.3%），PX-171-011 試験の BSC 群 2 名（1.3%）で認められた．これらの被験者のうち，単剤併合群にもカルフィルゾミブ群にも低マグネシウム血症

の有害事象は報告されなかったが，BSC 群の 2 名では低マグネシウム血症の有害事象が報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］.

（3） リン

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 のリン減少が，CRd 併合群の被験者 162 名（36.5%），PX-171-009 試験の CRd 群 145 名（37.0%），PX-171-009 試験の Rd 群 125 名（32.1%）で認められた．これらの被験者のうち，CRd 併合群 41 名， CRd 群 31 名及び Rd 群 18 名で低リン酸血症の有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］.

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 のリン減少が，単剤併合群の被験者 63 名（8.0%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 10 名（6.4%），PX-171-011 試験の BSC 群 11 名（7.2%）で認められた．これらの被験者のうち，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 2 名を含む単剤併合群 34 名及び BSC 群 1 名で低リン酸血症の有害事象が報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］.

2） 血液学検査の分析

（1） 血小板数

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 の血小板減少が，CRd 併合群の被験者 124 名（27.9%），PX-171-009 試験の CRd 群 114 名（29.1%），PX-171-009 試験の Rd 群 75 名（19.3%）で認められた．これらの被験者のうち，CRd 併合群 87 名，CRd 群 79 名及び Rd 群 48 名で「SMQB_血小板減少症」に包含される有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］.

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 の血小板数減少が，単剤併合群の被験者 226 名（28.7%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 59 名（37.6%），PX-171-011 試験の BSC 群 48 名（31.4%）で認められた．これらの被験者のうち，単剤併合群 189 名，カルフィルゾミブ群 44 名及び BSC 群 32 名で「SMQB_血小板減少症」に包含される有害事象が報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］.

（2） 好中球数

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 の好中球数減少が，CRd 併合群の被験者 191 名（43.0%），PX-171-009 試験の CRd 群 177 名（45.2%），PX-171-009 試験の Rd 群 167 名（42.9%）で認められた．これらの被験者のうち，CRd 併合群 141 名，CRd 群 127 名及び Rd 群 102 名で「SMQB_造血障害による白血球減少症」に包含される有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］．

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 の好中球数減少が，単剤併合群の被験者 82 名（10.4%），PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 30 名（19.1%），PX-171-011 試験の BSC 群 37 名（24.2%）で認められた．これらの被験者のうち，単剤併合群 67 名，カルフィルゾミブ群 17 名及び BSC 群 23 名で「SMQB_造血障害による白血球減少症」に包含される有害事象が報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］．

3） 血液生化学検査の分析

（1） 肝機能検査

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ（ALT 又は AST）上昇が，PX-171-009 試験の CRd 群 24 名（6.1%）を含む CRd 併合群の被験者 28 名（6.3%）及び PX-171-009 試験の Rd 群 11 名（2.8%）で認められた．これらの被験者のうち，CRd 併合群 13 名（9 名は PX-171-009 試験の CRd 群）で「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に包含される有害事象が，5 名（すべて PX-171-009 試験）で「肝胆道系障害」の SOC 下の有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］．

Grade 3 又は 4 の総ビリルビン増加が，PX-171-009 試験の CRd 群 21 名（5.4%）を含む CRd 併合群の被験者 22 名（5.0%）及び PX-171-009 試験の Rd 群 7 名（1.8%）で認められた．これらの被験者のうち，CRd 併合群 10 名（すべて PX-171-009 試験）及び Rd 群 1 名で「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に包含される有害事象が報告された．CRd 併合群の被験者 8 名（すべて PX-171-009 試験）及び Rd 群の 4 名で「肝胆道系障害」の SOC 下の有害事象が報告された［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］．

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ上昇が，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者 8 名（5.1%）を含む単剤併合群 41 名（5.2%）で認められた．これらの被験者のうち，

32 名（うち 7 名は PX-171-011 試験）で「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に包含される有害事象が報告され，5 名（うち 3 名は PX-171-011 試験）で「肝胆道系障害」の SOC 下の有害事象が報告された．PX-171-011 試験の BSC 群 2 名でも Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ上昇が認められ，そのうち 1 名で「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に包含される有害事象が認められ，もう 1 名で「肝胆道系障害」の SOC 下の有害事象が認められた［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］．

Grade 3 又は 4 の総ビリルビン増加が，カルフィルゾミブ群 4 名（2.5%）を含む単剤併合群の被験者 11 名（1.4%）で認められた．これらの被験者のうち，5 名（うち 2 名は PX-171-011 試験）で「SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に包含される有害事象が報告され，4 名（うち 2 名は PX-171-011 試験）で「肝胆道系障害」の SOC 下の有害事象が報告された［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］．BSC 群で Grade 3 又は 4 のビリルビン増加が認められた被験者はいなかった．

CRd 療法解析集団（865 名），単剤療法解析集団（941 名）及び補助的安全性解析集団（317 名）を併せた，統合安全性解析対象集団（2123 名）の利用可能な臨床検査データすべてを検討し，ALT 又は AST≧3×ULN 及び総ビリルビン≧2×ULN を示した被験者を特定した．2014 年 6 月 16 日時点で，2123 名の統合安全性解析対象集団から試験期間中のいずれかの時点で ALT 又は AST≧3×ULN 及び総ビリルビン≧2×ULN を示した被験者 25 名を特定した．3 名が PX-171-009 試験の Rd 群であり，レナリドミド及びデキサメタゾンのみの投与を受けたが，残りの被験者はカルフィルゾミブの単剤投与又はレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与を受けた．原疾患は，1 名のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を除いてすべての被験者で多発性骨髄腫であった．カルフィルゾミブ投与群 22 名中 17 名でトランスアミナーゼ及び総ビリルビンの上昇が同時期に認められた（トランスアミナーゼ上昇後 30 日以内にビリルビン上昇を示した）．これらの被験者は CRd 療法解析集団 9 名及び単剤療法解析集団 8 名であった．PX-171-009 試験の Rd 群 390 名中 2 名でもトランスアミナーゼ及び総ビリルビンの上昇が同時期に認められた．

外部の専門家（[redacted]）が全被験者のデータを第三者として評価した．Drug Induce Liver Injury Network （DILIN）基準に基づいた因果関係評価を［5.3.5.3-8 TR-1119-171］に示した．

専門家の評価に基づき，薬物性肝障害（DILI）は，CRd 投与被験者 1 名（被験者 30-576-9[redacted]）及び Rd 投与被験者 1 名（被験者 39-479-9[redacted]）（両者とも PX-171-009 試験の被験者）で治験薬投与と多分関連ありと判断された［5.3.5.3-8 TR-1119-171］．

- 被験者 30-576-9[redacted]（CRd 群）で，第 1 サイクル 9 日目から LFT が急上昇し，CRd 投与中断により回復し，18 サイクルまで CRd を再投与したにもかかわらず再発しなかった．
- 被験者 39-479-9[redacted]（Rd 群）は，第 4 サイクル 15 日目に黄疸及び LFT 上昇が認められたが，Rd 投与中止後に回復した．

2 名の被験者ともレナリドミド投与を受けており，レナリドミドは単独で肝毒性との関連性が疑われるため，肝機能検査値異常とカルフィルゾミブとの因果関係は不明であった．両被験者とも比較的早い時期（投与開始後 1～3 週間）に肝酵素上昇が発現した．この CRd 群の被験者は，シプロフロキサシンも投与されており，シプロフロキサシンは別の肝毒性のある薬剤で肝機能検査値異常の原因となり得ると専門家から判断された．

薬物性肝障害は，更に 4 名のカルフィルゾミブ投与被験者（被験者 2011002-005-0[redacted]，被験者 38-278-9[redacted]，被験者 1-03-[redacted] 及び被験者 14-045-0[redacted]，このうち 3 名はカルフィルゾミブ単剤投与）で専門家により関連あるかもしれないと判断された．この被験者 4 名中 2 名の肝機能検査値異常は，別の原因の可能性が高いと考えられた．

- 被験者 2011002-005-0[redacted] では，AST 及び ALT が急上昇し 15 日目にピークに達し，ビリルビンは 43 日目に 2×ULN に達した．その後，被験者はうっ血性心不全と診断され，この事象が肝機能検査値上昇の原因である可能性が高いと考えられる．
- 被験者 38-278-9[redacted] では，肝機能検査値は徐々に上昇し，AST 及び ALT の上昇とともにビリルビンは第 4 サイクルの 1 日目にピークに達した．4 カ月を超えてアミノトランスフェラーゼがピークに達した．この被験者は，既存の詳細不明な肝疾患を有しており，この疾患の自然経過が肝機能検査値上昇の原因である可能性が高いと考えられた．
- 残りの 2 名（被験者 1-03-[redacted] 及び被験者 14-045-0[redacted]）では，ビリルビン上昇がトランスアミナーゼ上昇後 30 日を超えて発現したため Hy’s Law の生化学的基準を満たさなかった．被験者 1-03-[redacted]では 19 日目に ALT が，57 日目にビリルビンがピークに達する一方，被験者 14-045-0[redacted] では，10 日目にアミノトランスフェラーゼが，281 日目にビリルビンがピークに達した．

残りの 17 名のカルフィルゾミブ投与被験者で，臨床的評価に基づき，臨床検査値の上昇は，治験薬投与と関連なし（尤度＜5%）又は，DILI を示している可能性は低いと考えられた．これらの被験者の専門家による評価に関する詳細は，［5.3.5.3-8 TR-1119-171］に示した．

臨床検査値上昇は，PX-171-009 試験の Rd 群の残り 2 名（被験者 38-277-9[redacted] 及び被験者 46-303-9[redacted]）でも DILI を示している可能性は低いと評価された．

試験集団に関わらず，ALT≧10×ULN を示したすべての被験者を［5.3.5.3-6 Listing 2.7.4.6］に記載した．統合安全性解析対象集団（N＝2123）のうち 27 名（1.3%）でベースライン後に ALT 上昇≧10×ULN を示した．

CRd 療法解析集団で，CRd 併合群の 11 名（そのうち 10 名が PX-171-009 試験の CRd 群）及び Rd 群の 2 名でベースライン後の投与期間中に ALT 上昇≧10×ULN が認められた．これらの被験者のうち 2 名（いずれも PX-171-009 試験の CRd 群：被験者 30-576-9[redacted] 及び被験者 51-658-9[redacted]）でも試験期間中にビリルビン増加≧2×ULN が認めらた．

単剤療法解析集団において，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 3 名を含む単剤併合群の 11 名で，ベースライン後の投与期間中に ALT 上昇≧10×ULN が認められた．これらの被験者のうち 2 名（PX-171-003 試験 part 2（A1）の被験者 14-34-[redacted]及び PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の被験者 46-303-1[redacted]）では試験期間中にビリルビン増加≧2×ULN も認められた．PX-171-003 試験 part 2（A1）に登録された被験者 1 名（被験者 14-16-[redacted]）で，1 日目にベースライン値と同じ最大 ALT 上昇（436 U/L）が認められた．PX-171-011 試験の BSC 群の 1 名でも ALT 上昇≧10×ULN が認められた．

補助的安全性解析集団の被験者 2 名（0.6%）で，ベースライン後の投与期間中に ALT 上昇≧10×ULN が認められた．これらの被験者のうち 1 名（被験者 2011002-14-005-0[redacted]）でも試験期間中にビリルビン増加≧2×ULN が認められた．

（2） 腎機能検査

a） CRd 療法解析集団

Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加が，CRd 併合群で 20 名（4.5%）に認められ，そのうち 18 名（4.6%）は PX-171-009 試験の CRd 群であった．また，PX-171-009 試験の Rd 群は 14 名（3.6%）であった．CRd 併合群の被験者 14 名（PX-171-009 試験の CRd 群 13 名を含む）で，「SMQB_急性腎不全」の有害事象が報告され，そのうち 10 名（うち 9 名は PX-171-009 試験の CRd 群）で「SMQN_急性腎不全」の有害事象が認められた［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.3.9a］．

CRd 併合群でベースライン及びベースライン後の血清クレアチニン値を有する被験者 439 名中 16 名（12 名は PX-171-009 試験の CRd 群）で腎機能の一過性の悪化（試験期間中に血清クレアチニン値がベースラインの 2 倍以上に上昇し，ベースラインの 20%増加以内に回復したものと定義）が認められた．これらの被験者のうち 15 名（11 名は PX-171-009 試験）は，減量又は投与中止せずに腎機能が回復したが，1 名は治験薬投与を中止した．PX-171-

009 試験の Rd 群の被験者 389 名中 11 名でも腎機能の一過性の悪化が認められ，これらのうち 9 名は投与量調節を必要としなかった．一過性の悪化の持続期間の中央値は，PX-171-009 試験の Rd 群の 3.0 週間（範囲：1～59 週間）に対して CRd 併合群（及び PX-171-009 試験の CRd 群）では 4.1 週間（範囲：1～16 週間）であった．

PX-171-009 試験の CRd 群 27 名を含む CRd 併合群の被験者 29 名で，一過性でない腎機能の悪化が認められた．CRd 併合群の被験者 15 名は，悪化し始めてから 7 日以内に投与を中止したが，残りの被験者は，悪化し始めてから 7 日以上，13 名は同じ用量で，1 名は減量して投与を続けることができた．CRd 併合群の被験者 2 名（PX-171-009 試験は 0 名）で疾患進行以降に一過性でない腎機能の悪化が認められた．一過性及び一過性でない，いずれかの悪化が最初に認められるまでの期間の中央値は，PX-171-009 試験の Rd 群の 319.5 日間に対して CRd 併合群では 267.0 日間（PX-171-009 試験の CRd 群では 268.0 日間）であった．

b） 単剤療法解析集団

Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加が，単剤併合群の被験者 56 名（7.1%）に認められた．このうち 23 名（14.6%）は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群であった．PX-171-011 試験の BSC 群は 10 名（6.5%）であった．単剤併合群の被験者 45 名（PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 17 名を含む）で，「SMQB_急性腎不全」の有害事象が報告された．これらの被験者のうち 32 名（17 名は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）で「SMQN_急性腎不全」の有害事象が認められた［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.3.10a］．

単剤併合群でベースライン及びベースライン後の 2 つ以上の血清クレアチニン値を有する被験者 770 名中 36 名（うち 4 名は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）で腎機能の一過性の悪化が認められた．これらの被験者のうち，16 名（4 名は PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群）は，減量又は投与中止せずに腎機能が回復したが，8 名は治験薬投与を中止した．残りの 12 名（PX-171-011 試験は 0 名）は，治験薬中断後に腎機能が回復し，再投与しても再発しなかった．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 1 名で，腎機能の一過性の悪化の間に疾患進行が認められた．PX-171-011 試験の BSC 群 2 名でも，腎機能の一過性の悪化が認められたが，ベースラインの 20%増加以内に回復した．一過性の悪化の持続期間の中央値は，PX-171-011 試験の BSC 群の 4.1 週間（範囲：2.3～5.9 週間）に対して単剤併合群では 1.9 週間（範囲：0.3～14.9 週間）（PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 2.9 週間）であった．

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群 26 名を含む単剤併合群の被験者 69 名で，一過性でない腎機能の悪化が認められた．これらのうち 50 名（PX-171-011 試験の 13 名を含む）

の被験者は悪化し始めてから 7 日以内に投与を中止したが，残りの 19 名は，悪化し始めてから 7 日以上，同じ用量で投与を続けることができた．PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群の 13 名で疾患進行以降に一過性でない腎機能の悪化が認められたが，4 名で一過性でない腎機能の悪化中に疾患進行が認められた．一過性及び一過性でない，いずれかの悪化が最初に認められるまでの期間の中央値は，PX-171-011 試験の BSC 群の 56.0 日間に対して単剤併合群では 44.0 日間（PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群では 35.5 日間）であった．

2.7.4.3.2.4 重症度グレードの悪化における国内外の比較

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，治験薬投与前の臨床検査値に対し治験薬投与後に Grade の悪化が認められた割合を表 2.7.4.3-1 に，ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験の CRd 群における，治験薬投与前の臨床検査値に対し治験薬投与後に Grade の悪化が認められた割合を表 2.7.4.3-2 に示した．

表 2.7.4.3-1　治験薬投与前の臨床検査値に対し治験薬投与後に Grade の悪化が認められた割合（ONO-7057-01 試験及び PX-171-003 試験 part 2（A1））

	ONO-7057-01 試験 **20/27 mg/m^2** **N = 40，％**	**PX-171-003 試験パート 2A1** **20/27 mg/m^2** **N = 266，％**
リンパ球数減少	92.5	64.7
ヘモグロビン減少	82.5	50.0
血小板数減少	82.5	68.8
クレアチニン増加	82.5	52.6
血糖増加	72.5	71.8
白血球数減少	62.5	41.7
好中球数減少	60.0	41.7
ナトリウム減少	60.0	37.6
アルブミン減少	50.0	50.0
リン減少	42.5	30.1
AST（GOT）増加	40.0	51.5
カリウム減少	35.0	37.2
カリウム増加	35.0	28.2
カルシウム減少	32.5	52.6
マグネシウム増加	30.0	0.4
ALT（GPT）増加	25.0	45.9
Al-P 増加	22.5	21.4
総ビリルビン増加	17.5	26.3
カルシウム増加	15.0	29.3
血糖減少	12.5	26.3
ナトリウム増加	10.0	4.5
マグネシウム減少	7.5	31.2

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.2-4～表 14.3.1.2-7］，［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2（A1））， 5.3.5.2-6 Table 14.3.5.5～5.3.5.2-6 Table 14.3.5.7］

表 2.7.4.3-2　治験薬投与前の臨床検査値に対し治験薬投与後に Grade の悪化が認められた割合（ONO-7057-05 試験及び PX-171-009 試験）

	ONO-7057-05 試験 **N =26，％**	**PX-171-009 試験** **CRd 群** **N = 392，％**
血糖増加	100.0	84.2
リンパ球数減少	96.2	86.7
血小板数減少	80.8	82.4
クレアチニン増加	76.9	83.7
ALT（GPT）増加	65.4	50.3
ヘモグロビン減少	53.8	64.5
白血球数減少	53.8	86.5
好中球数減少	53.8	79.8
リン減少	53.8	77.8
AST（GOT）増加	46.2	30.4
カリウム減少	46.2	55.1
総ビリルビン増加	42.3	47.4
カルシウム減少	38.5	66.6
カリウム増加	30.8	24.2
ナトリウム減少	23.1	46.7
マグネシウム増加	23.1	15.3
ナトリウム増加	7.7	25.0
尿酸増加	3.8	26.3
カルシウム増加	0	13.0

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.3.2-4］，［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 76，Table 78］

2.7.4.4　　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1）　国内試験

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，脈拍数，体温，呼吸数，体重及び心電図について評価した．なお，その他の観察項目の結果はモジュール 5 の各試験の総括報告書に記載した．

a） CRd 療法（ONO-7057-05 試験）

バイタルサインの要約統計量を表 2.7.4.7-6 に示した．収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温及び呼吸数の推移について，本剤に起因すると考えられる明らかな変化は認められず，一定の傾向は認められなかった．

12 誘導心電図の要約統計量及び QT 間隔の分布はモジュール 5 の総括報告書に記載した．治験薬投与前から QTcF 間隔が 60 ms より延長した被験者は認められず，QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈の傾向は観察されなかった．

b） 単剤療法（ONO-7057-01 試験）

収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温及び呼吸数の要約統計量を表 2.7.4.7-7，表 2.7.4.7-8，表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示した．

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

体重の要約統計量は集計しておらず，臨床的に意義のある個々の被験者の変動は有害事象とした．体重減少が有害事象として報告された被験者は 6/50 名（12.0%）であり，このうち 4/50 名（8.0%）は副作用として報告された．

12 誘導心電図の要約統計量はモジュール 5 の総括報告書に記載した．カルフィルゾミブは細胞毒性を有する化合物であるため，健康な志願者での QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）の実施は困難であり，患者を対象とした試験で QT/QTc を評価した．国内の QT/QTc 間隔の評価は，ONO-7057-01 試験で実施した．QT/QTc 間隔の詳細な評価のために，血漿中カルフィルゾミブが Cmax になると考えられる投与終了時を含む複数の時点において 12 誘導心電図のデータを収集した．また，中央解析機関の中央判定医による第三者的な評価を実施した．中央解析機関により心電図の解析を実施した結果，治験薬投与前から QTcF 間隔が 60 ms より延長した被験者は認められず，QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の傾向はないと考えられた．血漿中カルフィルゾミブ濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係，及び線形混合効果モデルによる解析結果では，パラメータの推定値の傾き（β）で信頼区間に 0 を含んでおり，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．

2） 海外試験

a） CRd 療法解析集団

CRd 併合群並びに PX-171-009 試験の CRd 群及び Rd 群における試験期間中の収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数及び体温の中央値を［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.4.1］に記載した．PX-171-

009 試験の治験実施計画書に従って，ベースライン時，治験薬投与中の 3 サイクルごと及び最終来院時に，単極誘導心電図を収集したが，これは全般的な心臓の状態を評価するためであり，特に QT 間隔を評価するためではなかった．心電図は中央判定せず，記録された間隔及び治験担当医師による臨床的重要性の評価は，試験データの一部として記した．臨床的に重要な心電図異常は，有害事象として報告されることになっており，2.7.4.2.1.52）及び［2.7.2］の QTc 解析で検討した．記録された心電図データの概要について，以下に詳細に検討した．

＜12 誘導心電図＞

PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）の 64.8%に対して，CRd 併合群（444 名）で 60.8%及び PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）で 63.0%の被験者が，ベースラインで正常な心電図を示した．CRd 併合群の 3 名（0.7%）（すべて PX-171-009 試験）及び Rd 群の 2 名（0.5%）が，治験担当医師によりベースラインで臨床的意義のある心電図異常と評価された．最終来院時の心電図は，CRd 併合群の 7 名（1.6%）（うち 6 名は PX-171-009 試験）及び Rd 群の 6 名（1.5%）で治験担当医師により臨床的意義のある異常を示した［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.4.2］．

CRd 療法解析集団における 12 誘導心電図の結果を表 2.7.4.4-1 に示した．最終来院時の評価で，CRd 併合群の 4 名で 501 ms 以上の QTc 間隔が認められたが，Rd 群では認められなかった．CRd 併合群 4 名中 2 名はカルフィルゾミブ投与を完了し，カルフィルゾミブの最終投与から 152 日後及び 434 日後に 501 ms 以上の QTc 間隔が認められた．全体的に，ベースライン後の最悪の値として 501 ms 以上の QTc 間隔が認められた被験者は，Rd 群よりも CRd 併合群で高かった［CRd 併合群 33 名（7.4%），Rd 群 14 名（3.6%）］．CRd 併合群 33 名中 8 名は，以前にカルフィルゾミブ投与を完了していた（カルフィルゾミブの最終投与から 56～433 日）．CRd 併合群の電解質検査で，QTc 間隔延長から 3 日以内にマグネシウム低値（17 名），カリウム低値（7 名）及び補正カルシウム低値（14 名）が認められた．

Rd 群の被験者 14 名で，治験薬投与の 43～903 日目にベースライン後最悪値の 501 ms 以上の QTc 間隔が認められた．電解質検査で，QTc 間隔延長から 3 日以内にマグネシウム低値（8 名），カリウム低値（1 名）及び補正カルシウム低値（7 名）が認められた．

501 ms 以上の QTc 間隔異常を認めた群のいずれも，発作又はトルサード ド ポアントの有害事象が発現した被験者はいなかった．また，501 ms 以上の QTc 間隔を伴う失神の事象はなかった．しかし，PX-171-009 試験の CRd 群の被験者 2 名では，同時ではないが失神と 501 ms 以上の QTc 間隔が認められた．1 名では治験薬投与の 470 日目に失神が発現した

が，QTc 間隔延長は 643 日目に認められた．もう 1 名では治験薬投与の 16 日目に失神が発現し，26 日目に QTc 間隔延長が認められた．

QTc 間隔異常の被験者すべてを検討したところ，大部分の被験者が複数の併用薬を投与されており，併用薬は，抗生剤，不整脈治療薬又は制吐剤などで，QTc 間隔の延長作用を有することが知られている薬剤であった．

CRd 併合群の 12.4%の被験者で，ベースラインから 60 ms を超える最大 QTc 間隔延長が認められた．これらの被験者 55 名中 21 名はベースライン後に 501 ms 以上の QTc 間隔が認められ，10 名はカルフィルゾミブ投与を完了していた（カルフィルゾミブの最終投与から 39～573 日）．Rd 群の 9.3%の被験者で，ベースラインから 60 ms を超える最大 QTc 間隔延長が発現した．これらの被験者 36 名中 9 名はベースライン後に 501 ms 以上の QTc 間隔が認められた．

PX-171-009 試験の CRd 群で致死的な不整脈が発現した被験者はおらず，Rd 群の 1 名で致死的な不整脈が発現した．

表 2.7.4.4-1　CRd 療法解析集団における 12 誘導心電図の結果

	Number of Subjects (%)		
	Pooled Carfilzomib CRd 20/27 mg/m^2 from 2 Studies[a] (N =444)	PX-171-009	
		CRd Arm 20/27 mg/m^2 (N = 392)	Control Arm (Rd) (N = 389)
Absolute QTc Interval Prolongation at End of Treatment			
450–480 ms	52 (11.7%)	47 (12.0%)	45 (11.6%)
481–500 ms	10 (2.3%)	7 (1.8%)	7 (1.8%)
≥ 501 ms	4 (0.9%)	4 (1.0%)	0
Worst Post-baseline Absolute QTc Interval Prolongation			
450–480 ms	122 (27.5%)	117 (29.8%)	109 (28.0%)
481–500 ms	36 (8.1%)	33 (8.4%)	29 (7.5%)
≥ 501 ms	33 (7.4%)	33 (8.4%)	14 (3.6%)
Change from Baseline in QTc Interval at End of Treatment			
Increase from Baseline > 30–60 ms	34 (7.7%)	28 (7.1%)	31 (8.0%)
Increase from Baseline > 60 ms	12 (2.7%)	12 (3.1%)	8 (2.1%)
Maximum Increase from Baseline in QTc Interval			
Increase from Baseline > 30–60 ms	125 (28.2%)	119 (30.4%)	107 (27.5%)
Increase from Baseline > 60 ms	55 (12.4%)	55 (14.0%)	36 (9.3%)

Source: Table 2.7.4.2.4.3
CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone.
[a] Includes all subjects receiving carfilzomib in combination with Rd at 20/27 mg/m^2 in PX-171-006 and PX-171-009.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.4.3 改変］

b） 単剤療法解析集団

単剤併合群，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群及び BSC 群における試験期間中の収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数及び体温の中央値を［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.4.1］に示した．PX-171-011 試験の治験実施計画書に従って，ベースライン時及び最終来院時に，単極誘導心電図を収集したが，これは全般的な心臓の状態を評価するためであり，特に QT 間隔を評価するためではなかった．心電図は中央判定せず，記録された間隔及び治験担当医師による臨床的重要性の評価は，試験データの一部として記した．臨床的意義のある心電図異常は，有害事象として報告されることになっており，2.7.4.2.1.52）で検討した．記録された心電図データの概要について，以下に詳細に検討した．

＜12 誘導心電図＞

単剤療法解析集団の 12 誘導心電図の結果を表 2.7.4.4-2 に示した．ベースライン後の最悪の QTc で，501 ms 以上の QTc 間隔絶対値の延長が，PX-171-011 試験の BSC 群の被験者 2 名（1.3%）に対してカルフィルゾミブ群の 5 名（3.2%）を含む単剤併合群の 15 名（1.9%）で認められた．単剤併合群の被験者に対する電解質検査で，QTc 間隔延長から 3 日以内にマグネシウム低値（5 名），カリウム低値（1 名）及び補正カルシウム低値（2 名）が認められた．単剤併合群で 501 ms 以上の QTc 間隔を示した被験者 15 名中 10 名は，冠動脈疾患，高血圧，又は心房細動など持続中の心臓関連の病歴を有していた．501 ms 以上の QTc 間隔を示した被験者 2 名のうち，カリウム低値が認められた被験者はおらず，1 名がマグネシウム低値を示し，1 名が補正カルシウム低値を示した．両者とも心臓関連の合併症を有していた．更に，両群の大部分の被験者が複数の併用薬を投与されており，これらの併用薬は，抗生剤，利尿剤，心血管系薬剤，制吐剤及び胃食道逆流性疾患のための薬剤などで，QTc 間隔の延長作用を有することが知られている．

ベースラインから 60 ms を超える最大 QTc 間隔延長が，PX-171-011 試験の BSC 群の被験者 7 名（4.6%）で認められたのに対して，単剤併合群では 21 名（2.7%）（うち PX-171-011 試験の 9 名を含む）に認められた．

表 2.7.4.4-2　単剤療法解析集団における 12 誘導心電図の結果

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Number of Subjects (%)			
	Pooled Carfilzomib Monotherapy		PX-171-011	
	All Dose Levels from 6 Studies[a] (N = 788)	20/27 mg/m^2 Dose Level from 4 Studies[b] (N = 598)	Carfilzomib (20/27 mg/m^2 Dose Level) (N = 157)	Control Arm (STER/CYC) (N = 153)
Absolute QTc Interval Prolongation at End of Treatment				
450–480 ms	64 (8.1%)	43 (7.2%)	9 (5.7%)	11 (7.2%)
481–500 ms	16 (2.0%)	12 (2.0%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
≥ 501 ms	13 (1.6%)	9 (1.5%)	5 (3.2%)	1 (0.7%)
Worst Post-baseline Absolute QTc Interval Prolongation				
450–480 ms	74 (9.4%)	44 (7.4%)	10 (6.4%)	12 (7.8%)
481–500 ms	19 (2.4%)	13 (2.2%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)
≥ 501 ms	15 (1.9%)	9 (1.5%)	5 (3.2%)	2 (1.3%)
Change from Baseline in QTc Interval at End of Treatment				
Increase from Baseline > 30–60 ms	37 (4.7%)	23 (3.8%)	7 (4.5%)	6 (3.9%)
Increase from Baseline > 60 ms	19 (2.4%)	12 (2.0%)	9 (5.7%)	7 (4.6%)
Maximum Increase from Baseline in QTc Interval				
Increase from Baseline > 30–60 ms	43 (5.5%)	24 (4.0%)	7 (4.5%)	7 (4.6%)
Increase from Baseline > 60 ms	21 (2.7%)	12 (2.0%)	9 (5.7%)	7 (4.6%)

Source: Table 2.7.4.1.4.3
STER/CYC = corticosteroids plus optional cyclophosphamide.
a. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at any dose in the following studies: PX-171-003 – Part 1 (A0), PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-005, PX-171-011, 2011-002.
b. Includes all subjects receiving carfilzomib monotherapy at 20/27 mg/m^2 in the following studies: PX-171-003 – Part 2 (A1), PX-171-004 (Parts 1 and 2), PX-171-011, 2011-002.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.4.3 改変］

＜PX-171-005 試験及び PX-171-007 試験における 12 誘導心電図の独立評価＞

健康成人においてカルフィルゾミブ投与時の QT/QTc 評価試験を実施できなかったため，PX-171-005 試験及び PX-171-007 試験の心臓関連安全性データを統合し，カルフィルゾミブの心電図に及ぼす影響について解析した．心電図データを 3 セットずつ，それと対応する薬物動態評価用血液検体とともに収集した．すべての心電図データは，中央測定施設（eResearch Technology, Inc， ERT，Philadelphia PA）に送り，高分解能測定により心電図の間隔及び波形形態を盲検下で評価した．

この統合された心電図安全性データの結果から，心拍数（4 時間時点での一過性の上昇の可能性があるエビデンスを除く），房室伝導又は心室脱分極（PR 間隔及び QRS 間隔により計測）に対する影響のエビデンスは認められなかった．RBBB 及び心房粗動／細動の 1 名を

除き，臨床的に重要な形態の変化は新たに認められなかった．また，投与量と関連のない ST 低下は，この条件では重要ではないことが示された．

QTcF 間隔を用いた心室再分極に及ぼすカルフィルゾミブの影響及び薬物動態 - 薬力学関係から，投与と関連のある影響のエビデンスは認められなかった．PK-PD モデルに対する信頼区間の上限は 5 ms 未満であった．したがって，心室再分極に及ぼすカルフィルゾミブの影響は，この治療群では臨床的に重要でないと考えられる．2 つのカルフィルゾミブ試験の統合解析から，QTcF 間隔に及ぼす小さな影響の可能性は完全には除外されないが，心臓関連の安全性シグナルは認められなかった．

c） 補助的安全性解析集団

補助的安全性解析集団の被験者におけるバイタルサイン，身体的所見及び他の安全性に関する観察項目のデータはそれぞれの総括報告書に示した．ただし，PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験における LVEF，トロポニン I 及びトロポニン T のベースラインからの変化は以下に要約した．

＜PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験における心臓の評価＞

PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験において，登録時及び試験終了時の心電図，並びに治験薬投与中のトロポニン I 及びトロポニン T レベルの連続データを含む特定の心機能評価を実施した．PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験において，心エコー像による LVEF の評価及びトロポニン I 及びトロポニン T レベルの評価から，カルフィルゾミブの投与前後で，これらのパラメータに変化は認められなかった．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 国内試験

ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験では有害事象の発現率がともに 100.0%であったことから，内因性要因の影響について，有害事象のサブグループ解析の結果をもとに評価することはできなかった．また，副作用についても発現率が 94.0%及び 100%と高く，更に各サブグループの分母となる対象被験者数が少ないため，サブグループ間の安全性の相違の有無について検討することができなかった．

2.7.4.5.1.2 海外試験

1） 比較的よく見られる有害事象及び重篤な有害事象のサブグループ解析

発現率 10%以上の有害事象及び重篤な有害事象について，年齢，性別及び人種に基づき部分集団解析を実施し（CRd 療法解析集団：［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.3］～［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.8］及び［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.11］～［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.16］，単剤療法解析集団：［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.3］～［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.14］），有害事象及び重篤な有害事象について，ベースラインの ECOG PS 及びベースラインの CrCL に基づき，部分集団解析を実施した（CRd 療法解析集団：［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.1］及び［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.2］，単剤療法解析集団：［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.1］及び［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.2］）．2.7.4.2.1.5 で述べた検索方法を用いて，比較する意味があり，高い発現率を有する注目すべき有害事象も部分集団間で解析した．この項での比較はすべて 2 つの第Ⅲ相試験 PX-171-009 及び PX-171-011 の治験薬投与群と対照群に限っている．

ただし，人種別有害事象の比較には，併合データにより非白人の対象者数がより多くなる単剤療法解析集団を用いて解析した．

補助的安全性解析集団でのサブグループ解析は実施しなかった．

（1） 年齢

a） CRd 療法解析集団（PX-171-009）

年齢別にみた有害事象及び重篤な有害事象

CRd 群（392 名）では，有害事象の発現率は 75 歳以上の被験者（97.7%）と 65 歳以上 75 歳未満の被験者（95.8%）で類似していた．65 歳未満の有害事象の発現率は，それらより低かった（89.4%）．同様に，Rd 群（389 名）では，有害事象の発現率は，75 歳以上の被験者（96.0%）と 65 歳以上 75 歳未満の被験者（92.9%）で類似しており，65 歳未満の被験者では，それらより低かった（88.6%）．

CRd 群では，重篤な有害事象の発現率は，75 歳以上の被験者（74.4%）と 65 歳以上 75 歳未満の被験者（70.4%）で類似しており，65 歳未満の被験者では，それらより低かった（49.8%）．同様に，Rd 群では，重篤な有害事象の発現率は，75 歳以上の被験者（60.0%）と 65 歳以上 75 歳未満の被験者（61.9%）で類似しており，65 歳未満の被験者では，それらより低かった（45.7%）．

年齢別にみた注目すべき有害事象

PX-171-009 試験における年齢別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-1 に示した．全体

として，注目すべき有害事象の大半は年齢が下がるにつれて発現率も下がる傾向があり，両群で 65 歳未満の被験者の発現率が最も低く，次に 65 歳以上 75 歳未満の被験者，その後に 75 歳以上の被験者が続いた．年齢が上がるにつれて有害事象の発現率も上がる傾向は，全般的に注目すべき有害事象の大半について，Rd 群よりも CRd 群で顕著であった．これは心不全の有害事象で最も顕著であり，CRd 群の 75 歳以上の被験者の 25.6%で事象が発現した．年齢が上がるにつれて心不全の発現率も上がる傾向は，CRd 群と比較して Rd 群では顕著ではなかった．

表 2.7.4.5-1　PX-171-009 試験における年齢別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

Grouped Term	CRd 20/27 mg/m^2 PX-171-009 (N = 392)			Rd PX-171-009 (N = 389)		
	< 65 (N = 207)	65 – < 75 (N = 142)	≥ 75 (N = 43)	< 65 (N = 184)	65 – < 75 (N = 155)	≥ 75 (N = 50)
SMQN_心不全	7 (3.4%)	7 (4.9%)	11 (25.6%)	6 (3.3%)	7 (4.5%)	3 (6.0%)
SMQB_虚血性心疾患	10 (4.8%)	9 (6.3%)	4 (9.3%)	8 (4.3%)	9 (5.8%)	1 (2.0%)
SMQB_心筋梗塞 [a]	6 (2.9%)	6 (4.2%)	2 (4.7%)	2 (1.1%)	3 (1.9%)	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	29 (14.0%)	15 (10.6%)	6 (14.0%)	17 (9.2%)	10 (6.5%)	5 (10.0%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	3 (1.4%)	2 (1.4%)	3 (7.0%)	1 (0.5%)	0	1 (2.0%)
SMQN_急性腎不全	18 (8.7%)	10 (7.0%)	5 (11.6%)	8 (4.3%)	15 (9.7%)	5 (10.0%)
ONX_好中球減少症	77 (37.2%)	65 (45.8%)	24 (55.8%)	73 (39.7%)	58 (37.4%)	16 (32.0%)
SMQB_血小板減少症	63 (30.4%)	47 (33.1%)	17 (39.5%)	42 (22.8%)	43 (27.7%)	14 (28.0%)
HLT_呼吸困難	37 (17.9%)	37 (26.1%)	15 (34.9%)	26 (14.1%)	33 (21.3%)	11 (22.0%)

Source: Table 2.7.4.2.5.37a

CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; Rd = lenalidomide/dexamethasone; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.5.37a 改変］

b） 単剤療法解析集団（PX-171-011）

年齢別にみた有害事象及び重篤な有害事象

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）では，有害事象の発現率は，65 歳以上 75 歳未満（86.0%）又は 65 歳未満（86.6%）の被験者よりも 75 歳以上（96.0%）の被験者

の方が高かった．BSC 群（153 名）では，有害事象の発現率は，65 歳以上 75 歳未満（87.7%）又は 65 歳未満（86.2%）の被験者よりも 75 歳以上（73.9%）の被験者の方が低かった．

カルフィルゾミブ群では，重篤な有害事象の発現率は，65 歳以上 75 歳未満（60.0%）及び 65 歳未満（52.4%）の被験者よりも 75 歳以上（76.0%）の被験者の方が 5%以上高かった．BSC 群では，重篤な有害事象の発現率は，75 歳以上の被験者 52.2%，65 歳以上 75 歳未満の被験者 61.5%，65 歳未満の被験者 40.0%であった［5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.3, 5.3.5.3-6 Table 2.7.4.1.5.9］．

年齢別にみた注目すべき有害事象

PX-171-011 試験における年齢別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-2 に示した．CRd 併用投与集団と同様に，両群での有害事象の大半の発現率は，年齢が下がるにつれて，低くなる傾向があった．ただし，好中球減少症及び血小板減少症の血液学的有害事象の発現率は年齢とともに上昇する傾向はみられなかった．CRd 併用投与集団と同様に，年齢が上がるにつれて有害事象の発現率も上がる傾向は，全般的に大部分の注目すべき有害事象（特に心不全及び急性腎不全）に関して BSC 群よりもカルフィルゾミブ群で顕著であった．

表 2.7.4.5-2　PX-171-011 試験における年齢別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 157)			PX-171-011 Control Arm (N = 153)		
	< 65 (N = 82)	65 – < 75 (N = 50)	≥ 75 (N = 25)	< 65 (N = 65)	65 – < 75 (N = 65)	≥ 75 (N = 23)
SMQN_心不全	3 (3.7%)	6 (12.0%)	3 (12.0%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	1 (4.3%)
SMQB_虚血性心疾患	0	3 (6.0%)	0	0	0	0
SMQB_心筋梗塞 [a]	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	6 (7.3%)	9 (18.0%)	1 (4.0%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)	1 (4.3%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	0	1 (2.0%)	0	0	0	0
SMQN_急性腎不全	19 (23.2%)	12 (24.0%)	8 (32.0%)	4 (6.2%)	8 (12.3%)	2 (8.7%)
ONX_好中球減少症	19 (23.2%)	13 (26.0%)	5 (20.0%)	18 (27.7%)	15 (23.1%)	4 (17.4%)
SMQB_血小板減少症	40 (48.8%)	18 (36.0%)	11 (44.0%)	26 (40.0%)	25 (38.5%)	5 (21.7%)
HLT_呼吸困難	11 (13.4%)	8 (16.0%)	6 (24.0%)	6 (9.2%)	10 (15.4%)	3 (13.0%)

Source: Table 2.7.4.1.5.30a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.5.30a 改変］

（2）　性別

a）　CRd 療法解析集団（PX-171-009）

CRd 群（392 名）では，有害事象の発現率は，男性（93.8%）と女性（91.2%）で類似していた．Rd 群（389 名）では，有害事象の発現率は，女性（87.6%）よりも男性（93.9%）の方が高かった．

重篤な有害事象の発現率は，CRd 群で男性 64.0%，女性 55.2%，Rd 群で男性 57.5%と女性 49.1%であり，両群ともに女性よりも男性の方が高かった．

PX-171-009 試験における性別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-3 に示した．好中球減少症，急性腎不全及び心不全を除き，いくつかの有害事象の発現率が女性よりも男性の方が高い傾向が両群に認められた．

表 2.7.4.5-3　PX-171-009 試験における性別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

Grouped Term	CRd 20/27 mg/m^2 PX-171-009 (N = 392)		Rd PX-171-009 (N = 389)	
	Male (N = 211)	Female (N = 181)	Male (N = 228)	Female (N = 161)
SMQN_心不全	14 (6.6%)	11 (6.1%)	9 (3.9%)	7 (4.3%)
SMQB_虚血性心疾患	16 (7.6%)	7 (3.9%)	14 (6.1%)	4 (2.5%)
SMQB_心筋梗塞 [a]	11 (5.2%)	3 (1.7%)	5 (2.2%)	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	33 (15.6%)	17 (9.4%)	19 (8.3%)	13 (8.1%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	5 (2.4%)	3 (1.7%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)
SMQN_急性腎不全	22 (10.4%)	11 (6.1%)	15 (6.6%)	13 (8.1%)
ONX_好中球減少症	87 (41.2%)	79 (43.6%)	83 (36.4%)	64 (39.8%)
SMQB_血小板減少症	78 (37.0%)	49 (27.1%)	63 (27.6%)	36 (22.4%)
HLT_呼吸困難	55 (26.1%)	34 (18.8%)	44 (19.3%)	26 (16.1%)

Source: Table 2.7.4.2.5.38a

CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; HLT = High Level Term; mg/m^2=milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; Rd = lenalidomide/dexamethasone; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.5.38a 改変］

b） 単剤療法解析集団（PX-171-011）

カルフィルゾミブ群（157 名）及び BSC 群（153 名）の両群で，有害事象の発現率は，カルフィルゾミブ群で男性 82.9%と女性 93.3%，BSC 群で男性 82.6%と女性 88.5%であり，両群ともに男性よりも女性の方が 5%以上高かった．

カルフィルゾミブ群では，重篤な有害事象の発現率は，女性（56.0%）よりも男性（61.0%）の方が高かった（5%以上の差）．BSC 群では，重篤な有害事象の発現率は男性 52.2%，女性 49.2%であった．

PX-171-011 試験における性別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-4 に示した．CRd 併用投与集団で認められた傾向とは異なり，大部分の有害事象の発現率が両群で女性の方が高い又は女性と男性で類似していた．

表 2.7.4.5-4　PX-171-011 試験における性別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 157)		PX-171-011 Control Arm (N = 153)	
	Male (N = 82)	Female (N = 75)	Male (N = 92)	Female (N = 61)
SMQN_心不全	3 (3.7%)	9 (12.0%)	4 (4.3%)	3 (4.9%)
SMQB_虚血性心疾患	1 (1.2%)	2 (2.7%)	0	0
SMQB_心筋梗塞 [a]	0	1 (1.3%)	0	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	7 (8.5%)	9 (12.0%)	6 (6.5%)	4 (6.6%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	0	1 (1.3%)	0	0
SMQN_急性腎不全	15 (18.3%)	24 (32.0%)	10 (10.9%)	4 (6.6%)
ONX_好中球減少症	20 (24.4%)	17 (22.7%)	18 (19.6%)	19 (31.1%)
SMQB_血小板減少症	39 (47.6%)	30 (40.0%)	32 (34.8%)	24 (39.3%)
HLT_呼吸困難	11 (13.4%)	14 (18.7%)	9 (9.8%)	10 (16.4%)

Source:　Table 2.7.4.1.5.31a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes:　MedDRA Version 15.1 used for coding.　Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.5.31a 改変］

（3）　人種

a）　CRd 療法解析集団（PX-171-009）

CRd 群（黒人 10 名及びその他 7 名）並びに Rd 群（黒人 10 名及びその他 8 名）の非白人被験者数は，白人被験者数（CRd 群 375 名及び Rd 群 371 名）よりもはるかに少なかった．PX-171-009 試験に登録された非白人被験者数が極めて少なかったため，有害事象又は重篤な有害事象の発現率に関して人種間で意味のある比較をすることはできなかった．

b）　単剤療法解析集団（PX-171-011）

PX-171-011 試験の両群の非白人被験者数が限られていたため，単剤併合群（788 名）に登録された被験者を評価した．

単剤併合群における有害事象は，人種別に白人 99.4%，黒人 100%，その他 100%に認め

られた．単剤併合群における重篤な有害事象は，人種別に白人 47.6%，黒人 54.0%，その他 49.1%で報告された．

単剤併合群における人種別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-5 に示した．人種間で顕著な差はみられなかった．

表 2.7.4.5-5　単剤併合群における人種別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

Grouped Term	All CFZ Monotherapy (N = 788)		
	White (N = 620)	Black (N = 113)	Other (N = 55)
SMQN_心不全	43 (6.9%)	13 (11.5%)	3 (5.5%)
SMQB_虚血性心疾患	24 (3.9%)	1 (0.9%)	4 (7.3%)
SMQB_心筋梗塞 [a]	9 (1.5%)	0	1 (1.8%)
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	90 (14.5%)	22 (19.5%)	7 (12.7%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	5 (0.8%)	0	0
SMQN_急性腎不全	82 (13.2%)	15 (13.3%)	9 (16.4%)
ONX_好中球減少症	140 (22.6%)	30 (26.5%)	16 (29.1%)
SMQB_血小板減少症	253 (40.8%)	44 (38.9%)	23 (41.8%)
HLT_呼吸困難	220 (35.5%)	41 (36.3%)	24 (43.6%)

Source:　Table 2.7.4.1.5.32.1a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes:　MedDRA Version 15.1 used for coding.　Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.5.32.1a 改変］

（4）　ECOG PS

a）　CRd 療法解析集団（PX-171-009）

ベースラインの ECOG PS 別の有害事象の発現率を，ECOG PS が 0，1 及び 2 に関して解析した．ECOG PS が 2 の被験者数は，ECOG PS が 0 及び 1 の 2 群よりもはるかに少なかったため，この群の被験者に対して得られた結論は限られていた．

PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）におけるベースラインの ECOG PS 別の有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 98.2%，1 の被験者の 95.8%，2 の被験者の 97.4%で報告された．同様に，重篤な有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 59.1%，1 の被験者の 60.8%，2 の被験者の 59.0%で報告された．

PX-171-009 試験の Rd 群（389 名）におけるベースラインの ECOG PS 別の有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 99.4%，1 の被験者の 95.6%，2 の被験者の 100%で報告された．

同様に，重篤な有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 52.9%，1 の被験者の 52.5%，2 の被験者の 67.6%で報告された．

PX-171-009 試験におけるベースラインの ECOG PS 別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-6 に示した．ベースラインの ECOG PS 別の有害事象の発現率に重要な傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5-6　PX-171-009 試験におけるベースラインの ECOG PS 別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

Grouped Term	CRd 20/27 mg/m^2 PX-171-009 (N=392)			Rd PX-171-009 (N=389)		
	0 (N = 164)	1 (N = 189)	2 (N = 39)	0 (N = 174)	1 (N = 181)	2 (N = 34)
SMQN_心不全	10 (6.1%)	12 (6.3%)	3 (7.7%)	6 (3.4%)	8 (4.4%)	2 (5.9%)
SMQB_虚血性心疾患	6 (3.7%)	16 (8.5%)	1 (2.6%)	5 (2.9%)	11 (6.1%)	2 (5.9%)
SMQB_心筋梗塞 [a]	5 (3.0%)	8 (4.2%)	1 (2.6%)	0	3 (1.7%)	2 (5.9%)
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	27 (16.5%)	21 (11.1%)	2 (5.1%)	16 (9.2%)	12 (6.6%)	4 (11.8%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	7 (4.3%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.1%)	0
SMQN_急性腎不全	13 (7.9%)	16 (8.5%)	4 (10.3%)	11 (6.3%)	12 (6.6%)	5 (14.7%)
ONX_好中球減少症	72 (43.9%)	79 (41.8%)	15 (38.5%)	72 (41.4%)	64 (35.4%)	11 (32.4%)
SMQB_血小板減少症	53 (32.3%)	64 (33.9%)	10 (25.6%)	36 (20.7%)	48 (26.4%)	15 (44.1%)
HLT_呼吸困難	46 (28.0%)	39 (20.6%)	4 (10.3%)	35 (20.1%)	29 (16.0%)	6 (17.6%)

Source: Table 2.7.4.2.5.41a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.5.41a 改変］

b） 単剤療法解析集団（PX-171-011）

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）におけるベースラインの ECOG PS 別の有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 98.0%，1 の被験者の 97.4%，2 以上の被験者の 100%で報告された．同様の重篤な有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 46.9%，1 の被験者の 59.0%，2 以上の被験者の 76.7%で報告された．

PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）におけるベースラインの ECOG PS 別の有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 86.7%，1 の被験者の 93.3%，2 以上の被験者の 100%で報告された．同様の重篤な有害事象は，ECOG PS が 0 の被験者の 43.3%，1 の被験者の 46.1%，2 以上の被験者の 70.6%で報告された．

PX-171-011 試験におけるベースラインの ECOG PS 別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-7 に示した．これらの発現率は，全般的に両群の部分集団間で類似していた．ただし，急性腎不全については，PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群で，ECOG PS が 2 の被験者が他の部分集団よりも発現率が高かった．この傾向は BSC 群では認められなかった．

表 2.7.4.5-7　PX-171-011 試験におけるベースラインの ECOG PS 別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 157)			**PX-171-011 Control Arm (N = 153)**		
	0 (N = 49)	**1 (N = 78)**	**≥ 2 (N = 30)**	**0 (N = 30)**	**1 (N = 89)**	**≥ 2 (N = 34)**
SMQN_心不全	3 (6.1%)	7 (9.0%)	2 (6.7%)	0	6 (6.7%)	1 (2.9%)
SMQB_虚血性心疾患	1 (2.0%)	2 (2.6%)	0	0	0	0
SMQB_心筋梗塞 [a]	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	6 (12.2%)	7 (9.0%)	3 (10.0%)	1 (3.3%)	6 (6.7%)	3 (8.8%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
SMQN_急性腎不全	7 (14.3%)	18 (23.1%)	14 (46.7%)	4 (13.3%)	7 (7.9%)	3 (8.8%)
ONX_好中球減少症	15 (30.6%)	15 (19.2%)	7 (23.3%)	5 (16.7%)	23 (25.8%)	9 (26.5%)
SMQB_血小板減少症	21 (42.9%)	33 (42.3%)	15 (50.0%)	7 (23.3%)	34 (38.2%)	15 (44.1%)
HLT_呼吸困難	8 (16.3%)	11 (14.1%)	6 (20.0%)	2 (6.7%)	12 (13.5%)	5 (14.7%)

Source: Table 2.7.4.1.5.33a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.5.33a 改変］

（5） クレアチニンクリアランスのベースライン

a） CRd 療法解析集団（PX-171-009）

CRd 療法解析集団では，CrCL＜50 mL/min 部分集団の被験者数は，CrCL≧50 mL/min 部分集団よりもはるかに少なかったため，これらの部分集団間で意味のある比較はできなかった［5.3.5.3-5 Table 2.7.4.2.5.42a］．すべての試験に対して CrCL のより低い適格性の基準値を設定した単剤療法解析集団において，3 番目のカテゴリーである CrCL＜30 mL/min についても解析した．本項の詳細な検討は単剤療法解析集団のみに焦点を当てる．

b） 単剤療法解析集団（PX-171-011）

PX-171-011 試験のカルフィルゾミブ群（157 名）におけるベースラインの CrCL 別の有害事象は，CrCL が 30 mL/min 未満，30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，50 mL/min 以上 80 mL/min 未満，80 mL/min 以上の被験者の，それぞれ 100%，100%，98.4%，95.8%の被験者で報告された．同様に，ベースラインの CrCL 別の重篤な有害事象は，それぞれ 68.8%，82.8%，57.8%，41.7%の被験者で報告された．

PX-171-011 試験の BSC 群（153 名）における全 Grade の有害事象の発現率は，ベースラインの CrCL 別に 30 mL/min 未満 100%，30 mL/min 以上 50 mL/min 未満 97.5%，50 mL/min 以上 80 mL/min 未満 91.4%，80 mL/min 以上 90.2%であった．同様のベースラインの CrCL 別の重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 69.2%，47.5%，53.4%，43.9%の被験者で報告された．

PX-171-011 試験におけるベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-8 に示した．両群で CrCL の低下に伴い急性腎不全の発現率が上昇する傾向が認められた．どちらの群でも，CrCL 部分集団間に他の重要な傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5-8　PX-171-011 試験におけるベースラインのクレアチニンクリアランス（mL/min）別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

	PX-171-011 CFZ 20/27 mg/m^2 (N = 157)			PX-171-011 Control Arm (N = 153)		
	< 30 (N=16)	30 – < 50 (N=29)	≥ 50 (N=112)	< 30 (N=13)	30 – < 50 (N=40)	≥ 50 (N=99)
SMQN_心不全	2 (12.5%)	3 (10.3%)	7 (6.3%)	0	2 (5.0%)	5 (5.1%)
SMQB_虚血性心疾患	0	0	3 (2.7%)	0	0	0
SMQB_心筋梗塞 [a]	0	0	1 (0.9%)	0	0	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	1 (6.3%)	2 (6.9%)	13 (11.6%)	1 (7.7%)	1 (2.5%)	8 (8.1%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	1 (6.3%)	0	0	0	0	0
SMQN_急性腎不全	9 (56.3%)	12 (41.4%)	18 (16.1%)	3 (23.1%)	3 (7.5%)	8 (8.1%)
ONX_好中球減少症	4 (25.0%)	8 (27.6%)	25 (22.3%)	1 (7.7%)	10 (25.0%)	26 (26.3%)
SMQB_血小板減少症	5 (31.3%)	16 (55.2%)	48 (42.9%)	7 (53.8%)	12 (30.0%)	37 (37.4%)
HLT_呼吸困難	1 (6.3%)	7 (24.1%)	17 (15.2%)	1 (7.7%)	7 (17.5%)	11 (11.1%)

Source: Table 2.7.4.1.5.34a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease.

出典［5.3.5.3-6（Appendices volume 2），Table 2.7.4.1.5.34a 改変］

2）　小児の被験者

本要約に含まれているカルフィルゾミブの臨床試験では小児被験者の評価は実施しなかった.

3）　肝障害患者

大部分のカルフィルゾミブの臨床試験では，臨床的に重要な既存の肝機能障害を有する被験者は除外した．カルフィルゾミブの臨床試験には通常，血清 ALT≦3～4×ULN 及び総ビリルビン＜1.5～2×ULN を示す被験者を登録した.

4）　心臓障害患者

無作為試験である PX-171-009 試験及び PX-171-011 試験を含む大部分のカルフィルゾミブ臨床試験では，うっ血性心不全（NYHAⅢ度又はⅣ度），症候性心虚血及びコントロール不

良の心伝導異常を有する患者はスクリーニングの際に除外した．既存の心臓血管疾患別に有害事象の詳細な解析は実施しなかった．

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 国内試験

ONO-7057-01 試験及び ONO-7057-05 試験では有害事象の発現率がともに 100.0%であったことから，外因性要因の影響について，有害事象のサブグループ解析の結果をもとに評価することはできなかった．また，副作用についても発現率が 94.0%及び 100%と高く，更に各サブグループの分母となる対象被験者数が少ないため，サブグループ間の安全性の相違の有無について検討することができなかった．

2.7.4.5.2.2 海外試験

CRd 併用投与集団の 10%以上の被験者で発現した有害事象及び重篤な有害事象について地域（北米，欧州及びその他）に基づき部分集団解析を実施した．全 Grade の有害事象及び重篤な有害事象の概要に加えて，2.7.4.1 に記載した注目すべき有害事象のサブセットを詳細に解析した．本項では PX-171-009 試験の CRd 群（392 名）と Rd 群に限って比較した．

PX-171-009 試験の CRd 群における有害事象の発現率は，北米が 100%，欧州が 90.3%であった．Rd 群における有害事象は，北米が 100%，欧州が 88.0%であった．

PX-171-009 試験の CRd 群における重篤な有害事象の発現率は，北米が 59.8%，欧州が 59.3%であった．Rd 群では北米が 53.6%，欧州が 52.5%であった．

CRd 併用投与集団における地域別にみた注目すべき有害事象を表 2.7.4.5-9 に示した．呼吸困難は，CRd 群において欧州の被験者 15.0%に対し，北米の被験者 51.2%で報告された．また，Rd 群でも同様の差が認められた．他の有害事象の発現率も，欧州より北米で高かったが，その差は小さかった．

表 2.7.4.5-9　CRd 併用投与集団における地域別にみた注目すべき有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

Grouped Term	CRd 20/27 mg/m^2 PX-171-009 (N=392)			Rd PX-171-009 (N=389)		
	NA (N = 82)	Europe (N = 300)	ROW (N = 10)	NA (N = 84)	Europe (N = 284)	ROW (N = 21)
SMQN_心不全	6 (7.3%)	18 (6.0%)	1 (10.0%)	4 (4.8%)	11 (3.9%)	1 (4.8%)
SMQB_虚血性心疾患	7 (8.5%)	15 (5.0%)	1 (10.0%)	5 (6.0%)	12 (4.2%)	1 (4.8%)
SMQB_心筋梗塞 [a]	6 (7.3%)	7 (2.3%)	1 (10.0%)	1 (1.2%)	4 (1.4%)	0
SMQN_肝臓関連臨床検査、徴候および症状	16 (19.5%)	31 (10.3%)	3 (30.0%)	8 (9.5%)	22 (7.7%)	2 (9.5%)
SMQB_肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害	0	8 (2.7%)	0	0	1 (0.4%)	1 (4.8%)
SMQN_急性腎不全	12 (14.6%)	20 (6.7%)	1 (10.0%)	5 (6.0%)	19 (6.7%)	4 (19.0%)
ONX_好中球減少症	35 (42.7%)	125 (41.7%)	6 (60.0%)	31 (36.9%)	111 (39.1%)	5 (23.8%)
SMQB_血小板減少症	27 (32.9%)	95 (31.7%)	5 (50.0%)	26 (31.0%)	65 (22.9%)	8 (38.1%)
HLT_呼吸困難	42 (51.2%)	45 (15.0%)	2 (20.0%)	35 (41.7%)	32 (11.3%)	3 (14.3%)

Source: Table 2.7.4.2.5.40a

CFZ = carfilzomib; HLT = High Level Term; NA = North America; mg/m^2 = milligram per meter squared; ONX = Onyx defined grouping; SMQB = Standardized MedDRA Query, Broad scope; SMQN = Standardized MedDRA Query, Narrow scope.

Notes: MedDRA Version 15.1 used for coding. Subjects were counted only once for each Onyx Grouped Term and each Preferred Term.

[a] SMQB_Myocardial infarction is a subset of SMQB_Ischemic heart disease.

出典［5.3.5.3-5（Appendices volume 1），Table 2.7.4.2.5.40a 改変］

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

カルフィルゾミブは主に血中のペプチダーゼ及びエポキシドヒドロラーゼにより代謝される．したがって，カルフィルゾミブの薬物動態プロファイルは，チトクロム P450（CYP）阻害剤及び誘導剤の併用投与による影響を受けにくい．また，カルフィルゾミブは他の薬剤の曝露量に影響を及ぼさないと考えられる．以上から，薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった．

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果，カルフィルゾミブはヒト CYP3A4/5 を直接的かつ時間依存的に阻害したが，その作用は軽度であった．また，新鮮ヒト肝細胞培養を用いた *in vitro* 試験の結果，カルフィルゾミブはヒト CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった．カルフィルゾミブの代謝全体に対する CYP を介した代謝経路の寄与は低いと考えられた．被験者 17 名を対象にミダゾラム（経口投与）を CYP3A プローブとして用いた臨床試験の結果，ミダゾラムの薬物動態はカルフィルゾミブの併用投与による影響を受けな

かった．カルフィルゾミブは CYP3A4/5 活性を阻害せず，CYP3A4/5 基質の曝露量に影響を及ぼさないと考えられた．

カルフィルゾミブは P-糖タンパク（P-gp）の基質であり，ヒト結腸がん由来上皮細胞株（Caco-2）における P-gp の輸送能に対して弱いながら阻害作用を示した．カルフィルゾミブは静脈内投与される薬剤であり，また広範囲で代謝されることから，カルフィルゾミブの薬物動態プロファイルは P-gp 阻害剤及び P-gp 誘導剤の影響を受けにくいと考えられた．

臨床試験では，CYP 阻害剤及び誘導剤を含む，予期される又は報告された薬物‐薬物相互作用に基づいて併用薬剤に関する制限を設けなかった．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊婦，妊娠してる可能性のある女性，授乳婦を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における安全性について検討は行っていない．

一方，末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験においてカルフィルゾミブは染色体異常誘発性を示したことから，妊娠の可能性のある女性及びその男性パートナーは，カルフィルゾミブの投与中及び最終投与後 30 日間は効果的な避妊法を用いるか，あるいは性行為を控えるように指導が必要である．カルフィルゾミブの作用機序及び動物で得られた知見から，カルフィルゾミブが妊婦に投与された場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性があると考えられる．妊娠ウサギを用いたカルフィルゾミブの毒性試験において，臨床推奨用量より低い用量で胚・胎児毒性が認められた．妊娠中の患者に本剤が投与された場合又は患者が本剤投与中に妊娠した場合には，胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に伝えるべきである．

妊娠ラット及び妊娠ウサギの胎児器官形成期にカルフィルゾミブを投与した結果，ラットでは 2 mg/kg/日まで，ウサギでは 0.8 mg/kg/日まで催奇形性は認められなかった．

2.7.4.5.5 過量投与

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

カルフィルゾミブの薬物乱用又は依存性形成のリスクは確認されていない．非臨床試験で薬物乱用のシグナルは特定されておらず，薬理学的にもカルフィルゾミブ乱用の可能性は示

唆されていない．薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない．多発性骨髄腫又は固形がん患者を対象としたカルフィルゾミブの臨床試験で薬物乱用，誤用又は依存性の報告はない．

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

カルフィルゾミブの残存作用を調べるために，少なくとも治験薬最終投与後 30 日目まで有害事象の収集を継続した。カルフィルゾミブの離脱作用に対する正式な検討は行っておらず，これまでにカルフィルゾミブの離脱作用に関する報告はない．

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

カルフィルゾミブは疲労，浮動性めまい，失神及び低血圧を生じる恐れがある．これらの症状が認められる場合，患者を運転又は機械操作に従事させない必要がある．

2.7.4.6 市販後データ

全世界における市販後データについて，国際誕生日（IBD）の 2012 年 7 月 20 日から 2015 年 1 月 12 日までに Onyx Pharmaceuticals, Inc.（オニキス社）が受けたカルフィルゾミブに関する有害事象を累積した報告書をもとに，以下に記載した［5.3.6-1 Postmarketing Experience Report］．

2.7.4.6.1 全世界における市販後の経験

カルフィルゾミブは日本国内では未承認のため，市販後データはない．

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

オニキス社は，IBD から 2014 年 5 月 8 日までに，世界各国から合計 2177 名，6985 件の市販後有害事象の報告を受けた．このうちの 5422 件は非重篤であり，致死的転帰となった 356 件を含む 1563 件は重篤であった．合計 6985 件の有害事象のうち，大部分は多発性骨髄腫又は寛解期の形質細胞性骨髄腫（合計 6149）を適応症として報告された．致死的事象 356 件のうち，特に多かった PT は形質細胞性骨髄腫（128 件）及び疾患進行（63 件）であった．

市販後のカルフィルゾミブ投与患者では過量投与は報告されていない.

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

2.7.4.6.2 使用患者数

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

2.7.4.6.3 市販後データの解析結果（IBD から 2014 年 5 月 8 日）

有害事象は MedDRA ver 17.0 を用いて SOC 及び PT に分類した．事象の記載／未記載は，報告期間の最終日時点におけるカルフィルゾミブのオニキス社中核データシート（CDS：バージョン 1.0，2013 年 2 月作成）に従って決定した.

発現の多かった SOC は，「一般・全身障害および投与部位の状態」（1621 件），「臨床検査」（966 件）及び「胃腸障害」（588 件）であった．これら SOC 内で特に多かった，記載されている事象は，疲労（400 件），疾患進行（177 件）及び悪心（158 件）であり，特に多かった未記載の事象は，血小板数減少（151 件），ヘモグロビン減少（108 件）及び白血球数減少（87 件）であった.

すべての非重篤かつ記載されている事象（2362 件）のうち，特に多かった事象は，疲労，呼吸困難，悪心，無力症，下痢，疾患進行，発熱，頭痛，疼痛，不眠症，背部痛及び貧血であった．すべての非重篤かつ未記載の事象（3060 件）のうち，特に多かった事象は，血小板数減少，末梢性ニューロパチー，ヘモグロビン減少，薬効欠如，白血球数減少，鼻咽頭炎，赤血球数減少，局所腫脹，血圧上昇，倦怠感，注入部位疼痛及び血球数異常であった.

残りの事象（1563 件）は重篤として報告された．すべての重篤かつ記載されている事象（771 件）のうち，特に多かった事象は，形質細胞性骨髄腫，肺炎，疾患進行，うっ血性心不全，腎不全，発熱，呼吸困難，急性腎不全，敗血症，貧血，無力症及び疼痛であった．すべての重篤かつ未記載の事象（792 件）のうち，特に多かった事象は，死亡，血小板数減少，脱水，肺高血圧症，心筋梗塞，肺水腫，敗血症性ショック，ヘモグロビン減少，心不全，心房細動，インフルエンザ，精神状態変化，胸痛，胸水及び錯乱状態であった.

市販後データの解析により得られた，主要な結果を下記に示した．すべての結果は［5.3.6-1 Postmarketing Experience Report］に示した.

1） 血液およびリンパ系障害（SOC）

「血液およびリンパ系障害」（SOC）の検討により，汎血球減少症などの未記載の事象が特定された．「血液およびリンパ系障害」に分類された事象 223 件のうち，重篤（1 件は致死的転帰）として報告された 8 件を含め 17 件は汎血球減少症であった．致死的転帰となった患者は，カルフィルゾミブの投与開始前に貧血及び血小板減少症を有していた．汎血球減少症の残り 16 件の検討から，ベースラインの血球数などの情報の不足，又はボルテゾミブ若しくはポマリドミドなどの併用薬を含む前治療といった交絡因子が認められ，意味のある因果関係の評価が不可能であった．汎血球減少症は通常の医薬品安全性監視活動を通して監視する．血小板数減少の致死的事象が 1 件あったが，意味のある因果関係の評価には情報が不足していた．

2） 血小板減少症／出血性事象

血小板減少症は，カルフィルゾミブの特定されたリスクである．カルフィルゾミブ投与患者で，以下の出血性事象が報告された［鼻出血（28 件），挫傷（14 件），硬膜下血腫（8 件，6 件は致死的転帰），喀血（3 件），脳出血（3 件，1 件は致死的転帰），頭蓋内出血（3 件，すべて致死的転帰），処置後出血（2 件，1 件は致死的転帰）及び肺出血（1 件）］．また，以下の胃腸出血性事象（22 件，1 件は致死的転帰）が報告された［胃腸出血（9 件），直腸出血（8 件），胃出血（2 件），大腸出血（1 件），上部消化管出血（1 件）及び後腹膜出血（1 件）］．

胃腸出血の未記載事象 22 件のうち，致死的転帰の 1 件を含め 17 件が重篤として報告された．致死的転帰となった患者は，血小板減少症の病歴を有しており，カルフィルゾミブの投与開始から約 2 カ月後に胃腸出血のため死亡した．カルフィルゾミブ投与は死亡 1 カ月前に中止された．血小板減少症の病歴が胃腸出血の原因の可能性がある．22 名のうち，5 名では出血性事象とともに血小板数低値の病歴が，4 名では動静脈奇形，胃腸出血又は血小板減少症の病歴が報告された．

傷害関連の出血性事象には，未記載事象として硬膜下血腫及び挫傷があった．硬膜下血腫 8 件のうち，7 件は転倒の状況下の事象として報告された．5 名は転倒により致死的な硬膜下血腫を発症した．2 名は血小板減少症を併発していた．3 名は末梢性ニューロパチー又は転倒の病歴があった．

神経系の出血性事象には，未記載の事象として脳出血，記載されている事象として頭蓋内出血があった．

脳出血（3 件，1 件は致死的転帰）のうち，致死的転帰となった患者は，カルフィルゾミ

ブの投与中止の 1 カ月後に死亡した．病歴，併用薬及び血液検査結果の情報が不足していたため因果関係評価は不可能であった．

頭蓋内出血（3 件，すべて致死的転帰）のうち，1 件は転倒の状況下の事象として報告された．この患者は血小板減少症を併発していた．別の 1 件はカルフィルゾミブの投与開始から 5 週間後，転倒の状況下の事象として報告された．3 件目は情報が不足していたため因果関係評価は不可能であった．

呼吸器系の出血性事象には，未記載の事象として肺出血，喀血及び鼻出血があった．
出血性事象は通常の医薬品安全性監視活動を通して監視する．

3） 心臓障害（SOC）及び注目すべき心毒性事象

「心臓障害」（SOC）及び注目すべき心毒性事象の検討により，心房細動，心筋梗塞及び急性心筋梗塞などの未記載の事象が特定された．「心臓障害」に分類された事象 219 件のうち，重篤として報告された 12 件を含め 24 件は心房細動であった．カルフィルゾミブの投与と時間的関連性が認められる事象があったが，情報の提供が不足しているか，前治療，併用薬又はその両方などの交絡因子があった．急性心筋梗塞が 4 件（すべて重篤）及び心筋梗塞が 15 件（14 件が重篤）報告された．そのうち，急性心筋梗塞 2 件及び心筋梗塞 2 件で致死的転帰が報告された．心筋梗塞又は急性心筋梗塞のすべての事象に対して，高血圧及び多臓器不全などの複数の心疾患リスク因子，又はメトプロロール及びレナリドミドなど既知の心毒性のある併用薬が交絡因子となった．心筋梗塞は，特定された副作用であった心筋虚血の修正であり，治験及び市販後データの包括的安全性評価に基づいて，新たな安全性リスクとした．心房細動に対する新たな安全性シグナルは特定されなかったが，この事象は通常の医薬品安全性監視活動を通して監視する．

4） 傷害、中毒および処置合併症（SOC）

「傷害、中毒および処置合併症」（SOC）の検討により，転倒などの未記載の事象が特定された．「傷害、中毒および処置合併症」に分類された事象 160 件のうち，重篤（1 件は致死的転帰）として報告された 4 件を含め 26 件は転倒であった．この転倒の多くで，過去の転倒，末梢性ニューロパチー，認知障害，又は歩行障害などの病歴が報告された．

5） 代謝および栄養障害（SOC）

「代謝および栄養障害」（SOC）の検討により，脱水などの未記載の事象が特定された．「代謝および栄養障害」に分類された事象 208 件のうち，重篤として報告された 23 件を含め 52 件は脱水であった．多くは記載されている事象である悪心，嘔吐及び下痢の併発が報

告された．また，致死的転帰となった TLS が 1 件報告された．治験及び市販後データの包括的安全性評価に基づいて，脱水を新たな安全性リスクとした．

6） 神経系障害（SOC）

「神経系障害」（SOC）の検討により，末梢性ニューロパチーなどの未記載の事象が特定された．「神経系障害」に分類された事象 501 件のうち，97 件は末梢性ニューロパチーであった．転帰は，軽快／回復（6 件），変化なし（55 件）及び不明（36 件）であった．

末梢性ニューロパチーのすべてが非重篤として報告され，転倒の併発事象として報告された例もあった．末梢性ニューロパチーは，治験及び市販後データの包括的安全性評価に基づいて，新たな安全性リスクとした．

市販後の報告期間で PRES が 2 件報告された．1 件はカルフィルゾミブ投与開始後に発現した．この患者の病歴は報告されなかった．併用薬にはレナリドミド及びデキサメタゾンが含まれた．カルフィルゾミブ投与はこの事象のため中止された．もう 1 件はカルフィルゾミブ投与開始から約 2 週間後に発作が発現した患者においてであった．磁気共鳴画像法で PRES と一致する実質の損傷が認められた．この患者は疾患進行及び心肺停止のため死亡した．PRES は，治験及び市販後データの包括的安全性評価に基づいて新たな安全性リスクとした．

7） 腎および尿路障害（SOC）

「腎および尿路障害」（SOC）の検討により，腎不全の記載されている事象の大半が多発性骨髄腫の疾患進行及び他の合併症において報告されたことが判明した．報告期間に報告された 178 件の事象は「腎および尿路障害」に分類した．これら 178 件のうち，79 件は非重篤であり，99 件は，致死的転帰となった 19 件を含め重篤であった．19 件の致死的事象のうち，報告された PT は腎不全（11 件），急性腎不全（6 件），慢性腎不全（2 件）であった．特に多かった重篤な有害事象は，腎不全（48 件）及び急性腎不全（34 件）であった．致死的転帰となった腎不全及び急性腎不全は CDS に従って記載されている事象である．市販後データの検討により，以下の事象が副作用として含まれた：脱水，末梢性ニューロパチー，発疹，TTP/HUS，致死的転帰を含む TLS 及び PRES．

2.7.4.6.4 安全性参照情報の変更

Core Data Sheet における Special Warning and Precautions for Use の項目を表 2.7.4.6-1 に示した．20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日にカルフィルゾミブの Core Data Sheet が Version [redacted] に改訂され，

Special Warning and Precautions for Use の項目が変更となった．前 Version から追加又は変更された箇所を下線で示した．

表 2.7.4.6-1　Core Data Sheet における Special Warning and Precautions for Use

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

2.7.4.6.5　厚生労働省に報告した海外における重篤な副作用（臨床試験及び自発報告）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日までに，治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき厚生労働省に報告した，海外におけるカルフィルゾミブ投与と関連する重篤な副作用（891 症例）を第 5 部に添付した［5.3.6-2 医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用一覧（海外）］．