2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011;39(10):1873-82.	5.4-19
2）Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.	5.4-31

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）Siegel D, Berdeja J, Wong M, Martin T, Rajangam K, Huang M, et al. Updated results from a phase 2 extension study of patients with multiple myeloma (MM) previously enrolled in carfilzomib company-sponsored phase 1 and 2 clinical trials (PX-171-010). 2014 Annual Scientific Meeting of the HAA (Haematology Society of Australia and New Zealand, the Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion and the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. October 19–22; Perth, Australia. Abstract P325.	5.4-32

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）Lipkovich I, Dmitrienko A. Strategies for identifying predictive biomarkers and subgroups with enhanced treatment effect in clinical trials using SIDES. J Biopharm Stat. 2014;24(1):130–53.	5.4-33
2）Lipkovich I, Dmitrienko A, Denne J, Enas G. Subgroup identification based on differential effect search – A recursive partitioning method for establishing response to treatment in patient subpopulations. Stat Med. 2011;30(21):2601–21.	5.4-34
3）U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009 July	5.4-35

4）Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Laboratory reference values. N Engl J Med. 2004;351(15):1548–63.	5.4-36

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 19
2.7.6.1 Phase Ib Open-Label, Non-Randomized Study on the Effects of Carfilzomib on Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects with Solid Tumors（PX-171-008）（参考資料） 24
2.7.6.2 A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma（PX-171-009）（評価資料） 42
2.7.6.3 A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma（PX-171-011）（評価資料） 113
2.7.6.4 第Ⅰ/Ⅱ相試験　再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する多施設共同非盲検試験（ONO-7057-01）（評価資料） 181
2.7.6.5 A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Two Week Cycle（PX-171-001）（参考資料） 268
2.7.6.6 A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Four-week Cycle（PX-171-002 part 1）（**評価資料**） 284
2.7.6.7 A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Intravenous Doses of the Proteasome Inhibitor PR-171 in Patients with Hematological Malignancies: Four-week Cycle（PX-171-002 part 2）（評価資料） 319
2.7.6.8 An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma（PX-171-003 part 1 (A0)）（参考資料） 377
2.7.6.9 An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma（PX-171-003 part 2 (A1)）（評価資料） 392
2.7.6.10 An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (PX-171-004 part 1)（参考資料） ... 457
2.7.6.11 An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma（PX 171-004 part 2）（参考資料） 475

2.7.6.12 Phase 2 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function（PX-171-005 試験）（参考資料）.....492
2.7.6.13 Phase 1b Multicenter Dose Escalation Study of Carfilzomib with Lenalidomide and Dexamethasone for Safety and Activity in Relapsed Multiple Myeloma（PX-171-006）（評価資料）.....518
2.7.6.14 Phase Ib/II, Multicenter Open-label Study of the Safety and Activity of Carfilzomib in Subjects with Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma or Lymphoma（PX-171-007）（参考資料）.....562
2.7.6.15 第 I 相試験　再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する多施設共同非盲検試験（ONO-7057-05）（評価資料）.....589
2.7.6.16 An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols（PX-171-010）（参考資料）.....634
2.7.6.17 Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol（C-MAP）for Subjects with Relapsed and Refractory Disease（2011-002）（参考資料）.....651
2.7.6.18 付録 1.....665
2.7.6.19 付録 2.....1169

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表.....20
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（PX-171-008）.....24
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（PX-171-008）.....27
表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（PX-171-008）.....28
表 2.7.6.1-4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-008）.....30
表 2.7.6.1-5　有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）.....31
表 2.7.6.1-6　カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）.....35
表 2.7.6.1-7　非日本人の固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ（PX-171-008）.....39
表 2.7.6.1-8　ミダゾラム単独投与時とカルフィルゾミブ併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較（PX-171-008）.....40

表 2.7.6.1-9　非日本人の固形がん患者にカルフィルゾミブをミダゾラムと併用投与したときのカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（PX-171-008）.....40
表 2.7.6.1-10　カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15 及び M16）の尿中及び糞中排泄率（PX-171-008）.....41
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）.....42
表 2.7.6.2-2　第 1～12 サイクルの治験スケジュール（PX-171-009）.....49
表 2.7.6.2-3　第 13 サイクル以降の治験スケジュール（PX-171-009）.....51
表 2.7.6.2-4　被験者の内訳（PX-171-009）.....54
表 2.7.6.2-5　人口統計学的特性（ITT 集団）（PX-171-009）.....56
表 2.7.6.2-6　ベースライン時の疾患の特性（ITT 集団）（PX-171-009）.....57
表 2.7.6.2-7　多発性骨髄腫に対する前治療（ITT 集団）（PX-171-009）.....59
表 2.7.6.2-8　治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....61
表 2.7.6.2-9　治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....62
表 2.7.6.2-10　治験薬の用量変更（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....64
表 2.7.6.2-11　カルフィルゾミブの用量変更（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....65
表 2.7.6.2-12　IRC 評価による PFS（ITT 集団）（PX-171-009）.....67
表 2.7.6.2-13　PFS の感度解析（ITT 集団）（PX-171-009）.....69
表 2.7.6.2-14　OS（ITT 集団）（PX-171-009）.....71
表 2.7.6.2-15　各評価時点の OS（ITT 集団）（PX-171-009）.....72
表 2.7.6.2-16　IRC 評価による ORR（ITT 集団）（PX-171-009）.....73
表 2.7.6.2-17　IRC 評価による DOR（ITT 集団）（PX-171-009）.....74
表 2.7.6.2-18　IRC 評価による DCR（ITT 集団）（PX-171-009）.....74
表 2.7.6.2-19　IRC 評価による DDC（ITT 集団）（PX-171-009）.....75
表 2.7.6.2-20　MMRM 法による QLQ-C30 Global Health Status/QoL の HRQL 解析（ITT 集団）（PX-171-009）.....76
表 2.7.6.2-21　IRC 評価による TTP（ITT 集団）（PX-171-009）.....78
表 2.7.6.2-22　IRC 評価による CBR（ITT 集団）（PX-171-009）.....79
表 2.7.6.2-23　次の治療を開始するまでの期間（ITT 集団）（PX-171-009）.....80
表 2.7.6.2-24　MMRM 法による QLQ-C30 及び QLQ-MY20 の HRQL subscale に関する HRQL 解析（ITT 集団）（PX-171-009）.....81
表 2.7.6.2-25　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....83
表 2.7.6.2-26　いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....85

表 2.7.6.2-27　いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....87
表 2.7.6.2-28　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....89
表 2.7.6.2-29　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....90
表 2.7.6.2-30　死亡の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....91
表 2.7.6.2-31　治験薬最終投与後 30 日以内の死亡の原因となった有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....93
表 2.7.6.2-32　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....97
表 2.7.6.2-33　いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....100
表 2.7.6.2-34　いずれかの群で 2 名以上の被験者がカルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....102
表 2.7.6.2-35　いずれかの群で 2 名以上の被験者がレナリドミドの投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....104
表 2.7.6.2-36　いずれかの群で 2 名以上の被験者がカルフィルゾミブの減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....105
表 2.7.6.2-37　いずれかの群で 1%以上の被験者がレナリドミドの減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....106
表 2.7.6.2-38　NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常‐血液生化学検査‐（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....109
表 2.7.6.2-39　NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常‐血液学的検査‐（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....110
表 2.7.6.2-40　心電図異常（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....111
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PX-171-011）.....113
表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（PX-171-011）.....118
表 2.7.6.3-3　被験者の内訳（PX-171-011）.....121
表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（ITT 集団）（PX-171-011）.....122
表 2.7.6.3-5　疾患及びベースライン時の基準値の特性（ITT 集団）（PX-171-011）.....123
表 2.7.6.3-6　多発性骨髄腫に対する前治療（ITT 集団）（PX-171-011）.....125
表 2.7.6.3-7　治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）（PX-171-011）.....126

表 2.7.6.3-8　治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 127
表 2.7.6.3-9　治験薬の用量変更（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 128
表 2.7.6.3-10　OS（ITT 集団）（PX-171-011） 130
表 2.7.6.3-11　PFS（ITT 集団）（PX-171-011） 132
表 2.7.6.3-12　ORR，CBR，及び DCR（ITT 集団）（PX-171-011） 135
表 2.7.6.3-13　DOR（ITT 集団）（PX-171-011） 137
表 2.7.6.3-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 145
表 2.7.6.3-15　いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 147
表 2.7.6.3-16　いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 148
表 2.7.6.3-17　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 150
表 2.7.6.3-18　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 154
表 2.7.6.3-19　死亡の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 155
表 2.7.6.3-20　治験薬最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の原因で死亡した被験者の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 157
表 2.7.6.3-21　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 161
表 2.7.6.3-22　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 164
表 2.7.6.3-23　いずれかの群で 1%以上の被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 166
表 2.7.6.3-24　いずれかの群で 1%以上の被験者で治験薬の減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 168
表 2.7.6.3-25　いずれかの群で 1%以上の被験者で治験薬の休薬，又は投与延期に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 170
表 2.7.6.3-26　NCI-CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常‐血液生化学検査‐（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 177
表 2.7.6.3-27　NCI-CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常‐血液学的検査‐（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 178
表 2.7.6.3-28　心電図異常（安全性解析対象集団）（PX-171-011） 179

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）.....181
表 2.7.6.4-2　第Ⅰ相試験パートの治験スケジュール（ONO-7057-01）.....188
表 2.7.6.4-3　第Ⅱ相試験パートの治験スケジュール（ONO-7057-01）.....190
表 2.7.6.4-4　治験中止理由の内訳（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）....195
表 2.7.6.4-5　人口統計学的特性及び他の基準値（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....196
表 2.7.6.4-6　治験薬の投与回数の要約統計量（第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル）（ONO-7057-01）.....201
表 2.7.6.4-7　治験薬の投与回数の要約統計量（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....201
表 2.7.6.4-8　治験薬の投与期間の要約統計量（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....202
表 2.7.6.4-9　サイクル数（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....202
表 2.7.6.4-10　治験薬の総投与量の要約統計量（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....203
表 2.7.6.4-11　全奏効率及び最良抗腫瘍効果（IMWG での評価）（ONO-7057-01）.....205
表 2.7.6.4-12　最良抗腫瘍効果（EBMT での評価）（ONO-7057-01）.....205
表 2.7.6.4-13　臨床的有用率（ONO-7057-01）.....206
表 2.7.6.4-14　病勢コントロール率（ONO-7057-01）.....207
表 2.7.6.4-15　無増悪生存期間（ONO-7057-01）.....208
表 2.7.6.4-16　全生存期間（ONO-7057-01）.....210
表 2.7.6.4-17　無増悪期間（ONO-7057-01）.....211
表 2.7.6.4-18　奏効期間（ONO-7057-01）.....212
表 2.7.6.4-19　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の詳細（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....214
表 2.7.6.4-20　用量制限毒性一覧表（第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル）（ONO-7057-01）.....215
表 2.7.6.4-21　有害事象及び副作用における SOC 別発現頻度（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....217
表 2.7.6.4-22　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相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....220
表 2.7.6.4-23　重篤な有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....224

表 2.7.6.4-24　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01） 226
表 2.7.6.4-25　休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01） 228
表 2.7.6.4-26　特定の有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01） 234
表 2.7.6.4-27　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（ONO-7057-01） 249
表 2.7.6.4-28　血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの要約統計量（第 1 サイクル 1 日目）（ONO-7057-01） 252
表 2.7.6.4-29　血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの要約統計量（第 1 サイクル 16 日目）（ONO-7057-01） 253
表 2.7.6.4-30　パワーモデルによる第 1 サイクル 1 日目の血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの用量比例性の評価（ONO-7057-01） 254
表 2.7.6.4-31　パワーモデルによる第 1 サイクル 16 日目の血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの用量比例性の評価（ONO-7057-01） 254
表 2.7.6.4-32　血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの分散分析表（ONO-7057-01） 255
表 2.7.6.4-33　パワーモデルによる第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの用量比例性の評価（ONO-7057-01） 255
表 2.7.6.4-34　プロテアソーム活性阻害率の要約統計量（ONO-7057-01） 259
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（PX-171-001） 268
表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（PX-171-001） 271
表 2.7.6.5-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-001） 276
表 2.7.6.5-4　重篤な有害事象の一覧（PX-171-001） 280
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 1） 284
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 1） 289
表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（登録された被験者）（PX-171-002 part 1） 291
表 2.7.6.6-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（PX-171-002 part 1） 293
表 2.7.6.6-5　治験実施計画書からの逸脱（PX-171-002 part 1） 294
表 2.7.6.6-6　治験薬の投与状況（PX-171-002 part 1） 296
表 2.7.6.6-7　最良抗腫瘍効果（PX-171-002 part 1） 298
表 2.7.6.6-8　奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間（PX-171-002 part 1） 299

表 2.7.6.6-9　有害事象の概要（PX-171-002 part 1）.....302
表 2.7.6.6-10　すべての重篤な有害事象（PX-171-002 part 1）.....306
表 2.7.6.6-11　すべての治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象（PX-171-002 part 1）.....307
表 2.7.6.6-12　投与中止に至った有害事象，投与中止に関連した有害事象，又は有害事象以外の理由による投与中止時に継続していた有害事象（PX-171-002 part 1）.....309
表 2.7.6.6-13　用量制限毒性（DLT）（PX-171-002 part 1）.....311
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 2）.....319
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 2）.....325
表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（PX-171-002 part 2）.....330
表 2.7.6.7-4　最終来院時の被験者の内訳（PX-171-002 part 2）.....330
表 2.7.6.7-5　人口統計学的特性（PX-171-002 part 2）.....332
表 2.7.6.7-6　他の基準値の特性（PX-171-002 part 2）.....332
表 2.7.6.7-7　治験薬の投与状況（PX-171-002 part 2）.....335
表 2.7.6.7-8　最良抗腫瘍効果（PX-171-002 part 2）.....337
表 2.7.6.7-9　有害事象の概要（PX-171-002 part 2）.....343
表 2.7.6.7-10　すべての有害事象の MedDRA SOC 別発現頻度（PX-171-002 part 2）.....344
表 2.7.6.7-11　2 名以上に認められた有害事象の MedDRA PT 別発現頻度（PX-171-002 part 2）.....345
表 2.7.6.7-12　Grade 3 又は 4 の有害事象のコホート別発現頻度（PX-171-002 part 2）.....347
表 2.7.6.7-13　すべての有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（Grade 別）（PX-171-002 part 2）.....348
表 2.7.6.7-14　すべての治験薬との因果関係の否定できない有害事象の PT 別発現頻度（PX-171-002 part 2）.....354
表 2.7.6.7-15　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（Grade 別）（PX-171-002 part 2）.....355
表 2.7.6.7-16　死亡例の一覧（PX-171-002 part 2）.....358
表 2.7.6.7-17　重篤な有害事象の一覧（PX-171-002 part 2）.....359
表 2.7.6.7-18　すべての重篤な有害事象の発現頻度（PX-171-002 part 2）.....360
表 2.7.6.7-19　有害事象又は疾患進行による治験薬の投与中止例の一覧（PX-171-002 part 2）.....362
表 2.7.6.7-20　用量制限毒性（DLT）（PX-171-002 part 2）.....363
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）.....377

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（PX-171-003 part 1 (A0)）..... 381
表 2.7.6.8-3　治験責任医師の判定による全奏効率の結果（PX-171-003 part 1 (A0)）..... 384
表 2.7.6.8-4　無増悪期間の結果（PX-171-003 part 1 (A0)）..... 385
表 2.7.6.8-5　無増悪生存期間の結果（PX-171-003 part 1 (A0)）..... 385
表 2.7.6.8-6　有害事象の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）..... 388
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 392
表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 398
表 2.7.6.9-3　被験者の内訳（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 401
表 2.7.6.9-4　治験中止理由の内訳（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 402
表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 403
表 2.7.6.9-6　ベースラインの疾患の特性（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 405
表 2.7.6.9-7　多発性骨髄腫の前治療レジメン数（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 407
表 2.7.6.9-8　多発性骨髄腫の前治療薬（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 409
表 2.7.6.9-9　前治療への難治性（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 410
表 2.7.6.9-10　神経障害の病歴（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 411
表 2.7.6.9-11　治験薬の投与状況（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 412
表 2.7.6.9-12　カルフィルゾミブの増量（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 413
表 2.7.6.9-13　カルフィルゾミブの増量以外の用量調節（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 414
表 2.7.6.9-14　全奏効率（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 415
表 2.7.6.9-15　臨床的有用率（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 416
表 2.7.6.9-16　奏効期間（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 417
表 2.7.6.9-17　無増悪期間（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 418
表 2.7.6.9-18　無増悪生存期間（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 419
表 2.7.6.9-19　全生存期間（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 421
表 2.7.6.9-20　治療下に発現した有害事象の要約（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 432
表 2.7.6.9-21　発現率が 10%超の有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 434
表 2.7.6.9-22　発現率が 5%超の Grade 3 以上の有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 435
表 2.7.6.9-23　発現率が 10%超の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 436
表 2.7.6.9-24　治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 440
表 2.7.6.9-25　発現率が 1%超の重篤な有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）..... 443

表 2.7.6.9-26　発現率が 1%超のカルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）.....444
表 2.7.6.9-27　発現率が 1%超の治験薬の減量の原因となった有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）.....445
表 2.7.6.9-28　臨床的に重大な心血管系の有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）.....447
表 2.7.6.9-29　神経学的所見のシフトテーブル（PX-171-003 part 2 (A1)）.....450
表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 1）.....457
表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 1）.....463
表 2.7.6.10-3　独立評価委員会の判定による最良抗腫瘍効果（PX-171-004 part 1）.....468
表 2.7.6.10-4　独立評価委員会の判定による臨床的有用率（PX-171-004 part 1）.....469
表 2.7.6.10-5　有害事象の概要（PX-171-004 part 1）.....470
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 2）.....475
表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 2）.....480
表 2.7.6.11-3　独立評価委員会の判定による最良抗腫瘍効果（PX-171-004 part 2）.....485
表 2.7.6.11-4　独立評価委員会の判定による臨床的有用率（PX-171-004 part 2）.....486
表 2.7.6.11-5　有害事象の概要（PX-171-004 part 2）.....488
表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PX-171-005）.....492
表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PX-171-005）.....497
表 2.7.6.12-3　非日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^2 の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（有効性解析対象集団）（PX-171-005）.....505
表 2.7.6.12-4　第 1 サイクルの 1 日目における腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較（PX-171-005）.....506
表 2.7.6.12-5　非日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m^2 の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したとき（第 2 サイクルの 15 日目）のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（PX-171-005）.....507
表 2.7.6.12-6　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性阻害率（ベースラインに対する第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後の阻害率，%）（PX-171-005 試験）.....510
表 2.7.6.12-7　有害事象の要約（PX-171-005）.....513
表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PX-171-006）.....518
表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（PX-171-006）.....524
表 2.7.6.13-3　被験者の内訳（PX-171-006）.....528

表 2.7.6.13-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（PX-171-006）.....529
表 2.7.6.13-5　ベースライン時の疾患の概要（PX-171-006）.....531
表 2.7.6.13-6　多発性骨髄腫に対する前治療の概要（PX-171-006）.....532
表 2.7.6.13-7　カルフィルゾミブの投与状況（PX-171-006）.....534
表 2.7.6.13-8　カルフィルゾミブの用量変更（PX-171-006）.....536
表 2.7.6.13-9　最良抗腫瘍効果，ORR，CBR，及び DCR（PX-171-006）.....538
表 2.7.6.13-10　DOR（PX-171-006）.....539
表 2.7.6.13-11　PFS（PX-171-006）.....541
表 2.7.6.13-12　TTP（PX-171-006）.....542
表 2.7.6.13-13　TTR，及び臨床的有用性が得られるまでの期間（PX-171-006）.....543
表 2.7.6.13-14　前治療に対する反応性別の部分集団解析（PX-171-006）.....544
表 2.7.6.13-15　有害事象の概要（PX-171-006）.....545
表 2.7.6.13-16　10%超の被験者に発現したカルフィルゾミブとの因果関係を否定できない有害事象（PX-171-006）.....547
表 2.7.6.13-17　5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（PX-171-006）.....548
表 2.7.6.13-18　重篤な有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（PX-171-006）.....550
表 2.7.6.13-19　カルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-006）.....555
表 2.7.6.13-20　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性阻害率（ベースラインに対する第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後の阻害率，%）（PX-171-006）.....559
表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）.....562
表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（PX-171-007）.....569
表 2.7.6.14-3　第Ⅰb 相の被験者の内訳（PX-171-007）.....571
表 2.7.6.14-4　第Ⅱ相の被験者の内訳（PX-171-007）.....572
表 2.7.6.14-5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-007）.....574
表 2.7.6.14-6　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m2，20/27 mg/m^2 又は 20/36 mg/m^2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 及び 16 日目における薬物動態パラメータ.....581
表 2.7.6.14-7　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m2，20/27 mg/m2 又は 20/36 mg/m2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 3 サイクル 1 及び 16 日目における薬物動態パラメータ.....582

表 2.7.6.14-8　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m2，20/27 mg/m2 又は 20/36 mg/m2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 5 サイクル 1 及び 16 日目における薬物動態パラメータ 583
表 2.7.6.14-9　パワーモデルを用いた回帰分析によるカルフィルゾミブの Cmax，AUClast 及び AUCinf の用量比例性評価 584
表 2.7.6.14-10　プロテアソーム活性阻害（ベースラインに対する第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後の阻害率，%） 586
表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05） 589
表 2.7.6.15-2　スクリーニング期，第 1 サイクル（ONO-7057-05） 595
表 2.7.6.15-3　第 2～12 サイクル（ONO-7057-05） 597
表 2.7.6.15-4　第 13～18 サイクル（ONO-7057-05） 599
表 2.7.6.15-5　投与中止理由の内訳（ONO-7057-05） 602
表 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05） 603
表 2.7.6.15-7　ONO-7057，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） 609
表 2.7.6.15-8　ONO-7057，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） 609
表 2.7.6.15-9　ONO-7057，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） 610
表 2.7.6.15-10　ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンの相対用量強度の頻度分布及び要約統計量（ONO-7057-05） 611
表 2.7.6.15-11　サイクル数（ONO-7057-05） 612
表 2.7.6.15-12　全奏効率（ONO-7057-05） 613
表 2.7.6.15-13　最良抗腫瘍効果（ONO-7057-05） 613
表 2.7.6.15-14　臨床的有用率（ONO-7057-05） 614
表 2.7.6.15-15　病勢コントロール率（ONO-7057-05） 614
表 2.7.6.15-16　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の詳細（ONO-7057-05） 617
表 2.7.6.15-17　有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05） 618
表 2.7.6.15-18　重篤な有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05） 622
表 2.7.6.15-19　ONO-7057，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における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05） 623

表 2.7.6.15-20　ONO-7057，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における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）.....624
表 2.7.6.15-21　特定の有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）.....626
表 2.7.6.15-22　血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの要約統計量.....631
表 2.7.6.15-23　血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値.....632
表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（PX-171-010）.....634
表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（PX-171-010）.....637
表 2.7.6.16-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-010）.....642
表 2.7.6.16-4　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-010）.....644
表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（2011-002）.....651
表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（2011-002）.....655
表 2.7.6.17-3　全奏効率（ORR）及び臨床的有用率（CBR）（有効性解析対象集団）（2011-002）.....661
表 2.7.6.17-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（2011-002）.....663
表 2.7.6.18.2-1　IRC 評価による PFS のサブグループ解析（ITT 集団）（PX-171-009）.....667
表 2.7.6.18.2-2　IRC 評価による OS のサブグループ解析（ITT 集団）（PX-171-009）.....674
表 2.7.6.18.2-3　IRC 評価による ORR のサブグループ解析（ITT 集団）（PX-171-009）.....681
表 2.7.6.18.2-4　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....688
表 2.7.6.18.2-5　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-009）.....754
表 2.7.6.18.3-1　有害事象の MedDRA SOC，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-011）.....790
表 2.7.6.18.3-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-011）.....826
表 2.7.6.18.4-1　有害事象及び副作用の発現頻度（第Ⅰ相試験パート及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）.....845

表 2.7.6.18.5-1　全被験者での MedDRA SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-001）.....856
表 2.7.6.18.5-2　各用量コホートでの MedDRA SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-001）.....863
表 2.7.6.18.5-3　全被験者でのすべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-001）.....881
表 2.7.6.18.5-4　各用量コホートでのすべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-001）.....886
表 2.7.6.18.6-1　MedDRA SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-002 part 1）.....899
表 2.7.6.18.6-2　すべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-002 part 1）.....908
表 2.7.6.18.7-1　すべての有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-002 part 2）.....914
表 2.7.6.18.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（Grade 別）（安全性解析対象集団）（PX-171-002 part 2）.....919
表 2.7.6.18.8-1　すべての有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-003-A0）.....923
表 2.7.6.18.8-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-003-A0）.....938
表 2.7.6.18.9-1　全体での MedDRA SOC 別及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-003-A1）.....946
表 2.7.6.18.9-2　副作用の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-003-A1）.....972
表 2.7.6.18.10-1　すべての有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-004 part 1）.....986
表 2.7.6.18.10-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-004 part 1）.....997
表 2.7.6.18.11-1　すべての有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-004 part 2）.....1005
表 2.7.6.18.11-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-004 part 2）.....1027

表 2.7.6.18.12-1　すべての有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-005） 1039
表 2.7.6.18.12-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-005） 1053
表 2.7.6.18.13-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-006） 1060
表 2.7.6.18.13-2　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を否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-006） 1082
表 2.7.6.18.14-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度‐第Ⅰb 相‐（安全性解析対象集団）（PX-171-007） 1095
表 2.7.6.18.14-2　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度‐第Ⅱ相‐（安全性解析対象集団）（PX-171-007） 1101
表 2.7.6.18.14-3　SOC 別，PT 別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象‐第Ⅰb 相‐（安全性解析対象集団）（PX-171-007） 1116
表 2.7.6.18.14-4　SOC 別，PT 別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象‐第Ⅱ相‐（安全性解析対象集団）（PX-171-007） 1120
表 2.7.6.18.16-1　PT 別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-010） 1128
表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002） 1131
表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002） 1159

図

図 2.7.6.1-1　非日本人の固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（PX-171-008） 39
図 2.7.6.2-1　IRC 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-009） 68
図 2.7.6.2-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-009） 72
図 2.7.6.2-3　MMRM 法による QLQ-C30 Global Health Status/QoL の投与群間差（LS mean）及び 95%CI（ITT 集団）（PX-171-009） 77
図 2.7.6.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-011） 131
図 2.7.6.3-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-011） 133

図 2.7.6.3-3　OS のサブグループ解析：被験者背景（ITT 集団）（PX-171-011） 138
図 2.7.6.3-4　OS のサブグループ解析：MM の病態（ITT 集団）（PX-171-011） 139
図 2.7.6.3-5　OS のサブグループ解析：MM 治療歴（ITT 集団）（PX-171-011） 140
図 2.7.6.3-6　OS のサブグループ解析：ベースライン時の臓器機能及び併発状態（ITT 集団）（PX-171-011） 141
図 2.7.6.3-7　PFS 追加解析 1：新たな抗がん剤治療をイベントとした場合（PX-171-011） 143
図 2.7.6.3-8　PFS 追加解析 2：新たな抗がん剤治療を打ち切りとしない場合（PX-171-011） 143
図 2.7.6.4-1　被験者の分類（第 I 相試験パート）（ONO-7057-01） 193
図 2.7.6.4-2　被験者の分類（第 I 相及び第 II 相試験パート）（ONO-7057-01） 194
図 2.7.6.4-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01） 209
図 2.7.6.4-4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01） 210
図 2.7.6.4-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01） 211
図 2.7.6.4-6　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01） 212
図 2.7.6.4-7　血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係（ONO-7057-01） 248
図 2.7.6.4-8　血漿中 ONO-7057 濃度と QTcF の関係 248
図 2.7.6.4-9　平均血漿中 ONO-7057 濃度の推移図（ONO-7057-01） 251
図 2.7.6.4-10　第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの用量比例性の評価（ONO-7057-01） 256
図 2.7.6.4-11　血漿中 ONO-7057 の薬物動態に与えるサイクルの影響の評価（ONO-7057-01） 257
図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01） 261
図 2.7.6.6-1　治療サイクル（PX-171-002 part 1） 290
図 2.7.6.6-2　全血及び PBMC における用量依存的プロテアソーム阻害（PX-171-002 試験） 317
図 2.7.6.7-1　治療サイクル（PX-171-002 part 2） 328
図 2.7.6.8-1　治療サイクル（PX-171-003 part 1 (A0)） 382
図 2.7.6.8-2　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 1 (A0)） 386
図 2.7.6.8-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 1 (A0)） 386
図 2.7.6.9-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 2 (A1)） 418
図 2.7.6.9-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 2 (A1)） 420

図 2.7.6.9-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 2 (A1)） 422
図 2.7.6.9-4　ベースライン特性による全奏効率の部分集団解析（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)） 425
図 2.7.6.9-5　前治療歴による全奏効率の部分集団解析（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)） 426
図 2.7.6.9-6　神経障害（既往歴又は合併症）による全奏効率の部分集団解析（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)） 428
図 2.7.6.10-1　治療サイクル（PX-171-004 part 1） 466
図 2.7.6.11-1　治療サイクル（PX-171-004 part 2） 483
図 2.7.6.12-1　治療サイクル（PX-171-005） 501
図 2.7.6.12-2　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性（ベースライン及び第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後）（PX-171-005 試験） 511
図 2.7.6.13-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-006） 540
図 2.7.6.13-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-006） 541
図 2.7.6.13-3　TTP の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-006） 542
図 2.7.6.13-4　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性（ベースライン及び第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後）（PX-171-006 試験） 560
図 2.7.6.14-1　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m^2，20/27 mg/m^2 又は 20/36 mg/m^2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 1，3，5 サイクル 1 及び 16 日目における血漿中カルフィルゾミブ濃度推移 580
図 2.7.6.14-2　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性阻害（20 mg/m2 投与後） 587
図 2.7.6.15-1　被験者の分類（ONO-7057-05） 601
図 2.7.6.15-2　M 蛋白量の変化率に対する推移図（ONO-7057-05） 615
図 2.7.6.15-3　平均血漿中 ONO-7057 濃度の推移図 630
図 2.7.6.15-4　血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係 632
図 2.7.6.17-1　治療サイクル（2011-002） 658

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	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	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅰb 相試験 （参考資料）	PX-171-008	5.3.3.4-1	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	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験 （評価資料）	PX-171-009 ASPIRE	5.3.5.1-1	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）	実施中 中間報告書
第Ⅲ相試験 （評価資料）	PX-171-011 FOCUS	5.3.5.1-2	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）	再発及び難治性の多発性骨髄腫	PD まで	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	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	試験の 進行状況 報告書の 種類
						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）			
第Ⅰ／Ⅱ相試験 （評価資料）	ONO-7057-01	5.3.5.2-1	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	実施中 中間報告書
第Ⅰ相試験 （参考資料）	PX-171-001	5.3.5.2-2	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	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	PX-171-002 part 1	5.3.5.2-3	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	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	PX-171-002 part 2	5.3.5.2-4	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	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-003 part 1 （A0）	5.3.5.2-5	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	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験 （評価資料）	PX-171-003 part 2 （A1）	5.3.5.2-6	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	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-004 part 1	5.3.5.2-7	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	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-004 part 2	5.3.5.2-8	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	再発又は難治性の多発性骨髄腫	最大 12 サイクル	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	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	試験の 進行状況 報告書の 種類
						16日目に静脈内投与 （28日間1サイクル）			
第Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-005	5.3.5.2-9	安全性 忍容性 有効性 薬物動態	50/50	非盲検 非対照	カルフィルゾミブ： 15～27 mg/m^2 を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与 （28日間1サイクル）	腎機能障害の程度が異なる再発及び難治性の多発性骨髄腫	最大 12 サイクル	完了 最終報告書
第Ⅰb 相試験 （評価資料）	PX-171-006	5.3.5.2-10	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	完了 最終報告書
第Ⅰb／Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-007	5.3.5.2-11 5.3.5.4-5	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	完了 最終報告書
				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	実施中 SAE 一覧
第Ⅰ相試験 （評価資料）	ONO-7057-05	5.3.5.2-12	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	再発又は難治性の多発性骨髄腫	最大 18 サイクル	実施中 中間報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	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	試験の 進行状況 報告書の 種類
						（28 日間 1 サイクル）			
第Ⅱ相試験 （参考資料）	PX-171-010	5.3.5.4-1 5.3.5.4-6	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	実施中 中間報告書 SAE 一覧
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	5.3.5.4-2	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	完了 最終報告書

2.7.6.1 Phase Ib Open-Label, Non-Randomized Study on the Effects of Carfilzomib on Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects with Solid Tumors（PX-171-008）（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（PX-171-008）

項目	内容
治験の標題	Phase Ib Open-Label, Non-Randomized Study on the Effects of Carfilzomib on Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects with Solid Tumors
治験実施計画書番号	PX-171-008
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
治験期間	最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅰb相
目的	主要目的： 固形がん患者を対象にカルフィルゾミブがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価すること 副次目的： カルフィルゾミブの腎排泄及び胆汁中排泄を評価すること
治験デザイン	非盲検，非無作為化，固定シーケンス
治験方法	本治験は固形がん患者を対象とした非盲検非無作為化固定シーケンス第Ⅰb相試験であった．ヒトチトクロムP450（CYP）3A4の典型基質であるミダゾラムの薬物動態にカルフィルゾミブが及ぼす影響を明らかにするため，被験者の評価を行った． 本治験の被験者はそれぞれ第1期（ミダゾラム単回単独投与）と第2期（ミダゾラムとカルフィルゾミブの併用投与）の両方に参加することとした．第1期の後に1週間のウォッシュアウト期間を置いて第2期（1サイクル28日間）の投与を行った． 第1期（−7日目，最大＋3日）にミダゾラム2 mgを単回投与した．第2期では，カルフィルゾミブを1，2，8，9，15及び16日目に計6回投与し，ミダゾラム2 mgを1及び16日目に投与した． カルフィルゾミブの腎排泄及び胆汁中排泄も評価した．
被験者数	計画時18名，解析時17名 評価可能な被験者が合計約15名となることを目標とし，18名を登録した．18名にミダゾラムを投与し，17名にカルフィルゾミブを投与した．ミダゾラムとカルフィルゾミブの両方を投与された17名を解析対象とした．
対象	固形がん患者
選択基準	1. 進行性固形がんが組織学的に確認されている患者 2. 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Statusが0〜1であること 3. 好中球絶対数 1000/mm^3 以上，ヘモグロビン 8.0 g/dL 以上，血小板数75000/mm^{3}以上であること ● 登録前2日以内に血小板輸血を受けていない患者 ● 赤血球輸血，又はエリスロポエチン，ダルベポエチン，顆粒球コロニー刺激因子又は顆粒球単球コロニー刺激因子による支持療法を治験実施医療機関のガイドラインに従って受けることは可能とした 4. 適正な肝機能を有すること．すなわち，ビリルビンが基準値上限（ULN）の1.5倍以下，及びアラニンアミノトランスフェラーゼがULNの3倍以下であること 5. クレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値又は実測値が 50 mL/min 以上であること．CrClの算出にはCockcroft-Gaultの式を用いた． ● ［（140−年齢）×体重（kg）／72×クレアチニン（mg/dL）］×0.85（女性の場合）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（PX-171-008）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	6. 18 歳以上である患者 7. 妊娠可能な女性の場合，初回投与前 3 日以内に実施した血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ 2 種類の避妊法を治験期間中及び最終投与後 3 カ月間実施することに同意した患者．閉経後の女性（45 歳超で 1 年を超えて月経を認めない女性）及び不妊手術を受けた女性はこの条件の対象外とした．妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性の場合，有効なバリア避妊法を治験期間中及び最終投与後 3 カ月間実施することとした 8. 3 カ月を超える生存が期待できること 9. 本治験の本質を理解し文書による同意が得られている，治験実施計画書の規定を遵守する能力をもつ患者
除外基準	1. 今現在がん治療（化学療法，放射線療法，免疫療法，生物学的療法，ホルモン療法，及び／又は外科的治療）を受けている患者 2. 初回投与前 3 週間以内にステロイドを含む抗がん剤（承認薬又は治験薬）による化学療法を受けた患者 3. 初回投与前 3 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者．局所放射線療法については，初回投与前 1 週間以内に施術を受けた患者 4. 初回投与前 3 週間以内に別の試験治療に参加した患者 5. 過去にカルフィルゾミブの投与を受けたことがある患者 6. 活動性の中枢神経系疾患が認められる患者．転移の既往歴のある患者は登録可能としたが，治療を完了し，初回投与前 4 週間以上病態が安定していることとした 7. 登録前 7 日以内に以下を含む（ただし必ずしもこれらに限定されない）強力な CYP3A4 阻害物質の投与を受けた患者 ● ケトコナゾール，イトラコナゾール，トロレアンドマイシン，クラリスロマイシン，エリスロマイシン，リトナビル，インジナビル，ネルフィナビル，サキナビル，アンプレナビルミベフラジル，，ネファゾドン，フルボキサミン，ジルチアゼム，ベラパミル，シメチジン，シクロスポリン，グレープフルーツ，及び／又はグレープフルーツジュース 8. 登録前 14 日以内に以下を含む（ただし必ずしもこれらに限定されない）強力な CYP3A4 誘導物質の投与を受けた患者 ● グルココルチコイド（投与量は問わない），リファンピン，リファブチン，及び他のリファマイシン，フェニトイン，バルビツレート，カルバマゼピン，モダフィニル，フェノバルビタール，トログリタゾン，ピオグリタゾン，エファビレンツ，ネビラピン，ボセンタン，並びにセイヨウオトギリソウ 9. ミダゾラムの投与に対する禁忌に該当する患者（ミダゾラムの添付文書を確認のこと） 10. 抗がん剤の前治療に対して，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 に基づく Grade 1 を超える未回復の有害事象を発現していないこと（脱毛症を除く） 11. 初回投与時に重大な神経障害（Grade 3 若しくは Grade 4 の神経障害，又は疼痛を伴う Grade 2 の神経障害）が認められた患者 12. 治験実施計画書に規定した治療を受ける能力を妨げる可能性のある，重篤な基礎疾患を有する患者 13. 血清学的検査でヒト免疫不全ウイルス陽性の患者，又は活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者 14. 初回投与前 2 週間以内に，抗生物質の静脈内投与，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬を必要とする急性の活動性感染症を発症した患者．例外として，治験依頼者の許可を得た上で，初回投与前 2 週間以内に経口の抗生物質を使用することは可能とした 15. うっ血性心不全（New York Heart Association 分類のⅢ度及びⅣ度）（詳細は治験実施計画書の Appendix B に記載した［5.3.3.4-1］），症候性心筋虚血，従来の治療法でコントロール不能の伝導異常の患者，又は初回投与前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（PX-171-008）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	16.　治験担当医師の見解により，治験実施計画書の遵守又は同意するための能力を妨げる可能性のある，臨床的に重大な精神状態又は内科的状態を有する患者 17.　体表面積（BSA）2.4 m^2 超である患者
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは，凍結乾燥製剤（溶解時 2 mg/mL）として供給された．溶解した凍結乾燥製剤には，10%（w/v）のスルホブチルエーテル - β - シクロデキストリン（Captisol®）を含有する 10 mM のクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.5）中にカルフィルゾミブ遊離塩基が 2 mg/mL の濃度で含まれた． ロット番号：[redacted]
投与方法	第 2 期の 1，2，8，9，15 及び 16 日目に，27 mg/m^2 のカルフィルゾミブを 10 mL/min の速度で静脈内投与した．BSA は最大 2.4 m^2 とした．
治療期間	第 1 期（−7 日目，最大＋3 日）にミダゾラム 2 mg を単回投与した後，1 週間のウォッシュアウト期間を置いて第 2 期（1 サイクル 28 日間）の投与を行った． 第 2 期のカルフィルゾミブ投与に忍容であった被験者は，継続投与試験（PX-171-010）に参加し投与を継続することを可能とした．
対照療法 用量及び製造番号	第 1 期（−7 日目，最大＋3 日）に，ミダゾラム 2 mg を単回経口投与した．ミダゾラムは朝食終了 2 時間後に約 200 mL の水とともに投与した．第 2 期では，1 日目と 16 日目のカルフィルゾミブの投与直後にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した．ミダゾラムは市販の製剤を使用した．
評価基準	薬物動態： 血漿中ミダゾラム濃度，ミダゾラムの薬物動態パラメータ，血漿中カルフィルゾミブ濃度，カルフィルゾミブの薬物動態パラメータ，尿中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14，M15）濃度，糞中カルフィルゾミブ及び代謝物（M14，M15，及び M16）濃度，カルフィルゾミブ及び代謝物の尿中及び糞中排泄率を評価した． 本治験の主要評価項目は，固形がん患者におけるカルフィルゾミブの存在下及び非存在下でのミダゾラムの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）とした．その他の薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度到達時間［Tmax］，消失半減期［T1/2］など）は副次評価項目とした． 安全性： 安全性は，有害事象，臨床検査，身体的所見，バイタルサイン，及び心電図所見に基づいて評価した．
統計的手法	カルフィルゾミブがミダゾラムの薬物動態パラメータに与える影響を評価するため，ミダゾラム単独投与時（−7 日目）とカルフィルゾミブ併用投与時（1 日目，16 日目）のミダゾラムの薬物動態パラメータ（Cmax，AUC）について，分散分析を用いて評価した．ミダゾラムの薬物動態パラメータを自然対数変換し，処置効果，個人効果を変動要因とした分散分析を実施した．ミダゾラム単独投与時を対照群に，カルフィルゾミブ併用投与時を試験群に設定し，算術平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を算出し，それぞれ指数変換することで幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した．Cmax 及び AUCinf は 1 日目／-7 日目，16 日目／−7 日目，AUClast は 1 日目／−7 日目，AUC12h は 16 日目／-7 日目の幾何平均値の比とその 90%CI を算出した．幾何平均値の比の 90%CI について，事前に規定した範囲（80～125%）と比較し，カルフィルゾミブがミダゾラムの薬物動態パラメータに与える影響を評価した．

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（PX-171-008）

Procedures	Pre-Treatment	Study Treatment							Safety Off-Study Visit[i]
		Period 1	Period 2						
		Day -7	Day						
	Baseline[a]	(+/- 3 days)	1	2	8	9	15	16	
TESTS & OBSERVATIONS									
Obtain Informed Consent	X								
Medical history	X								X
Physical examination[b], vital signs, height, weight	X	X	X					X	X
ECOG Performance Status	X	X						X	X
Adverse event evaluation	X							X	X
Concomitant medication review	X	X							X
PK Sampling		X[e]	X[f]					X[h]	
Elimination Assessments			X[g]						
LABORATORY TESTS									
CBC, including differential and platelets	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CMP[c]	X	X					X		X
Electrolytes			X	X	X	X	X	X	
Creatinine clearance	X		X	X	X	X	X	X	
PT/INR	X	X							
Serum pregnancy test[d]	X								
ECG	X								

[a] The physical examination and neurological assessment, ECOG performance status, CBC, CMP, PT/INR, and pregnancy test were required ≤ 7 days prior to initiation of treatment. Assessment of previously existing AEs was performed.

[b] Physical examinations included measurements of weight and vital signs (resting heart rate, blood pressure, respiratory rate, oral temperature). At the baseline visit, height was also recorded.

[c] CMP assessment included the following laboratory tests: glucose, BUN, creatinine, sodium, potassium, chloride, calcium, carbon dioxide, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin, total protein, and albumin.

[d] A serum pregnancy test was performed only for women of childbearing potential (see Section 9.4.7.1.1).

[e] Day -7 (+ up to 3 days) PK blood samples were collected at the following timepoints: predose and 5, 10, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours post midazolam dose.

[f] Day 1, PK blood samples were collected at the following timepoints: predose for carfilzomib and midazolam; at the end of carfilzomib administration; and 5, 10, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours post midazolam administration.

[g] Day 1 24-hour urine and 24-hour feces collection was required.

[h] Day 16 PK blood sample collection: predose and 5, 10, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours post midazolam dose.

[i] All patients had to undergo the end-of-treatment assessments listed within 30 days after treatment ended.

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（PX-171-008）， Table 3］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した.

合計 18 名の固形がん患者が登録され，そのうち 6 名（33.3%）の被験者が早期に治験を中止した．中止の理由は，4 名（22.2%）が併発した疾患によるもの，2 名（11.1%）が不可逆性若しくは忍容できない，有害事象又は臨床検査異常値によるものであった.

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳（PX-171-008）

Variable	Carfilzomib (N=18)
Patients Enrolled	18 (100.0)
Study Disposition	
Discontinued Study Early	6 (33.3)
Completed Study	12 (66.7)
Enrolled onto Maintenance Protocol 010	
Did Not Continue onto Protocol 010	13 (72.2)
Continued onto Protocol 010	5 (27.8)
Reason Treatment Discontinued Early	
Irreversible or intolerable toxicity or abnormal laboratory values	2 (11.1)
Intercurrent illness (at the Investigator discretion)	4 (22.2)

Source: Table 14.1.1

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（PX-171-008），Table 4］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に登録された被験者の年齢の中央値は 65 歳であり，12 名（66.7%）が女性であった．ベースライン時の ECOG Performance Status は 0 が 14 名（77.8%），1 が 4 名（22.2%）であった.

原疾患は，非小細胞肺がん 5 名（27.8%），小細胞肺がん 3 名（16.7%），膵臓がん 3 名（16.7%），粘液腺がん 2 名（11.1%），並びに乳がん，卵巣がん，卵管がん，神経内分泌がん，及び前立腺がんが各 1 名（5.6%）であった．がんの初回診断からの期間の中央値は 1.4 年（範囲：0.4～4.5 年）であった．いずれの患者も化学療法の前治療歴が 1 レジメン以上あり，10 名（55.6%）は放射線治療の前治療歴があった.

3） 治験薬の投与状況

カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 16 日，投与回数の中央値は 6 回であった（カルフィルゾミブを投与された 17 名中 12 名が治験実施計画書で規定した投与を完了した）．カ

ルフィルゾミブの投与量はすべて，治験実施計画書で規定したとおり 27 mg/m^2 であった．カルフィルゾミブの累積投与量の中央値は 282 mg（範囲：50～372 mg）であった．

ミダゾラムの投与期間の中央値は 23 日（第 1 期のミダゾラム単回単独投与を含む投与期間），投与回数の中央値は 3 回であった（ミダゾラムを投与された 18 名中 12 名が治験実施計画書で規定した投与を完了した）．ミダゾラムの投与量はすべて，治験実施計画書で規定したとおり 2 mg であった．ミダゾラムの累積投与量の中央値は 6 mg（範囲：2～6 mg）であった．

2.7.6.1.3 有効性の結果

本治験では有効性の評価は行っていない．

2.7.6.1.4 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 8.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の重症度は，NCI-CTCAE version 3.0 に従って判定した．

有害事象の解析は，カルフィルゾミブ投与下で発現した事象を対象に実施した．本治験に登録された 18 名のうち 1 名の被験者がミダゾラムの単回投与後，カルフィルゾミブの投与前に治験を中止したため（「死亡」の項参照のこと），本被験者は安全性解析対象集団から除外した．

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-4 に示した．

カルフィルゾミブを 1 回以上投与された 17 名の被験者はすべて，有害事象を 1 件以上発現した．そのうち大部分の被験者である 13 名（76.5%）が治験薬（カルフィルゾミブ）との因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した．

表 2.7.6.1-4　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-008）

Characteristic [a]	Carfilzomib (N=17) [n (%)]
With ≥ 1 AE [b]	17 (100.0)
With ≥ 1 treatment-related AE [b]	13 (76.5)
With ≥ 1 Grade ≥ 3 or higher AE	5 (29.4)
With ≥ 1 treatment-related Grade ≥ 3 AE [b]	3 (17.6)
With at ≥ 1 SAE	5 (29.4)
With AEs leading to discontinuation of study drug	5 (29.4)
Who died within 30 days of last dose of study drug [d]	0 (0.00)

Source: Table 14.3.1.1

[a] Patients may be counted in more than 1 row.
[b] Treatment-related are those AEs with possible or probable relationship to study drug (Carfilzomib).
[c] Treatment emergent AEs are those AEs that started on or after the first date of carfilzomib treatment.
[d] Patient 8-21-[redacted] died after the onset of pneumonia. This patient received midazolam but not carfilzomib, so the death does not appear as a treatment-emergent event.

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（PX-171-008），Table 12］

（2）　有害事象の分析

a）　有害事象の項目別発現頻度

有害事象の MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.1-5 に示した.

最も多くみられた有害事象は，疲労 9 名（52.9%），悪心 9 名（52.9%），呼吸困難 6 名（35.3%），不安 4 名（23.5%），頭痛 4 名（23.5%），及び嘔吐 4 名（23.5%）であった.

表 2.7.6.1-5　有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）

System Organ Class Preferred Term[1]	Number (%) of Subjects (N=17)
Number of Subjects with at Least One TEAE[2]	17 (100.0)
血液およびリンパ系障害	4 (23.5)
貧血	3 (17.6)
血小板減少症	2 (11.8)
心臓障害	1 (5.9)
頻脈	1 (5.9)
耳および迷路障害	1 (5.9)
耳痛	1 (5.9)
耳鳴	1 (5.9)
眼障害	1 (5.9)
眼部腫脹	1 (5.9)
胃腸障害	13 (76.5)
悪心	9 (52.9)
嘔吐	4 (23.5)
腹痛	2 (11.8)
便秘	2 (11.8)
消化不良	2 (11.8)
腹部不快感	1 (5.9)
下痢	1 (5.9)
鼓腸	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	1 (5.9)
胃不快感	1 (5.9)
全身障害および投与局所様態	11 (64.7)
疲労	9 (52.9)
無力症	2 (11.8)

表 2.7.6.1-5　有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term[1]	Number (%) of Subjects (N=17)
末梢性浮腫	2 (11.8)
疼痛	2 (11.8)
胸痛	1 (5.9)
顔面浮腫	1 (5.9)
浮腫	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	5 (29.4)
肺炎	2 (11.8)
尿路感染	2 (11.8)
上気道感染	1 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)
転倒	1 (5.9)
臨床検査	3 (17.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)
血中クレアチニン増加	1 (5.9)
呼吸音異常	1 (5.9)
代謝および栄養障害	3 (17.6)
食欲不振	3 (17.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (29.4)
関節痛	2 (11.8)
肩部痛	2 (11.8)
背部痛	1 (5.9)
筋痛	1 (5.9)
四肢痛	1 (5.9)
神経系障害	6 (35.3)

表 2.7.6.1-5　有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term[1]	Number (%) of Subjects (N=17)
頭痛	4 (23.5)
浮動性めまい	3 (17.6)
味覚異常	1 (5.9)
錯感覚	1 (5.9)
精神障害	5 (29.4)
不安	4 (23.5)
不眠症	2 (11.8)
うつ病	1 (5.9)
腎および尿路障害	3 (17.6)
膀胱痙縮	1 (5.9)
排尿困難	1 (5.9)
血尿	1 (5.9)
頻尿	1 (5.9)
急性腎不全	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (41.2)
呼吸困難	6 (35.3)
咳嗽	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)
斑状出血	1 (5.9)
紅斑	1 (5.9)
そう痒症	1 (5.9)
血管障害	2 (11.8)
高血圧	1 (5.9)
低血圧	1 (5.9)

[1] Investigator reported adverse event terms were coded using MedDRA version 8.1.
[2] Subjects were counted only once for each system organ class and each preferred term.
Reference: Listing 16.2.7.1

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（PX-171-008），Table 14.3.1.2］

b） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の項目別発現頻度

カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.6.1-6 に示した.

2 名以上の被験者に発現したカルフィルゾミブとの因果関係が否定できない有害事象は, 疲労 9 名（52.9%）, 悪心 9 名（52.9%）, 嘔吐 4 名（23.5%）, 貧血 3 名（17.6%）, 消化不良 2 名（11.8%）, 及び食欲不振 2 名（11.8%）であった.

表 2.7.6.1-6　カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）

System Organ Class Preferred Term[1]	Number (%) of Subjects (N=17)
Number of Subjects with at Least One Treatment-Related TEAE[2]	13 (76.5)
血液およびリンパ系障害	3 (17.6)
貧血	3 (17.6)
血小板減少症	1 (5.9)
耳および迷路障害	1 (5.9)
耳鳴	1 (5.9)
胃腸障害	11 (64.7)
悪心	9 (52.9)
嘔吐	4 (23.5)
消化不良	2 (11.8)
腹部不快感	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	1 (5.9)
胃不快感	1 (5.9)
全身障害および投与局所様態	10 (58.8)
疲労	9 (52.9)
無力症	1 (5.9)
浮腫	1 (5.9)
代謝および栄養障害	2 (11.8)
食欲不振	2 (11.8)
神経系障害	2 (11.8)
浮動性めまい	1 (5.9)
味覚異常	1 (5.9)
腎および尿路障害	1 (5.9)

表 2.7.6.1-6　カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-008）（続き）

System Organ Class Preferred Term[1]	Number (%) of Subjects (N=17)
急性腎不全	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)
呼吸困難	1 (5.9)
血管障害	1 (5.9)
低血圧	1 (5.9)

[1] Investigator reported adverse event terms were coded using MedDRA version 8.1.
[2] Subjects were counted only once for each system organ class and each preferred term.
Reference: Listing 16.2.7.1

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（PX-171-008）, Table 14.3.1.5.2］

c） 有害事象の Grade 及び因果関係に関する分析

大部分の有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．Grade 3 以上の有害事象を 1 件以上発現した被験者は 17 名中 5 名（29.4%）であり，この 5 名のうち 3 名は治験薬（カルフィルゾミブ）との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象を 1 件以上発現した．

Grade 5 の有害事象を発現した被験者はいなかったが，1 名が Grade 4 の有害事象（治験薬との関連なしと判定された血小板減少症）を発現した．Grade 3 の有害事象を発現した被験者は 5 名（29.4%）であった．2 名（11.8%）に Grade 3 の肺炎が認められたが，いずれもカルフィルゾミブ及びミダゾラムとの関連なしと判定され，6 日で回復した．その他の Grade 3 の有害事象は貧血，高血圧，低血圧，疼痛，及び急性腎不全であり，各 1 名（5.9%）に発現した．このうち貧血，低血圧，及び急性腎不全は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．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

1 名の被験者がミダゾラムの単回投与後，カルフィルゾミブの投与前に肺炎のため死亡した．肺炎はカルフィルゾミブ及びミダゾラムとの関連なしと判定された．なお，本被験者はカルフィルゾミブの投与前に死亡したため安全性解析対象集団から除外した．

（2） その他の重篤な有害事象

死亡例を除く重篤な有害事象として，Grade 3 の肺炎が 2 名（11.8%）に認められた．いずれも治験中止に至ったが，治験薬との因果関係は否定された．その他の重篤な有害事象は Grade 1 の血尿，Grade 3 の高血圧，Grade 3 の低血圧，Grade 3 の疼痛，Grade 3 の急性腎不全，及び Grade 2 の尿路感染で，各 1 名（5.9%）に認められた．

（3） 他の重要な有害事象

5 名（29.4%）の被験者が有害事象により治験薬投与を中止した．治験薬投与の中止に至った有害事象の内訳は，上述の重篤な肺炎が 2 名，Grade 3 の高血圧が 1 名，Grade 3 の疼痛並びに Grade 3 の低血圧が 1 名，及び Grade 3 の急性腎不全が 1 名であった．これらの有害事象のうち，高血圧と急性腎不全はカルフィルゾミブとの因果関係が関連ないともいえないと判定された．また，急性腎不全はミダゾラムとの因果関係も関連ないともいえないと判定され，当該被験者はミダゾラムの投与も中止した．

神経障害関連の有害事象は Grade 1 の錯感覚のみであった．

腎臓関連の有害事象として各 1 件の Grade 1 の血中クレアチニン増加及び Grade 3 の急性腎不全が認められた.

3） 臨床検査値

臨床的に意義のある臨床検査値の変化は認められなかった．4 名に Grade 3 のリンパ球減少症が認められたが，このほかに 2 名以上に認められた Grade 3 以上の臨床検査値異常はなかった.

また，臨床検査値の平均値に関して，臨床的に意義のある変動は認められなかった.

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

バイタルサイン（体温，脈拍数，及び収縮期／拡張期血圧）について，臨床的に意義のある変動は認められなかった．身体的所見に関する臨床的に意義のある変動は有害事象として集計した.

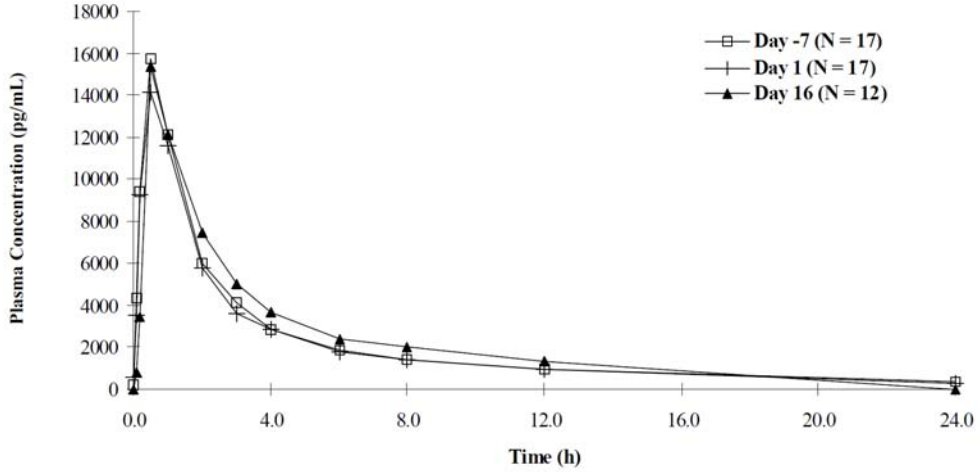
2.7.6.1.5 薬物動態の結果

血漿中ミダゾラム濃度は−7 及び 1 日目は 17 名から，16 日目は 12 名から得られた.

ミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-7 に示した.

ミダゾラムの単独投与時の T1/2 の平均値（−7 日目）は 6.63 時間であり，完全に消失するまで 30 時間超を要したことから，薬物間相互作用について AUC12h を用いて評価することは適切でないと判断した．T1/2 の値は，治験計画時に健康被験者の T1/2 から想定した値と比較して著しく延長していた．この原因は本治験の対象集団が多くの前治療歴のある高齢のがん患者であり，一般に生理機能が低下している集団であったためと考えられる.

図 2.7.6.1-1　非日本人の固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移（PX-171-008）



出典［PK Report 5.3.3.4-2（TR-0453-171），p.25］

表 2.7.6.1-7　非日本人の固形がん患者にミダゾラムを単独又はカルフィルゾミブと併用投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ（PX-171-008）

薬物動態パラメータ	単独投与（–7 日目）(N=17)	併用投与（1 日目）(N=17)	併用投与（16 日目）(N=12)
Cmax (pg/mL)	16322.93 (7607.32)	15740.30 (6224.33)	15967.58 (7692.31)
Tmax (h)	0.500 (0.167, 1.00)	0.517 (0.200, 1.23)	0.500 (0.500, 3.00)
AUClast (pg·h/mL)	49771.08 (30854.24)	47268.14 (26361.40)	48423.68 (22981.09)
AUC12h (pg·h/mL)	42513.28 (23185.19)	40344.22 (19077.71)	48423.68 (22981.09)
AUCinf [a)] (pg·h/mL)	54265.39 (35979.31)	51505.37 (30279.56)	59858.41 (32476.98)
T1/2 [a)] (h)	6.63 (2.19)	6.33 (1.90)	5.48 (1.50)

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

出典［PK Report 5.3.3.4-2（TR-0453-171），p.41，42，44］

ミダゾラム単独投与時（–7 日目）とカルフィルゾミブ併用投与時（1 日目又は 16 日目）のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.1-8 に示した.

ミダゾラム単独投与時に対するカルフィルゾミブ併用投与時のミダゾラムの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%CI は 80～125%の範囲に含まれた．カルフィルゾミブの単回投与及び反復投与はミダゾラムの薬物動態に影響を与えなかった.

表 2.7.6.1-8　ミダゾラム単独投与時とカルフィルゾミブ併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータの比較（PX-171-008）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均値の比（90%CI）（%）
Cmax	併用投与（1 日目）vs 単独投与（−7 日目）	98.95 (82.85, 118.18)
	併用投与（16 日目）vs 単独投与（−7 日目）	98.12 (80.05, 120.25)
AUClast	併用投与（1 日目）vs 単独投与（−7 日目）	95.04 (84.62, 106.74)
AUCinf	併用投与（1 日目）vs 単独投与（−7 日目）	95.24 (84.67, 107.12)
	併用投与（16 日目）vs 単独投与（−7 日目）	108.16 (94.07, 124.36)

出典［PK Report 5.3.3.4-2（TR-0453-171），p.47，53，56］

血漿中カルフィルゾミブ濃度は 17 名から得られたが，2 名のデータは解析から除外された．カルフィルゾミブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-9 に示した．

表 2.7.6.1-9　非日本人の固形がん患者にカルフィルゾミブをミダゾラムと併用投与したときのカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（PX-171-008）

薬物動態パラメータ	併用投与（1 日目）(N=15)
Cmax (ng/mL)	4810 (2684)
Tmax (h)	0.0333 (0.0167, 0.0833)
AUClast (ng·h/mL)	403 (194)
AUCinf [a)] (ng·h/mL)	360 (174)
T1/2 [a)] (h)	3.18 (3.63)
CL [a)] (L/h)	386 (705)
Vss [a)] (L)	122 (309)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a)] N=11
出典［PK Report 5.3.3.4-3（TR-0494-171），p.49］

カルフィルゾミブの薬物動態データより，すべての被験者が 1 日目にカルフィルゾミブの十分な曝露を受けたことが示された（PK 解析レポート 5.3.1.4-9［TR-0472-171］，及び PK 解析レポート 5.3.1.4-7［TR-0470-171］）．

本治験ではカルフィルゾミブがミダゾラムの薬物動態に与える影響に加え，カルフィルゾミブの腎排泄及び胆汁中排泄を評価した．カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15，及び M16）の尿中及び糞中排泄率を表 2.7.6.1-10 に示した．カルフィルゾミブは約 25%が M14 として尿中に排泄された．尿中には次いで M15 が約 2%排泄され，未変化体の尿中へ

の排泄はわずかであった（< 1%）．糞中には M14 がわずかに排泄され（< 1%），カルフィルゾミブ，M15 及び M16 は定量下限未満であった．なお，ホモジネート調製までの糞中において，M14 は安定であったが，カルフィルゾミブ，M15 及び M16 は不安定であり，カルフィルゾミブ及び M16 はいずれも M15 及び M14 に変換し，M15 は M14 に変換した．カルフィルゾミブ及び各主要代謝物の糞中排泄率は正確に評価できていない可能性はあるものの，カルフィルゾミブの消失経路として糞中排泄はわずかである（<1%）と考えられた．

表 2.7.6.1-10　カルフィルゾミブ及び主要代謝物（M14，M15 及び M16）の尿中及び糞中排泄率（PX-171-008）

	N	カルフィルゾミブ	M14	M15	M16
併用投与（1 日目） 尿中排泄率（%）	15	0.308 (0.158)	25.3 (10.5)	1.87 (0.794)	ND
併用投与（1 日目） 糞中排泄率（%）	9	0.00 [a)]	0.752 (0.993)	0.00 [a)]	0.00 [a)]

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

出典［PK Report 5.3.3.4-3（TR-0494-171），p.50～56］

2.7.6.1.6　結論

ミダゾラムの薬物動態はカルフィルゾミブの併用投与の影響を受けなかった．

ミダゾラムは CYP3A の典型基質であることから，カルフィルゾミブはその他の CYP3A 基質と相互作用しないと結論付けることができる．

2.7.6.2 A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma（PX-171-009）（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（PX-171-009）

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma
治験実施計画書番号	PX-171-009
治験実施医療機関	[redacted] 他 スクリーニング：計 155 施設 患者登録：計 129 施設（東欧，西欧，北米，及びイスラエル，合計 20 カ国）
治験期間	最初の被験者の登録日：2010 年 7 月 14 日 データカットオフ日：2014 年 6 月 16 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 再発の多発性骨髄腫（MM）患者に対して，非盲検多施設共同無作為化試験を実施し，カルフィルゾミブ，Revlimid（レナリドミド）及びデキサメタゾンの 3 剤併用投与（CRd 療法）時と，Revlimid（レナリドミド）及びデキサメタゾンの 2 剤併用投与（Rd 療法）時の無増悪生存期間（PFS）を比較する 副次目的： 以下の項目に関して，CRd 療法と Rd 療法の効果の違いを検討する ・ 全生存期間（OS） ・ 全奏効率（ORR） ・ 病勢コントロール率（DCR） ・ 奏効期間（DOR） ・ European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Core Module の Global Health Status/Quality of Life（QLQ-C30 Global Health Status/QoL）scale の推移 ・ 安全性 探索的目的： 以下の項目に関して，CRd 療法と Rd 療法の効果の違いを探索的に検討する ・ 無増悪期間（TTP） ・ EORTC QLQ-C30 及び Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma Patients（QLQ-MY20）の Health-Related Quality of Life（HRQL）subscale ・ 次の治療を開始するまでの期間 ・ 臨床的有用率（CBR）
治験デザイン	非盲検，多施設共同，無作為化
治験方法	PX-171-009 試験は，第Ⅲ相非盲検多施設共同無作為化試験であり，再発の MM 患者に対する CRd 療法と Rd 療法の効果を比較した．本治験に適格な被験者を 1：1 の比率で CRd 群又は Rd 群に無作為に割り付け，CRd 又は Rd を 1 サイクル 28 日間で以下のとおり投与した． CRd 群： 第 1～12 サイクル ・ 第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2 を静脈投与し，8，9，15 及び 16 日目は 27 mg/m^2 に増量する．その後，第 2～12 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目も 27 mg/m^2 を継続して投与する ・ レナリドミド 25 mg を 1～21 日目まで経口投与する ・ 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する

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	第 13～18 サイクル ・　カルフィルゾミブ 27 mg/m^2 を 1，2，15 及び 16 日目に静脈内投与する ・　レナリドミド 25 mg を 1～21 日目まで経口投与する ・　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する 第 19 サイクル以降 ・　レナリドミド 25 mg を 1～21 日目まで経口投与する ・　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する Rd 群： 第 1 サイクル以降 ・　レナリドミド 25 mg を 1～21 日目まで経口投与する ・　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する 無作為割付の層別因子は，β2 ミクログロブリン（2.5 mg/L 未満，2.5 mg/L 以上），ボルテゾミブ治療歴（なし，あり），レナリドミド治療歴（なし，あり）とした．被験者は，疾患進行（PD）又は許容できない事象が発現するまで CRd 又は Rd のいずれかによる治療を継続した．治験薬投与中止時に PD がみられない被験者は，疾患活動性フォローアップ（ADFU）に移行し，治験薬投与中止後最長 1 年まで病状及び生存状況を PD 又は死亡するまで 3 カ月ごとに確認した．その後は長期フォローアップ（LTFU）に移行し，6 カ月ごとに生存状況を確認した． 本結果は，データカットオフ日（2014 年 6 月 16 日）までの安全性及び有効性データに基づく中間報告である．薬物動態（PK）については，他のカルフィルゾミブによる治験の PK データと併合し Populaltion PK 解析を実施した．PK の結果は別途報告する．
被験者数	計画時： 780 名（最終評価で 526 件の PFS イベントを得るための必要登録被験者数．治験開始当初は 700 名と計画していたが，被験者数の再評価のため第 1 回中間解析を実施した結果，より早く 526 件の PFS イベントを得るため，被験者数を 780 名に変更した） 第 2 回中間解析（PFS 中間解析）時： スクリーニング 956 名，無作為割付 792 名（CRd 群 396 名，Rd 群 396 名），治験薬を 1 回以上投与された被験者 781 名（CRd 群 392 名，Rd 群 389 名） （目標とする PFS イベント 526 件の 80%（約 420 件）のイベントが確認された時点で PFS の中間解析を実施することとしていた．）
対象	再発の MM 患者
選択基準	疾患関連 1.　症候性 MM 2.　以下に定義する測定可能病変を 1 つ以上有すること（無作為化前 21 日以内の評価） ・　血清 M 蛋白≥ 0.5 g/dL ・　尿中 Bence-Jones 蛋白≥ 200 mg/24 h ・　血清免疫グロブリン定量値でのみ確実な病変測定が可能な IgA 型骨髄腫患者の場合，血清免疫グロブリン定量値が≥ 750 mg/dL（0.75 g/dL）であること 3.　治験実施計画書で規定された前治療歴が 1～3 回である MM 患者 4.　いかなる前治療に対しても，疾患が再発又は進行した記録が残されていること（最も直近の治療に対して難治性であった患者は適格とする） 5.　少なくとも 1 つ以上の前治療に対して反応を示した被験者（M 蛋白［電気泳動が一般的に行われていない国の場合は総蛋白］の 25%以上の減少と定義）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	人口統計学的条件 6. 18 歳以上の男女 7. 3 カ月以上の生存が期待できること 8. 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 であること 臨床検査値 9. 適正な肝機能を有すること．すなわち，無作為化前 21 日以内のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常上限値の 3.5 倍以下，及び血清直接ビリルビンが 2 mg/dL（34 μ mol/L）以下であること 10. 無作為化前 21 日以内の好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上であること 11. 無作為化前 21 日以内のヘモグロビンが 8 g/dL（80 g/L）以上であること（赤血球輸血を施設のガイドラインに従って受けることは可能とした） 12. 無作為化前 21 日以内の血小板数が 50×10^9/L 以上（骨髄の 50%超が骨髄腫に侵されている場合は 30×10^9/L 以上）であること 13. 無作為化前 21 日以内のクレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値又は実測値が 50 mL/min 以上であること．CrCl の算出には Cockcroft-Gault の式など一般的な計算式を用いることとした 倫理上／その他の条件 14. 連邦，地域，及び施設のガイドラインに従い，文書による同意が得られていること 15. 妊娠可能な女性の場合，妊娠検査を受けることに同意し，RevAssist プログラム（米国の被験者），RevAid プログラム（カナダの被験者），又は治験実施計画書に添付した Lenalidomide Pregnancy Risk Minimisation Plan（その他の国の被験者）の規定に従い，一定期間避妊を行うことに同意した患者 16. 男性の場合，RevAssist（米国の被験者），RevAid（カナダの被験者），又は治験実施計画書に添付した Lenalidomide Pregnancy Risk Minimisation Plan（その他の国の被験者）の規定に従い，一定期間避妊を行うことに同意した患者
除外基準	疾患関連 1. ボルテゾミブによる前治療歴（単独又は併用）がある場合，治療中に疾患進行がみられた患者 2. Rd 投与による前治療歴がある場合 ・ 治療開始後 3 カ月以内に疾患進行がみられた患者 ・ 直近の前治療が Rd 投与であった場合，治療中に疾患進行がみられた患者 3. レナリドミド又はデキサメタゾンによる前治療を不耐性のため中止した患者（ボルテゾミブ不耐性の既往のある被験者は除外不要） 4. 過去にカルフィルゾミブの投与を受けた患者 5. POEMS 症候群（多発性神経炎，臓器肥大，内分泌障害，M 蛋白，及び皮膚症状）を有する患者 6. ワルデンストローム・マクログロブリン血症，又は IgM 型骨髄腫の患者 7. 形質細胞性白血病の患者（標準的分画測定法による循環形質細胞数 2.0×10^9/L 超） 併用療法 8. 無作為化前 3 週間以内に化学療法（承認薬又は治験薬）を受けた患者，又は無作為化前 6 週間以内に抗体療法を受けた患者 9. 無作為化前 28 日以内に複数部位に対する放射線療法又は免疫療法／抗体療法を受けた患者．単独部位に対する局所放射線療法の場合，無作為化前 1 週間以内に処置を受けた患者 10. 無作為化前 21 日以内に，コルチコステロイド（4 mg/日以上のデキサメタゾンに相当）の投与を受けた患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	合併症 11. 妊娠中又は授乳中の患者 12. 無作為化前 21 日以内に，大きな手術を受けた患者 13. 無作為化前 14 日以内に，全身性抗生物質，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬の投与を必要とする急性の活動性感染症を発症した患者 14. ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 15. 活動性肝炎（B 型又は C 型）の患者 16. 無作化前 4 カ月間に心筋梗塞を発症した患者，New York Heart Association による分類のⅢ度及びⅣ度の心疾患の患者，コントロール不能の狭心症患者，重度の冠動脈疾患の既往のある患者，重度のコントロール不能の心室性不整脈の患者，洞不全症候群の患者，又は心電図で急性虚血が認められる若しくは Grade 3 の伝導異常でペースメーカーを装着していない患者 17. 無作為化前 14 日以内に，コントロール不良の高血圧又は糖尿病が認められた患者 18. 過去 3 年間に骨髄異形成症候群を含む他の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く． ・ 適切に治療された皮膚基底細胞がん，皮膚の扁平上皮細胞がん，又は甲状腺がん ・ 子宮頸部上皮内がん又は非浸潤性乳がん ・ Gleason 分類の Grade 6 以下の前立腺がんで，前立腺特異抗原が安定しているもの ・ 外科的切除術により完治したと考えられる，又は治験期間中の生存に影響する可能性が低いと考えられる悪性腫瘍（局所性膀胱移行上皮がん，又は副腎若しくは膵臓の良性腫瘍） 19. 無作為化前 14 日以内に，重大なニューロパチー（Grade 3 若しくは Grade 4 のニューロパチー，又は疼痛を伴う Grade 2 のニューロパチー）が認められた患者 20. Captisol（カルフィルゾミブを可溶化する際に必要となるシクロデキストリン誘導体）に対するアレルギーの既往を有する患者 21. 本治験で必要とされる併用薬又は支持療法が禁忌である患者（すべての抗凝血剤及び抗血小板薬，又は抗ウイルス薬に対して過敏症である，肺又は心臓の機能に障害があることにより補液に対し不耐性である等） 22. 移植片対宿主病の患者 23. 無作為化前 14 日以内に，胸腔穿刺を要する胸水又は穿刺を要する腹水を有する患者 24. 治験担当医師の判断により，治験実施計画書の遵守又は同意するための能力を妨げる可能性のある，臨床的に重大な疾患又は状態を有する患者．
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは，60 mg のカルフィルゾミブを含有する凍結乾燥製剤（溶解時 2 mg/mL）として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]
投与方法	CRd 群の投与スケジュールは治験方法の欄に記載した． カルフィルゾミブは，約 10 分間かけて静脈内投与された．
治療期間	CRd 群，Rd 群ともに，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与を疾患進行又は許容できない事象が発生するまで継続した．CRd 群の被験者には，最大 18 サイクルまでカルフィルゾミブを投与し，その後はレナリドミド及びデキサメタゾンの投与を疾患進行又は許容できない事象が発生するまで継続した．
対照療法	Rd 群の投与スケジュールは治験方法の欄に記載した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）（続き 4）

項目	内容
前治療及び併用療法	治験薬の投与に伴う合併症の発生を予防するため予防的薬物投与を行うこととし，第 1 サイクル 1 日目の最低 24 時間前までに，以下の治療を開始した． ・ 第 1 サイクルの期間のみ，シプロフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回経口投与した（治験担当医師の判断により，フルオロキノロンやアモキシシリン等の類似の予防的抗生物質を代わりに使用することも可能とした）． ・ 投与期間を通して，バラシクロビル 500 mg を 1 日 1 回経口で（又は同等の抗ウイルス剤を）投与した（追加の予防薬の投与は治験担当医師の判断によった）．Rd 群で帯状疱疹の既往歴のない被験者はバラシクロビルの予防的投与は不要とした． ・ 消化性疾患を予防するため，デキサメタゾン投与期間中ランソプラゾール 15 mg を 1 日 1 回経口で（又は他のプロトンポンプ阻害薬を）投与した． ・ 深部静脈血栓症の既往歴のある被験者は，低分子量ヘパリン又は治療量のワルファリンを国際標準比が 2～3 になるように投与した． ・ レナリドミドの投与期間中，腸溶性アスピリンを標準的な予防投与量で 1 日 1 回経口投与した（血栓症の既往歴がある等の血栓症の危険性のある被験者は，治験担当医師の判断により抗凝固薬を最大用量で投与することを可能とした）． ・ 他の抗血小板薬又は抗凝固薬はアスピリンに不耐性の場合に限り，メディカルモニターと協議の上，可能とした．
評価基準	主要評価項目： 主要評価項目は PFS とした．PFS は，無作為化から PD の確定又は死亡（死因を問わない）のうち，いずれか早い方までの期間（月）と定義した．PD は，International Myeloma Working Group - Uniform Response Criteria（IMWG-URC）の規定に従い判定した． 副次評価項目： ・ OS：無作為化から死亡（死因を問わない）までの期間（月） ・ ORR：IMWG-URC に基づく，厳密な完全奏効（sCR），完全奏効（CR），非常に良い部分奏効（VGPR），又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合 ・ DOR：PR 以上の最初の効果が確認された日から PD が記録された日又は死亡（死因を問わない）のうちいずれか早い方までの期間（月） ・ DCR：8 週間以上の最良抗腫瘍効果（sCR，CR，VGPR，PR，最少奏効［MR］，又は安定［SD］）を示した被験者の割合．MR は European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）criteria を用いて判定した． ・ 病勢コントロール期間（DDC）：8 週間以上の最良抗腫瘍効果を示した被験者における，無作為化から PD が記録された日又は死亡（死因を問わない）のうちいずれか早い方までの期間（月） ・ EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale の推移 ・ 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図に基づく安全性及び忍容性 探索的評価項目： ・ TTP：無作為化から PD が記録された日までの期間（月） ・ CBR：sCR，CR，VGPR，PR（IMWG-URC に基づく）又は MR（EBMT criteria に基づく）を達成した被験者の割合 ・ 次の治療を開始するまでの期間：無作為化から次の骨髄腫治療開始までの期間（月） ・ EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-MY20 の HRQL subscale

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）（続き 5）

項目	内容
統計的手法	有効性： すべての無作為化された被験者からなる Intent-to-Treat（ITT）集団を主要有効性解析対象集団とした．薬剤に対する反応及び PD は，各医療機関の治験担当医師による個別評価，及び独立評価委員会（IRC）による盲検下の中央判定の両方で行い，治験依頼者は計算アルゴリズムを用いた評価である Onyx Response Computation Assessment（ORCA）を実施した．すべての抗腫瘍評価は，IMWG-URC に基づき（MR は EBMT criteria に基づき）実施した．IRC で評価された結果を有効性の主要な解析に用いた．治験担当医師による個別評価及び ORCA による評価は副次解析に用いた． PFS は，Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した．投与群間の主要な推測比較には無作為化層別因子（β2 ミクログロブリン［2.5 mg/L 未満，2.5 mg/L 以上］，ボルテゾミブ治療歴［なし，あり］，レナリドミド治療歴［なし，あり］）で層別化したログランク検定を用いた．投与群間比較のハザード比（HR）は同様の層別因子を用いた Cox 比例ハザードモデルにより推測した． 登録被験者数の再評価のため第 1 回中間解析を実施した．その結果，必要な PFS イベント数（526 件）により早く達するため，目標被験者数を 700 名から 780 名に増やすこととした．複数の MM の専門家からなる独立データモニタリング委員会（IDMC）は PFS 中間解析の有効性及び安全性データを確認し，全体的なリスクベネフィットを評価した．PFS 中間解析は，目標とする PFS イベント 526 件の 80%（約 420 件）のイベントが確認された時点（検出力 90%で目標 HR 0.75 を検出可能）で実施することとしていた．群逐次法では，第一種の過誤が最大 0.025（片側）になるように，Lan-DeMets の α 消費関数を用いて構築した O’Brien-Fleming 法による有効性の stopping boundary を用いた． 主要解析の頑健性は追加の感度解析，及びあらかじめ規定した人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性によるサブグループ解析によって評価した． OS の最終解析は，約 510 名の死亡が確認された時点で実施する予定である． ORR 及び DCR と 95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 法を用いて投与群ごとに算出した．投与群間の推測比較は，上記と同様の無作為化層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel のカイ二乗検定により行った．共通オッズ比及び 95% CI は Mantel-Haenszel 法により算出した．DOR 及び DDC は Kaplan-Meier 法により解析した．DOR 及び DDC に関しては，投与群間の推測比較は実施しなかった． EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale のスコアは，制限付き最尤法に基づく混合モデル反復測定（MMRM）法を用いて投与群間で比較した．モデルでは，第 3，6，12，及び 18 サイクルの各 1 日目の Global Health Status/QoL スコアを従属変数とし，投与群，来院日，投与群と来院日の交互作用，ベースライン値，ベースライン値と来院日の交互作用，及び無作為化層別因子を独立変数とした．投与の固定効果を検証するために Type ⅢF 検定で算出した p 値を用いて，本評価項目の有意性を評価した． 全体的な試験あたりの第一種の過誤が有意水準片側 0.025（又は両側 0.05）になるよう調整するため，治験実施計画書で規定した階層的検定手順を用いて有効性の主要評価項目である PFS，及び上記の副次評価項目を解析した．PFS の解析は有意水準片側 0.025 で行われた．中間解析又は最終解析の PFS 解析で帰無仮説が棄却された場合は，有効性の副次評価項目を有意水準片側 0.025 で，OS，ORR，DCR，QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale の順番で順次解析した．PFS 解析時の OS の解析は OS をエンドポイントとすると中間解析であることから，OS の有意水準は O’Brien-Fleming の群逐次法により調整した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PX-171-009）（続き 6）

項目	内容
統計的手法（続き）	安全性： いずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団とした．有害事象の発現例数及び発現頻度を投与群，治験薬との因果関係，及び重症度別に要約した．有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 15.1 に準じてコード化した．有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に従って判定した．特定の有害事象については，MedDRA の高位用語（HLT）又は標準検索式（SMQ）を適用した．SMQ には広域（SMQB）又は狭域（SMQN）の区分がある．HLT 又は SMQ が存在しない場合，特定の MedDRA 用語からなるオニキス社用語分類（ONX）を作成した．臨床検査値は記述統計，シフトテーブル，及び臨床的に意義のある異常値の一覧表によって要約した．曝露量，並びにバイタルサイン及び心電図所見のベースラインからの変動は記述的に要約した． 薬物動態： 血漿中カルフィルゾミブ濃度の PK 解析は，スパースサンプリング法及びポピュレーションベースの分析手法を用いて治験実施医療機関の部分集団で実施した．本治験及び他の第 I 相，第 II 相試験の PK データを用いたカルフィルゾミブのポピュレーション PK 解析の結果は別に報告する．

表 2.7.6.2-2　第 1～12 サイクルの治験スケジュール（PX-171-009）

Assessment	Screening (within 21 days of randomization)	Baseline (on or prior to C1D1)	Cycles 1–12						Cycles 13 through 18 (see Table 6)	Cycles 19 and higher (see Table 6)	End of Treatment[t]	LTFU
			Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 22				
Medical/Treatment history[a]	X											
Physical exam/ECOG[b]	X		X[m]								X	
Vital signs[c]	X		X				X				X	
Neurologic assessment[d]		X[d]										
12-lead ECG with QTc interval	X		X[x]								X	
Hematology[e]	X		X				X				X	
Full serum chemistries[f]	X		X				X				X	
Abbreviated serum chemistries[g]				(X)[r]	(X)[r]	(X)[r]						
C-reactive protein		X	(X)[p]									
Coagulation tests[h]	X										X	
Pregnancy test[n]	X[n]	X[n]	X		(X)[q]		(X)[q, s]	(X)[q]			X[u]	
Disease assessment:												
SPEP/UPEP/immunofixation[i]	X[i]		X[i,m]								X	(X)[v]
SFLC	X		X[m]								X	(X)[v]
Quantitative immunoglobulins	X		X[m]								X	(X)[v]
β_2 microglobulin	X											
Bone marrow, FISH[j]		X[j]										
Plasmacytoma evaluation[o]	X[o]											

表 2.7.6.2-2　第 1～12 サイクルの治験スケジュール（PX-171-009）（続き）

Assessment	Screening (within 21 days of randomization)	Baseline (on or prior to C1D1)	Cycles 1–12						Cycles 13 through 18 (see Table 6)	Cycles 19 and higher (see Table 6)	End of Treatment[t]	LTFU
			Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 22				
Skeletal survey[k]		X[k]										
Health-related quality of life questionnaires[l]		X	(X)[p]								X	
Pharmacokinetic Assessment			X[y]		X[y]		X[y]					
Adverse events	→	→	→	→	→	→	→	→	→			
Concomitant medications	→	→	→	→	→	→	→	→	→			
Survival												X[v]

脚注は表 2.7.6.2-3　第 13 サイクル以降の治験スケジュール（PX-171-009）にまとめて記載する.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Table 5］

表 2.7.6.2-3　第 13 サイクル以降の治験スケジュール（PX-171-009）

Assessment	Cycles 13 through 18				Cycles 19 and Higher			
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22
Physical exam/ECOG[b]	X				X			
Vital signs[c]	X				X			
Hematology[e]	X				X			
Full serum chemistries[f]	X				X			
12-lead ECG with QTc interval	X[x]				X[x]			
Pregnancy test[n]	X		(X)[s]		X		(X)[s]	
Disease assessment:								
SPEP/UPEP/immunofixation[i]	X[i]				X[i]			
SFLC	X				X			
Quantitative immunoglobulins	X				X			
Bone marrow[j]								
Plasmacytoma evaluation[o]								
Skeletal survey[k]								
Health-related quality of life questionnaires[l]	(X)[w]							
Adverse events	→				→			
Concomitant medications	→				→			

Footnotes for Table 5 (Cycles1–12) and Table 6 (Cycles 13+): PX-171-009 Efficacy and Safety Assessments

C1 D1 = Cycle 1, Day 1; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); FISH = fluorescent in situ hybridization; LTFU = long-term follow-up; QTc = QT interval corrected for heart rate; SFLC = serum free light chain; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis.

Note: (X) Parentheses indicate that the particular test is situational at that time point, as specified in the respective footnote.

[a] Medical history: prior treatments for multiple myeloma, significant medical conditions, neuropathy history.

[b] Physical examination, including review of systems, weight, calculation of BSA. Height was only required during screening. ECOG was only required during screening and end of treatment.

表 2.7.6.2-3　第 13 サイクル以降の治験スケジュール（PX-171-009）（続き 1）

[c] Vital signs: systolic and diastolic blood pressure, respiration, pulse, oral temperature.

[d] Neurologic exam: detect peripheral neuropathy and/or changes in preexisting neuropathy.

[e] Hematology: hemoglobin, hematocrit, white blood cells (WBCs) with complete differential (total neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils), red blood cells (RBCs), platelet count (for screening, historical panel could be used if within 21days prior to randomization).

[f] Full serum chemistry panel: blood urea nitrogen (BUN), creatinine, glucose, uric acid, bicarbonate, calcium, chloride, phosphorus, potassium, sodium, lactate deyhyrdogenase (LDH), albumin, total protein, magnesium, total bilirubin, alkaline phosphatase, ALT and AST (aspartate aminotransferase) for screening, historical panel could be used if within 21 days prior to randomization).

[g] Abbreviated serum chemistry panel: BUN, creatinine, glucose, uric acid, bicarbonate, calcium, chloride, phosphorus, potassium, sodium, and LDH.

[h] Coagulation tests: prothrombin time, activated partial thromboplastin time (aPTT), and international normalized ratio (INR); historical panel could be used if within 21 days prior to randomization.

[i] Obtained blood for SPEP and serum protein immunofixation. UPEP (24-hour urine sample) and urine protein immunofixation measured at screening (all subjects) and every cycle only if screening UPEP≥ 200 mg/24 hours; also required to confirm a response or progression (SPEP and UPEP were performed at a central laboratory).

[j] Bone marrow sample: % myeloma cell involvement and FISH studies. Repeated bone marrow to confirm achievement of stringent complete response (sCR) or complete response (CR). Baseline sample could be taken within 30 days prior to randomization, only if processed at the central laboratory.

[k] Skeletal survey: lateral radiograph of the skull, anteroposterior and lateral views of the spine, and anteroposterior views of the pelvis, ribs, femora, and humeri (baseline could be within 30 days prior to randomization); was repeated if worsening clinical symptoms suggested PD, or as clinically indicated.

[l] EORTC QLQ-C30 & QLQ-MY20 modules (see Protocol Appendix E).

[m] For Day 1 of Cycle 1, screening results/assessments could be used if within 7 days of Cycle 1, Day 1.

[n] Screening pregnancy testing for females of childbearing potential: Pregnancy tests with a sensitivity of at least 25 mIU/mL. See Protocol Appendix F for further details.

[o] Plasmacytoma assessments: Bidimensional measurements were required. Plasmacytoma evaluation was to be repeated during treatment only to confirm a response of minimal response (MR) or better or to confirm progressive disease (PD), or as clinically indicated.

[p] Cycles 3, 6, and 12.

[q] Cycle 1 only (i.e., weekly during the first 28 days).

[r] CRd arm only: abbreviated chemistries in Cycle 1 (Days 2, 8, and 9) and in Cycle 2 at the investigator's discretion.

[s] Cycle 2 and higher: Pregnancy test on Day 15 of each cycle (i.e., every 14 days) only for females of childbearing potential with irregular menses.

[t] Approximately 30 days after discontinuation of all study drugs or before start of subsequent treatment (whichever occurred first).

[u] Repeat pregnancy testing at discontinuation of lenalidomide and 28 days post discontinuation of lenalidomide for all females of childbearing potential, and additionally at 14 days post discontinuation of lenalidomide for females of childbearing potential with irregular or no menses.

表 2.7.6.2-3　第 13 サイクル以降の治験スケジュール（PX-171-009）（続き 2）

[v] For subjects who did not progress during treatment, SPEP, UPEP, SFLC, and quantitative immunoglobulins (qIg) were measured (by the central laboratory) every 3 months for the first year of follow-up or until progression, whichever occurred first. All subjects were followed for disease and survival status by telephone contact or other method every 3 months for 1 year from treatment discontinuation, then every 6 months thereafter.

[w] Cycle 18 only.

[x] Electrocardiograms were performed at baseline, throughout the study (Cycle 3, 6, 9, 12, and every 3 cycles thereafter), and at the end of treatment. At each timepoint, 1 ECG was collected and analyzed by the individual study site. The type of correction factor was not collected.

[y] Blood samples to measure plasma carfilzomib levels were collected at select sites only on Cycle 1, Days 1 and 8 and Cycle 2, Day 15. See Section 9.5.5 for further details.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 6］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

データカットオフ時点（2014 年 6 月 16 日）の被験者の内訳を表 2.7.6.2-4 に示した.

欧州，北米，及びイスラエルの 20 カ国 129 施設で計 792 名の被験者が無作為化された（ITT 集団）．全被験者の 10%超の人数が登録された施設はなかった．治験薬を 1 回以上投与された被験者は，ITT 集団の 98.6%である 781 名であった（安全性解析対象集団）.

データカットオフ時点で 204 名（25.8%）の被験者が治験を継続中であった．継続中の被験者は CRd 群 118 名（29.8%），Rd 群 86 名（21.7%）であり，Rd 群に比べて CRd 群で多かった．治験を中止した被験者は 577 名（72.9%）であった．主な中止理由は，PD（CRd 群 156 名［39.4%］，Rd 群 195 名［49.2%］）及び有害事象（CRd 群 60 名［15.2%］，Rd 群 69 名［17.4%］）であった.

表 2.7.6.2-4 被験者の内訳（PX-171-009）

	CRd	Rd	Total
Screened			956
Screened but Not Randomized			164
Randomized (ITT Population)	396	396	792
Randomized but Not Treated	4	7	11
Treated (Safety Population)	392	389	781
Number of Subjects Currently on Study Treatment[a]	118 (29.8%)	86 (21.7%)	204 (25.8%)
Number of Subjects Discontinued from Treatment[a]	274 (69.2%)	303 (76.5%)	577 (72.9%)
Reason for Study Treatment Discontinuation[a]			
Disease progression	156 (39.4%)	195 (49.2%)	351 (44.3%)
Adverse event	60 (15.2%)	69 (17.4%)	129 (16.3%)
Other	49 (12.4%)	27 (6.8%)	76 (9.6%)
Withdrew consent	7 (1.8%)	11 (2.8%)	18 (2.3%)
Protocol noncompliance	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
Number of Subjects Entering ADFU[a]	69 (17.4%)	64 (16.2%)	133 (16.8%)
Number of Subjects Discontinued from ADFU[a]	32 (8.1%)	33 (8.3%)	65 (8.2%)
Reason for Discontinuation from ADFU[a]			
Disease progression	20 (5.1%)	21 (5.3%)	41 (5.2%)
Death	11 (2.8%)	9 (2.3%)	20 (2.5%)
Lost to follow up	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)
Withdrew consent	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)

表 2.7.6.2-4　被験者の内訳（PX-171-009）（続き）

Subjects Entered LTFU[a]	193 (48.7%)	228 (57.6%)	421 (53.2%)
Number of Subjects Discontinued from LTFU[a]	97 (24.5%)	119 (30.1%)	216 (27.3%)
Reason for Discontinuation from LTFU[a]			
Death	94 (23.7%)	115 (29.0%)	209 (26.4%)
Lost to follow up	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (0.5%)
Withdrew consent	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.4%)

Source: Table 14.1.1
ADFU = active disease follow up; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm;
LTFU = long-term follow up; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] The denominator was the number of subjects randomized.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 11］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-5 に示した．

CRd 群と Rd 群の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった．登録時の年齢の中央値は 64 歳であり，男性が 56.4％であった．登録された地域は欧州（74.5％）と北米（21.6％）でほとんどを占めており，大部分の被験者が白人であった（95.2％）．

表 2.7.6.2-5　人口統計学的特性（ITT 集団）（PX-171-009）

Demographic	CRd (n = 396)	Rd (n = 396)	Total (N = 792)
Age (years)			
Median (min, max)	64.0 (38.0, 87.0)	65.0 (31.0, 91.0)	64.0(31.0, 91.0)
Age Group (years)			
18–64	211 (53.3%)	188 (47.5%)	399 (50.4%)
65–74	142 (35.9%)	155 (39.1%)	297 (37.5%)
≥ 75	43 (10.9%)	53 (13.4%)	96 (12.1%)
Sex			
Male	215 (54.3%)	232 (58.6%)	447 (56.4%)
Female	181 (45.7%)	164 (41.4%)	345 (43.6%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	20 (5.1%)	14 (3.5%)	34 (4.3%)
Not Hispanic or Latino	376 (94.9%)	381 (96.2%)	757 (95.6%)
Not Reported	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Race			
White	377 (95.2%)	377 (95.2%)	754 (95.2%)
Black	12 (3.0%)	11 (2.8%)	23 (2.9%)
Asian/Native Hawaiian/Other Pacific Islander	1 (0.3%)	3 (0.8%)	4 (0.5%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)
Other	6 (1.5%)	4 (1.0%)	10 (1.3%)
Geographic Region			
Europe	302 (76.3%)	288 (72.7%)	590 (74.5%)
North America	84 (21.2%)	87 (22.0%)	171 (21.6%)
Rest of World[a]	10 (2.5%)	21 (5.3%)	31 (3.9%)

Source: Table 14.1.6
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Israel only

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 14］

ベースライン時の疾患の特性を表 2.7.6.2-6 に示した．

CRd 群と Rd 群のベースライン時の疾患の特性に大きな違いはみられなかった．本治験に登録された再発の MM 患者は予後不良であり，初期診断時に Stage Ⅲであった被験者は 43.7%，ベースライン時に ISS Stage Ⅲであった被験者は 19.6%，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）でハイリスクな遺伝子変異が認められた被験者は 12.6%，β2 ミクログロブリン 2.5 mg/L 以上の被験者は 81.2%，骨髄に 50%以上の形質細胞の浸潤を認めた被験者は 21.2%であった．また，高血圧，心疾患，神経障害，及び貧血の既往歴のある被験者が多く，典型的な再発の MM の特性を表していた．

表 2.7.6.2-6　ベースライン時の疾患の特性（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (n = 396)	Rd (n = 396)	Total (N = 792)
Time at Baseline Since Initial Multiple Myeloma Diagnosis (Years)			
N	395	396	791
Median (Min, Max)	3.0 (0.4, 19.7)	3.2 (0.5, 27.3)	3.1 (0.4, 27.3)
Time at Baseline Since Last Relapse (Months)			
N	396	394	790
Median (Min, Max)	2.0 (0.3, 48.2)	2.2 (0.1, 63.1)	2.1 (0.1, 63.1)
Disease Stage at Initial Diagnosis			
I	64 (16.2%)	74 (18.7%)	138 (17.4%)
II	99 (25.0%)	94 (23.7%)	193 (24.4%)
III	185 (46.7%)	161 (40.7%)	346 (43.7%)
Unknown	48 (12.1%)	67 (16.9%)	115 (14.5%)
Calculated ISS Disease Stage at Baseline[a]			
I	167 (42.2%)	154 (38.9%)	321 (40.5%)
II	148 (37.4%)	153 (38.6%)	301 (38.0%)
III	73 (18.4%)	82 (20.7%)	155 (19.6%)
Unknown	8 (2.0%)	7 (1.8 %)	15 (1.9%)
Measureable Disease Category			
SPEP and UPEP	63 (15.9%)	68 (17.2%)	131 (16.5%)
SPEP only	299 (75.5%)	298 (75.3%)	597 (75.4%)
UPEP only	34 (8.6%)	30 (7.6%)	64 (8.1%)
Heavy Chain			
IgG	275 (69.4%)	281 (71.0%)	556 (70.2%)
IgA	85 (21.5%)	86 (21.7%)	171 (21.6%)
IgD	2 (0.5%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)
IgE	0	1 (0.3%)	1 (0.1%)
IgG IgA	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
Not Detected	33 (8.3%)	27 (6.8%)	60 (7.6%)
Light Chain			
Kappa	271 (68.4%)	256 (64.6%)	527 (66.5%)
Lambda	124 (31.3%)	139 (35.1%)	263 (33.2%)
Not Detected	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Serum β2 Microglobulin (mg/L) per Covance			
< 2.5	68 (17.2%)	71 (17.9%)	139 (17.6%)
≥ 2.5	324 (81.8%)	319 (80.6%)	643 (81.2%)
Missing[b]	4 (1.0%)	6 (1.5%)	10 (1.3%)
Serum β2 Microglobulin (mg/L) per IVRS			
< 2.5	77 (19.4%)	77 (19.4%)	154 (19.4%)
≥ 2.5	319 (80.6%)	319 (80.6%)	638 (80.6%)
Plasma Cell Involvement (%)			
Median (Min, Max)	19.0 (<0.01, 96.0)	20.0 (<0.01, 100.0)	20.0 (<0.01, 100.0)
< 50	295 (74.5%)	288 (72.7%)	583 (73.6%)
≥ 50	82 (20.7%)	86 (21.7%)	168 (21.2%)
Missing	19 (4.8%)	22 (5.6%)	41 (5.2%)
Presence of ≥ 1 Plasmacytoma			
Yes	15 (3.8%)	24 (6.1%)	39 (4.9%)

表 2.7.6.2-6　ベースライン時の疾患の特性（ITT 集団）（PX-171-009）（続き）

	CRd (n = 396)	Rd (n = 396)	Total (N = 792)
Presence of ≥ 1 Bone Lesion			
Yes	300 (75.8%)	304 (76.8%)	604 (76.3%)
FISH			
High-risk group[c]	48 (12.1%)	52 (13.1%)	100 (12.6%)
Standard-risk group[c]	147 (37.1%)	170 (42.9%)	317 (40.0%)
Unknown-risk group[c]	201 (50.8%)	174 (43.9%)	375 (47.3%)

Source: Table 14.1.7; Ad-hoc Listing 16.2.6

CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; FISH = Fluorescent in Situ Hybridization; ISS = International Staging System; ITT = intent-to-treat; IVRS = interactive voice recognition system; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] ISS Disease Stage Sponsor Derived using data reported by Central Laboratory data for beta 2 microglobulin and local laboratory data for Albumin. ISS Stage I: β2 microglobulin < 3.5 mg/L and albumin ≥ 3.5 g/dL; Stage II: β2 microglobulin < 3.5 mg/L and albumin < 3.5 g/dL; or β2 microglobulin 3.5 mg/L-5.5 mg/L irrespective of the serum albumin; Stage III: β2 microglobulin ≥ 5.5 mg/L (Ad-hoc Listing 16.2.6).

[b] Ten subjects (4 in the CRd arm, 6 in the Rd arm) were randomized to the correct strata based on β2 microglobulin collected by a local laboratory.

[c] The high-risk group consisted of the genetic subtypes t(4; 14), t(14;16), or deletion 17p in ≥ 60% of plasma cells. The standard-risk group consisted of subjects without t(4; 14), t(14;16), and < 60% of plasma cells with deletion 17p. The unknown risk group included subjects with FISH results not collected or not analyzed.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 16］

MM に対する前治療を表 2.7.6.2-7 に示した．

CRd 群と Rd 群の間に前治療の違いは認められなかった．本治験に登録された再発の MM 患者の前治療数の中央値は 2 であった．被験者の 56.3%が過去に移植を受けていた．第一世代プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブの投与を受けたことのある被験者は 65.8%であった．免疫調整薬の投与を受けたことのある被験者は 58.3%であり，レナリドミドは 19.8%であった．ボルテゾミブと免疫調整薬の両方の投与を受けていた被験者は 36.0%であった．ボルテゾミブ難治例は 14.9%，レナリドミド難治例は 7.2%であり，ボルテゾミブと免疫調整薬の両方の難治例は 6.4%であった．

表 2.7.6.2-7　多発性骨髄腫に対する前治療（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (n = 396)	Rd (n = 396)	Total (N = 792)
Subjects with[a]			
Prior systemic therapy for multiple myeloma	396 (100.0%)	396 (100.0%)	792 (100.0%)
Prior transplant	217 (54.8%)	229 (57.8%)	446 (56.3%)
Prior radiotherapy for multiple myeloma	79 (19.9%)	90 (22.7%)	169 (21.3%)
Prior surgery for multiple myeloma	52 (13.1%)	44 (11.1%)	96 (12.1%)
Number of Prior Regimens			
N	396	396	792
Median (Min, Max)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 4)
1	184 (46.5%)	157 (39.6%)	341 (43.1%)
2	120 (30.3%)	139 (35.1%)	259 (32.7%)
3	91 (23.0%)	99 (25.0%)	190 (24.0%)
4	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Number of Unique Anti-Myeloma Agents			
N	396	396	792
Median (Min, Max)	5.0 (1, 11)	5.0 (1, 15)	5.0 (1, 15)
Time Since Last Prior Regimen (Months)			
N	377	376	753
Median (Min, Max)	11.6 (0.0, 113.1)	10.7 (0.5, 243.4)	11.0 (0.0, 243.4)
Refractory to Last Prior Regimen	110 (27.8%)	119 (30.1%)	229 (28.9%)
Nonresponsive (< MR) to last prior regimen	48 (12.1%)	59 (14.9%)	107 (13.5%)
Progression during last prior regimen	46 (11.6%)	45 (11.4%)	91 (11.5%)
Progression within 60 days of completion of last prior regimen	44 (11.1%)	50 (12.6%)	94 (11.9%)
Refractory to			
Bortezomib in any prior regimen	60 (15.2%)	58 (14.6%)	118 (14.9%)
Nonresponsive (< MR) to any regimen	20 (5.1%)	27 (6.8%)	47 (5.9%)
Progression during any regimen[b]	20 (5.1%)	11 (2.8%)	31 (3.9%)
Progression within 60 days of completion of any regimen	32 (8.1%)	26 (6.6%)	58 (7.3%)
Lenalidomide in any prior regimen	29 (7.3%)	28 (7.1%)	57 (7.2%)
Bortezomib and an IMiD in any prior regimen	24 (6.1%)	27 (6.8%)	51 (6.4%)

表 2.7.6.2-7　多発性骨髄腫に対する前治療（ITT 集団）（PX-171-009）（続き）

	CRd (n = 396)	Rd (n = 396)	Total (N = 792)
Prior Therapy Received			
Bortezomib	261 (65.9%)	260 (65.7%)	521 (65.8%)
Lenalidomide	79 (19.9%)	78 (19.7%)	157 (19.8%)
Thalidomide	176 (44.4%)	171 (43.2%)	347 (43.8%)
Pomalidomide	0	0	0
IMiD	233 (58.8%)	229 (57.8%)	462 (58.3%)
Bortezomib and IMiD	146 (36.9%)	139 (35.1%)	285 (36.0%)
Corticosteroids	389 (98.2%)	387 (97.7%)	776 (98.0%)
Anthracycline	149 (37.6%)	136 (34.3%)	285 (36.0%)
Alkylators	340 (85.9%)	349 (88.1%)	689 (87.0%)
Received in Last Prior Regimen			
Bortezomib	194 (49.0%)	174 (43.9%)	368 (46.5%)
Lenalidomide	49 (12.4%)	50 (12.6%)	99 (12.5%)

Source: Table 14.1.8
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; IMid = immunomodulatory drug (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide); ITT = intent-to-treat; MR = minimal response; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm.
[a] Subjects could be counted in more than 1 category.
[b] Although these subjects were reported as having progression during a bortezomib-containing regimen, the progression date occurred after bortezomib had been stopped and these subjects were eligible for enrollment.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 17］

3）　治験薬の投与状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.2-8 に示した.

投与期間の中央値は CRd 群が 88 週間（範囲：1～185 週間），Rd 群が 57 週間（範囲：1～201 週間）であり，CRd 群の投与期間は Rd 群よりも長かった.

表 2.7.6.2-8　治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 392)	Rd (N = 388)
Treatment Duration (weeks)		
N (subjects)	392	389
Median	88.0	57.0
Min, Max	1, 185	1, 201
Number of Cycles Started		
N (subjects)	392	389
Median	22.0	14.0
Min, Max	1, 45	1, 51
Number of Subjects on Treatment in Each Cycle		
Cycle 6	346 (88.3%)	304 (78.1%)
Cycle 12	281 (71.7%)	224 (57.6%)
Cycle 18	244 (62.2%)	163 (41.9%)
Cycle 24	178 (45.4%)	124 (31.9%)
Cycle 36	60 (15.3%)	46 (11.8%)

Source: Table 14.1.14
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasoneRevlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; N = subjects; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 44］

治験薬の曝露量を表 2.7.6.2-9 に示した.

レナリドミドの相対用量強度は CRd 群 80.5%，Rd 群 82.8%，デキサメタゾンの相対用量強度は CRd 群 85.3%，Rd 群 85.9%であり，いずれも投与群間に差はみられなかった.

表 2.7.6.2-9　治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

	Carilzomib	Lenalidomide		Dexamethasone	
	CRd (N = 392)	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Treatment Duration (weeks)					
N (subjects)	392	391	388 392		389
Median	72.0	85.0	56.7	80.2	48.7
Min, Max	1.0, 93.1	0.1, 185.0	0.4, 200.7	1, 178	1, 201
Number of Cycles Started					
N (subjects)	392	391	388 392		389
Median	18.0	21.0	14.0	20.0	12.0
Min, Max	1, 18	1, 45	1, 51	1, 45	1, 51
Number of Subjects on Treatment in Each Cycle					
Cycle 6	339 (86.5%)	341 (87.0%)	303 (77.9%)	338 (86.2%)	295 (75.8%)
Cycle 12	276 (70.4%)	268 (68.4%)	220 (56.6%)	265 (67.6%)	207 (53.2%)
Cycle 18	239 (61.0%)	228 (58.2%)	161 (41.4%)	223 (56.9%)	150 (38.6%)
Average Dose per Administration (mg/m^2)					
N (subjects)	392	391	388 392		389
Median[a]	26.8	25.0	25.0	40.0	40.0
Min, Max	15.3, 26.9	6.3, 25.1	6.6, 25.0	13.9, 42.0	13.6, 53.3
Relative Dose Intensity (%)					
N (subjects)	391	389	386 392		389
Mean (StD)	91.0 (10.84)	80.5 (21.6)	82.8 (20.1)	85.3 (18.7)	85.9 (18.9)
Median	93.7	91.0	91.9	94.5	95.4
Min, Max	34.0, 117.2	19.4, 101.3	20.7, 100.6	30.7, 103.3	32.1, 112.0

Source: Table 14.1.15, Table 14.1.16, Table 14.1.17

CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; N = subjects; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; StD = standard deviation.

Notes: Relative dose intensity (%) = 100 × actual dose intensity/planned dose intensity × 100. Actual (planned) dose intensity is actual (planned) cumulative dose (mg/m^2) divided by actual (planned) treatment duration (weeks).

[a] Doses were in mg/m^2 for carfilzomib and in mg for lenalidomide and dexamethasone.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 45］

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いずれか）の用量変更を表 2.7.6.2-10 に，カルフィルゾミブの用量変更を表 2.7.6.2-11 に示した．

CRd 群では，ほぼ全員である 382 名（97.4%）がカルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．CRd 群でカルフィルゾミブの用量変更（休薬若しくは遅延，減量，又は中断）を行ったのは 273 名（69.6%）であり，カルフィルゾミブを休薬した被験者は 222 名（56.6%），カルフィルゾミブを減量した被験者は 53 名（13.5%）であった．最も多い休薬又は減量の理由は有害事象であり，有害事象のため休薬又は減量した被験者は，それぞれ 197 名（休薬した被験者の 88.7%），及び 43 名（減量した被験者の 81.1%）であった．

レナリドミドを用量変更した被験者は，CRd 群 301 名（76.8%），Rd 群 264 名（67.9%）であった．デキサメタゾンを用量変更した被験者は，CRd 群 255 名（65.1%），Rd 群 203 名（52.2%）であった．

表 2.7.6.2-10　治験薬の用量変更（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

	Carilzomib	Lenalidomide		Dexamethasone	
	CRd (N = 392)	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Subjects with ≥ 1 Dose Modification	273 (69.6%)	301 (76.8%)	264 (67.9%)	255 (65.1%)	203 (52.2%)
Dose Missed at Least Once	222 (56.6%)	286 (73.0%)	240 (61.7%)	211 (53.8%)	149 (38.3%)
Number of Missed Doses					
N (subjects)	222	286	240	211	149
Median	4.0	16.0	13.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 22	1, 150	1, 160	1, 30	1, 21
Dose Reduced at Least Once	53 (13.5%)	179 (45.7%)	165 (42.4%)	150 (38.3%)	129 (33.2%)
Reason Dose Reduced[a]					
Adverse Event	43 (11.0%)	170 (43.4%)	152 (39.1%)	132 (33.7%)	116 (29.8%)
Other	11 (2.8%)	9 (2.3%)	10 (2.6%)	23 (5.9%)	17 (4.4%)
Lowest Dose Level Received During Study	27 mg/m^2 — 0	25 mg — 212 (54.1%)	25 mg — 223 (57.3%)	40 mg — 242 (61.7%)	40 mg — 260 (66.8%)
	20 mg/m^2 — 381 (97.2%)	15 mg — 71 (18.1%)	15 mg — 84 (21.6%)	20 mg — 85 (21.7%)	20 mg — 81 (20.8%)
	15 mg/m^2 — 9 (2.3%)	10 mg — 70 (17.9%)	10 mg — 53 (13.6%)	12 mg — 40 (10.2%)	12 mg — 33 (8.5%)
	11 mg/m^2 — 2 (0.5%)	5 mg — 38 (9.7%)	5 mg — 28 (7.2%)	Other — 25 (6.4%)	Other — 15 (3.9%)

Source: Table 14.1.18, Table 14.1.19, Table 14.1.20

CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; N = subjects; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm.

[a] Subjects could be counted in more than 1 category.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Table 46］

表 2.7.6.2-11　カルフィルゾミブの用量変更（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 392)
Subjects with ≥1 Dose Modification	273 (69.6%)
Dose Escalated to 27 mg/m^2	382 (97.4%)
No	10 (2.6%)
Dose Escalation Cycle	
Cycle 1	378 (96.4%)
Cycle 2	4 (1.0%)
Dose Escalated to 27 mg/m^2 Per Protocol[a]	371 (94.6%)
No	21 (5.4%)
Dose Interrupted at Least Once	9 (2.3%)
Number of Dose Interruptions	
N (subjects)	9
Median	1.0
Min, Max	1, 2
Reason Dose Interrupted[b]	
Adverse Event	3 (0.8%)
IV Failure	4 (1.0%)
Other	2 (0.5%)
Dose Delayed at Least Once	147 (37.5%)
Number of Dose Delays	
N (subjects)	147
Median	1.0
Min, Max	1, 10
Reason Dose Delayed[b]	
Holiday	50 (12.8%)
Travel	9 (2.3%)
Adverse Event	88 (22.4%)
Other	35 (8.9%)

Source: Table 14.1.18
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone;
IV = intravenous; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm;
N = subjects
[a] Carfilzomib was to be escalated to 27 mg/m^2 starting from Cycle 1, Day 8 per protocol.
[b] Subjects could be counted in more than 1 category.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 47］

2.7.6.2.3 有効性の結果

特に規定しない限り，有効性の解析は ITT 集団を対象に無作為化された投与群で実施した.

1） PFS 中間解析について

本治験で目標とした PFS イベントは 526 件であったが，80%（約 420 件）のイベントが確認された時点で PFS 中間解析を実施することをあらかじめ規定していた．データカットオフ時点（2014 年 6 月 16 日）で IRC 評価による PFS イベントが 431 件確認されたため，PFS 中間解析を実施することとした.

IDMC は，PFS 中間解析の有効性及び安全性データを確認した結果，治験を早期に中止して有効性を評価することを提案し，オニキス社はこれを了承した．しかしながら，安全性と OS については引き続きモニタリングを継続することとした.

2） 主要評価項目

（1） 無増悪生存期間（IRC 評価）

IRC 評価による PFS の解析結果を表 2.7.6.2-12 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-1 に示した.

CRd 群の被験者の PFS は，Rd 群と比較して有意に長かった（HR = 0.69［95%CI：0.57～0.83］；log-rank $p < 0.0001$）．PFS の中央値は CRd 群で 26.3 カ月（95%CI：23.3～30.5 カ月），Rd 群で 17.6 カ月（95%CI：15.0～20.6 カ月）であり，CRd 群で 8.7 カ月（95%CI：4.4～13.1 カ月）延長することが示された.

表 2.7.6.2-12　IRC 評価による PFS（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Total Events	207 (52.3%)	224 (56.6%)
Progressed	167 (42.2%)	200 (50.5%)
Died without disease progression	40 (10.1%)	24 (6.1%)
Total Censored	189 (47.7%)	172 (43.4%)
Reasons Censored		
No post baseline disease assessment	0	1 (0.3%)
Alive without progression	140 (35.4%)	100 (25.3%)
Event after missed more than 1 assessment	5 (1.3%)	6 (1.5%)
Started new anticancer treatment	35 (8.8%)	48 (12.1%)
Lost to follow up or withdrew consent	9 (2.3%)	17 (4.3%)
PFS Duration (months)[a]		
N	396	396
Median (95% CI)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
Min, Max (+ for censored)	0+, 43+	0+, 46+
P-value (1-sided)[b]	<0.0001	
Hazard Ratio (CRd/Rd) (95% CI)[c]	0.690 (0.570, 0.834)	
KM Event-free Rate[a]		
12 months (95% CI)	76.8 (72.2, 80.7)	62.5 (57.2, 67.3)
18 months (95% CI)	64.4 (59.3, 69.1)	47.9 (42.5, 53.1)
24 months (95% CI)	54.9 (49.6, 59.9)	40.0 (34.7, 45.3)
36 months (95% CI)	36.7 (30.5, 43.0)	30.7 (24.8, 36.8)
Follow-up for PFS (months)[a,d]		
N	396	396
Median (95% CI)	31.4 (30.7, 31.9)	30.1 (28.8, 31.4)
Min, Max (+ for censored)	0, 43	0, 46

Source: Table 14.2.2.1
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier method; PFS = progression-free survival; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] Median, percentiles, and event-free rate were estimated using the Kaplan-Meier method. Confidence intervals for median and percentiles were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation. Confidence intervals for event-free rates were estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation.

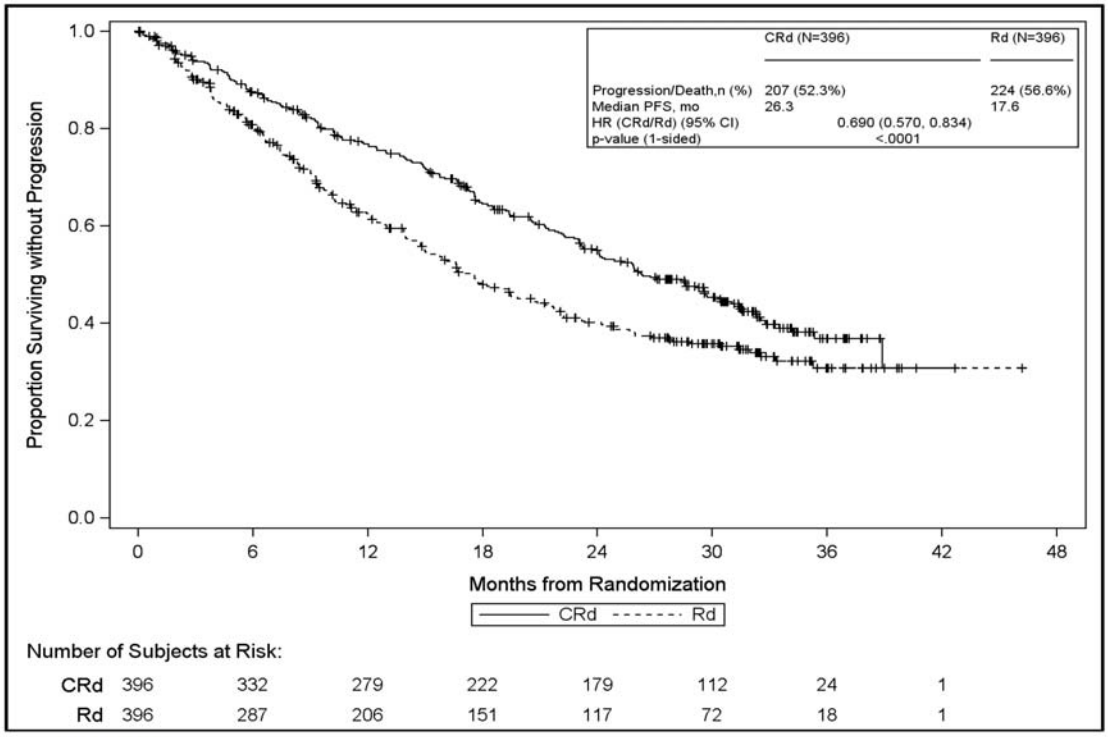
[b] P-value from stratified log-rank test stratified with β2 microglobulin levels (< 2.5 mg/L vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[c] Hazard ratio and 95% CI from Cox proportional hazard model with β2 microglobulin levels (< 2.5 mg/L vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[d] Estimated using reverse Kaplan-Meier method (Schemper 1996).

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 21］

図 2.7.6.2-1　IRC 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-009）



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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Figure 2］

（2）　無増悪生存期間（感度解析）

PFS の感度解析の結果を表 2.7.6.2-13 に示した.

すべての感度解析で HR が同様の値となり，p 値は事前に規定した早期中止基準を満たしたことから，主要解析の頑健性が示された．PFS の判定方法（IRC 評価，各医療機関の治験担当医師による個別評価，又は ORCA）及び解析手法の違いが PFS の評価に与える影響はほとんどなく，新たな抗がん剤治療の開始や疾患評価スケジュールの逸脱による追跡調査打ち切りが及ぼす影響も確認されなかった.

表 2.7.6.2-13　PFS の感度解析（ITT 集団）（PX-171-009）

Analysis[a]	CRd (N = 396)			Rd (N = 396)			Hazard Ratio (CRd/Rd) (95% CI)	P-value (1-sided)
	N	No. of Events (%)	Median (months) (95% CI)	N	No. of Events (%)	Median (months) (95% CI)		
Primary Analysis	396	207 (52.3)	26.3 (23.3, 30.5)	396	224 (56.6)	17.6 (15.0, 20.6)	0.690 (0.570, 0.834)	<0.0001
PFS as Assessed by the Investigators	396	209 (52.8)	26.1 (23.2, 29.7)	396	240 (60.6)	16.6 (14.5, 19.4)	0.651 (0.540, 0.785)	<0.0001
PFS as Assessed by ORCA	396	215 (54.3)	25.8 (22.3, 29.6)	396	231 (58.3)	16.7 (14.5, 19.5)	0.706 (0.585, 0.851)	0.0001
Unstratified Analysis	396	207 (52.3)	26.3 (23.3, 30.5)	396	224 (56.6)	17.6 (15.0, 20.6)	0.712 (0.589, 0.861)	0.0002
Analysis Using Interval Censoring	396	207 (52.3)	25.9 (22.7, 30.3)	396	224 (56.6)	17.6 (14.8, 20.5)	0.718 (0.594, 0.868)	0.0003
Initiation of Non-Protocol Anti-Cancer Therapy Treated as PFS Event	396	241 (60.9)	23.3 (20.8, 26.2)	396	268 (67.7)	14.7 (12.4, 16.6)	0.676 (0.567, 0.805)	<0.0001
Initiation of Non-Protocol Anti-Cancer Therapy Treated as Neither a PFS Event nor a Censoring Event	396	212 (53.5)	26.3 (23.3, 30.5)	396	234 (59.1)	16.8 (14.9, 19.5)	0.680 (0.564, 0.820)	<0.0001
Analysis Based on Scheduled Assessment Dates Instead of Actual Assessment Dates	396	207 (52.3)	26.0 (23.2, 30.5)	396	224 (56.6)	16.7 (14.8, 20.3)	0.689 (0.569, 0.833)	<0.0001
Analysis After Adjusting for Bias due to Stopping at Interim[b]	396	207 (52.3)	26.3 (23.3, 30.5)	396	224 (56.6)	17.6 (15.0, 20.6)	0.686 (0.566, 0.831)	<0.0001

Source: Table 14.2.2.4

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; ORCA = Onyx Response Computational Assessment; PFS = progression-free survival; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] The primary analysis refers to primary, stratified analysis of PFS using the disease outcomes assessed by the IRC and the prespecified censoring rules. The sensitivity analyses deviate from the primary analysis with respect to disease outcome assessor (IRC, investigators, sponsor), analysis methods (stratified, unstratified, bias adjusted, right censored, interval censored), censoring rules (e.g., censoring by the initiation of non-protocol, anti-cancer therapy vs. not initiating such therapy) and assessment schedules (observed vs. scheduled).

[b] Analysis after adjusting for the bias due to stopping at interim was based on Emerson and Fleming (1990). Adjusted hazard ratio (95% CI) and p-value were based on the statistics from a stratified log-rank test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 24］

3） 副次的評価項目

副次的評価項目は，一連の検定における第一種の過誤の割合を制御するため，OS，ORR，DCR，HRQL（EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale により測定）の順で解析することとしていた．下記に示すとおり，OS の中間解析はあらかじめ規定した早期中止基準を満たさなかったことから，ORR 以下の副次的評価項目における投与群間の比較解析結果は，p 値を含め参考として示した．

（1） 全生存期間

OS の解析結果を表 2.7.6.2-14 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-2 に示した．また，治験開始後の各評価時点における OS を表 2.7.6.2-15 に示した．

CRd 群の OS は Rd 群と比較して長かった（HR = 0.79［95%CI：0.63～0.99］；p = 0.018）．あらかじめ規定した早期中止基準（p = 0.005）を満たさなかったため有意性は検証できなかったものの，CRd 群で死亡のリスクが低下することを示す結果であった．OS の中央値は両群ともに推定できなかった．

また，各評価時点の OS を比較した結果，いずれの時点においても CRd 群でより多くの被験者が生存しており，24 カ月時点では CRd 群で 73.3%（95%CI：68.6～77.5%），Rd 群で 65.0%（95%CI：59.9～69.5%）の被験者が生存中であった（log-rank p = 0.0046）．

表 2.7.6.2-14　OS（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Survival Status		
Died	143 (36.1%)	162 (40.9%)
Censored	253 (63.9%)	234 (59.1%)
Reasons Censored		
Alive	240 (60.6%)	211 (53.3%)
Withdrew consent	10 (2.5%)	19 (4.8%)
Lost to follow-up	3 (0.8%)	4 (1.0%)
OS Duration (months)[a]		
N	396	396
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (32.1, NE)
Min, Max (+ for censored)	0+, 43+	0, 46+
P-value (1-sided)[b]	0.0182	
Hazard Ratio (CRd/Rd) (95% CI)[c]	0.787 (0.628, 0.985)	
Follow-up for OS (months)[a,d]		
N	396	396
Median (95% CI)	32.3 (31.7, 33.2)	31.5 (30.8, 32.5)
Min, Max (+ for censored)	0, 43	0+, 46

Source: Table 14.2.3.1

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier method; NE = not estimable; OS = overall survival; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] Medians were estimated using the Kaplan-Meier method. Confidence intervals for median were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.

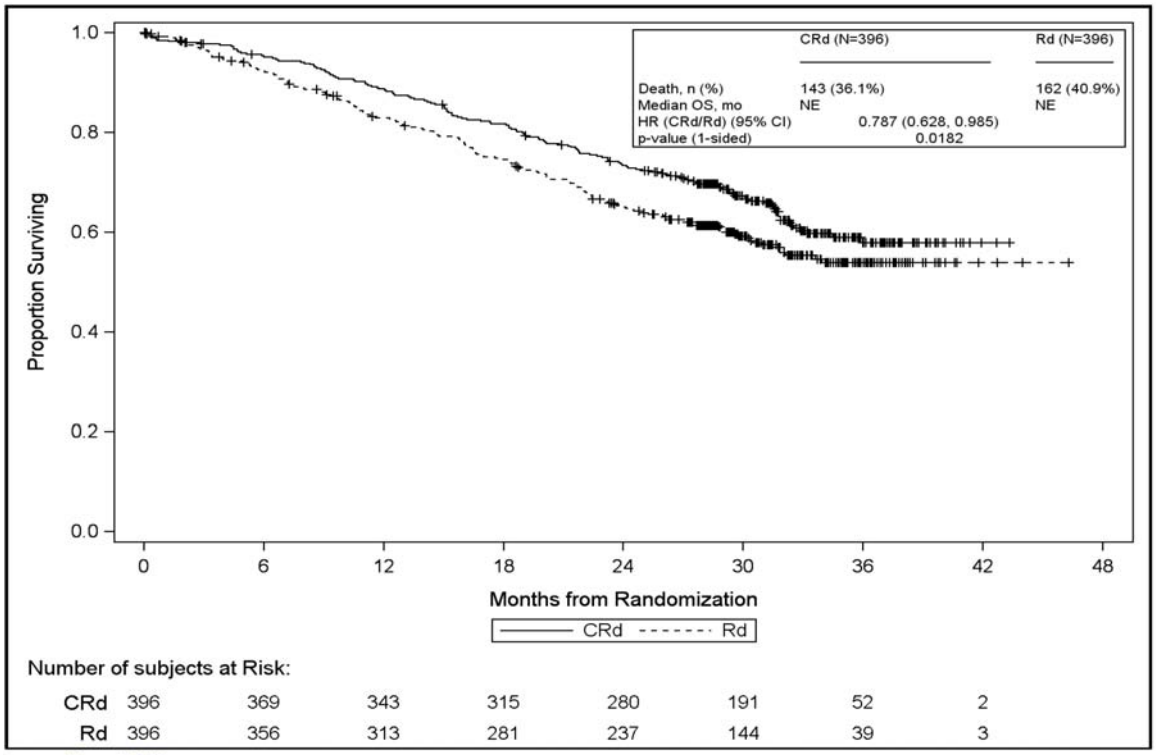
[b] P-value was from stratified log-rank test stratified with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L) prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[c] Hazard ratio and 95% CI were from Cox proportional hazard model with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[d] Estimated using reverse Kaplan-Meier method (Schemper 1996)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 25］

図 2.7.6.2-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-009）



Source: Figure 14.2.3.1

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; OS = overall survival; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Figure 5］

表 2.7.6.2-15　各評価時点の OS（ITT 集団）（PX-171-009）

Overall Survival	KM Event-Free Rate (%) (95% CI)[a]		Log-rank p-value (1-sided)[b]
	CRd (N=396)	Rd (N=396)	
12 months	88.7 (85.1, 91.4)	82.8 (78.7, 86.2)	0.0092
18 months	81.7 (77.4, 85.2)	74.6 (69.9, 78.7)	0.0076
24 months	73.3 (68.6, 77.5)	65.0 (59.9, 69.5)	0.0046
30 months	67.3 (62.3, 71.8)	53.8 (48.1, 59.3)	0.0063
36 months	57.9 (51.8, 63.5)	53.8 (48.1, 59.3)	0.0182

Source: Ad-hoc Table 14.2.3.1.1

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT= intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier method; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] KM event-free rates were estimated using the Kaplan-Meier method. CIs for event-free rates were estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation.

[b] P-values were obtained from stratified log-rank test with ß2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors where overall survival times longer than the specified landmark time were censored at the specified landmark time.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 26］

（2） 全奏効率

IRC 評価による ORR の解析結果を表 2.7.6.2-12 に示した.

CRd 群の ORR は 87.1%，Rd 群の ORR は 66.7%であり，Rd 群より CRd 群で高かった（p < 0.0001）．sCR を達成した被験者は，CRd 群が 14.1%，Rd 群が 4.3%であった．CR 又は sCR を達成した被験者は，CRd 群が 31.8%，Rd 群が 9.3%であり，CRd 群では Rd 群の 3 倍以上であった.

また，奏効までの期間の平均値は CRd 群で 1.6 カ月，Rd 群で 2.3 カ月であり，Rd 群より CRd 群で短かった.

表 2.7.6.2-16 IRC 評価による ORR（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Best Overall Response[a]		
Stringent Complete Response (sCR)	56 (14.1%)	17 (4.3%)
Complete Response (CR)	70 (17.7%)	20 (5.1%)
Very Good Partial Response (VGPR)	151 (38.1 %)	123 (31.1%)
Partial Response (PR)	68 (17.2%)	104 (26.3%)
Minimal Response (MR)	15 (3.8%)	38 (9.6%)
Stable Disease (SD)	7 (1.8%)	43 (10.9%)
Progressive Disease (PD)	7 (1.8%)	16 (4.0%)
Not Evaluable	22 (5.6%)	35 (8.8%)
Overall Response Rate (ORR)[a]	345 (87.1%)	264 (66.7%)
95% CI of ORR[b]	(83.4%, 90.3%)	(61.8%, 71.3%)
P-value (1-sided)[c]	< 0.0001	
Odds Ratio of CRd/Rd (95% CI)[d]	3.472 (2.411, 5.001)	

Source: Table 14.2.4.1
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone; ITT = intent-to-treat; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone

[a] Best overall response was defined a subject's best response during the study as determined by IMWG-URC, with the exception of MR, which was determined by EBMT criteria. Subjects evaluated for ORR had a best overall response of PR or better; see definition in Section 9.7.1.1.2.

[b] Clopper-Pearson interval.

[c] P-value was from Cochran-Mantel Haenszel chi-square test with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[d] The odds ratio and 95% CI were estimated using the Mantel-Haenszel method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 27］

（3） 奏効期間

IRC 評価による DOR の解析結果を表 2.7.6.2-17 に示した.

DOR の中央値は CRd 群で 28.6 カ月，Rd 群で 21.2 カ月であり，Rd 群より CRd 群で長かった.

表 2.7.6.2-17　IRC 評価による DOR（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd(N = 396)	Rd(N = 396)
Number of Subjects with Overall Response[a]	345	264
Progressed	141 (40.9%)	125 (47.3%)
Death without disease progression	30 (8.7%)	13 (4.9%)
Censored	174 (50.4%)	126 (47.7%)
Duration of Response[a,b]		
N	345	264
Median (95% CI)	28.6 (24.9, 31.3)	21.2 (16.7, 25.8)
Min, Max (+ for censored)	1, 42+	0+, 39+

Source: Table 14.2.5.1
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; DOR = duration of response; ITT = intent-to-treat; PR = partial response; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Subjects evaluated for DOR had a best overall response of PR or better; see definition in Section 9.7.1.1.2.
[b] Median and percentiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Confidence intervals for median were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 28］

（4）　病勢コントロール率

IRC 評価による DCR の解析結果を表 2.7.6.2-18 に示した.

DCR は CRd 群で 92.7%，Rd 群で 87.1%であり，Rd 群より CRd 群で高かった.

表 2.7.6.2-18　IRC 評価による DCR（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Disease Control Rate (DCR)[a]	367 (92.7%)	345 (87.1%)
95% CI of DCR[b]	(89.7%, 95.0%)	(83.4%, 90.3%)
P-value (1-sided)[c]	0.0044	
Odds Ratio of CRd/Rd (95% CI)[d]	1.897 (1.17,3.08)	

Source: Table 14.2.4.1
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; DCR = disease control rate; ITT = intent-to-treat; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SD = stable disease
[a] Subjects evaluated for DCR had a best overall response of SD (≥ 8 weeks) or better; see definitions in Section 9.7.1.1.2.
[b] Clopper-Pearson interval.
[c] P-value was from Cochran-Mantel Haenszel chi-square test with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.
[d] The odds ratio and 95% CI were estimated using the Mantel-Haenszel method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 29］

（5） 病勢コントロール期間

IRC 評価による DDC の解析結果を表 2.7.6.2-19 に示した.

DDC の中央値は CRd 群で 28.7 カ月，Rd 群で 18.9 カ月であり，Rd 群より CRd 群で長かった.

表 2.7.6.2-19 IRC 評価による DDC（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd(N = 396)	Rd(N = 396)
Number of Subjects with Disease Control[a]	367	345
Progressed	157 (42.8%)	173 (50.1%)
Death without disease progression	31 (8.4%)	21 (6.1%)
Censored	179 (48.8%)	151 (43.8%)
Duration of Disease Control (DDC) (months)[b]		
N	367	345
Median (95% CI)	28.7 (24.4, 31.6)	18.9 (16.6, 22.2)
Min, Max (+ for censored)	0+, 43+	1, 46+

Source: Table 14.2.5.1

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; DDC = duration of disease control; ITT = intent-to-treat; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SD = stable disease

[a] Subjects evaluated for DDC had a best overall response of SD or better; see definition in Section 9.7.1.1.2.

[b] Median and percentiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Confidence intervals for median were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 30］

（6） HRQL

HRQL の解析結果を表 2.7.6.2-20 及び図 2.7.6.2-3 に示した.

CRd 群の被験者は全体的な健康状態の改善を示し，18 サイクル後の EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL スコアは，Rd 群と比較して高かった（p = 0.0001）.

表 2.7.6.2-20 MMRM 法による QLQ-C30 Global Health Status/QoL の HRQL 解析（ITT 集団）（PX-171-009）

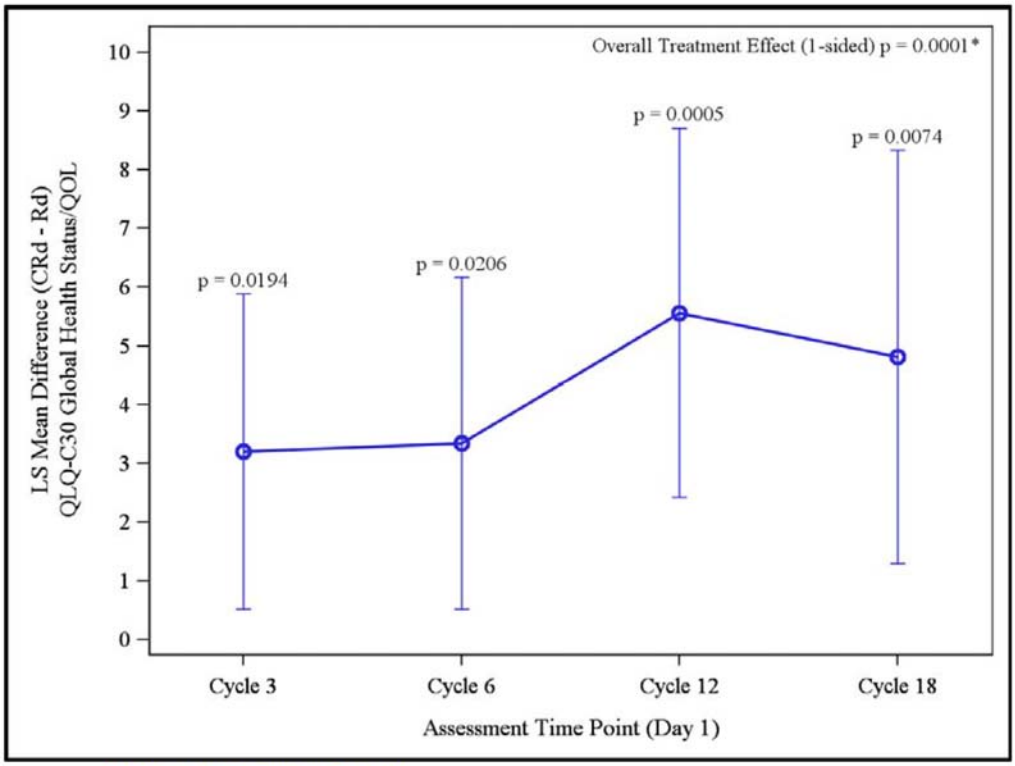
Summary of Study Subjects			CRd (N = 396)		Rd (N = 396)	
Number of Subjects with at Least 1 Assessment at Cycles 1, 3, 6, 12, and 18			365		348	
Least Squares Mean Estimates						
Visit	Mean Estimate CRd	Mean Estimate Rd	Difference: CRd – Rd (SE)	DF	95% CI	P-Value (2-Sided)
Cycle 3, Day 1	60.44	57.23	3.20 (1.369)	1548	0.52-5.89	0.0194
Cycle 6, Day 1	62.64	59.30	3.34 (1.443)	1645	0.51-6.17	0.0206
Cycle 12, Day 1	62.32	56.75	5.56 (1.605)	1855	2.42-8.71	0.0005
Cycle 18, Day 1	63.35	58.54	4.81 (1.793)	2005	1.29-8.33	0.0074
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.0001						

Source: HRQL Report, Table 03.01.01
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; DF = degrees of freedom; ITT = intent-to-treat; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SE = standard of error

[a] The model included the fixed, categorical effects of treatment, visit, and treatment-by-visit; the fixed, continuous covariates of baseline HRQL score and baseline score-by-visit, as well as the randomization stratification factors: β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as fixed factors. Random subject effect was modeled using within subject error correlation structure.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Table 32］

図 2.7.6.2-3　MMRM 法による QLQ-C30 Global Health Status/QoL の投与群間差（LS mean）及び 95%CI（ITT 集団）（PX-171-009）



Source: HRQL Report, Table 03.01.01
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/ Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm;
ITT= intent-to-treat; MMRM = mixed model for repeated measures; QoL = quality of life;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
* 1-sided p-value for overall treatment effect based on type 3 test for fixed effects [MMRM]).
Confidence intervals above 0 indicate statistically significant treatment difference in favour of CRd.
Cycle p-values are 2-sided p-values from MMRM model.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Figure 6］

4）　探索的評価項目

探索的評価項目である TTP，CBR，及び次の治療を開始するまでの期間は，Rd 療法に比べて CRd 療法で臨床的有用性が高くなることを一貫して支持するものであった.

（1）　無増悪期間

IRC 評価による TTP の解析結果を表 2.7.6.2-21 に示した.

CRd 群の 42.2%，Rd 群の 50.5%の被験者がデータカットオフ時点で PD と判定されていた．TTP の中央値は CRd 群で 31.4 カ月，Rd 群で 19.4 カ月であり，Rd 群より CRd 群で長かった.

表 2.7.6.2-21　IRC 評価による TTP（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Progressed	167 (42.2%)	200 (50.5%)
Censored	229 (57.8%)	196 (49.5%)
TTP Duration (months) [a]		
N	396	396
Median (95% CI)	31.4 (26.4, NE)	19.4 (16.6, 23.2)
Min, Max (+ for censored)	0+, 43+	0+, 46+
P-value (1-sided)[b]	< 0.0001	
Hazard Ratio (CRd/Rd) (95% CI)[c]	0.619 (0.503, 0.762)	
KM Event-free Rate[a]		
9 months (95% CI)	86.2 (82.2, 89.3)	74.3 (69.4, 78.5)
18 months (95% CI)	70.3 (65.2, 74.8)	51.2 (45.6, 56.5)
27 months (95% CI)	55.2 (49.6, 60.5)	40.9 (35.4, 46.4)
36 months (95% CI)	44.6 (37.6, 51.3)	34.1 (27.7, 40.6)
Follow-up for TTP (months)[a,d]		
N	396	396
Median (95% CI)	30.6 (29.5, 31.4)	29.3 (27.8, 30.5)
Min, Max (+ for censored)	0, 43	0, 46

Source: Table 14.2.6

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier method; NE = not estimable; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; TTP = time to progression

[a] Median, percentiles, and event-free rate were estimated using the Kaplan-Meier method. Confidence intervals for median and percentiles were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation. Confidence intervals for event-free rates were estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation.

[b] P-value is from a stratified log-rank test with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[c] Hazard ratio and 95% CI from stratified Cox regression with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.

[d] Estimated using reverse Kaplan-Meier method (Schemper 1996)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 35］

（2）　臨床的有用率

IRC 評価による CBR の解析結果を表 2.7.6.2-22 に示した.

CBR は CRd 群で 90.9%，Rd 群で 76.3%であり，Rd 群より CRd 群で高かった.

表 2.7.6.2-22　IRC 評価による CBR（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Clinical Benefit Rate (CBR)[a]	360 (90.9%)	302 (76.3%)
95% CI of CBR[b]	(87.6%, 93.6%)	(71.8%, 80.4%)
P-value (1-sided)[c]	< 0.0001	
Odds Ratio of CRd/Rd (95% CI)[c]	3.156 (2.082, 4.786)	
Number of Subjects with Clinical Benefit	361	302
Progressed	152 (42.2%)	150 (49.7%)
Death	31 (8.6%)	15 (5.0%)
Censored	177 (49.2%)	137 (45.4%)
Duration of Clinical Benefit (months)		
N	360	302
Median (95% CI)	28.3 (24.3, 30.5)	20.3 (16.6, 24.0)
Min, Max (+ for censored)	1+, 42+	1, 39+

Source: Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1

CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; MR = minimal response; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] Subjects evaluated for CBR had a best overall response of MR or better; see definitions in Section 9.7.1.1.2.

[b] Clopper-Pearson interval

[c] P value was froma Cochran-Mantel Haenszel chi-square test with ß2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors. The odds ratio and 95% CI were estimated using the Mantel-Haenszel method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 36］

（3）　次の治療を開始するまでの期間

次の治療を開始するまでの期間の解析結果を表 2.7.6.2-23 に示した.

CRd 群の 38.1%，Rd 群の 46.5%の被験者がデータカットオフ日までに次の治療を開始していた．次の治療を開始するまでの期間の中央値は，CRd 群で 17.3 カ月，Rd 群で 12.1 カ月であり，Rd 群より CRd 群で長かった.

表 2.7.6.2-23　次の治療を開始するまでの期間（ITT 集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Subjects Who Started Next Treatment	151 (38.1%)	184 (46.5%)
Time to Next Treatment (months)		
N	151	184
Median	17.3	12.1
Min, Max	0.46, 37.6	0.26, 33.5
KM Estimate of Time to Next Treatment[a]		
N	396	396
Median (95% CI)	37.6 (31.8, NE)	24.5 (20.8, 32.8)
Min, Max (+ for censored)	0+, 43+	0+, 46+
P-value (1-sided)[b]	< 0.0001	
Hazard Ratio (CRd/Rd) (95% CI)[c]	0.626 (0.504, 0.777)	
Follow-up for Time to Next Treatment (months)[a,d]		
N	396	396
Median (95% CI)	31.5 (30.7, 32.0)	30.0 (29.3, 31.2)
Min, Max (+ for censored)	0, 43	0, 46

Source: Table 14.2.7
CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ITT = intent-to-treat; KM = Kaplan-Meier method; NE = not estimable; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Median was estimated using the Kaplan-Meier method. Confidence intervals for median were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.
[b] P-value is from a stratified log-rank test with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.
[c] Hazard ratio and 95% CI from Cox proportional hazard model with β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as stratification factors.
[d] Estimated using reverse Kaplan-Meier method (Schemper 1996).

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 37］

（4）　HRQL subscale

HRQL subscale の解析結果を表 2.7.6.2-24 に示した.

EORTC QLQ-C30 及び QLQ-MY20 の HRQL subscale に関しては，CRd 群と Rd 群の間に違いは認められず，カルフィルゾミブを追加しても，疲労や悪心／嘔吐などの副作用報告が増加しないことが示された.

表 2.7.6.2-24　MMRM 法による QLQ-C30 及び QLQ-MY20 の HRQL subscale に関する HRQL 解析（ITT 集団）（PX-171-009）

Summary of Study Subjects				CRd (N = 396)		Rd (N = 396)
Number of Subjects with at Least 1 Assessment at Cycles 1, 3, 6, 12, and 18				365		348
QLQ-C30 Fatigue: Least Squares Mean Estimates						
Visit	**Mean Estimates**		**Difference: CRd – Rd (SE)**	**DF**	**95% CI**	**P-Value (2-Sided)**
	CRd	**Rd**				
Cycle 3, Day 1	40.45	40.05	0.40 (1.522)	1419	-2.58, 3.39	0.7919
Cycle 6, Day 1	39.48	39.52	-0.04 (1.601)	1533	-3.18, 3.10	0.9785
Cycle 12, Day 1	39.30	40.47	-1.16 (1.773)	1783	-4.64, 2.31	0.5115
Cycle 18, Day 1	37.83	38.88	-1.05 (1.961)	1970	-4.90, 2.80	0.5925
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.3554						
QLQ-C30 Nausea/Vomiting Least Squares Mean Estimates						
Visit	**Mean Estimate**		**Difference: CRd – Rd (SE)**	**DF**	**95% CI**	**P-Value (2-Sided)**
	CRd	**Rd**				
Cycle 3, Day 1	5.44	6.31	-0.86 (0.864)	1830	-2.56, 0.83	0.3175
Cycle 6, Day 1	5.14	5.44	-0.30 (0.917)	1886	-2.10, 1.49	0.7403
Cycle 12, Day 1	5.48	5.89	-0.40 (1.037)	2004	-2.44, 1.63	0.6968
Cycle 18, Day 1	5.40	5.75	-0.35 (1.172)	2071	-2.65, 1.95	0.7659
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.7789						
QLQ-C30 Pain Least Squares Mean Estimates						
Visit	**Mean Estimate**		**Difference: CRd – Rd (SE)**	**DF**	**95% CI**	**P-Value (2-Sided)**
	CRd	**Rd**				
Cycle 3, Day 1	29.71	31.74	-2.02 (1.682)	1347	-5.32, 1.28	0.2292
Cycle 6, Day 1	28.89	30.37	-1.47 (1.767)	1467	-4.94, 1.99	0.4042
Cycle 12, Day 1	29.55	30.23	-0.68 (1.945)	1725	-4.49, 3.14	0.7286
Cycle 18, Day 1	28.22	29.13	0.08 (2.146)	1934	-4.12, 4.29	0.9685
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.7671						
QLQ-C30 Physical Functioning Least Squares Mean Estimates						
Visit	**Mean Estimate**		**Difference: CRd – Rd (SE)**	**DF**	**95% CI**	**P-Value (2-Sided)**
	CRd	**Rd**				
Cycle 3, Day 1	71.64	71.14	0.51 (1.193)	1251	-1.83, 2.85	0.6710
Cycle 6, Day 1	73.02	70.85	2.17 (1.249)	1370	-0.28, 4.62	0.0824
Cycle 12, Day 1	71.43	69.94	1.49 (1.365)	1635	-1.19, 4.17	0.2749
Cycle 18, Day 1	72.87	71.99	0.88 (1.496)	1866	-2.05, 3.81	0.5559
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.1079						

表 2.7.6.2-24　MMRM 法による QLQ-C30 及び QLQ-MY20 の HRQL subscale に関する HRQL 解析（ITT 集団）（PX-171-009）（続き）

QLQ-C30 Role Functioning Least Squares Mean Estimates						
Visit	Mean Estimate CRd	Mean Estimate Rd	Difference: CRd – Rd (SE)	DF	95% CI	P-Value (2-Sided)
Cycle 3, Day 1	68.26	68.48	-0.23 (1.821)	1486	-3.80, 3.34	0.9004
Cycle 6, Day 1	70.15	69.07	1.07 (1.918)	1593	-2.69, 4.83	0.5759
Cycle 12, Day 1	71.21	67.29	3.93 (2.128)	1825	-0.25, 8.10	0.0651
Cycle 18, Day 1	72.55	68.08	4.47 (2.365)	1994	-0.16, 9.11	0.0587
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.9420						
QLQ-MY20 Disease Symptoms Least Squares Mean Estimates						
Visit	Mean Estimate CRd	Mean Estimate Rd	Difference: CRd – Rd (SE)	DF	95% CI	P-Value (2-Sided)
Cycle 3, Day 1	22.23	20.90	1.33 (0.964)	1312	-0.56, 3.22	0.1677
Cycle 6, Day 1	21.41	21.51	-0.09 (1.007)	1416	-2.07, 1.88	0.9250
Cycle 12, Day 1	20.47	22.05	-1.58 (1.108)	1675	-3.76, 0.59	0.1530
Cycle 18, Day 1	20.42	21.93	-1.52 (1.225)	1891	-3.92, 0.89	0.2159
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.2822						
QLQ-MY20 Side Effects of Treatment Least Squares Mean Estimates						
Visit	Mean Estimate CRd	Mean Estimate Rd	Difference: CRd – Rd (SE)	DF	95% CI	P-Value (2-Sided)
Cycle 3, Day 1	23.20	24.71	-1.51 (1.197)	1351	-3.86, 0.84	0.2079
Cycle 6, Day 1	21.77	23.64	-1.87 (1.253)	1457	-4.33, 0.59	0.1357
Cycle 12, Day 1	23.21	25.31	-2.09 (1.382)	1710	-4.81, 0.62	0.1301
Cycle 18, Day 1	23.07	24.96	-1.88 (1.535)	1918	-4.89, 1.13	0.2207
P-Value for Overall Treatment Effect (1-Sided): 0.9674						

Source: HRQL Report, Table 04.01, Table 04.02, Table 04.03, Table 04.04, Table 04.05, Table 04.06, Table 04.07

CI = confidence interval; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; DF = degrees of freedom; ITT = intent-to-treat; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SE = standard of error

[a] The model included the fixed, categorical effects of treatment, visit, and treatment-by-visit; the fixed, continuous covariates of baseline HRQL score and baseline score-by-visit, as well as the randomization stratification factors: β2 microglobulin levels (< vs. ≥ 2.5 mg/L), prior bortezomib (no vs. yes), and prior lenalidomide (no vs. yes) as fixed factors. Random subject effect was modeled using within subject error correlation structure.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 38］

5）　サブグループ解析

IRC 評価による PFS，OS，及び ORR のサブグループ解析結果を表 2.7.6.18.2-1～表 2.7.6.18.2-3 に示した.

治療効果の一貫性を評価するため，PFS，OS，及び ORR のサブグループ解析を実施した. 全例を対象とした解析で示された CRd 群における効果が，多くのサブグループでも一貫して認められた.

6） 有効性の結論

再発の MM 患者に対して，レナリドミド及びデキサメタゾンに加えてカルフィルゾミブを投与した際の PFS の中央値は 26.3 カ月で，レナリドミド及びデキサメタゾンのみ投与した場合と比較して 8.7 カ月延長しており，統計的に有意，かつ臨床的に意義のある PFS の改善が認められた．副次評価項目は，CRd 群で OS の延長，より高い奏効率，HRQL の改善がみられる等，主要評価項目の結果を支持するものであった．

2.7.6.2.4 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 15.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の重症度は，NCI- CTCAE version 4.0 に従って判定した．

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-25 に示した．

有害事象を発現した被験者は，CRd 群 380 名（96.9%），Rd 群 378 名（97.2%）であり，両群に違いはみられなかった．Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者は，CRd 群 328 名（83.7%），Rd 群 314 名（80.7%）であった．

表 2.7.6.2-25 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Adverse Event Category	CRd (N = 392)	Rd(N = 389)
Any AE[a]	380 (96.9%)	378 (97.2%)
Treatment-related AE[b]	332 (84.7%)	329 (84.6%)
≥ Grade 3 AE	328 (83.7%)	314 (80.7%)
≥ Grade 3 treatment-related AE	263 (67.1%)	234 (60.2%)
Grade 5 AE	36 (9.2%)	36 (9.3%)
Grade 5 Progression AE	1 (0.3%)	6 (1.5%)
SAE	234 (59.7%)	209 (53.7%)
AE leading to discontinuation of ≥ 1 study drug	102 (26.0%)	97 (24.9%)
AE leading to permanent discontinuation of ≥ 1 study drug	54 (13.8%)	65 (16.7%)
Died within 30 days of last dose of study drug	30 (7.7%)	33 (8.5%)

Source: Table 14.3.1; Table 14.3.7.1
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SAE = serious adverse event
[a] Includes AEs that started or worsened during the period from the first dose of study drug until 30 days after the last dose of study drug.
[b] Considered related to at least 1 study drug by the investigator, including those with missing relationship.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 48］

（2） 有害事象の分析

a） 有害事象の項目別発現頻度

有害事象の MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.18.2-4 に示し，そのうち発現頻度がいずれかの群で 10%以上の有害事象を表 2.7.6.2-26 に示した.

SOC 別でいずれかの群の発現頻度が 50%を超えた有害事象は，感染症および寄生虫症（CRd 群 310 名［79.1%］，Rd 群 270 名［69.4%］），一般・全身障害および投与部位の状態（CRd 群 267 名［68.1%］，Rd 群 242 名［62.2%］）胃腸障害（CRd 群 260 名［66.3%］，Rd 群 220 名［56.6%］），血液およびリンパ系障害（CRd 群 243 名［62.0%］，Rd 群 232 名［59.6%］），代謝および栄養障害（CRd 群 225 名［57.4%］，Rd 群 173 名［44.5%］），筋骨格系および結合組織障害（CRd 群 225 名［57.4%］，Rd 群 215 名［55.3%］），及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（CRd 群 217 名［55.4%］，Rd 群 162 名［41.6%］）であった.

発現頻度の高かった有害事象は，貧血，好中球減少症，及び血小板減少症などの血液学的有害事象であり，貧血は CRd 群 167 名（42.6%），Rd 群 155 名（39.8%），好中球減少症は CRd 群 148 名（37.8%），Rd 群 131 名（33.7%），血小板減少症は CRd 群 114 名（29.1%），Rd 群 88 名（22.6%）に発現した.

非血液学的有害事象で発現頻度の高かった PT 別の有害事象は，下痢，疲労，及び咳嗽であり，下痢は CRd 群 166 名（42.3%），Rd 群 131 名（33.7%），疲労は CRd 群 129 名（32.9%），Rd 群 119 名（30.6%），咳嗽は CRd 群 113 名（28.8%），Rd 群 67 名（17.2%）に発現した.

いずれかの群における発現頻度が 10%以上であり，CRd 群での発現頻度が Rd 群と比較して 5%以上高かった有害事象は，下痢，血小板減少症，咳嗽，発熱，上気道感染，低カリウム血症，筋痙縮，鼻咽頭炎，悪心，気管支炎，高血圧，頭痛，及び低リン酸血症であった.

表 2.7.6.2-26　いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

System Organ Class Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Subjects with ≥ 1 AE	380 (96.9%)	378 (97.2%)
感染症および寄生虫症	310 (79.1%)	270 (69.4%)
上気道感染	112 (28.6%)	75 (19.3%)
鼻咽頭炎	84 (21.4%)	63 (16.2%)
気管支炎	74 (18.9%)	54 (13.9%)
肺炎	68 (17.3%)	56 (14.4%)
気道感染	43 (11.0%)	39 (10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	267 (68.1%)	242 (62.2%)
疲労	129 (32.9%)	119 (30.6%)
発熱	112 (28.6%)	81 (20.8%)
末梢性浮腫	85 (21.7%)	75 (19.3%)
無力症	70 (17.9%)	56 (14.4%)
胃腸障害	260 (66.3%)	220 (56.6%)
下痢	166 (42.3%)	131 (33.7%)
便秘	79 (20.2%)	67 (17.2%)
悪心	78 (19.9%)	55 (14.1%)
嘔吐	47 (12.0%)	32 (8.2%)
血液およびリンパ系障害	243 (62.0%)	232 (59.6%)
貧血	167 (42.6%)	155 (39.8%)
好中球減少症	148 (37.8%)	131 (33.7%)
血小板減少症	114 (29.1%)	88 (22.6%)
代謝および栄養障害	225 (57.4%)	173 (44.5%)
低カリウム血症	108 (27.6%)	52 (13.4%)
低カルシウム血症	63 (16.1%)	45 (11.6%)
低リン酸血症	52 (13.3%)	29 (7.5%)
高血糖	49 (12.5%)	38 (9.8%)
食欲減退	44 (11.2%)	35 (9.0%)
筋骨格系および結合組織障害	225 (57.4%)	215 (55.3%)
筋痙縮	104 (26.5%)	82 (21.1%)
背部痛	67 (17.1%)	78 (20.1%)
関節痛	49 (12.5%)	51 (13.1%)
四肢痛	46 (11.7%)	41 (10.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	217 (55.4%)	162 (41.6%)
咳嗽	113 (28.8%)	67 (17.2%)
呼吸困難	76 (19.4%)	58 (14.9%)
神経系障害	187 (47.7%)	187 (48.1%)
頭痛	53 (13.5%)	31 (8.0%)
浮動性めまい	48 (12.2%)	44 (11.3%)

表 2.7.6.2-26　いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）（続き）

System Organ Class Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
皮膚および皮下組織障害	151 (38.5%)	129 (33.2%)
発疹	52 (13.3%)	60 (15.4%)
血管障害	147 (37.5%)	97 (24.9%)
高血圧	56 (14.3%)	27 (6.9%)
臨床検査 [c]	144 (36.7%)	132 (33.9%)
精神障害	131 (33.4%)	111 (28.5%)
不眠症	75 (19.1%)	63 (16.2%)
眼障害 [c]	103 (26.3%)	70 (18.0%)
心臓障害 [c]	84 (21.4%)	72 (18.5%)
傷害、中毒および処置合併症 [c]	77 (19.6%)	65 (16.7%)
腎および尿路障害 [c]	60 (15.3%)	53 (13.6%)

Source: Table 14.3.2.1
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1).
[b] Subjects were counted once for each system organ class and preferred term.
[c] No single preferred term was reported in ≥ 10% of subjects.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 49］

b） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の項目別発現頻度

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.6.18.2-5 に示し，そのうち発現頻度がいずれかの群で 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を PT 別に表 2.7.6.2-27 に示した．

SOC 別でいずれかの群の発現頻度が 50%を超えた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった．

発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，好中球減少症，貧血，及び血小板減少症などの血液学的有害事象であり，好中球減少症は CRd 群 134 名（34.2%），Rd 群 114 名（29.3%），貧血は CRd 群 100 名（25.5%），Rd 群 92 名（23.7%），血小板減少症は CRd 群 88 名（22.4%），Rd 群 70 名（18.0%）に発現した．

非血液学的有害事象で発現頻度の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，疲労及び下痢であり，疲労は CRd 群 88 名（22.4%），Rd 群 83 名（21.3%），下痢は CRd 群 73 名（18.6%），Rd 群 63 名（16.2%）に発現した．

いずれかの群における発現頻度が 5%以上であり，CRd 群での発現頻度が Rd 群と比較して 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，低カリウム血症及び低リン酸血症であった．

表 2.7.6.2-27　いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Subjects with ≥ 1 AE	332 (84.7%)	329 (84.6%)
好中球減少症	134 (34.2%)	114 (29.3%)
貧血	100 (25.5%)	92 (23.7%)
疲労	88 (22.4%)	83 (21.3%)
血小板減少症	88 (22.4%)	70 (18.0%)
下痢	73 (18.6%)	63 (16.2%)
筋痙縮	72 (18.4%)	54 (13.9%)
不眠症	56 (14.3%)	46 (11.8%)
低カリウム血症	43 (11.0%)	17 (4.4%)
無力症	41 (10.5%)	32 (8.2%)
高血糖	40 (10.2%)	33 (8.5%)
末梢性浮腫	40 (10.2%)	35 (9.0%)
上気道感染	38 (9.7%)	21 (5.4%)
悪心	37 (9.4%)	25 (6.4%)
便秘	36 (9.2%)	38 (9.8%)
肺炎	30 (7.7%)	21 (5.4%)
発熱	30 (7.7%)	20 (5.1%)
呼吸困難	28 (7.1%)	17 (4.4%)
低リン酸血症	28 (7.1%)	8 (2.1%)
発疹	25 (6.4%)	34 (8.7%)
浮動性めまい	24 (6.1%)	21 (5.4%)
高血圧	24 (6.1%)	10 (2.6%)
深部静脈血栓症	22 (5.6%)	14 (3.6%)
筋力低下	22 (5.6%)	15 (3.9%)
食欲減退	21 (5.4%)	18 (4.6%)
白血球減少症	20 (5.1%)	19 (4.9%)
末梢性ニューロパチー	20 (5.1%)	20 (5.1%)
振戦	20 (5.1%)	27 (6.9%)

Source: Table 14.3.3.1.2
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1).
[b] Subjects were counted once for each preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Table 51］

c） 有害事象の Grade 別発現頻度

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-28 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．

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，非血液学的有害事象で発現頻度の高かった事象（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．

表 2.7.6.2-28　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Number of subjects with at least one ≥ Grade 3 AE	328 (83.7%)	314 (80.7%)
好中球減少症	116 (29.6%)	103 (26.5%)
貧血	70 (17.9%)	67 (17.2%)
血小板減少症	65 (16.6%)	48 (12.3%)
肺炎	49 (12.5%)	41 (10.5%)
低カリウム血症	37 (9.4%)	19 (4.9%)
低リン酸血症	33 (8.4%)	18 (4.6%)
疲労	30 (7.7%)	25 (6.4%)
高血糖	20 (5.1%)	18 (4.6%)
高血圧	17 (4.3%)	7 (1.8%)
気道感染	16 (4.1%)	8 (2.1%)
白内障	15 (3.8%)	10 (2.6%)
下痢	15 (3.8%)	16 (4.1%)
無力症	14 (3.6%)	8 (2.1%)
低カルシウム血症	13 (3.3%)	6 (1.5%)
白血球減少症	12 (3.1%)	16 (4.1%)
好中球数減少	12 (3.1%)	11 (2.8%)
血小板数減少	12 (3.1%)	9 (2.3%)
肺塞栓症	12 (3.1%)	9 (2.3%)
呼吸困難	11 (2.8%)	7 (1.8%)
不眠症	11 (2.8%)	11 (2.8%)
リンパ球減少症	11 (2.8%)	8 (2.1%)
発熱性好中球減少症	10 (2.6%)	4 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.3%)	3 (0.8%)
低血圧	8 (2.0%)	4 (1.0%)
急性腎不全	8 (2.0%)	5 (1.3%)

Source: Table 14.3.4.1.2
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1).
[b] Subjects were counted once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 50］

d） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の Grade 別発現頻度

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-29 に示した.

発現頻度の高かった Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，好中球減少症，血小板減少症，及び貧血であり，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 33 名（8.4%），Rd 群 36 名（9.3%）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 106 名（27.0%），Rd 群 91 名（23.4%），血小板減少症は CRd 群 56 名（14.3%），Rd 群 39 名（10.0%）に発現し，両群の発現頻度の差は 2%以上 5%未満であった.

発現頻度の高かった Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない非血液学的有害事象は，疲労，肺炎，及び低リン酸血症であり，疲労は CRd 群 23 名（5.9%），Rd 群 18 名（4.6%），肺炎は CRd 群 23 名（5.9%），Rd 群 15 名（3.9%），低リン酸血症は CRd 群 20 名（5.1%），Rd 群 5 名（1.3%）に発現した.

表 2.7.6.2-29　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Number of subjects with at least one ≥ Grade 3 AE	263 (67.1%)	234 (60.2%)
好中球減少症	106 (27.0%)	91 (23.4%)
血小板減少症	56 (14.3%)	39 (10.0%)
貧血	33 (8.4%)	36 (9.3%)
疲労	23 (5.9%)	18 (4.6%)
肺炎	23 (5.9%)	15 (3.9%)
低リン酸血症	20 (5.1%)	5 (1.3%)
高血糖	19 (4.8%)	17 (4.4%)
低カリウム血症	14 (3.6%)	7 (1.8%)
不眠症	11 (2.8%)	10 (2.6%)
肺塞栓症	11 (2.8%)	8 (2.1%)
無力症	10 (2.6%)	8 (2.1%)
白血球減少症	10 (2.6%)	14 (3.6%)
リンパ球減少症	10 (2.6%)	6 (1.5%)
血小板数減少	9 (2.3%)	8 (2.1%)
白内障	8 (2.0%)	7 (1.8%)
発熱性好中球減少症	8 (2.0%)	3 (0.8%)
好中球数減少	8 (2.0%)	10 (2.6%)

Source: Table 14.3.4.2.2
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1).
[b] Subjects were counted once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 52］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

死亡の要約を表 2.7.6.2-30 に示した.

データカットオフ時点で死亡が確認された被験者は，CRd 群 142 名（36.2%），Rd 群 160 名（41.1%）であった．そのうち，治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，CRd 群 30 名（7.7%），Rd 群 33 名（8.5%）であった．最も多い死因は有害事象であり，有害事象による死亡はいずれの群も 27 名（6.9%）であった．治験薬最終投与後 30 日以降に死亡した被験者は，CRd 群 112 名（28.6%），Rd 群 127 名（32.6%）であり，最も多い死因は疾患進行であった．

表 2.7.6.2-30　死亡の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Death Category	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Number of Deaths	142 (36.2%)	160 (41.1%)
Death within 30 days after Last Dose	30 (7.7%)	33 (8.5%)
Primary Cause of Death		
Adverse Event	27 (6.9%)	27 (6.9%)
Progressive Disease	2 (0.5%)	5 (1.3%)
Other	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Death ≥ 30 Days after Last Dose	112 (28.6%)	127 (32.6%)
Primary Cause of Death		
Adverse Event	5 (1.3%)	2 (0.5%)
Progressive Disease	71 (18.1%)	84 (21.6%)
Other	26 (6.6%)	27 (6.9%)
Unknown	10 (2.6%)	14 (3.6%)

Source: Table 14.3.5.1
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone=arm;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 61］

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡について，原因となった有害事象の一覧を表 2.7.6.2-31 に示した．最も多かった有害事象は感染に関連した有害事象であり（CRd 群 9 名，Rd 群 10 名），次に多い有害事象は心疾患に関連した有害事象であった（CRd 群 10 名，Rd 群 7 名）．

感染に関連した有害事象により死亡した被験者 19 名の内訳は，敗血症／敗血症性ショック 8 名（CRd 群 4 名，Rd 群 4 名），肺炎／気管支肺炎 7 名（CRd 群 3 名，Rd 群 4 名），上気道感染 1 名（CRd 群），心内膜炎 1 名（CRd 群），尿路性敗血症 1 名（Rd 群），及び肝感染 1 名（Rd 群）であった．

心疾患に関連した有害事象により死亡した被験者 17 名の内訳は，虚血性心疾患（心筋梗塞又は急性冠動脈症候群）5 名（CRd 群 3 名，Rd 群 2 名），心不全 7 名（CRd 群 3 名，Rd 群 4 名）心停止 2 名（CRd 群 2 名，Rd 群 0 名），循環虚脱及び左室機能不全 2 名（CRd 群

2 名，Rd 群 0 名），及び不整脈 1 名（Rd 群）であった．このうち 4 名（CRd 群 3 名，Rd 群 1 名）は，治験薬最終投与後 1 日以内の死亡であった．

有害事象により死亡した被験者のうち，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いずれか）との因果関係を否定できないと判定されたのは，CRd 群 3 名，Rd 群 8 名の計 11 名であった．CRd 群 3 名のうち 2 名（心停止及び頭蓋内出血）は，カルフィルゾミブとの因果関係を否定できないと判定された．

表 2.7.6.2-31　治験薬最終投与後 30 日以内の死亡の原因となった有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

CRd (N = 392) AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 27 (6.9%)					Rd (N = 389) AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 27 (6.9%)				
Subject ID	**Study Treatment Day**	**Days from Last Dose of Any Study Drug (Days from CFZ)**	**Concurrent Fatal AE (Preferred Term)**	**Relationship to C/R/D**	**Subject ID**	**Study Treatment Day**	**Days from Last Dose of Any Study Drug**	**Concurrent Fatal AE (Preferred Term)**	**Relationship to R/d**
Cardiac AEs									
10-388-9[redacted]	49	1 (5)	心筋梗塞	No/No/No	24-721-9[redacted]	152	1	不整脈	No/No
12-858-9[redacted]	376	9 (10)	心筋梗塞	No/No/No	38-278-9[redacted]	98	13	心不全	No/No
14-005-9[redacted]	352	1 (1)	心停止	Yes/Yes/No	46-302-9[redacted]	55	5	心不全	No/No
14-027-9[redacted]	155	20 (20)	心不全	No/No/No	51-653-9[redacted]	43	7	心筋梗塞	No/No
38-278-9[redacted]	140	6 (13)	心筋梗塞	No/No/No	89-630-9[redacted]	86	8	心肺不全	No/No
41-255-9[redacted]	111	26 (32)	循環虚脱	No/No/No	51-658-9[redacted]	317	14	急性冠動脈症候群	Yes/No
41-252-9[redacted]	453	11 (17)	左室機能不全	No/No/No	51-651-9[redacted]	376	22	Primary reason of Other: 心不全及び肺障害 [a]	No/No
46-303-9[redacted]	85	9 (13)	急性心不全	No/No/No	—	—		—	—
46-308-9[redacted]	4	1 (2)	心肺不全	No/No/No	—	—		—	—
26-117-9[redacted]	290	16 (22)	Primary reason of Other: 心停止 [a]	No/No/No	—	—	—	—	—

表 2.7.6.2-31　治験薬最終投与後 30 日以内の死亡の原因となった有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-009）（続き 1）

CRd (N = 392) AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 27 (6.9%)					Rd (N = 389) AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 27 (6.9%)				
Subject ID	**Study Treatment Day**	**Days from Last Dose of Any Study Drug (Days from CFZ)**	**Concurrent Fatal AE (Preferred Term)**	**Relationship to C/R/D**	**Subject ID**	**Study Treatment Day**	**Days from Last Dose of Any Study Drug**	**Concurrent Fatal AE (Preferred Term)**	**Relationship to R/d**
Infection AEs									
24-716-9[redacted]	795	1 (288)	敗血症	No/Yes/Yes	18-451-9[redacted]	46	9	肺炎	No/No
38-280-9[redacted]	524	26 (32)	敗血症	No/No/No	24-717-9[redacted]	61	19	敗血症性ショック	No/Yes
38-280-9[redacted]	459	17 (23)	気管支肺炎	No/No/No	24-719-9[redacted]	312	5	敗血症性ショック	No/No
39-477-9[redacted]	11	3 (9)	肺炎	No/No/Yes	26-055-9[redacted]	480	10	尿路性敗血症	No/No
46-302-9[redacted]	631	0 (111)	心内膜炎	No/No/No	28-234-9[redacted]	95	0	肺炎	No/No
46-302-9[redacted]	5	1 (3)	上気道感染	No/No/No	38-277-9[redacted]	554	13	ウイルス性肺炎	No/No
46-307-9[redacted]	280	12 (18)	敗血症	No/No/No	38-277-9[redacted]	203	27	気管支肺炎	No/No
49-426-9[redacted]	130	18 (23)	敗血症性ショック	No/No/No	46-303-9[redacted]	102	5	敗血症	Yes/Yes
82-604-9[redacted]	19	12 (17)	気管支肺炎	No/No/No	46-309-9[redacted]	46	24	敗血症	No/No
—	—	—	—	—	26-008-9[redacted]	788	30	肝感染	Yes/Yes
Renal AEs									
—	—	—	—	—	41-253-9[redacted]	313	11	急性腎不全	Yes/No
Bleeding AEs									
46-306-9[redacted]	239	7 (7)	硬膜下血腫	No/No/No	—	—	—	—	—
51-658-9[redacted]	258	1 (4)	頭蓋内出血	Yes/Yes/No	—	—	—	—	—

表 2.7.6.2-31　治験薬最終投与後 30 日以内の死亡の原因となった有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-009）（続き 2）

CRd (N = 392) AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 27 (6.9%)					Rd (N = 389) AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 27 (6.9%)				
Subject ID	**Study Treatment Day**	**Days from Last Dose of Any Study Drug (Days from CFZ)**	**Concurrent Fatal AE (Preferred Term)**	**Relationship to C/R/D**	**Subject ID**	**Study Treatment Day**	**Days from Last Dose of Any Study Drug**	**Concurrent Fatal AE (Preferred Term)**	**Relationship to R/d**
Other AEs									
22-530-9[redacted]	17	5 (9)	多臓器不全	No/No/No	18-451-9[redacted]	82	4	死亡	No/No
24-716-9[redacted]	178	1 (1)	死亡	No/No/No	26-013-9[redacted]	330	18	多臓器不全	No/No
24-716-9[redacted]	551	0 (71)	死亡	No/No/No	38-278-9[redacted]	12	0	突然死	No/No
34-803-9[redacted]	512	7 (13)	突然死	No/No/No	39-482-9[redacted]	102	1	肺塞栓症	Yes/No
—	—	—	—	—	41-252-9[redacted]	659	1	死亡	No/No
46-303-9[redacted]	980	7 (488)	急性呼吸窮迫症候群	No/No/No	10-381-9[redacted]	119	19	疾患進行	No/No
46-306-9[redacted]	279	5 (11)	自殺既遂	No/No/No	41-254-9[redacted]	668	21	骨髄異形成症候群	Yes/No
49-426-9[redacted]	182	6 (6)	急性呼吸窮迫症候群	No/No/No	41-254-9[redacted]	323	3	昏睡	No/No
—	—	—	—	—	46-306-9[redacted]	390	5	呼吸不全	No/Yes
—	—	—	—	—	51-659-9[redacted]	71	21	骨髄異形成症候群	No/No

Source: Listing 16.2.22; Listing 16.2.12.2, Listing 16.2.12.3, Listing 16.2.20

— = Not applicable; AE = adverse event; CFZ = carfilzomib; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; CRF = case report form; LTFU = long term follow-up; PD = progressive disease; Rd = lenalidomide/dexamethasone arm

Notes: Seven subjects died within 30 days of the last dose of study drug whose primary cause of death recorded was progressive disease; these included 2 subjects in the CRd arm (Subjects 18-462-9[redacted], 38-277-9[redacted]) and 5 subjects in Rd (Subjects 41-253-9[redacted], 10-388-9[redacted], 14-120-9[redacted], 39-478-9[redacted], 41-256-9[redacted]).

[a] The subjects discontinued study treatment due to PD, and entered the follow-up and site recorded the death information on the LTFU CRF under the reason of Other.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 62］

（2） その他の重篤な有害事象

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-32 に示した.

重篤な有害事象の発現頻度は CRd 群 234 名（59.7%），Rd 群 209 名（53.7%）であった. Rd 群よりも CRd 群で高かったものの，個別の事象で Rd 群より 5%以上発現頻度の高い事象は認められなかった.

発現頻度の高かった重篤な有害事象は，肺炎（CRd 群 56 名［14.3%］，Rd 群 43 名［11.1%］），気道感染（CRd 群 15 名［3.8%］，Rd 群 6 名［1.5%］），及び発熱（CRd 群 14 名［3.6%］，Rd 群 9 名［2.3%］）であった.

表 2.7.6.2-32　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)			Rd (N = 389)		
	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5
Subjects with ≥ 1 SAE	234 (59.7%)	211 (53.8%)	36 (9.2%)	209 (53.7%)	173 (44.5%)	36 (9.3%)
肺炎	56 (14.3%)	47 (12.0%)	2 (0.5%)	43 (11.1%)	39 (10.0%)	2 (0.5%)
気道感染	15 (3.8%)	12 (3.1%)	0	6 (1.5%)	5 (1.3%)	0
発熱	14 (3.6%)	4 (1.0%)	0	9 (2.3%)	2 (0.5%)	0
肺塞栓症	12 (3.1%)	11 (2.8%)	0	8 (2.1%)	8 (2.1%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	9 (2.3%)	6 (1.5%)	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0
貧血	8 (2.0%)	6 (1.5%)	0	10 (2.6%)	7 (1.8%)	0
気管支炎	8 (2.0%)	4 (1.0%)	0	6 (1.5%)	3 (0.8%)	0
発熱性好中球減少症	8 (2.0%)	6 (1.5%)	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0
心房細動	6 (1.5%)	5 (1.3%)	0	7 (1.8%)	5 (1.3%)	0
下痢	6 (1.5%)	2 (0.5%)	0	9 (2.3%)	5 (1.3%)	0
心筋梗塞	6 (1.5%)	6 (1.5%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
急性腎不全	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)
基底細胞癌	5 (1.3%)	0	0	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0
気管支肺炎	5 (1.3%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)	7 (1.8%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)
うっ血性心不全	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0
呼吸困難	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0
血小板減少症	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0
腹痛	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0

表 2.7.6.2-32　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）（続き）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)			Rd (N = 389)		
	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5
急性心筋梗塞	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
心不全	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)
疾患進行	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	8 (2.1%)	8 (2.1%)	6 (1.5%)
大腿骨骨折	4 (1.0%)	3 (0.8%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
胃腸炎	4 (1.0%)	3 (0.8%)	0	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0
好中球減少症	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0
肺水腫	4 (1.0%)	3 (0.8%)	0	0	0	0
発疹	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	0
敗血症	4 (1.0%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	2 (0.5%)
上気道感染	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	0
狭心症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0
脳血管発作	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	7 (1.8%)	7 (1.8%)	0
肺障害	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)
全身健康状態低下	0	0	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)

Source: Table 14.3.6.1.2
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SAE = serious adverse event
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1). NCI-CTCAE Version 4.0 was used to determine toxicity grade.
[b] Subjects were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 65］

いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-33 に示した.

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は CRd 群 117 名（29.8%），Rd 群 104 名（26.7%）であった．個別の事象で Rd 群より 2%以上発現頻度の高い事象は認められなかった.

最もよく認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，肺炎（CRd 群 22 名［5.6%］，Rd 群 17 名［4.4%］），肺塞栓症（CRd 群 10 名［2.6%］，Rd 群 7 名［1.8%］），深部静脈血栓症（CRd 群 9 名［2.3%］，Rd 群 6 名［1.5%］），及び発熱性好中球減少症（CRd 群 8 名［2.0%］，Rd 群 3 名［0.8%］）であった.

表 2.7.6.2-33　いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)			Rd (N = 389)		
	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5
Subjects with ≥ 1 Treatment-Related SAE	117 (29.8%)	98 (25.0%)	6 (1.5%)	104 (26.7%)	80 (20.6%)	8 (2.1%)
肺炎	22 (5.6%)	20 (5.1%)	1 (0.3%)	17 (4.4%)	15 (3.9%)	0
肺塞栓症	10 (2.6%)	10 (2.6%)	0	7 (1.8%)	7 (1.8%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	9 (2.3%)	6 (1.5%)	0	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0
発熱性好中球減少症	8 (2.0%)	6 (1.5%)	0	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0
貧血	6 (1.5%)	4 (1.0%)	0	5 (1.3%)	3 (0.8%)	0
発熱	5 (1.3%)	0	0	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0
好中球減少症	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0
気道感染	4 (1.0%)	3 (0.8%)	0	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0
血小板減少症	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
呼吸困難	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0	0
肺水腫	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	0	0
血栓症	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0	0
腹痛	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
急性骨髄性白血病	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
心房細動	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0
基底細胞癌	2 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
うっ血性心不全	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	0
白内障	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0

表 2.7.6.2-33　いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）（続き）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)			Rd (N = 389)		
	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5
下痢	2 (0.5%)	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0
塞栓症	2 (0.5%)	0	0	0 (0%)	0	0
高血糖	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0
発疹	2 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
急性腎不全	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
敗血症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
上気道感染	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0
狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
気管支炎	1 (0.3%)	0	0	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
脳血管発作	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	4 (1.0%)	4 (1.0%)	0
呼吸不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
副腎機能不全	0	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	2 (0.5%)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	2 (0.5%)	0	0

Source: Table 14.3.6.2.2
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; SAE = serious adverse event
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1). NCI-CTCAE Version 4.0 was used to determine toxicity grade.
[b] Subjects were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）， Table 66］

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬（カルフィルゾミブ，レナリドミド，又はデキサメタゾンのいずれか）を中止した被験者は CRd 群 102 名（26.0%），Rd 群 97 名（24.9%）であった．

いずれかの群で 2 名以上の被験者がカルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-34 に示した．

有害事象のためカルフィルゾミブの投与を中止した被験者は 47 名（12.0%）であった．3 名以上でカルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象は，肺炎，心筋梗塞，及び上気道感染であった．

なお，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ったが，好中球減少症のためにカルフィルゾミブの投与を中止した被験者は 1 名（0.3%）であり，貧血又は血小板減少症のためにカルフィルゾミブの投与を中止した被験者はいなかった．また，非血液学的有害事象で発現頻度の高かった Grade 3 以上の事象は，肺炎，低カリウム血症，及び低リン酸血症であったが，肺炎のためにカルフィルゾミブの投与を中止した被験者は 4 名（1.0%）であり，低カリウム血症及び低リン酸血症のためカルフィルゾミブの投与を中止した被験者はいなかった，

表 2.7.6.2-34 いずれかの群で 2 名以上の被験者がカルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)		
	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5
Subjects with ≥1 AE leading to discontinuation of carfilzomib	47 (12.0%)	41 (10.5%)	20 (5.1%)
心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)
肺炎	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)
急性骨髄性白血病	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)
上気道感染	3 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
低カルシウム血症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0
結腸癌	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
発熱	2 (0.5%)	0	0

Source: Table 14.3.7.3.2
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1). NCI-CTCAE Version 4.0 was used to determine toxicity grade.
[b] Subjects were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 55］

いずれかの群で 2 名以上の被験者がレナリドミドの投与中止に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-35 に示した.

有害事象のためレナリドミドの投与を中止した被験者は，CRd 群 73 名（18.6%），Rd 群 71 名（18.3%）であり，両群で同程度であった．いずれかの群で 3 名以上の被験者がレナリドミドの投与中止に至った有害事象は，血小板減少症，肺炎，心筋梗塞，及び好中球減少症であった.

表 2.7.6.2-35　いずれかの群で 2 名以上の被験者がレナリドミドの投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)			Rd (N = 389)		
	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5	All Grades	≥ Grade 3	Grade 5
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of lenalidomide	73 (18.6%)	64 (16.3%)	25 (6.4%)	71 (18.3%)	57 (14.7%)	21 (5.4%)
血小板減少症	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0	5 (1.3%)	5 (1.3%)	0
肺炎	4 (1.0%)	4 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)	0	0	0
好中球減少症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
結腸癌	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
死亡	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
低カルシウム血症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0	0
発熱	2 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0
敗血症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0	0
敗血症性ショック	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
上気道感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
急性骨髄性白血病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)

Source: Table 14.3.7.4.2

AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1). CTCAE Version 4.0 was used to determine toxicity grade.

[b] Subjects were counted only once for each preferred term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Table 56］

b） 減量に至った有害事象

有害事象により治験薬（カルフィルゾミブ，レナリドミド，又はデキサメタゾンのいずれか）を減量した被験者は，CRd 群 223 名（56.9%），Rd 群 202 名（51.9%）であった．

いずれかの群で 2 名以上の被験者がカルフィルゾミブの減量に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-36 に示した．

有害事象によりカルフィルゾミブを減量した被験者は 44 名（11.2%）であった．3 名以上でカルフィルゾミブの減量に至った有害事象は，血小板減少症，好中球減少症，疲労，及びうっ血性心不全であった．

表 2.7.6.2-36 いずれかの群で 2 名以上の被験者がカルフィルゾミブの減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)	
	All Grades	≥ Grade 3
Subjects with ≥ 1 AE Leading to Reduction of Carfilzomib	44 (11.2%)	33 (8.4%)
血小板減少症	7 (1.8%)	7 (1.8%)
好中球減少症	6 (1.5%)	5 (1.3%)
疲労	5 (1.3%)	5 (1.3%)
うっ血性心不全	3 (0.8%)	3 (0.8%)
無力症	2 (0.5%)	2 (0.5%)
心房細動	2 (0.5%)	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5%)	1 (0.3%)
呼吸困難	2 (0.5%)	0
多発ニューロパチー	2 (0.5%)	0
上気道感染	2 (0.5%)	0

Source: Table 14.3.8.3.2
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1). NCI-CTCAE Version 4.0 was used to determine toxicity grade.
[b] Subjects were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 58］

いずれかの群で 1%以上の被験者がレナリドミドの減量に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.2-37 に示した．

有害事象によりレナリドミドを減量した被験者は，CRd 群 170 名（43.4%），Rd 群 149 名（38.3%）であった．レナリドミドの投与中止に至った有害事象で発現頻度の高かったものは，好中球減少症，血小板減少症，疲労，腎クレアチニン・クリアランス減少，下痢，及び貧血などであった．

表 2.7.6.2-37　いずれかの群で 1%以上の被験者がレナリドミドの減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

Preferred Term[a,b]	CRd (N = 392)		Rd (N = 389)	
	All Grades	≥ Grade 3	All Grades	≥ Grade 3
Subjects with ≥ 1 AE Leading to Reduction of Lenalidomide	170 (43.4%)	120 (30.6%)	149 (38.3%)	88 (22.6%)
好中球減少症	49 (12.5%)	42 (10.7%)	34 (8.7%)	29 (7.5%)
血小板減少症	30 (7.7%)	25 (6.4%)	14 (3.6%)	12 (3.1%)
疲労	15 (3.8%)	9 (2.3%)	14 (3.6%)	7 (1.8%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	10 (2.6%)	0	8 (2.1%)	1 (0.3%)
下痢	6 (1.5%)	3 (0.8%)	8 (2.1%)	4 (1.0%)
無力症	5 (1.3%)	4 (1.0%)	6 (1.5%)	4 (1.0%)
筋痙縮	5 (1.3%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)
血小板数減少	5 (1.3%)	5 (1.3%)	3 (0.8%)	3 (0.8%)
発疹	5 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	3 (0.8%)
腎機能障害	5 (1.3%)	0	3 (0.8%)	0
深部静脈血栓症	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
肺炎	4 (1.0%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)
貧血	3 (0.8%)	1 (0.3%)	8 (2.1%)	4 (1.0%)
血中クレアチニン増加	3 (0.8%)	0	5 (1.3%)	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.8%)	2 (0.5%)	7 (1.8%)	4 (1.0%)

Source: Table 14.3.8.5.2
AE = adverse event; CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm
[a] Adverse events were coded using MedDRA (Version 15.1). NCI-CTCAE Version 4.0 was used to determine toxicity grade.
[b] Subjects were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 59］

c） 特定の有害事象

特定の有害事象として，心疾患に関連した有害事象，血液学的有害事象，肝障害に関連した有害事象，感染に関連した有害事象，神経障害に関連した有害事象，肺疾患に関連した有害事象，腎疾患に関連した有害事象，二次原発性悪性疾患，血栓塞栓性疾患に関連した有害事象，及び腫瘍崩壊症候群を定義し，これらを評価した．特定の有害事象は，進行性骨髄腫患者に良くみられる有害事象，プロテアソーム阻害薬，ボルテゾミブ，又はレナリドミドの副作用として知られている事象，他のカルフィルゾミブの治験で得られた安全性情報，及び本治験で CRd 群と Rd 群の間で発現頻度の異なる有害事象に基づき設定した．特定の有害事象は，MedDRA HLT，SMQB，SMQN，又は ONX を用いて分類し評価した．

心不全（SMQN）は CRd 群 25 名（6.4%），Rd 群 16 名（4.1%）に発現し，CRd 群の 3 名（被験者番号 14-027-9[redacted]，46-303-9[redacted]，46-308-9[redacted]），及び Rd 群の 4 名（被験者番号 38-278-9[redacted]，46-302-9[redacted]，51-651-9[redacted]，89-630-9[redacted]）が心不全のために死亡した．心筋梗

塞（SMQB）は CRd 群 14 名（3.6%），Rd 群 5 名（1.3%）に発現し，CRd 群の 3 名（被験者番号 10-388-9[redacted]，12-858-9[redacted]，38-278-9[redacted]），及び Rd 群の 2 名（被験者番号 51-653-9[redacted]，51-658-9[redacted]）が心筋梗塞のために死亡した．

本治験で発現頻度の高かった血液学的有害事象は，貧血，好中球減少症，及び血小板減少症であった．貧血（SMQB）は CRd 群 173 名（44.1%），Rd 群 157 名（40.4%）に発現し，Grade 3 以上の貧血（SMQB）は CRd 群 72 名（18.4%），Rd 群 68 名（17.5%）に発現した．血小板減少症（SMQB）は CRd 群 126 名（32.1%），Rd 群 98 名（25.2%）に発現し，Grade 3 以上の血小板減少症（SMQB）は CRd 群 77 名（19.6%），Rd 群 56 名（14.3%）に発現した．好中球減少症（ONX）は CRd 群 166 名（42.3%），Rd 群 147 名（37.8%）に発現し，Grade 3 以上の好中球減少症（ONX）は CRd 群 129 名（32.9%），Rd 群 112 名（28.8%）に発現した．

肝胆道系障害（SOC）は CRd 群 37 名（9.4%），Rd 群 19 名（4.9%）に発現した．トランスアミナーゼ上昇（ONX）は CRd 群 23 名（5.9%），Rd 群 18 名（4.6%）に発現し，本分類内で発現率の高かった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（CRd 群 20 名［5.1%］，Rd 群 15 名［3.9%］），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（CRd 群 8 名［2.0%］，Rd 群 7 名［1.8%］）であった．

感染症および寄生虫症（SOC）は CRd 群 310 名（79.1%），Rd 群 270 名（69.4%）に発現し，Grade 3 以上の感染症および寄生虫症（SOC）は CRd 群 114 名（29.1%），Rd 群 93 名（23.9%）に発現した．

末梢性神経障害（SMQB）は CRd 群 115 名（29.3%），Rd 群 106 名（27.2%）に発現し，Grade 3 以上の末梢性神経障害（SMQB）は CRd 群 17 名（4.3%），Rd 群 21 名（5.4%）に発現した．

呼吸困難（HLT）は CRd 群 88 名（22.4%），Rd 群 70 名（18.0%）に発現し，Grade 3 以上の呼吸困難（HLT）は CRd 群 12 名（3.1%），Rd 群 8 名（2.1%）に発現した．

急性腎不全（SMQN）は CRd 群 33 名（8.4%），Rd 群 28 名（7.2%）に発現し，発現頻度は同程度であった．Grade 3 以上の急性腎不全（SMQN）は CRd 群 13 名（3.3%），Rd 群 12 名（3.1%）に発現した．

二次原発性悪性疾患はレナリドミドの副作用として知られている事象である．二次原発性悪性疾患（ONX）は CRd 群 11 名（2.8%），Rd 群 13 名（3.3%）に発現し，カルフィルゾミブの追加による発現頻度の上昇はみられなかった．

静脈血栓塞栓性疾患はレナリドミドの副作用として知られている事象である．静脈塞栓症（SMQN）は CRd 群 60 名（15.3%），Rd 群 35 名（9.0%）に発現し，CRd 群の発現頻度が

高かったが，静脈内投与に伴い発現したと考えられる表在性血栓性静脈炎及び血栓性静脈炎の発現頻度が CRd 群で上昇していた.

腫瘍崩壊症候群は CRd 群の 3 名（0.8%）に発現し，いずれも Grade 3 以上であったが，腫瘍崩壊症候群のために治験を中止した被験者はいなかった.

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

死亡，その他の重篤な有害事象及びいくつかの重要な有害事象の叙述を 2.7.6.19.1 に示した.

3） 臨床検査値

NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現頻度を表 2.7.6.2-38（血液生化学検査），及び表 2.7.6.2-39（血液学的検査）に示した.

臨床検査値の異常の発現頻度は，関連する有害事象の発現頻度と概ね一致していた．Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の異常は Rd 群と比較して CRd 群で多く認められ，ALT の増加は CRd 群 22 名（5.6%），Rd 群 11 名（2.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加は CRd 群 16 名（4.1%），Rd 群 1 名（0.3%），総ビリルビンの増加は CRd 群 21 名（5.4%），Rd 群 7 名（1.8%），アルカリホスファターゼの増加は CRd 群 6 名（1.5%），Rd 群 3 名（0.8%）に認められた．Grade 3 又は 4 のヘモグロビンの減少がみられた被験者は CRd 群 79 名（20.2%），Rd 群 92 名（23.7%），Grade 3 又は 4 の好中球数の減少がみられた被験者は CRd 群 177 名（45.2%），Rd 群 167 名（42.9%）であり，いずれも投与群間で差はみられなかった．Grade 3 又は 4 の血小板数減少がみられた被験者は CRd 群 115 名（29.3%），Rd 群 75 名（19.3%）であり，Rd 群と比較して CRd 群で多かった.

表 2.7.6.2-38　NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常 - 血液生化学検査 -（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Renal Function		
Serum Creatinine (increased)	19 (4.8%)	16 (4.1%)
Hepatic Function		
Alanine Aminotransferase (increased)	22 (5.6%)	11 (2.8%)
Aspartate Aminotransferase (increased)	16 (4.1%)	1 (0.3%)
Total Bilirubin (increased)	21 (5.4%)	7 (1.8%)
Alkaline Phosphatase (increased)	6 (1.5%)	3 (0.8%)
Electrolytes and Other Chemistries		
Sodium (increased)	7 (1.8%)	6 (1.5%)
Sodium (decreased)	41 (10.5%)	32 (8.2%)
Potassium (increased)	16 (4.1%)	17 (4.4%)
Potassium (decreased)	65 (16.6%)	37 (9.5%)
Corrected Calcium (increased)	8 (2.0%)	8 (2.1%)
Corrected Calcium (decreased)	35 (8.9%)	24 (6.2%)
Magnesium (increased)	17 (4.3%)	10 (2.6%)
Magnesium (decreased)	10 (2.6%)	13 (3.3%)
Glucose (increased)	59 (15.1%)	35 (9.0%)
Phosphorus (decreased)	145 (37.0%)	125 (32.1%)

Source: Table 14.3.10.7
CRd=Carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm.
Notes: CTCAE Version 4 was used to assess toxicity grade. Subjects were counted only once for each lab test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009）, Table 79］

表 2.7.6.2-39　NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常 - 血液学的検査 - （安全性解析対象集団）（PX-171-009）

	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Grade 3 or 4 Hematology Decreases		
Hemoglobin (decreased)	79 (20.2%)	92 (23.7%)
White Blood Cell Count (decreased)	122 (31.1%)	91 (23.4%)
Neutrophils (decreased)	177 (45.2%)	167 (42.9%)
Lymphocyte Count (decreased)	202 (51.5%)	143 (36.8%)
Platelet Count (decreased)	115 (29.3%)	75 (19.3%)

Source: Table 14.3.10.7
CRd=Carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm.
Notes: CTCAE Version 4 was used to assess toxicity grade. Subjects were counted only once for each lab test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 80］

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）　バイタルサイン及び身体的所見

各評価時点のバイタルサイン（血圧，体温，脈拍，及び呼吸数）について，投与群間で顕著な違いはみられなかった．バイタルサイン及び身体所見に関する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て報告した．

（2）　心電図

心電図異常についてシフトテーブルを作成した．全体的に，いずれの投与群もベースライン時の心電図は多くの被験者（60%超）で正常範囲内であり，臨床的に意義のある心電図異常を示した被験者は，CRd 群 3 名，Rd 群 2 名のみであった．治験薬投与開始後に臨床的に意義のない心電図異常を示した被験者は両群で同程度であり，CRd 群 225 名（57.4%），Rd 群 214 名（55.0%）であった．臨床的に意義のある心電図異常を示した被験者も両群で同程度であり，CRd 群 24 名（6.1%），Rd 群 24 名（6.2%）であった．

本治験で認められた心電図異常を表 2.7.6.2-40 に示した．

501 ms 以上の心拍数で補正した QT（QTc）間隔延長は Rd 群と比較して CRd 群で多く認められ，CRd 群 33 名（8.4%），Rd 群 14 名（3.6%）であった．CRd 群 5 名，Rd 群 1 名の計 6 名の被験者が臨床的に意義のある心電図異常と判定された．CRd 群の 1 名を除いたすべての被験者に，心房細動，高血圧，及びペースメーカー挿入などの心臓性の既往歴があった．心臓性の既往歴のない CRd 群の 1 名は 87 歳男性であった．

CRd 群 33 名中 8 名の被験者はカルフィルゾミブの投与を終了しており，カルフィルゾミブの最終投与から 56～433 日が経過していた．CRd 群の電解質を調査した結果，QTc 間隔延

長の 3 日以内に低マグネシウム血症が 17 名，低カリウム血症が 7 名，補正カルシウム値の低値が 14 名に確認された．Rd 群 14 名の 501 ms 以上の QTc 間隔延長は，治験薬投与中の 43～903 日目に最初に認められた．Rd 群の電解質を調査した結果，QTc 間隔延長の 3 日以内に低マグネシウム血症が 8 名，低カリウム血症が 1 名，補正カルシウム値の低値が 7 名に確認された．

ベースラインからの変化を示した被験者は，Rd 群と比較して CRd 群で多く，CRd 群でベースラインから 60 ms 超の QTc 間隔延長が認められた被験者は 55 名（14.0%）であった．55 名中 21 名で 501 ms 以上の QTc 間隔延長が認められた．55 名中 10 名はカルフィルゾミブの投与を終了しており，カルフィルゾミブの最終投与から 39～573 日が経過していた．Rd 群でベースラインから 60 ms 超の QTc 間隔延長が認められた被験者は 36 名（9.3%）であり，そのうち 9 名で 501 ms 以上の QTc 間隔延長が認められた．

501 ms 以上の QTc 間隔延長を示した被験者のうち，発作，トルサード・ド・ポアント，又は失神を発現した被験者はいずれの投与群にもいなかった．CRd 群で致死性の不整脈を発現した被験者はいなかったが，Rd 群の 1 名が不整脈により死亡した．QTc 間隔延長を示した被験者のほとんどは，抗生物質，不整脈治療薬，及び制嘔吐剤などの QTc 間隔延長を引き起こす可能性のある複数の薬剤を併用していた．

表 2.7.6.2-40　心電図異常（安全性解析対象集団）（PX-171-009）

ECG Abnormality	CRd (N = 392)	Rd (N = 389)
Maximum Postbaseline Absolute QTc Interval Prolongation		
450–480 ms	117 (29.8%)	109 (28.0%)
481–500 ms	33 (8.4%)	29 (7.5%)
≥ 501 ms	33 (8.4%)	14 (3.6%)
Maximum Increase from Baseline in QTc Interval		
> 30–60 ms	118 (30.1%)	107 (27.5%)
> 60 ms	55 (14.0%)	36 (9.3%)

Source: Table 14.3.12.1
CRd = carfilzomib/Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm; ECG = electrocardiogram;
Rd = Revlimid (lenalidomide)/dexamethasone arm

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（PX-171-009），Table 81］

Rd 群と比較して CRd 群の治験薬投与期間が長いことから，CRd 群の被験者は平均してより多くの心電図を測定した．QTc 間隔延長の発現率は Rd 群と比較して CRd 群でより高かったものの，中央評価を実施していないため本データの全体的な解釈には限界がある．

5） 安全性の結論

本治験で報告された有害事象は，カルフィルゾミブ，レナリドミド，及びデキサメタゾンの安全性プロファイルと概ね一致していた．CRd 群の治療期間は Rd 群と比較して長かったが，治験中止率及び最終投与後 30 日以内の死亡率に投与群間の差はみられなかった．

2.7.6.2.5 結論

MM 患者の治療に際して，レナリドミド及びデキサメタゾンに加えてカルフィルゾミブを投与した際の PFS の中央値は 26.3 カ月で，レナリドミド及びデキサメタゾンのみ投与した場合と比較して 8.7 カ月延長しており（HR = 0.69），統計的に有意，かつ臨床的に意義のある PFS の改善が認められた．有効性副次評価項目は，CRd 群で OS の延長，より高い奏効率，HRQL の改善がみられる等，すべて一貫した治療効果を示しており，主要評価項目である PFS で得られた結果を支持するものであった．

有害事象は，カルフィルゾミブ，レナリドミド，及びデキサメタゾンの安全性プロフィールと概ね一致していた．2 剤併用投与の Rd 群と比較して 3 剤併用投与の CRd 群でより好ましいリスクベネフィットが認められ，カルフィルゾミブ，レナリドミド，及びデキサメタゾンの 3 剤併用投与は，再発の MM 患者に対する新しい標準治療となり得ることが示された．

2.7.6.3 A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma（PX-171-011）（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（PX-171-011）

項目	内容
治験の標題	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma
治験実施計画書番号	PX-171-011
治験実施医療機関	[redacted] 他 スクリーニング：計 81 施設 被験者登録：計 77 施設（東欧，西欧，イスラエル，オーストラリア，ニュージーランド，及び韓国）
公表文献	・ Design and rationale of FOCUS (Study PX-171-011): A randomized, open-label, Phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (Hájek 2012). ・ Carfilzomib (K) vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide (Cy) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results from a phase 3 study (FOCUS) (Ludwig 2014).
治験期間	最初の被験者の登録日：2010 年 9 月 6 日 データカットオフ日：2014 年 7 月 10 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： 3 回以上の前治療を受けた後に再発した多発性骨髄腫（MM）患者を，カルフィルゾミブ単独投与，又は最善の支持療法（BSC）のいずれかの投与群に割り付け，全生存期間（OS）を比較する 副次目的： カルフィルゾミブの有効性を，以下の項目を含む他の標準的な有効性評価項目を用いて評価する ・ 無増悪生存期間（PFS） ・ 全奏効率（ORR）：厳密な完全奏効（sCR），完全奏効（CR），非常に良い部分奏効（VGPR），又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合 ・ 臨床的有用率（CBR）：ORR＋最少奏効（MR）を達成した被験者の割合 ・ 病勢コントロール率（DCR）：CBR＋8 週間以上の安定（SD）を示した被験者の割合 ・ 奏効期間（DOR）：奏効がみられた被験者，臨床的有用性がみられた被験者，及び病勢コントロールがみられた被験者ごとに別々に算出 BSC と比較したカルフィルゾミブ単独投与の安全性プロファイルを，有害事象の発現頻度並びに重症度，及び臨床検査値の変動に基づいて検討する
治験デザイン	非盲検，多施設共同，無作為化
治験方法	・ 本治験は，カルフィルゾミブ単独投与の有効性及び安全性の結果を BSC（対照群）と比較した，第Ⅲ相非盲検多施設共同無作為化試験である．対照群は骨髄腫分野の専門医からの助言に基づき選択した． ・ 本治験は，OS の中央値がカルフィルゾミブ群 8.6 カ月，対照群 6 カ月であると仮定して，カルフィルゾミブ群の死亡リスクが対照群と比較して 30%減少することを 80%の検出力で検証するためにデザインされた．これらの設定値は，カルフィルゾミブ群についてはカルフィルゾミブ単独投与の海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 part 2（A1）］の結果に基づき設定し，対照群については小規模単群試験及び過去の観察研究の結果から推定した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PX-171-011）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	・　独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に安全性及び有効性を評価した．カルフィルゾミブ単独投与に十分な効果があるという確証を得るため，全 OS イベントの約 75%が確認された時点で有効性の中間解析を実施することをあらかじめ規定した．
被験者数	計画時： 302 名（有効性最終解析時に 253 件の OS イベントを得るための必要被験者数） 解析時： スクリーニング 403 名 無作為割付 315 名（カルフィルゾミブ群 157 名，対照群 158 名） 治験薬を 1 回以上投与された被験者 310 名（カルフィルゾミブ群 157 名，対照群 153 名）
対象	再発及び難治性の MM 患者
選択基準	疾患関連 ・　MM ・　臨床検査の中央測定値に基づき以下のいずれか又は両方の測定可能な病変を有すること（無作為化前 21 日以内の評価） 　・　血清 M 蛋白 　　◦　血清蛋白電気泳動（SPEP）：≥ 0.5 g/dL 　　◦　血清免疫グロブリン定量値でのみ確実な病変測定が可能な IgA 型の患者の場合は，血清免疫グロブリン定量値：≥ 750 mg/dL（0.75 g/dL） 　・　尿中 Bence-Jones 蛋白：≥ 200 mg/24h ・　1 レジメン以上の前治療に対して反応（M 蛋白又は総蛋白の 25%以上の低下と定義）を示した患者 ・　1 レジメン以上の前治療の治療中又は治療後に再発した MM 患者 ・　以下のいずれかに該当する難治性 MM 患者 　・　直近の治療に対して反応を示さなかった（SD のみ，又は治療中の疾患進行），又は 　・　直近の治療の中止後 60 日間以内に疾患進行がみられた ・　MM に対し 3 レジメン以上の前治療歴があること ・　ボルテゾミブによる適正な治療歴があること（4 サイクル以上完了していない場合はメディカルモニターが中止理由を評価し，中止理由を記録に残すこと） ・　免疫調節薬（IMiD：レナリドミド［使用可能な場合］，及び／又はサリドマイド）による前治療歴があること ・　アルキル化剤（標準用量，又は高用量）による前治療歴があること ・　コルチコステロイドによる前治療歴があること ・　適用せず（項目 11“臨床的に必要ない場合を除きアントラサイクリン系薬剤による前治療歴があること”は Amendment 2 で削除した） 人口統計学的条件 ・　18 歳以上 ・　1 カ月以上の生存が期待できること ・　米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 であること 臨床検査値 ・　適正な肝機能を有すること．すなわち，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常上限値の 4 倍未満，及び血清ビリルビンが 2.5 mg/dL（42.5 μ mol/L）未満であること．総ビリルビンが 2.5 mg/dL 以上の患者は，血清直接ビリルビンが 2.5 mg/dL 未満の場合登録可能とした

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PX-171-011）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	・　総白血球数 1500/mm^3 以上，好中球絶対数が 1000/mm^3 以上であること（これらの数値を達成するためコロニー刺激因子を使用することは可能とした） ・　ヘモグロビンが 7.5 g/dL（75 g/L）以上であること 　・　赤血球生成促進因子を使用することは可能とした 　　◦　スクリーニング時のヘモグロビン測定前 28 日以内に赤血球輸血を受けた患者は，以下の情報をメディカルモニターに提供し適格性の評価を受けること 　　－　輸血前のヘモグロビン値 　　－　投与された赤血球ユニット数 　　－　赤血球生成促進因子使用の有無 ・　血小板数が 30000/mm^3 以上であること 　・　スクリーニング前，及びスクリーニング期間中に，血小板輸血，又はトロンボポエチン成長因子を使用することは制限しなかった 　　◦　スクリーニング時の血小板数測定前 7 日以内に血小板輸血を受けた患者は，以下の情報をメディカルモニターに提供し適格性の評価を受けること 　　－　輸血前の血小板数 　　－　投与された血小板ユニット数 　　－　トロンボポエチン成長因子使用の有無 ・　クレアチニン・クリアランス（CrCl）15 mL/min 以上（実測値，又は Cockcroft-Gault の式など一般的な計算式を用いた算出値）であり，透析をうけていないこと 倫理上／その他の条件 ・　規制ガイドラインに従って文書による同意が得られていること ・　妊娠可能な女性の場合，治験薬の初回投与前 7 日以内の血清又は尿妊娠検査が陰性で，治験期間中及び治験薬最終投与後 3 カ月間有効な避妊法を行うことに同意した患者．閉経後の女性（45 歳超，かつ 1 年超月経のない女性），及び不妊手術を受けた女性は，これらの規定を適用しない．男性の場合，妊娠可能な女性と性交渉をもつ場合は無作為化から治験薬最終投与後 3 カ月間有効なバリア避妊法を使用すること
除外基準	疾患関連 1.　ワルデンストローム・マクログロブリン血症，又は IgM 型骨髄腫の患者 2.　すべての前治療に対して難治性の患者 3.　血清遊離軽鎖アッセイでのみ測定可能な病変を有する患者 4.　POEMS 症候群（多発性神経炎，臓器腫大，内分泌障害，M 蛋白，及び皮膚症状）を有する患者 5.　形質細胞性白血病の患者（標準的分画測定法による循環形質細胞数 2000/mm^3 超） 6.　過去にカルフィルゾミブの投与を受けた患者 前治療及び併用療法 7.　無作為化前 14 日以内に，化学療法（承認薬又は治験薬）を受けた患者 8.　無作為化前 28 日以内に免疫療法，又は抗体療法を受けた患者 9.　無作為化前 14 日以内に，コルチコステロイド（4 mg/日超のデキサメタゾンに相当する用量）の投与を受けた患者 10.　無作為化前 7 日以内に放射線療法を受けた患者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PX-171-011）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	合併症 11. 無作為化前 21 日以内に，大きな手術を受けた患者 12. うっ血性心不全（New York Heart Association 分類のⅢ度及びⅣ度），症候性心虚血，及び標準的な介入治療によりコントロール不能の伝導異常（臨床的に保証されていない介入治療でコントロール不能であった伝導異常の患者は登録可能とした） 13. 無作化前 3 カ月間に心筋梗塞を発症した患者 14. 無作為化前 14 日以内に，抗生物質，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬による全身治療を必要とする急性の活動性感染症を発症した患者 15. ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 16. 活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者 17. 過去 3 年間に他の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く a) 適切に治療された基底細胞がん，皮膚の有棘細胞がん，又は甲状腺がん b) 子宮頸部上皮内がん，外陰上皮内がん，又は非浸潤性乳がん c) Gleason 分類の Grade 6 以下の前立腺がんで，前立腺特異抗原濃度が安定しているもの d) 外科的切除術により完治したと考えられる，又は治験期間中の生存に影響する可能性が低いと考えられるがん（限局性膀胱移行上皮がん，非浸潤性乳がん，又は副腎若しくは膵臓の良性腫瘍等） 18. 無作為化時点で，重大なニューロパチー（Grade 3 若しくは Grade 4 のニューロパチー，又は疼痛を伴う Grade 2 のニューロパチー）が認められた患者 19. 治験担当医師の判断により，治験実施計画書の遵守又は同意するための能力を妨げる可能性のある，臨床的に重大な疾患又は状態を有する患者 20. 妊娠中又は授乳中の患者 21. 本治験で使用される併用薬若しくは支持療法が禁忌である患者（カルフィルゾミブ，Captisol［カルフィルゾミブを可溶化する際に必要となるシクロデキストリン誘導体］，抗凝血剤並びに抗血小板薬，及び抗ウイルス薬に対して過敏性又はアレルギーの既往がある場合）又は，肺若しくは心臓の機能に障害があることにより補液に対し不耐性の患者
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは凍結乾燥粉末で供給した．溶解した凍結乾燥製剤には，10%（w/v）のスルホブチルエーテル－β シクロデキストリン（Captisol）を含有する 10 mM のクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.5）中にカルフィルゾミブ遊離塩基が 2 mg/mL の濃度で含まれる． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]
投与方法	・ カルフィルゾミブは，1 サイクルを 28 日間とし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に投与した（第 10 サイクル以降は，8 及び 9 日目の投与を省略可能とした）． ・ 第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2 を静脈内投与（10 分間かけて静脈内投与）し，その後 27 mg/m^2 に増量した． ・ 第 1 サイクルのカルフィルゾミブ投与前に，すべての被験者に十分に水分補給した． ・ 第 1 サイクルのカルフィルゾミブ投与前に，デキサメタゾン 4 mg を経口又は静脈内投与した．
治療期間	いずれの投与群に割り付けられた被験者も，進行（PD）の確定，許容できない事象の発生，他の原因による早期中止，又は治験全体の終了まで投与を継続することとした．すべての被験者は，同意が撤回されない限りは死亡まで追跡調査することとした．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PX-171-011）（続き 4）

項目	内容
対照療法 用量及び製造番号	・　対照群の被験者は，28 日間のサイクルごとに，最大 84 mg のデキサメタゾンに相当するコルチコステロイドの投与（プレドニゾロン 30 mg の隔日経口投与，デキサメタゾン 6 mg の隔日経口投与，又はそれに相当する量の他のコルチコステロイドのいずれか）を受けた． ・　任意でシクロホスファミドを追加投与可能とした（50 mg/日，28 日間のサイクルごとに最大 1400 mg）． ロット番号：Trial Master File に保存
併用療法	以下の併用療法を実施することとした． ・　カルフィルゾミブ群に割り付けられたすべての被験者：第 1 サイクルの期間中，シプロフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回経口投与した（治験担当医師の判断により，フルオロキノロン，アモキシシリン，又は他の適切な予防的抗生物質を代わりに使用することも可能とした）． ・　カルフィルゾミブ群に割り付けられた帯状疱疹の既往歴ある被験者：カルフィルゾミブの投与期間を通して，バラシクロビル 500 mg を 1 日 1 回経口で（又は同等の抗ウイルス剤を）投与した（追加の予防薬は治験担当医師の判断によって投与した）．
評価基準	主要評価項目： ・　OS 副次評価項目： ・　PFS ・　ORR（sCR，CR，VGPR，又は PR を達成した被験者の割合） ・　CBR（ORR＋MR を達成した被験者の割合） ・　DCR（CBR＋8 週間以上のは SD を示した被験者の割合） ・　DOR：奏効がみられた被験者，臨床的有用性がみられた被験者，及び病勢コントロールがみられた被験者ごとに別々に算出 ・　安全性
統計的手法	・　無作為化されたすべての被験者からなる Intent-to-Treat（ITT）集団を主要な有効性解析対象集団とした． ・　OS に関する投与群間の主要な比較は，層別割付因子である前治療回数（3，4，又は 5 以上），及び地域（ヨーロッパ，又は非ヨーロッパ）で層別化した層別ログランク検定を用いた． ・　対照群に対するカルフィルゾミブ群のハザード比は層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した．各群の OS の中央値は Kaplan-Meier 法により推定し，信頼区間（CI）は，log-log 変換する Klein 及び Moeschberger が示した方法（1997）を用いて算出した． ・　OS（主要評価項目）の中間解析時，及び最終解析時における検定では，全体での有意水準が片側 0.025 となるよう設定した．有意水準は，主要評価項目に対する多重性（計画では中間解析 1 回，最終解析 1 回）を調整するため，Lan-DeMets が提案した O’Brien-Fleming の群逐次法（Lan 1983）を用いて調整した． ・　1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした． ・　有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 15.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて分類し，発現被験者数及び発現頻度を要約した． ・　すべての臨床検査データは，国際単位を用いて被験者ごとに一覧表を作成した．特定の臨床検査値は，米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に従って重症度を判定し，記述的に要約した．

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（PX-171-011）

Assessment	Screen[1]	Baseline[2]	Carfilzomib Arm, Cycle 1					Carfilzomib Arm Cycles 2–9, Control Arm, Cycles 1–9			Carfilzomib and Control Arms, Cycles 10+	Post-Treatment Visit[3]	LTFU[4]
			Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 1	Day 15, Carfilzomib Arm	Day 15, Control Arm	Day1		
Medical/Treatment History[5]	X												
Pregnancy Test[6]	X[6]												
Physical Examination[7]	X		X[8]					X			X	X	
ECOG PS	X											X	
Vital Signs[10]	X		X					X			X	X	
Neurologic Assessment[11]		X											
12-lead ECG with QTc Interval	X											X	
Hematology[12]	X		X				X	X	X	X	X[13]	X	
Full Serum Chemistries[14]	X		X				X	X	X	X	X	X	
Abbreviated Serum Chemistries[15,16]				(X)[16]	(X)[16]	(X)[16]							
Coagulation Tests[17]	X											X	
SPEP/UPEP/Immunofixation[20,21]	X		X[18]					X[8,18]			X[18]	X	(X)[19]
SFLC[21]	X		X[18]					X[8]			X	X	
Bone Marrow, FISH[21,22]		X											
Plasmacytoma Evaluation[23]	X[23]												
Serum Quantitative Immunoglobulins[21]	X		X					X[8]			X	X	(X)[19]
Beta-2 Microglobulin[21]	X												
Skeletal Survey[24]		X											
Optional Peripheral Blood Sample for Correlation with Bone Marrow Clonal Plasma Cell[21,25]		X[25]											
Optional Peripheral Blood Sample for Analysis of Markers of Bone Remodeling[21,26]		X[26]						X[26]					
Adverse Events[27]	→									[9]	→	→	
Concomitant Medications	→									[9]	→	→	X[28]
Other Assessments[29]	→										→	→	
Survival													X

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（PX-171-011）（続き 1）

AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSA = body surface area; BUN = blood urea nitrogen; C1, C2 etc. = Cycle 1, Cycle 2; CR = complete response; D1, D2 etc. = Day 1, Day 2; ECG = electrocardiogram; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status); FCBP = female subject of childbearing potential; FISH = fluorescent in situ hybridization; ICF = informed consent form; LDH = lactose dehydrogenase; LTFU = long-term follow-up; MR = marginal response; PD = progressive disease; QTc = corrected QT interval corrected for heart rate; SFLC = serum free light chain; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis.

1. Note: (X) Parentheses indicate that the particular test was situational at that time point, as specified in the respective footnote.
2. Screening tests were to be performed within 21 days before planned randomization unless otherwise stated in the protocol.
3. Baseline tests could be conducted during or after screening procedures, and were to occur before the subject received the first dose of study treatment.
4. Post-treatment visit was to occur within 30 days after discontinuation of all randomized study treatments, for whatever reason, or before start of subsequent antimyeloma treatment (whichever occurred first).
5. Long-term follow-up started at the date of confirmed PD or the date of withdrawal from initial study treatment for other reasons (if withdrawal occurs\occurred sooner than confirmed PD).
6. Medical history included prior treatments for multiple myeloma, significant medical conditions, and neuropathy history.
7. Pregnancy test for FCBP was to be performed within 7 days of planned first dose of study treatment. More frequent pregnancy tests could be conducted if required per local regulations.
8. Physical examination included review of systems, height, weight, and calculation of BSA (calculation of BSA for the carfilzomib arm only).
9. For Cycle 1, screening results/assessments could be used if samples/assessments were obtained within 7 days of Cycle 1 Day 1 (C1D1).
10. For subjects in the control arm: in the event a subject was unable to return to the study center for the Day 15 visit, concomitant medications and AEs were to be assessed by phone or another method.
11. Vital signs included systolic and diastolic blood pressure, respiration, pulse, body temperature. Vitals signs obtained on carfilzomib dosing days were to be taken and reviewed within 1 hour prior to carfilzomib administration.
12. Neurologic assessment was performed to detect PN and/or changes in preexisting neuropathy.
13. Hematology included hemoglobin, hematocrit, WBC with complete differential (total neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils), RBCs, and platelet count. Results were required to be available before carfilzomib administration.
14. For subjects with severe thrombocytopenia (counts $< 30 \times 10^9$/L), hematologic tests were to continue on Days 1 and 15 during Cycles 10 and higher.
15. The full serum chemistry panel included BUN/urea, creatinine, creatinine clearance, glucose, uric acid, bicarbonate, calcium, chloride, phosphorus, potassium, sodium, LDH, albumin, total protein, magnesium, total bilirubin, alkaline phosphatase, ALT, and AST. Results were required to be available before carfilzomib administration and the values were required to meet the guidelines for drug administration.
16. The abbreviated serum chemistry panel included BUN//urea, creatinine, creatinine clearance, glucose, uric acid, bicarbonate, calcium, chloride, phosphorus, potassium, sodium, LDH, albumin.
17. For the carfilzomib arm only, abbreviated chemistries were assessed on Days 2, 8, and 9 of Cycle 1, and in Cycle 2 at investigator's discretion.
18. Coagulation tests included prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and international normalized ratio.
19. Samples were to be obtained every 28 days (± 4 days). If at any point after Cycle 1 carfilzomib administration was delayed, disease assessments were to be performed on Day 1 based on the original 28-day (± 4 days) schedule, and every attempt was to be made to return to the original carfilzomib administration schedule as soon as possible.
20. For subjects who discontinued randomized study treatment before confirmed PD (such as for an AE or noncompliance), SPEP, UPEP, and serum quantitative immunoglobulin samples were to be obtained every 28 days (± 4 days) from the date of discontinuation of randomized study treatment until disease progression; the analyses were performed by the central laboratory.

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（PX-171-011）（続き 2）

21. Blood was obtained for SPEP and serum immunofixation. The UPEP and urine immunofixation (24-hour urine sample) were measured at screening (all subjects) and during treatment only if screening UPEP was ≥ 200 mg/24 hours; these were also measured to confirm a response or progression.
22. Serum quantitative immunoglobulins were assessed at the central laboratory (see separate study manual for sample handling and other details). The window of ± 4 days applied to these samples as well.
23. Bone marrow sample was obtained to quantify % myeloma cell involvement and FISH studies. A repeat bone marrow sample was obtained to confirm achievement of sCR or CR. The baseline sample taken within 30 days prior to randomization could be used only if processed at the central laboratory.
24. Plasmacytoma evaluation was repeated during treatment only to confirm a response of MR or better or to confirm PD. If present at screening, plasmacytomas were to be monitored throughout the study using the same technique employed at screening. Bidimensional measurements were obtained (refer to Appendix D in Protocol Amendment 3).
25. The skeletal survey included lateral radiograph of the skull, anteroposterior and lateral views of the spine, and anteroposterior views of the pelvis, ribs, femora, and humeri (the baseline skeletal survey could be within 30 days prior to randomization); the skeletal survey was to be repeated if worsening clinical symptoms suggested PD, or as clinically appropriate.
26. The optional single peripheral blood sample was to be analyzed by a central laboratory to allow correlation with results from bone marrow clonal plasma cell.
    Note: for active subjects enrolled before Protocol Amendment 2, this sample was optionally collected at the next scheduled visit.
27. The optional peripheral blood sample was to be analyzed by a central laboratory for analysis of markers of bone remodeling at Baseline, Cycle 2 Day 1, and Cycle 4 Day 1.
28. AEs were collected from the date of the ICF signature.
29. Concomitant medication included all anticancer treatments following confirmed PD or discontinuation of randomized study treatment for any other reason if this occurred earlier.
30. At the investigator's discretion, additional vital sign evaluations, laboratory assessments, or any other relevant diagnostic testing could be performed if warranted per standard of care based on specific subject's clinical condition.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 10］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）の被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した．19 カ国 77 施設で計 315 名の被験者が無作為化された（ITT 集団）．全被験者の 10%以上の人数が登録された施設はなかった．

データカットオフ時点で 12 名（3.8%）の被験者が治験薬投与を継続中，4 名（1.3%）が積極的追跡調査中（PD 確定までの追跡調査期間），34 名（10.8%）が長期追跡調査中（PD 確定から死亡までの追跡調査期間）であった．治験薬投与を中止した被験者は 298 名（94.6%）であった．主な中止理由は，PD（カルフィルゾミブ群 117 名［74.5%］，対照群 100 名［63.3%］）及び有害事象（カルフィルゾミブ群 23 名［14.6%］，対照群 31 名［19.6%］）であった．対照群と比較してより多くのカルフィルゾミブ群の被験者が PD により治験薬投与を中止したが，対照群ではカルフィルゾミブ群の約 3 倍の被験者が PD 確定前に新たな抗がん剤治療を開始していた（カルフィルゾミブ群 12 名［7.6%］，対照群 32 名［20.3%］）．

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 158	Total N = 315
Screened	—	—	403
Randomized (ITT Population)[a]	157	158	315 (78.2%)
Treated (Safety Population)[b, c]	157 (100.0%)	153 (96.8%)	310 (98.4%)
Number of Subjects Currently on Study Treatment[c]	6 (3.8%)	6 (3.8%)	12 (3.8%)
Number of Subjects Discontinued Treatment[c]	151 (96.2%)	147 (93.0%)	298 (94.6%)
Number of Subjects Currently in Active Follow-up[c]	0	4 (2.5%)	4 (1.3%)
Number of Subjects Currently in Long-Term Follow-up[c]	21 (13.4%)	13 (8.2%)	34 (10.8%)
Primary Reason for Study Drug Discontinuation[c]			
Disease Progression	117 (74.5%)	100 (63.3%)	217 (68.9%)
Adverse Event	23 (14.6%)	31 (19.6%)	54 (17.1%)
Withdrew Consent	0	2 (1.3%)	2 (0.6%)
Other	11 (7.0%)	14 (8.9%)	25 (7.9%)
Started New Anticancer Treatment Prior to Confirmed PD	12 (7.6%)	32 (20.3%)	44 (14.0%)

Source: Tables 14.1.2, 14.2.2
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide;
ITT = intent-to-treat (defined as all randomized subjects).
[a] The ITT Population was defined as all randomized subjects. The denominator was the number of subjects screened.
[b] The Safety Population was defined as subjects who received at least 1 dose of study drug.
[c] The denominator was the number of subjects randomized.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 13］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示した.

本治験に登録された被験者の多くは高齢者であり，65 歳以上が 164 名（52.1%），75 歳以上が 49 名（15.6%）であった．年齢の中央値は，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で低く（カルフィルゾミブ群 63.0 歳，対照群 66.0 歳），65 歳以上の被験者の割合はカルフィルゾミブ群で低かった（カルフィルゾミブ群 75 名［47.8％］，対照群 89 名［56.3%］）．男性の割合は，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で低かった（カルフィルゾミブ群 82 名［52.2%］，対照群 96 名［60.8%］）．人種及び地域分布については，カルフィルゾミブ群と対照群との間に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性（ITT 集団）（PX-171-011）

Demographic	Carfilzomib N = 157	Control N = 158	Total N = 315
Age — Median (range)	63.0	66.0	65.0
≥ 65 Age Group — n (%)	75 (47.8%)	89 (56.3%)	164 (52.1%)
≥ 75 Age Group — n (%)	25 (15.9%)	24 (15.2%)	49 (15.6%)
Males — n (%)	82 (52.2%)	96 (60.8%)	178 (56.5%)
Region — n (%) Europe	140 (89.2%)	138 (87.3%)	278 (88.3%)
Race — n (%) White	151 (96.2%)	148 (93.7%)	299 (94.9%)
Ethnicity — n (%) Hispanic or Latino	22 (14.0%)	24 (15.2%)	46 (14.6%)

Source: Table 14.1.7
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 16］

疾患及びベースライン時の基準値の特性を表 2.7.6.3-5 に示した.

本治験に登録された被験者は，ベースライン時点で複数の予後不良の特徴を持ち骨髄及び臓器の機能に障害のある，再発又は難治性 MM 患者であった.

ベースライン時点で国際病期分類基準（ISS）Stage Ⅱ又はⅢの被験者は 247 名（78.4%），β2 ミクログロブリン 5.5 mg/L 以上の被験者は 158 名（50.2%），骨髄に 50%以上の形質細胞の浸潤を認めた被験者は 79 名（25.1%）であった.

ベースライン時の ECOG Performance Status が 2 以上であった被験者は 64 名（20.3%），CrCl が 50 mL/min 未満であった被験者は 95 名（30.2%），CrCl が 30 mL/min 未満であった被験者は 31 名（9.8%），ヘモグロビンが 105 g/L 未満であった被験者は 210 名（66.7%），血小板数が 150×10^9/L 未満であった被験者は 191 名（60.6%）であった.

本治験に登録された被験者の特性について両群間で大きな違いは認められなかったが，測定可能病変のカテゴリー分布に不均衡が認められ，尿中蛋白電気泳動（UPEP）による測定可能病変を有する被験者が対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多かった（カルフィルゾミブ群 84 名［53.5%］，対照群 65 名［41.1%］）．

表 2.7.6.3-5　疾患及びベースライン時の基準値の特性（ITT 集団）（PX-171-011）

Demographic or Baseline Characteristic	Carfilzomib N = 157	Control N = 158	Total N = 315
Years from Initial Diagnosis — Median (range)	6.00 (1.6–20.4)	5.40 (1.5–23.5)	5.70 (1.5–23.5)
ISS Stage — n (%)	—	—	—
I	29 (18.5%)	33 (20.9%)	62 (19.7%)
II	49 (31.2%)	40 (25.3%)	89 (28.3%)
III	76 (48.4%)	82 (51.9%)	158 (50.2%)
Missing	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
FISH — n (%)	—	—	—
High-risk Group[a]	22 (14.0%)	29 (18.4%)	51 (16.2%)
Standard-risk Group[a]	68 (43.3%)	76 (48.1%)	144 (45.7%)
Unknown-risk Group[a]	67 (42.7%)	53 (33.5%)	120 (38.1%)
Serum Beta-2 Microglobulin — n	156	157 313	
Serum Beta-2 Microglobulin — n (%) ≥ 5.5 mg/mL	76 (48.4%)	82 (51.9%)	158 (50.2%)
Plasma Cell Involvement — n	134	136	270
Plasma Cell Involvement — n (%) ≥ 50%	44 (28.0%)	35 (22.2%)	79 (25.1%)
Presence of Plasmacytoma — n (%) yes	10 (6.4%)	7 (4.4%)	17 (5.4%)
Presence of Bony Lesions — n (%) yes	105 (66.9%)	111 (70.3%)	216 (68.6%)
Measurable Disease Category — n (%)	—	— —	
SPEP and UPEP	57 (36.3%)	51 (32.3%)	108 (34.3%)
SPEP Only	72 (45.9%)	91 (57.6%)	163 (51.7%)
UPEP Only	27 (17.2%)	14 (8.9%)	41 (13.0%)
Missing	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
Heavy Chain — n (%)	—	—	—
IgG	93 (59.2%)	101 (63.9%)	194 (61.6%)
IgA	33 (21.0%)	40 (25.3%)	73 (23.2%)
IgD	2 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)
Biclonal	0	0 0	
None	29 (18.5%)	16 (10.1%)	45 (14.3%)
Light Chain — n (%)	—	—	—
Kappa	93 (59.2%)	95 (60.1%)	188 (59.7%)
Lambda	64 (40.8%)	62 (39.2%)	126 (40.0%)
Missing	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ECOG Performance Status — n	157	158 315	
ECOG PS — 0	49 (31.2%)	31 (19.6%)	80 (25.4%)
ECOG PS — 1	78 (49.7%)	93 (58.9%)	171 (54.3%)
ECOG PS — 2	29 (18.5%)	33 (20.9%)	62 (19.7%)
ECOG PS — 3	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)

表 2.7.6.3-5　疾患及びベースライン時の基準値の特性（ITT 集団）（PX-171-011）（続き）

Demographic or Baseline Characteristic	Carfilzomib N = 157	Control N = 158	Total N = 315
Creatinine Clearance Reported[b] (mL/min) — n	155	156	311
Median (range)	65.000 (15.57–190.00)	63.060 (14.00–207.39)	64.220 (14.00–207.39)
Renal function CrCl < 30 — n (%)	17 (10.8%)	14 (8.9%)	31 (9.8%)
Renal function CrCl 30 – < 50 — n (%)	28 (17.8%)	36 (22.8%)	64 (20.3%)
Renal function CrCl 50 – < 80 — n (%)	63 (40.1%)	63 (39.9%)	126 (40.0%)
Renal function CrCl ≥ 80 — n (%)	47 (29.9%)	43 (27.2%)	90 (28.6%)
Hemoglobin (g/L) — n	157	158	315
Median (range)	97.00 (61.00–149.00)	96.00 (57.00–167.00)	97.00 (57.00–167.00)
Presence of anemia (< 105) — n (%)	106 (67.5%)	104 (65.8%)	210 (66.7%)
Absolute Neutrophil Count (10^9/L) — n	156	158	314
Median (range)	2.20 (0.6–8.9)	2.43 (0.4–8.9)	2.29 (0.4–8.9)
Presence of neutropenia (ANC < 1.5) — n (%)	29 (18.5%)	25 (15.8%)	54 (17.1%)
Platelet Count (10^9/L) — n	157	158	315
Median (range)	122.0 (18–373)	128.0 (14–425)	125.0 (14–425)
Presence of thrombocytopenia (< 150) — n (%)	96 (61.1%)	95 (60.1%)	191 (60.6%)
Neuropathy at Screening[c] — n	157	158	315
Baseline neuropathy Grade 1	66 (42.0%)	56 (35.4%)	122 (38.7%)
Baseline neuropathy ≥ Grade 2	15 (9.6%)	21 (13.3%)	36 (11.4%)
Related to Bortezomib	24.8%	22.9%	—

Source: Tables 14.1.7, 14.1.8.3, 14.1.9

ANC = absolute neutrophil count; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; CrCl = creatinine clearance; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH = fluorescent in situ hybridization; ISS = International Staging System; SPEP = serum protein electrophoresis; StD = standard deviation; UPEP = urine protein electrophoresis.

Notes: ISS stage: Stage I, serum beta-2-microglobulin less than 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.

[a] The high-risk group consists of the genetic subtypes t(4; 14), t(14;16), or deletion 17p in ≥ 60% of plasma cells. The standard-risk group consists of subjects without t(4; 14), t(14;16), and < 60% of plasma cells with deletion 17p. The unknown risk group are subjects with FISH result not done, failed or quantity was not sufficient.

[b] Measured CrCl is used in this summary where available, if not, the calculated CrCl as reported by the investigator is used.

[c] Safety population results

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 17］

MM に対する前治療を表 2.7.6.3-6 に示した.

本治験に登録された被験者は多数の前治療歴を有していた．被験者が受けた前治療回数の中央値は 5.0 であった．すべての被験者に，ボルテゾミブ，IMiD，アルキル化剤，及びコルチコステロイドの前治療歴があった（選択基準 7～10 に合致）．過去に移植経験のある被験者は 209 名（66.3%），IMiD 難治例は 291 名（92.4%），ボルテゾミブ難治例は 211 名（67.0%）であった.

表 2.7.6.3-6　多発性骨髄腫に対する前治療（ITT 集団）（PX-171-011）

Therapy	Carfilzomib N = 157	Control N = 158	Total N = 315
Number of Prior Regimens — Median	5.0 (3–15)	5.0 (3–17)	5.0 (3–17)
Number of Prior Regimens — n (range)			
3	17 (10.8%)	19 (12.0%)	36 (11.4%)
4	34 (21.7%)	35 (22.2%)	69 (21.9%)
5	39 (24.8%)	37 (23.4%)	76 (24.1%)
6	22 (14.0%)	23 (14.6%)	45 (14.3%)
> 6	45 (28.7%)	44 (27.8%)	89 (28.3%)
Median Number of Unique Prior Anti-myeloma Drugs — n (range)	8.0 (5–17)	8.5 (4–14)	8.0 (4–17)
Subjects who had Prior Transplant — n (%)	107 (68.2%)	102 (64.6%)	209 (66.3%)
Refractory to Most Recent Therapy[a] — n (%)	157 (100%)	157 (99.4%)	314 (99.7%)
Nonresponsive (< MR) to most recent therapy	112 (71.3%)	112 (70.9%)	224 (71.1%)
Progression during most recent therapy	82 (52.2%)	83 (52.5%)	165 (52.4%)
Progression within 60 days of completion of most recent therapy	34 (21.7%)	39 (24.7%)	73 (23.2%)
Prior Therapy Received — n (%)	—	— —	
Bortezomib, IMiD, Alkylator, Corticosteroid	157 (100%)	158 (100%)	315 (100%)
Bortezomib	157 (100%)	158 (100%)	315 (100%)
Lenalidomide	132 (84.1%)	125 (79.1%)	257 (81.6%)
Thalidomide	116 (73.9%)	124 (78.5%)	240 (76.2%)
Pomalidomide	12 (7.6%)	8 (5.1%)	20 (6.3%)
Anthracyclines	117 (74.5%)	122 (77.2%)	239 (75.9%)
Alkylators	157 (100%)	158 (100%)	315 (100%)
Corticosteroids	157 (100%)	158 (100%)	315 (100%)
Received in Last Prior Regimen — n (%)	—	— —	
Bortezomib	36 (22.9%)	41 (25.9%)	77 (24.4%)
Bortezomib refractory in last prior	36 (22.9%)	41 (25.9%)	77 (24.4%)
Refractory to (in any Prior Regimen) — n (%)	—	— —	
Bortezomib	103 (65.6%)	108 (68.4%)	211 (67.0%)
IMiD (lenalidomide, thalidomide)	146 (93.0%)	145 (91.8%)	291 (92.4%)
Bortezomib and IMiD (double refractory)	97 (61.8%)	100 (63.3%)	197 (62.5%)

Source: Table 14.1.10
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide;
IMiD = immunomodulatory drug (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide);
MR = minimal response.
[a] Subjects may be counted in more than 1 category.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）， Table 18］

3） 治験薬の投与状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.3-7 に示した.

投与期間の中央値は，カルフィルゾミブ群が 16.3 週間，対照群が 10.7 週間であり，カルフィルゾミブ群の投与期間は対照群よりも長かった.

表 2.7.6.3-7 治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 153
Treatment Duration — Median weeks (range)	16.30 (0.3–138.4)	10.7 (0 0.4–138.3)
Cycles Started Per Subject — Median (range)	5.00 (1.0–35.0)	3.00 (1.0–35.0)
Subjects on Treatment at Each Cycle — n (%)	—	—
1	157 (100%)	153 (100%)
2	133 (84.7%)	130 (85.0%)
3	109 (69.4%)	94 (61.4%)
4	98 (62.4%)	71 (46.4%)
5	81 (51.6%)	57 (37.3%)
6	65 (41.4%)	50 (32.7%)
7	55 (35.0%)	46 (30.1%)
8	44 (28.0%)	42 (27.5%)
9	38 (24.2%)	38 (24.8%)
10	32 (20.4%)	31 (20.3%)
11	28 (17.8%)	28 (18.3%)
12	23 (14.6%)	22 (14.4%)
18	16 (10.2%)	13 (8.5%)
24	8 (5.1%)	11 (7.2%)
32	3 (1.9%)	4 (2.6%)
35	1 (0.6%)	2 (1.3%)

Source: Table 14.1.12.1
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 26］

治験薬の曝露量を表 2.7.6.3-8 に示した.

相対用量強度は両群ともに高く，投与群間に差はみられなかった（中央値：カルフィルゾミブ群 99.87%，対照群［コルチコステロイド］99.86%）．また，対照群 153 名中 145 名（94.8%）の被験者が，コルチコステロイドに加えてシクロホスファミドを使用した.

表 2.7.6.3-8　治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157		Control N = 153	
	Carfilzomib N = 157	Dexamethasone Premedication N = 157	Corticosteroid N = 153	Cyclophosphamide N = 145
Average Dose per Administration (mg/m^2) — Median (range)	26.42 (20.0–26.9)	—	—	—
Average Dose per Administration (mg) — Median (range)	45.83 (29.6–59.5)	4.00 (3.9–5.0)	—	—
Average Dose Per Cycle (mg/m^2)[a] — Median (range)	141.09 (40.0–160.7)	—	—	—
Average Dose Per Cycle (mg) — Median (range)	246.00 (59.2–350.5)	21.00 (5.8–25.0)	65.00 (6.6–200.0)	1083.33 (36.2–2566.7)
Total Dose Received (mg)[a] — Median (range)	1107.00 (59.2–10400.0)	56.00 (8.0–620.0)	204.00 (9.0–2868.0)	3200.00 (46.1–48400.0)
Dose Intensity (mg/week) — Median (range)	38.75 (21.0–49.5)	—	20.97 (3.2–80.0)	—
Relative Dose Intensity — % Median (range)	99.87 (58.8–128.8)	—	99.86 (15.24–380.95)	—
Type of Corticosteroid Received[b] — n (%)	—	—	—	—
Dexamethasone	—	—	134 (87.6%)	—
Prednisolone	—	—	13 (8.5%)	—
Prednisone	—	—	14 (9.2%)	—

Source: Table 14.1.12.2, and Table 14.1.12.3

Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.

Notes: Relative dose intensity (%) = 100*actual dose intensity/planned dose intensity. Actual (planned) dose intensity is actual (planned) cumulative dose (mg/m2) divided by actual (planned) treatment duration (weeks).

[a] For corticosteroid, dexamethasone equivalent dose are summarized: 6 mg dexamethasone = 40 mg prednisolone.

[b] Subjects may be counted in more than 1 category.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 27］

治験薬の用量変更を表 2.7.6.3-9 に示した.

カルフィルゾミブ群のほぼすべてである 150 名（95.5%）が，カルフィルゾミブの用量を 20 mg/m^2 から 27 mg/m^2 に増量した．そのうち，プロトコルの規定どおり第 1 サイクル 8 日目から増量した被験者は 139 名（88.5%）であった.

有害事象により治験薬を投与延期又は休薬した被験者は，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多かった（カルフィルゾミブ群 68 名［43.3%］，対照群 42 名［27.5%］）．一方，有害事象のため治験薬を減量した被験者は，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で少なかった（カルフィルゾミブ群 9 名［5.7%］，対照群 19 名［12.4%］）.

表 2.7.6.3-9　治験薬の用量変更（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 153
Dose escalated from 20 mg/m^2 to 27 mg/m^2		
Yes — n (%)	150 (95.5%)	NA
No — n (%)	7 (4.5%)	NA
Dose Escalated from 20 mg/m^2 to 27 mg/m^2 Per Protocol on C1D8[a]		
Yes — n (%)	139 (88.5%)	NA
No — n (%)	18 (11.5%)	NA
Dose Missed at Least Once — n (%)	53 (33.8%)	NC
Number of Missed Doses — Median (range)	2.0 (1–38)	NC
Dose Delayed at Least Once — n (%)	43 (27.4%)	NC
Number of Dose Delays — Median (range)	1.0 (1–6)	—
Dose Delayed Due to AE — n (%)	21 (13.4%)	—
Dose Delayed or Missed Due to AE[c] — n (%)	68 (43.3%)	42 (27.5%)
Dose Reduced at Least Once Due to AE[b] — n (%)	9 (5.7%)	19 (12.4%)
Number of Dose Reductions — Median (range)	1.0 (1–1)	—
Dose Interrupted at Least Once — n (%)	4 (2.5%)	NA
Number of Dose Interruptions — Median (range)	1.0 (1–1)	NA
Dose Interrupted Due to AE — n (%)	2 (1.3%)	NA

Source: Tables 14.1.13, 14.3.7.1, 14.3.7.3, and 14.3.7.4

AE = adverse event; C1D8 = Cycle 1 Day 8; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; CRF = case report form; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = not applicable; NC = not collected; NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. NCI-CTCAE Version 4.0 was used to assess severity grade. Subjects were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. All Grade = Any CTCAE grade, including missing.

[a] Carfilzomib dose was to be escalated to 27 mg/m^2 starting from Cycle 1 Day 8 per protocol. Subjects who received 27 mg/m^2 prior to Cycle 1 Day 8 were counted as 'yes'.

[b] One subject who had a dose reduced due to an AE was not reported to have a dose reduction on the carfilzomib administration CRF, but is included in this table which reports numbers from the "dose reduced" action taken check-box on the AE CRF.

[c] As reported on the AE CRF.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 28］

2.7.6.3.3 有効性の結果

有効性主要評価項目の主要解析集団は ITT 集団とした.

1） 有効性中間解析

全 OS の約 75%である 197 件の OS イベントが確認された時点で，IDMC は有効性の中間解析を実施した（データカットオフ日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日）．その結果，IDMC は有効性の最終解析に向けて治験を継続することを推奨した.

2） 主要評価項目：全生存期間

OS の解析結果を表 2.7.6.3-10 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-1 に示した.

有効性の最終解析の結果，対照群に対するカルフィルゾミブ群の優越性を検証することはできなかった（イベント数 = 254，ハザード比［HR］= 0.975［95%CI：0.760～1.249］，片側 p 値 = 0.4172）．OS の中央値は，カルフィルゾミブ群 10.2 カ月（95%CI：8.4～14.4 カ月），対照群 10.0 カ月（95%CI：7.7～12.0 カ月）であった.

また，対照群の OS の中央値は，被験者数を計算する際に予測した 6 カ月よりも長かった.

表 2.7.6.3-10　OS（ITT 集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 158
Total Events	129 (82.2%)	125 (79.1%)
Overall Survival Duration (months)[a] — Median (95% CI; range)	10.2 (8.4, 14.4; 0.1–42.5[b])	10.0 (7.7, 12.0; 0.0[b] – 44.8[b])
1-Sided P Value[c]	0.4172	
Hazard Ratio (carfilzomib/control)[d] — (95% CI)	0.975 (0.760, 1.249)	
KM Event-free Rate (95% CI)[a]	—	—
9 months (95% CI)	56.7 (48.6, 64.0)	53.1 (44.9, 60.6)
12 months (95% CI)	47.8 (39.8, 55.3)	41.7 (33.7, 49.4)
15 months (95% CI)	39.4 (31.7, 46.9)	36.9 (29.3, 44.6)
18 months (95% CI)	34.2 (26.9, 41.7)	30.2 (23.1, 37.7)
Censored	28 (17.8%)	33 (20.9%)
Alive	27 (17.2%)	26 (16.5%)
Lost to Follow Up or Withdrew Consent	1 (0.6%)	7 (4.4%)
Follow-up for OS (months)[e] — Median (95% CI; range)	27.8 (24.6, 33.7; 0.1[b]–42.5)	29.8 (24.3, 33.6; 0.0–44.8)

Source: Table 14.2.1

CI = confidence interval; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival.

[a] Median, percentiles, and event-free rate were estimated using the Kaplan-Meier method. CIs for median and other percentiles were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation. CIs for event free rates were estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation. + indicates censored value.

[b] Indicates a censored value.

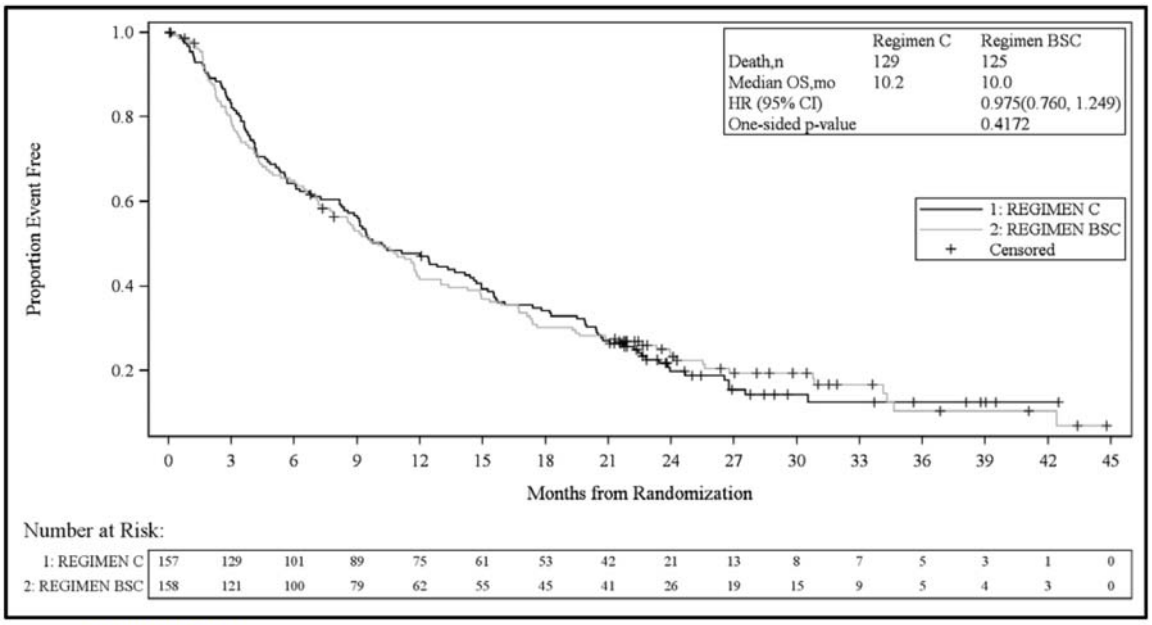
[c] P value was from stratified log-rank test with number of previous therapies (3 versus 4 versus ≥ 5) and geographical region (Europe versus non-Europe) as stratification factors.

[d] Hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression model with number of previous therapies (3 versus 4 versus ≥ 5) and geographical region (Europe versus non-Europe) as stratification factors.

[e] Medians and their 95% confidence intervals were estimated using the reverse Kaplan-Meier method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）， Table 22］

図 2.7.6.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-011）



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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Figure 4］

3）　副次的評価項目

（1）　無増悪生存期間

PFS の解析結果を表 2.7.6.3-11 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した.

PFS の中央値は，カルフィルゾミブ群 3.7 カ月（95%CI：2.8～4.2 カ月），対照群 3.3 カ月（95%CI：2.2～5.2 カ月）であり，両群で同程度であった（HR = 1.091［95%CI：0.843～1.410］，片側 p 値 = 0.2479）.

表 2.7.6.3-11　PFS（ITT 集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 158
Total Events	132 (84.1%)	109 (69.0%)
Progressed	113 (72.0%)	86 (54.4%)
Dead	19 (12.1%)	23 (14.6%)
Progression-Free Survival Duration (months)[a] — Median (95% CI; range)	3.7 (2.8, 4.2; 0.0[b] – 30.5)	3.3 (2.2, 5.2; 0.0[b] – 31.4[b])
1-Sided P Value[c]	0.2479	
Hazard Ratio (carfilzomib/control)[d] — (95% CI)	1.091 (0.843, 1.410)	
KM Event-free Rate (95% CI)[a]	—	—
9 months (95% CI)	18.0 (12.0, 25.0)	24.4 (16.9, 32.6)
12 months (95% CI)	14.1 (8.8, 20.6)	16.9 (10.6, 24.5)
15 months (95% CI)	9.4 (5.2, 15.2)	14.9 (9.0, 22.3)
18 months (95% CI)	7.1 (3.5, 12.3)	11.7 (6.5, 18.7)
Censored	25 (15.9%)	49 (31.0%)
Alive Without Progression	12 (7.6%)	14 (8.9%)
No Baseline Disease Assessments	0	0
Started New Anticancer Treatment	12 (7.6%)	32 (20.3%)
Death or Disease Progression with > 1 Missed Disease Assessment Visit	1 (0.6%)	3 (1.9%)
Follow-up for PFS (n)[e]	157	158
Follow-up for PFS (months)[e] — Median (95% CI; range)	26.6 (18.1, 28.7; 0.0–30.5+)	23.1 (14.0, 30.9; 0.0–31.4)

Source: Table 14.2.2

CI = confidence interval; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival.

[a] Median, percentiles, and event-free rate were estimated using the Kaplan-Meier method. CIs for median and other percentiles were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation. CIs for event free rates were estimated using the method by Kalbfleisch and Prentice (1980) with log-log transformation.

[b] Indicates a censored value.

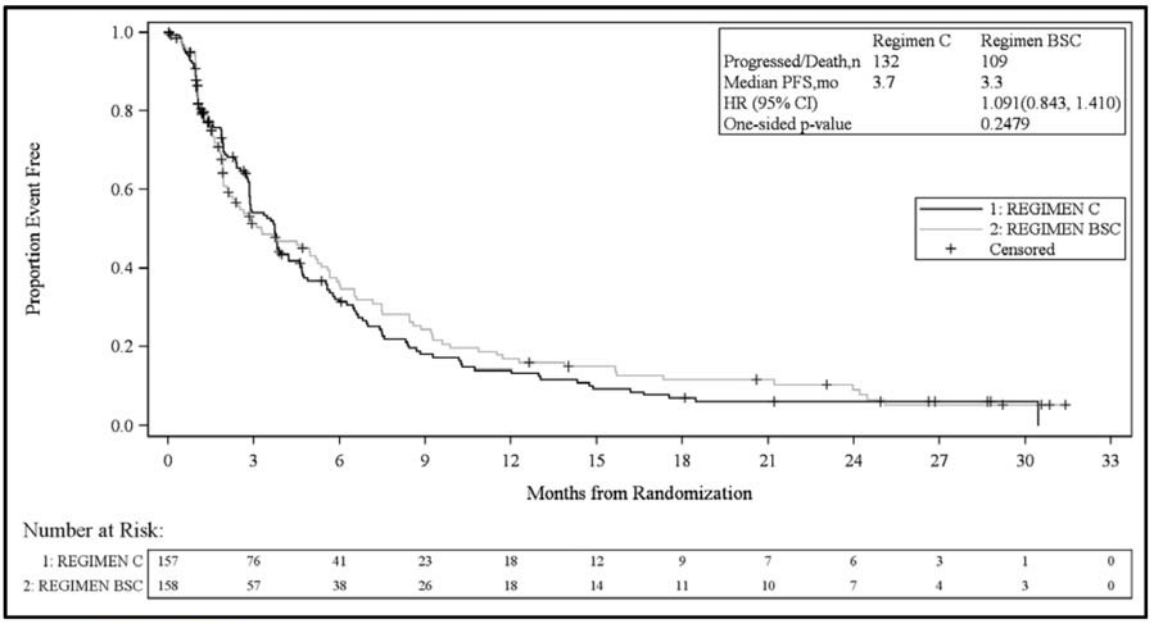
[c] P value was from stratified log-rank test with number of previous therapies (3 versus 4 versus ≥ 5) and geographical region (Europe versus non-Europe) as stratification factors.

[d] Hazard ratio and 95% CI were from stratified Cox regression model with number of previous therapies (3 versus 4 versus ≥ 5) and geographical region (Europe versus non-Europe) as stratification factors.

[e] Medians and their 95% confidence intervals were estimated using the reverse Kaplan-Meier method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 23］

図 2.7.6.3-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（PX-171-011）



Source: Figure 14.2.2.1

BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); C = carfilzomib; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）， Figure 5］

（2） 全奏効率，臨床的有用率，及び病勢コントロール率

ORR，CBR，及び DCR の解析結果を表 2.7.6.3-12 に示した．

CR を達成した被験者はカルフィルゾミブ群の 1 名（0.6%）のみであった．VGPR を達成した被験者は両群ともに 5 名（3.2%），PR を達成した被験者はカルフィルゾミブ群 24 名（15.3%），対照群 13 名（8.2%）であった．

カルフィルゾミブ群の ORR（sCR，CR，VGPR，又は PR を達成した被験者の割合）は 19.1%（95%CI：13.3～26.1%），対照群の ORR は 11.4%（95%CI：6.9～17.4%）であり，対照群よりカルフィルゾミブ群で高かった（非補正片側 p 値 = 0.0305）．

CBR（ORR＋MR を達成した被験者の割合）も対照群よりカルフィルゾミブ群で高く，カルフィルゾミブ群の CBR は 31.2%（95%CI：24.1～39.1%），対照群の CBR は 20.9%（95%CI：14.8～28.1%）であった．

DCR（CBR＋8 週間以上の SD を示した被験者の割合）は，カルフィルゾミブ群 75.8%（95%CI：68.3～82.3%），対照群の CBR は 67.7%（95%CI：59.8～74.9%）であった．

表 2.7.6.3-12　ORR，CBR，及び DCR（ITT 集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 158
Best Overall Response[a] — n (%)	—	—
Stringent Complete Response	0	0
Complete Response	1 (0.6%)	0
Very Good Partial Response	5 (3.2%)	5 (3.2%)
Partial Response	24 (15.3%)	13 (8.2%)
Minimal Response	19 (12.1%)	15 (9.5%)
Stable Disease	70 (44.6%)	74 (46.8%)
Progressive Disease	26 (16.6%)	35 (22.2%)
Unable to Evaluate	12 (7.6%)	16 (10.1%)
Overall Response Rate — n (%)	—	—
Number of Subjects with Overall Response[b]	30 (19.1%)	18 (11.4%)
95% CI of ORR[c]	(13.3%, 26.1%)	(6.9%, 17.4%)
1-Sided P Value[d]	0.0305	
Odds Ratio (carfilzomib/control) (95% CI)[d]	1.84 (0.97, 3.49)	
Time to Overall Response (months)[e] — Median (range)	2.0 (0.5–11)	3.9 (1.0–28)
Clinical Benefit Response Rate — n (%)	—	—
Number of Subjects with Clinical Benefit[b]	49 (31.2%)	33 (20.9%)
95% CI of CBR[c]	(24.1%, 39.1%)	(14.8%, 28.1%)
1-Sided P Value[d]	0.0212	
Odds Ratio (carfilzomib/control) (95% CI)[d]	1.70(1.02, 2.85)	
Time to Clinical Benefit Rate (months)[e] — Median (range)	1.5 (0.4–5)	1.9 (0.9–17)
Disease Control Rate — n (%)	—	—
Number of Subjects with Disease Control[b]	119 (75.8%)	107 (67.7%)
95% CI of DCR[c]	(68.3%, 82.3%)	(59.8%, 74.9%)
1-Sided P Value[d]	0.0514	
Odds Ratio (carfilzomib/control) (95% CI)[d]	1.51(0.92, 2.47)	

Source: Table 14.2.3

CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; CR = complete response; DCR = disease control rate; ORR = overall response rate; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

[a] Best overall response was defined as a subject's best response during the study. MR was determined based on the EBMT criteria, but with a required 8 week minimum duration. Stable disease required a minimum duration of 8 weeks.

[b] Overall response was defined as achieving a best overall response of PR, VGPR, CR, or sCR.
Clinical benefit response was defined as achieving a best overall response of MR, PR, VGPR, CR or sCR.
Disease control response was defined as achieving a best overall response of SD lasting at least 8 weeks, MR, PR, VGPR, CR, or sCR.

[c] Clopper-Pearson interval.

[d] P value was from stratified log-rank test with number of previous therapies (3 versus 4 versus ≥ 5) and geographical region (Europe versus non-Europe) as stratification factors.

[e] For responders or subjects with clinical benefit, as appropriate, only.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 24］

（3） 奏効期間

DOR の解析結果を表 2.7.6.3-13 に示した．

奏効がみられた被験者（sCR，CR，VGPR，又は PR）は，カルフィルゾミブ群 30 名，対照群 18 名であった．奏効がみられた被験者の DOR の中央値は，カルフィルゾミブ群 7.2 カ月（95%CI：4.6～12.0 カ月），対照群 9.5 カ月（95%CI：3.7 カ月～評価不能）であり，いずれの投与群も長期間の奏効ががみられた．

臨床的有用性がみられた被験者（sCR，CR，VGPR，PR，又は MR）は，カルフィルゾミブ群 49 名，対照群 33 名であった．臨床的有用性がみられた被験者の DOR の中央値は，カルフィルゾミブ群 6.4 カ月（95%CI：4.9～8.3 カ月），対照群 8.3 カ月（95%CI：6.5～12.9 カ月）であった．

病勢コントロールがみられた被験者（sCR，CR，VGPR，PR，MR，又は 8 週間以上の SD）は，カルフィルゾミブ群 119 名，対照群 107 名であった．病勢コントロールがみられた被験者の DOR の中央値は，カルフィルゾミブ群 5.5 カ月（95%CI：3.9～6.5 カ月），対照群 6.6 カ月（95%CI：5.4～8.8 カ月）であった．

表 2.7.6.3-13　DOR（ITT 集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 158
Subjects with Overall Response	30 (100%)	18 (100%)
Total Events	25 (83.3%)	8 (44.4%)
Progressed	25 (83.3%)	6 (33.3%)
Dead	0	2 (11.1%)
Censored	5 (16.7%)	10 (55.6%)
Duration of Response (months)[a] — Median (95% CI; range)	7.2 (4.6, 12.0; 1.0–28.6)	9.5 (3.7, NE; 0.5–25.3+)
Subjects with Clinical Benefit	49 (100%)	33 (100%)
Total Events	43 (87.8%)	23 (69.7%)
Progressed	39 (79.6%)	19 (57.6%)
Dead	4 (8.2%)	4 (12.1%)
Censored	6 (12.2%)	10 (30.3%)
Duration of Clinical Benefit (months)[a] — Median (95% CI; range)	6.4 (4.9, 8.3; 1.0–29.7)	8.3 (6.5, 12.9; 1.9–30.4[b])
Subjects with Disease Control	119 (100%)	107 (100%)
Total Events	99 (83.2%)	74 (69.2%)
Progressed	90 (75.6%)	60 (56.1%)
Dead	9 (7.6%)	14 (13.1%)
Censored	20 (16.8%)	33 (30.8%)
Duration of Disease Control (months)[a] — Median (95% CI; range)	5.5 (3.9, 6.5; 1.9–30.5)	6.6 (5.4, 8.8; 0.0[b] – 31.4[b])

Source: Table 14.2.4

CI = confidence interval; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; CR = complete response; DCR = disease control rate; MR = minimal response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

Notes: Duration of clinical benefit was calculated for subjects whose best overall response was a sCR, CR, VGPR, PR, or MR. Duration of disease control was calculated for subjects whose best overall response was a sCR, CR, VGPR, PR, MR, or SD lasting at least 8 weeks.

[a] For responders, subjects with clinical benefit, or subjects with disease control, as appropriate, only; median and 95% confidence intervals were estimated using the Kaplan-Meier method. CIs for median and other percentiles were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.

[b] Indicates a censored value.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 25］

4）　その他の解析

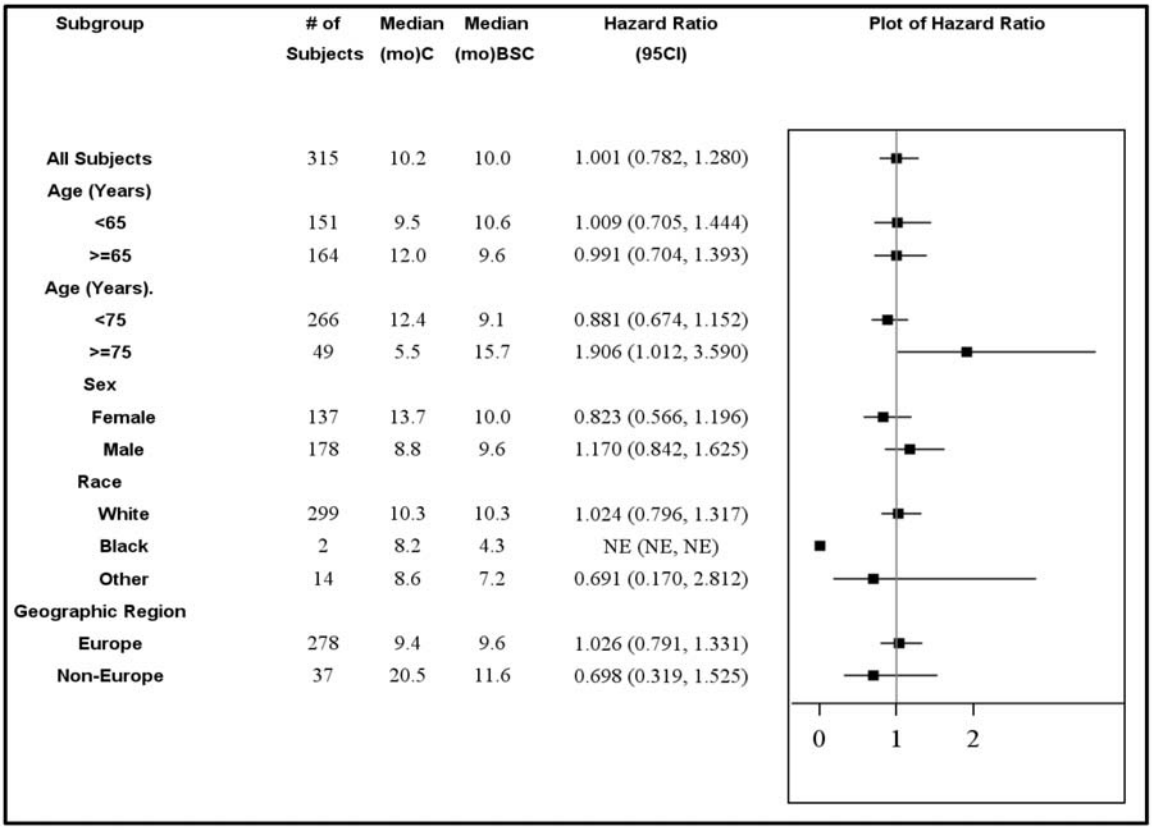
（1）　サブグループ解析

OS のサブグループ解析結果を図 2.7.6.3-3～図 2.7.6.3-6 に示した.

全体的に，ほとんどのサブグループで一貫した結果が認められたが，75 歳以上の部分集団，及びアントラサイクリン系薬剤による前治療歴のない部分集団ではハザード比が 1 を超えた（75 歳以上のグループ：HR = 1.906［95%CI：1.012～3.590］，非補正片側 p 値 = 0.0214，アントラサイクリン系薬剤による前治療歴のないグループ：HR = 1.822［95%CI：

1.096～3.029］，非補正片側 p 値 = 0.0096）．反対に，ECOG Performance Status が 2 以上であった部分集団では，全被験者で解析した場合と比べてハザード比が低かった（HR = 0.553［95%CI：0.321～0.950］，非補正片側 p 値 = 0.0148）．ベースライン時点で重症度が高い被験者，及び／又は骨髄や臓器の機能に障害のある被験者においても，ITT 集団で解析した場合と比べてハザード比が低い傾向が認められた．例えば，ベースライン時で ISS Stage Ⅲ の被験者のハザード比は 0.894，骨髄に 50%以上の形質細胞の浸潤を認めた被験者のハザード比は 0.813，β2 ミクログロブリン 5.5 mg/L 以上の被験者のハザード比は 0.894，ベースライン時のヘモグロビン，好中球絶対数，血小板，及び CrCl が低値であった被験者のハザード比は，それぞれ 0.831，0.568，0.756，及び 0.710 であった（いずれも非補正片側 p 値 > 0.025）．

図 2.7.6.3-3　OS のサブグループ解析：被験者背景（ITT 集団）（PX-171-011）



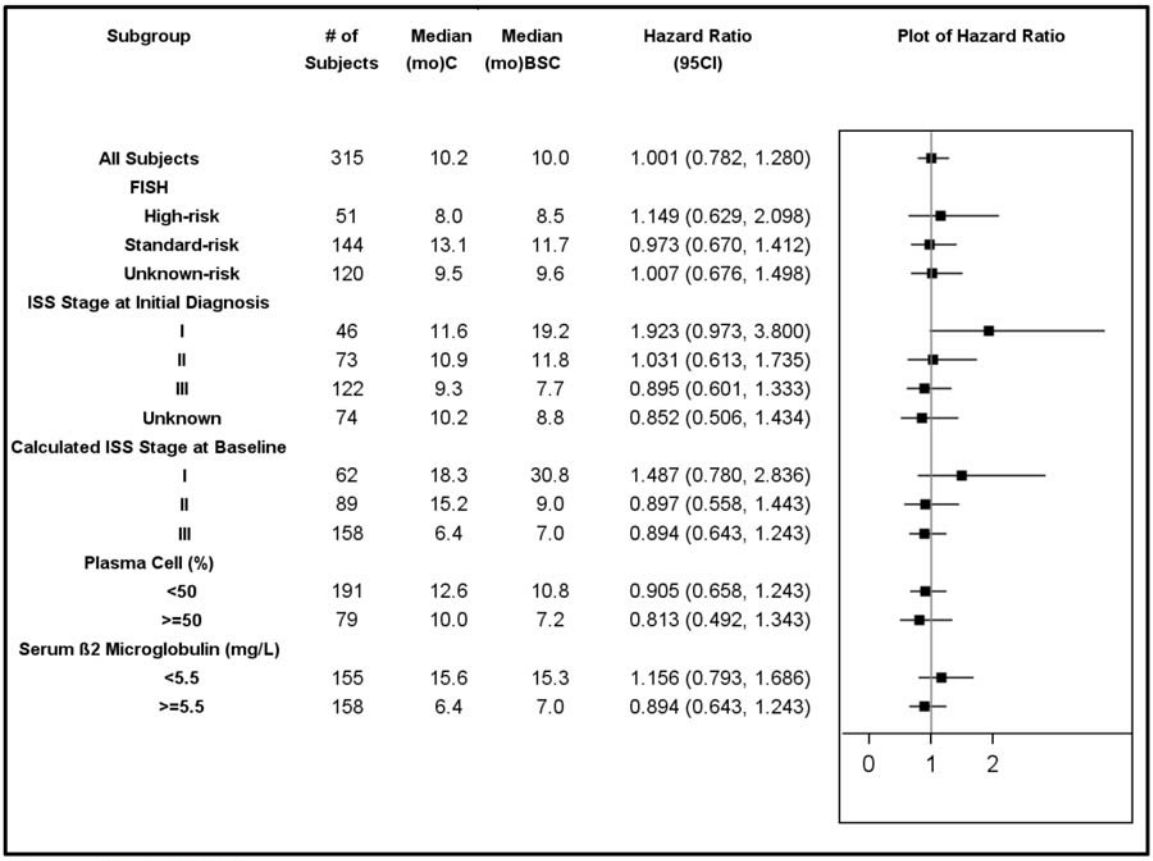
Source: Figure 14.2.5.1

BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); C = carfilzomib; CI = confidence interval; mo = months; NE = not estimable.

Notes: Hazard ratio is from Cox regression within each subgroup. The hazard ratio for all subjects represented in this figured uses un-stratified analyses.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Figure 6］

図 2.7.6.3-4　OS のサブグループ解析：MM の病態（ITT 集団）（PX-171-011）



Subgroup	# of Subjects	Median (mo)C	Median (mo)BSC	Hazard Ratio (95CI)
All Subjects	315	10.2	10.0	1.001 (0.782, 1.280)
FISH				
High-risk	51	8.0	8.5	1.149 (0.629, 2.098)
Standard-risk	144	13.1	11.7	0.973 (0.670, 1.412)
Unknown-risk	120	9.5	9.6	1.007 (0.676, 1.498)
ISS Stage at Initial Diagnosis				
I	46	11.6	19.2	1.923 (0.973, 3.800)
II	73	10.9	11.8	1.031 (0.613, 1.735)
III	122	9.3	7.7	0.895 (0.601, 1.333)
Unknown	74	10.2	8.8	0.852 (0.506, 1.434)
Calculated ISS Stage at Baseline				
I	62	18.3	30.8	1.487 (0.780, 2.836)
II	89	15.2	9.0	0.897 (0.558, 1.443)
III	158	6.4	7.0	0.894 (0.643, 1.243)
Plasma Cell (%)				
<50	191	12.6	10.8	0.905 (0.658, 1.243)
>=50	79	10.0	7.2	0.813 (0.492, 1.343)
Serum ß2 Microglobulin (mg/L)				
<5.5	155	15.6	15.3	1.156 (0.793, 1.686)
>=5.5	158	6.4	7.0	0.894 (0.643, 1.243)

Source: Figure 14.2.5.2

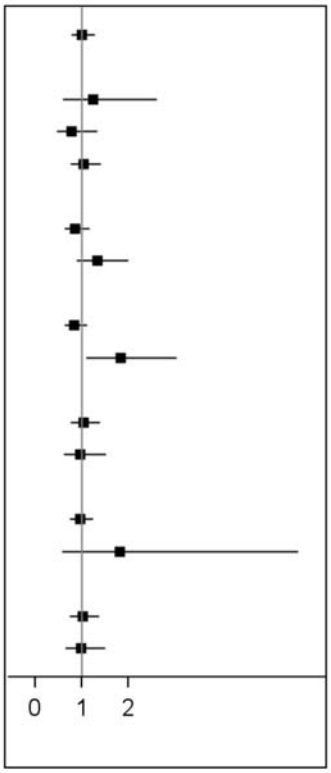
BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); C = carfilzomib; CI = confidence interval; FISH = fluorescent in situ hybridization; ISS = International Staging System.

Notes: Hazard ratio is from Cox regression within each subgroup. The hazard ratio for all subjects represented in this figured uses un-stratified analyses.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）， Figure 7］

図 2.7.6.3-5　OS のサブグループ解析：MM 治療歴（ITT 集団）（PX-171-011）

Subgroup	# of Subjects	Median (mo)C	Median (mo)BSC	Hazard Ratio (95CI)
All Subjects.	315	10.2	10.0	1.001 (0.782, 1.280)
Number of Previous Therapies.				
3	36	9.1	9.1	1.240 (0.590, 2.604)
4	69	14.7	11.3	0.781 (0.457, 1.335)
>=5	210	9.2	10.3	1.035 (0.766, 1.397)
Received Prior Transplant.				
Yes	209	11.1	8.7	0.858 (0.630, 1.169)
No	106	8.8	11.7	1.320 (0.877, 1.988)
Received Prior Anthracycline.				
Yes	239	12.8	8.8	0.832 (0.626, 1.105)
No	76	5.7	14.1	1.822 (1.096, 3.029)
BTZ Refract.				
Yes	211	9.4	9.6	1.027 (0.764, 1.379)
No	104	13.7	11.2	0.960 (0.611, 1.509)
IMiD Refract.				
Yes	291	10.2	9.1	0.959 (0.744, 1.236)
No	24	4.2	NE	1.799 (0.576, 5.622)
Double (BTZ and IMiD) Refract.				
Yes	197	9.5	9.1	1.006 (0.741, 1.365)
No	118	12.4	11.7	0.981 (0.644, 1.496)



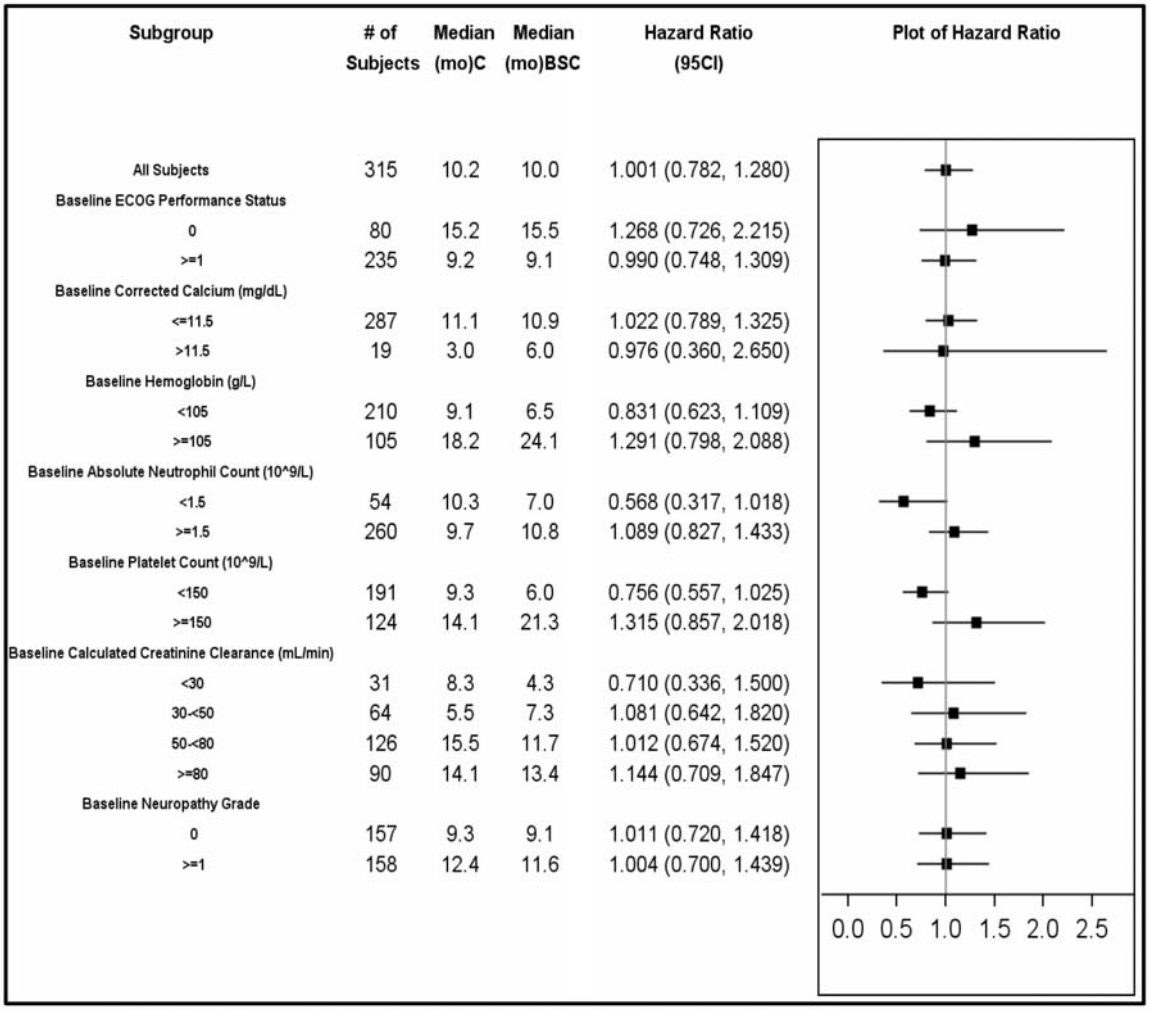
Source: Figure 14.2.5.3

BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); BTZ = bortezomib; C = carfilzomib; CI = confidence interval; FISH = fluorescent in situ hybridization; IMiD = immunomodulatory drug; ISS = International Staging System; NE = not estimable.

Notes: Hazard ratio is from Cox regression within each subgroup. The hazard ratio for all subjects represented in this figured uses unstratified analyses.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Figure 8］

図 2.7.6.3-6　OS のサブグループ解析：ベースライン時の臓器機能及び併発状態（ITT 集団）（PX-171-011）



Subgroup	# of Subjects	Median (mo)C	Median (mo)BSC	Hazard Ratio (95CI)
All Subjects	315	10.2	10.0	1.001 (0.782, 1.280)
Baseline ECOG Performance Status				
0	80	15.2	15.5	1.268 (0.726, 2.215)
>=1	235	9.2	9.1	0.990 (0.748, 1.309)
Baseline Corrected Calcium (mg/dL)				
<=11.5	287	11.1	10.9	1.022 (0.789, 1.325)
>11.5	19	3.0	6.0	0.976 (0.360, 2.650)
Baseline Hemoglobin (g/L)				
<105	210	9.1	6.5	0.831 (0.623, 1.109)
>=105	105	18.2	24.1	1.291 (0.798, 2.088)
Baseline Absolute Neutrophil Count (10^9/L)				
<1.5	54	10.3	7.0	0.568 (0.317, 1.018)
>=1.5	260	9.7	10.8	1.089 (0.827, 1.433)
Baseline Platelet Count (10^9/L)				
<150	191	9.3	6.0	0.756 (0.557, 1.025)
>=150	124	14.1	21.3	1.315 (0.857, 2.018)
Baseline Calculated Creatinine Clearance (mL/min)				
<30	31	8.3	4.3	0.710 (0.336, 1.500)
30-<50	64	5.5	7.3	1.081 (0.642, 1.820)
50-<80	126	15.5	11.7	1.012 (0.674, 1.520)
>=80	90	14.1	13.4	1.144 (0.709, 1.847)
Baseline Neuropathy Grade				
0	157	9.3	9.1	1.011 (0.720, 1.418)
>=1	158	12.4	11.6	1.004 (0.700, 1.439)

Source: Figure 14.2.5.4

BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); C = carfilzomib; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Notes: Hazard ratio is from Cox regression within each subgroup. The hazard ratio for all subjects represented in this figured uses un-stratified analyses.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Figure 9］

（2）　次の治療までの期間

データカットオフ時点で，カルフィルゾミブ群 105 名（66.9%），対照群 98 名（62.0%）が新たな骨髄腫治療を開始した．新たな骨髄腫治療を開始した被験者における，無作為化から新たな骨髄腫治療までの期間の中央値は，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で長かった（カルフィルゾミブ群 4.8 カ月［範囲：0.1～35.4 カ月］，対照群 3.3 カ月［範囲：0.0～31.9 カ月］）．無作為化された全被験者における，新たな骨髄腫治療までの期間の Kaplan-

Meier 推定値は，カルフィルゾミブ群 7.1 カ月（95%CI：5.6～8.5 カ月），対照群 5.7 カ月（95%CI：4.2～8.1 カ月）であった.

（3） 無増悪生存期間の追加解析

対照群では多くの被験者が PD 確定前に新たな抗がん剤治療を開始したため，PFS 解析においてカルフィルゾミブ群と比較してより多くの被験者がイベント発生前に追跡調査を打ち切られた．主要解析の頑健性に対する追跡調査打ち切りの影響を評価するため，2 つの PFS 追加解析を実施した.

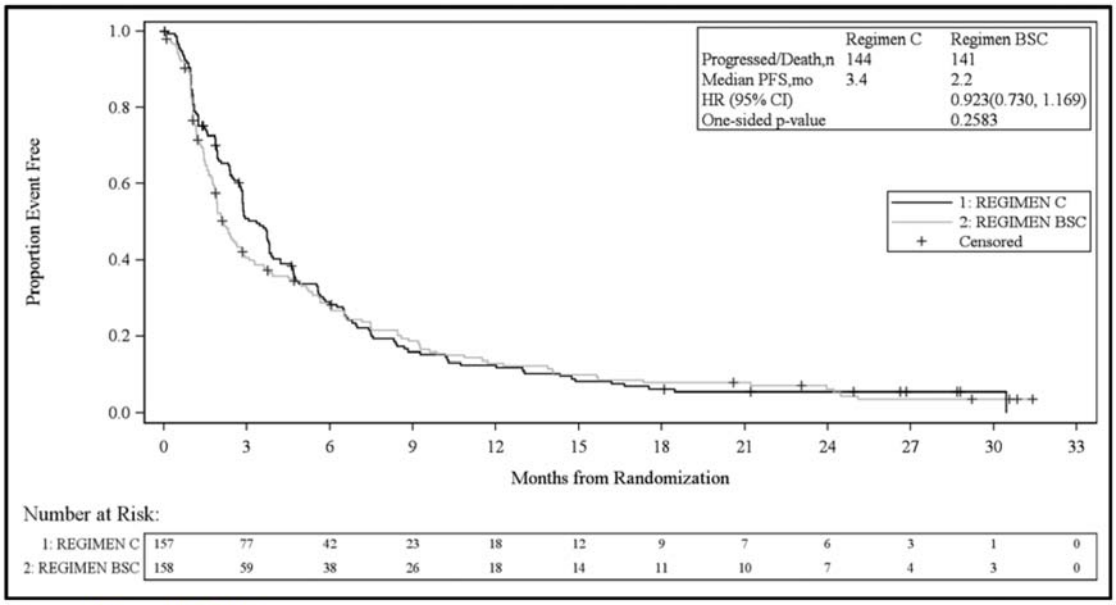
イベント発生前に新たな抗がん剤治療を開始した際にイベントが発生したとみなして PFS 追加解析を実施した場合，PFS の中央値は，カルフィルゾミブ群 3.4 カ月（95%CI：2.8～3.8 カ月），対照群 2.2 カ月（95%CI：1.9～2.8 カ月）であった．ハザード比は 0.923（95%CI：0.730～1.169），層別ログランク検定による非補正片側 p 値は 0.2583 であった.

また，新たな抗がん剤治療開始を追跡調査打ち切りとはせずに PFS 追加解析を実施した場合，PFS の中央値は，カルフィルゾミブ群 3.7 カ月（95%CI：2.8～4.0 カ月），対照群 2.9 カ月（95%CI：2.1～5.0 カ月）であった．ハザード比は 1.096（95%CI：0.856～1.403），層別ログランク検定による非補正片側 p 値は 0.2301 であった.

これらの結果はいずれも，PFS の主要な解析結果（HR = 1.091［95%CI：0.843～1.410］，非補正片側 p 値 = 0.2479）と一致するものであった.

上記 2 つの追加解析に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-7，及び図 2.7.6.3-8 に示した.

図 2.7.6.3-7　PFS 追加解析 1：新たな抗がん剤治療をイベントとした場合（PX-171-011）

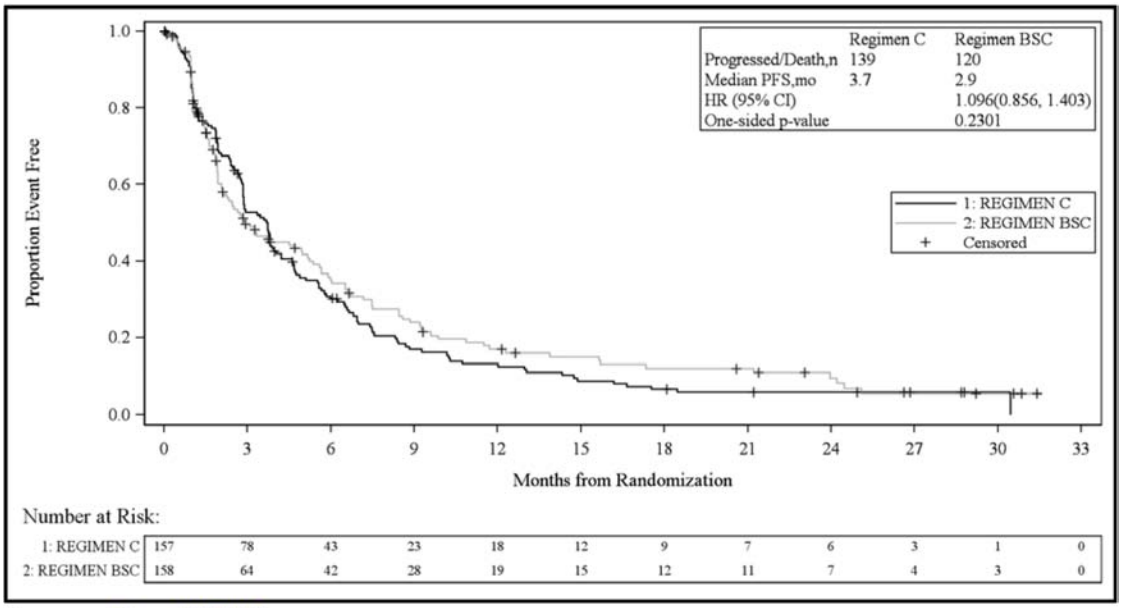


Source: Figure 14.2.2.1.1

BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); C = carfilzomib;
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）， Figure 10］

図 2.7.6.3-8　PFS 追加解析 2：新たな抗がん剤治療を打ち切りとしない場合（PX-171-011）



Source: Figure 14.2.2.1.2

BSC = control (best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide); C = carfilzomib;
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Figure 11］

5） 有効性の結論

本治験では，カルフィルゾミブ群で対照群より長期の OS を示すという有効性の主要評価項目について，カルフィルゾミブ群の優越性を検証できなかった．コルチコステロイド及びシクロホスファミドを投与した対照群の OS の持続期間は，治験計画時に想定したよりも長かった．しかしながら，カルフィルゾミブ群で確認された奏効率より，カルフィルゾミブ投与の効果が証明された．

2.7.6.3.4 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 15.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の重症度は，NCI- CTCAE version 4.0 に従って判定した．

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3-14 に示した．

有害事象を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 154 名（98.1%），対照群 143 名（93.5%）であり，ほぼすべての被験者に有害事象が認められた．Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 118 名（75.2%），対照群 109 名（71.2%），重篤な有害事象を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 92 名（58.6%），対照群 78 名（51.0%）であり，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多かった．一方，Grade 5（有害事象による死亡）の有害事象を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 29 名（18.5%），対照群 34 名（22.2%）であり，カルフィルゾミブ群と比較して対照群で多かった．本治験では，治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は，疾患進行による死亡も含めすべて Grade 5 の有害事象とすることを規定しており，Grade 5 の有害事象の約半数は疾患進行による死亡であった．

表 2.7.6.3-14　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

Subjects	Carfilzomib N = 157	Control N = 153
At Least 1 AE	154 (98.1%)	143 (93.5%)
At Least 1 Treatment-Related AE	96 (61.1%)	76 (49.7%)
At Least 1 ≥ Grade 3 AE	118 (75.2%)	109 (71.2%)
At Least 1 Grade 5 AE	29 (18.5%)	34 (22.2%)
At least 1 Grade 5 disease progression AE	14 (8.9%)	14 (9.2%)
At Least 1 SAE	92 (58.6%)	78 (51.0%)
At Least 1 AE Leading to Discontinuation of Study Drug	23 (14.6%)	31 (20.3%)
Subjects Who Died Within 30 Days of Last Dose of Study Drug	29 (18.5%)	34 (22.2%)

Source: Table 14.3.1

AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; SAE = serious adverse event.

Notes: Treatment-emergent adverse events are those that occurred or worsened after the start of any study drug during the period from the first dose of study drug to 30 days after the last dose of study drug. Treatment-related AEs are AEs considered related to at least 1 study drug by investigator, including AEs with missing relationship.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 29］

（2）　有害事象の分析

a）　有害事象の項目別発現頻度

有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.6.18.3-1 に示し，そのうち発現頻度がいずれかの群で 10%以上の有害事象を表 2.7.6.3-15 に示した.

SOC 別でいずれかの群の発現頻度が 50%を超えた有害事象は，血液およびリンパ系障害（カルフィルゾミブ群 106 名［67.5%］，対照群 97 名［63.4%］），一般・全身障害および投与部位の状態（カルフィルゾミブ群 105 名［66.9%］，対照群 83 名［54.2%］），感染症および寄生虫症（カルフィルゾミブ群 84 名［53.5%］，対照群 72 名［47.1%］）であった.

発現頻度が高かった PT 別の有害事象は，貧血及び血小板減少症などの血液学的有害事象であり，貧血はカルフィルゾミブ群 88 名（56.1%），対照群 75 名（49.0%），血小板減少症はカルフィルゾミブ群 59 名（37.6%），対照群 46 名（30.1%）に発現した.

非血液学的有害事象で発現頻度の高かった PT 別の有害事象は，発熱，悪心，及び疲労であり，発熱はカルフィルゾミブ群 44 名（28.0%），対照群 30 名（19.6%），悪心はカルフィルゾミブ群 32 名（20.4%），対照群 14 名（9.2%），疲労はカルフィルゾミブ群 29 名（18.5%），対照群 28 名（18.3%）に発現した.

発現頻度がいずれかの群で 10%以上の有害事象のうち，カルフィルゾミブ群での発現頻度が対照群と比較して 5%以上高かった有害事象は，貧血，血小板減少症，発熱，悪心，高

血圧，呼吸困難，咳嗽，頭痛，及び上気道感染であった．また，対照群での発現頻度がカルフィルゾミブ群と比較して 5%以上高かった有害事象は，肺炎，便秘，及び不眠症であった．

表 2.7.6.3-15　いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

System Organ Class, AE Preferred Term	Carfilzomib N = 157	Control N = 153
Subjects with at Least 1 Event	154 (98.1%)	143 (93.5%)
血液およびリンパ系障害	106 (67.5%)	97 (63.4%)
貧血	88 (56.1%)	75 (49.0%)
血小板減少症	59 (37.6%)	46 (30.1%)
好中球減少症	23 (14.6%)	26 (17.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	105 (66.9%)	83 (54.2%)
発熱	44 (28.0%)	30 (19.6%)
疲労	29 (18.5%)	28 (18.3%)
無力症	26 (16.6%)	21 (13.7%)
疾患進行	19 (12.1%)	21 (13.7%)
末梢性浮腫	17 (10.8%)	12 (7.8%)
感染症および寄生虫症	84 (53.5%)	72 (47.1%)
上気道感染	16 (10.2%)	3 (2.0%)
肺炎	12 (7.6%)	20 (13.1%)
胃腸障害	77 (49.0%)	54 (35.3%)
悪心	32 (20.4%)	14 (9.2%)
下痢	24 (15.3%)	18 (11.8%)
便秘	10 (6.4%)	20 (13.1%)
代謝および栄養障害	74 (47.1%)	55 (35.9%)
高尿酸血症	19 (12.1%)	11 (7.2%)
高カルシウム血症	17 (10.8%)	10 (6.5%)
筋骨格系および結合組織障害	67 (42.7%)	57 (37.3%)
骨痛	18 (11.5%)	17 (11.1%)
背部痛	16 (10.2%)	18 (11.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	63 (40.1%)	46 (30.1%)
呼吸困難	23 (14.6%)	13 (8.5%)
咳嗽	19 (12.1%)	10 (6.5%)
神経系障害	60 (38.2%)	35 (22.9%)
頭痛	17 (10.8%)	6 (3.9%)
臨床検査	58 (36.9%)	47 (30.7%)
腎および尿路障害	44 (28.0%)	26 (17.0%)
血管障害	34 (21.7%)	18 (11.8%)
高血圧	23 (14.6%)	9 (5.9%)
心臓障害	25 (15.9%)	15 (9.8%)
皮膚および皮下組織障害	24 (15.3%)	14 (9.2%)
精神障害	13 (8.3%)	26 (17.0%)
不眠症	4 (2.5%)	18 (11.8%)

Source: Table 14.3.2.1
AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. Subjects were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 30］

b） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の項目別発現頻度

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度を表 2.7.6.18.3-2 に示し，そのうち発現頻度がいずれかの群で 5%以上の有害事象を PT 別に表 2.7.6.3-16 に示した.

SOC 別でいずれかの群の発現頻度が 50%を超えた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった.

発現頻度が高かった（発現頻度がいずれかの群で 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血小板減少症（カルフィルゾミブ群 33 名［21.0%］，対照群 14 名［9.2%］），貧血（カルフィルゾミブ群 32 名［20.4%］，対照群 16 名［10.5%］），悪心（カルフィルゾミブ群 19 名［12.1%］，対照群 5 名［3.3%］），及び発熱（カルフィルゾミブ群 18 名［11.5%］，対照群 2 名［1.3%］）であった.

カルフィルゾミブ群での発現頻度が対照群と比較して 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血小板減少症（カルフィルゾミブ群 33 名［21.0%］，対照群 14 名［9.2%］），発熱（カルフィルゾミブ群 18 名［11.5%］，対照群 2 名［1.3%］），貧血（カルフィルゾミブ群 32 名［20.4%］，対照群 16 名［10.5%］），悪心（カルフィルゾミブ群 19 名［12.1%］，対照群 5 名［3.3%］），及び嘔吐（カルフィルゾミブ群 9 名［5.7%］，対照群 1 名［0.7］）であった．対照群での発現頻度がカルフィルゾミブ群と比較して 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった.

表 2.7.6.3-16 いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

AE Preferred Term	Carfilzomib N = 157	Control N = 153
Subjects with at Least 1 Event	96 (61.1%)	76 (49.7%)
血小板減少症	33 (21.0%)	14 (9.2%)
貧血	32 (20.4%)	16 (10.5%)
悪心	19 (12.1%)	5 (3.3%)
発熱	18 (11.5%)	2 (1.3%)
好中球減少症	11 (7.0%)	14 (9.2%)
疲労	9 (5.7%)	7 (4.6%)
嘔吐	9 (5.7%)	1 (0.7%)
無力症	8 (5.1%)	3 (2.0%)
呼吸困難	8 (5.1%)	3 (2.0%)

Source: Table 14.3.3.1
AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.
Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. Treatment-related AEs are AEs considered related to at least 1 study drug by investigator, including AEs with missing relationship. Subjects were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 33］

c） 有害事象の Grade 別発現頻度

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-17 に示した.

本治験で発現頻度の高かった有害事象（全 Grade）は，貧血及び血小板減少症等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，発現頻度の高かった有害事象は血液学的的有害事象であった．Grade 3 以上の貧血はカルフィルゾミブ群と比較して対照群で発現頻度が高く（カルフィルゾミブ群 40 名［25.5%］，対照群 47 名［30.7%］），Grade 3 以上の血小板減少症の発現頻度は両群で同程度であった（カルフィルゾミブ群 38 名［24.2%］，対照群 34 名［22.2%］）.

非血液学的有害事象で発現頻度の高かった有害事象（全 Grade）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%），対照群 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%），対照群 2 名（1.3%）であった.

対照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，急性腎不全は対照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（カルフィルゾミブ群 12 名［7.6%］，対照群 5 名［3.3%］）．また，カルフィルゾミブ群と比較して対照群の発現頻度が 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%］，対照群 47 名［30.7%］）及び肺炎（カルフィルゾミブ群 10 名［6.4%］，対照群 19 名［12.4%］）であった.

表 2.7.6.3-17　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
AE Preferred Term	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
Subjects with at Least 1 Event	54 (34.4%)	35 (22.3%)	29 (18.5%)	51 (33.3%)	24 (15.7%)	34 (22.2%)
貧血	36 (22.9%)	4 (2.5%)	0	37 (24.2%)	10 (6.5%)	0
血小板減少症	11 (7.0%)	27 (17.2%)	0	16 (10.5%)	18 (11.8%)	0
好中球減少症	10 (6.4%)	2 (1.3%)	0	12 (7.8%)	7 (4.6%)	0
肺炎	9 (5.7%)	0	1 (0.6%)	9 (5.9%)	3 (2.0%)	7 (4.6%)
腎不全	7 (4.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
背部痛	5 (3.2%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
高血圧	5 (3.2%)	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	5 (3.2%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
好中球数減少	5 (3.2%)	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0
腎機能障害	5 (3.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	0
疾患進行	4 (2.5%)	0	14 (8.9%)	4 (2.6%)	0	14 (9.2%)
下痢	4 (2.5%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
発熱	4 (2.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
無力症	4 (2.5%)	0	0	5 (3.3%)	0	0
尿路感染	4 (2.5%)	0	0	0	0	0
C－反応性蛋白増加	4 (2.5%)	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	4 (2.5%)	2 (1.3%)	0	3 (2.0%)	4 (2.6%)	0
急性腎不全	4 (2.5%)	6 (3.8%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	0
鼻出血	4 (2.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
血中クレアチニン増加	3 (1.9%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
骨痛	3 (1.9%)	0	0	5 (3.3%)	0	0
気管支炎	3 (1.9%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
気管支肺炎	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.6%)	0	1 (0.7%)

表 2.7.6.3-17　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）（続き 1）

	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
AE Preferred Term	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
高血糖	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
高カリウム血症	3 (1.9%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
低カリウム血症	3 (1.9%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
白血球減少症	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	9 (5.9%)	2 (1.3%)	0
血小板数減少	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	4 (2.6%)	3 (2.0%)	0
発熱性好中球減少症	3 (1.9%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
腹痛	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
心房細動	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
心不全	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)
うっ血性心不全	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
呼吸困難	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
疲労	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
全身健康状態低下	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
高尿酸血症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0
低カルシウム血症	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
髄膜炎	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
悪心	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
病的骨折	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
脊髄圧迫	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0

表 2.7.6.3-17　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）（続き 2）

	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
AE Preferred Term	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
上気道感染	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
過粘稠度症候群	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
感染	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
白血球増加症	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
形質細胞腫	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
気道感染	1 (0.6%)	0	0	3 (2.0%)	0	0
嘔吐	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
心停止	0	0	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
帯状疱疹	0	0	0	2 (1.3%)	0	0
不眠症	0	0	0	2 (1.3%)	0	0
形質細胞性白血病	0	0	0	2 (1.3%)	0	0
多臓器不全	0	0	2 (1.3%)	0	0	0
敗血症	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.7%)

Source:　Table 14.3.2.2

AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.

Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. NCI-CTCAE Version 4.0 was used to assess severity grade. Subject with multiple severity grades for a given adverse event was counted only once under the maximum severity. Any = Any CTCAE grade, including missing.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 32］

d） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の Grade 別発現頻度

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した，Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-18 に示した．

発現頻度の高い Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血小板減少症，及び貧血等の血液学的有害事象であり，血小板減少症はカルフィルゾミブ群 21 名（13.4%），対照群 8 名（5.2%）に，貧血はカルフィルゾミブ群 11 名（7.0%），対照群 10 名（6.5%）に発現した．

Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象で，対照群と比較してカルフィルゾミブ群の発現頻度が 5%以上高かった事象は血小板減少症のみであった．カルフィルゾミブ群と比較して対照群の発現頻度が 5%以上高かった事象はなかった．

表 2.7.6.3-18　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

AE Preferred Term	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Subjects with at Least 1 Event	32 (20.4%)	20 (12.7%)	1 (0.6%)	22 (14.4%)	16 (10.5%)	3 (2.0%)
貧血	11 (7.0%)	0	0	7 (4.6%)	3 (2.0%)	0
血小板減少症	8 (5.1%)	13 (8.3%)	0	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0
好中球減少症	6 (3.8%)	0	0	5 (3.3%)	5 (3.3%)	0
リンパ球減少症	5 (3.2%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
肺炎	3 (1.9%)	0	0	4 (2.6%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
腎不全	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (1.3%)	0	0	5 (3.3%)	2 (1.3%)	0
発熱性好中球減少症	3 (1.9%)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	0	0
悪心	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
下痢	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
腹痛	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
無力症	3 (1.9%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
気管支肺炎	0	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
好中球数減少	2 (1.3%)	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	2 (1.3%)	0	0
血小板数減少	0	2 (1.3%)	0	0	3 (2.0%)	0

Source:　Table 14.3.3.2
AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.
Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. NCI-CTCAE Version 4.0 was used to assess severity grade. Treatment-related AEs are AEs considered related to at least 1 study drug by investigator, including AEs with missing relationship. Subjects were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 34］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡の要約を表 2.7.6.3-19 に示した．

データカットオフ時点で死亡が確認された被験者は，カルフィルゾミブ群 129 名（82.2%），対照群 123 名（80.4%）であった．そのうち，治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，カルフィルゾミブ群 29 名（18.5%），対照群 34 名（22.2%）であった．治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の最も多い死因は有害事象であり，次いで疾患進行であった．有害事象により死亡した被験者はカルフィルゾミブ群 16 名（10.2%），対照群 19 名（12.4%），疾患進行により死亡した被験者はカルフィルゾミブ群 13 名（8.3%），対照群 14 名（9.2%）であった．

表 2.7.6.3-19 死亡の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157	Control N = 153
Number of Deaths	129 (82.2%)	123 (80.4%)
Died ≤ 30 Days After Last Dose of Study Drug	29 (18.5%)	34 (22.2%)
Died > 30 Days After Last Dose of Study Drug	100 (63.7%)	89 (58.2%)
Primary Cause of Death (≤ 30 days after last dose of study drug)	—	—
Adverse Event	16 (10.2%)	19 (12.4%)
Progressive Disease	13 (8.3%)	14 (9.2%)
Other[a]	0	1 (0.7%)
Primary Cause of Death (> 30 days after last dose of study drug)	—	—
Progressive Disease	80 (51.0%)	64 (41.8%)
Unknown	8 (5.1%)	11 (7.2%)
Other	12 (7.6%)	14 (9.2%)

Source: Table 14.3.5

AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide; CRF = case report form.

[a] A Grade 5 AE of death was reported for Subject 22-532-1[redacted] who died en route to a hospital with suspected bronchopneumonia. The reason for death was recorded as 'other' on the death CRF rather than "AE".

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 38］

治験薬最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の原因で死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.3-20 に示した．

カルフィルゾミブ群で最も多かった死亡に至った有害事象は心疾患に関連した有害事象（カルフィルゾミブ群 6 名，対照群 3 名）であり，対照群で最も多かった有害事象は感染に関連した有害事象であった（カルフィルゾミブ群 5 名，対照群 12 名）．

心疾患に関連した有害事象により死亡した被験者 9 名の内訳は，心停止又は心肺停止 4 名（カルフィルゾミブ群 3 名，対照群 1 名），心不全 3 名（カルフィルゾミブ群 2 名，対照群 1 名），及び肺水腫 2 名（カルフィルゾミブ群 1 名，対照群 1 名）であった．このうち 5 名（カルフィルゾミブ群 2 名，対照群 3 名）は，治験薬最終投与後まもなく（2 日以内）の死亡であった．

感染に関連した有害事象により死亡した被験者 17 名の内訳は，肺炎 10 名（カルフィルゾミブ群 2 名，対照群 8 名），敗血症 6 名（カルフィルゾミブ群 2 名，対照群 4 名），及び腎感染 1 名（カルフィルゾミブ群 1 名）であった．

有害事象により死亡した被験者のうち，治験薬との因果関係が否定できないと判定されたのは，カルフィルゾミブ群 1 名（心不全），対照群 3 名（肺炎 2 名，及び敗血症性ショック 1 名）の計 4 名であった．

表 2.7.6.3-20　治験薬最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の原因で死亡した被験者の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

Carfilzomib (N = 157)					Control (N = 153)				
AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 16 (10.2%)					AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 19 (12.4%)				
Subject ID	Concurrent Fatal AE	Days from First Dose	Days from Last Dose	Relationship to Study Treatment	Subject ID	Concurrent Fatal AE	Days from First Dose	Days from Last Dose	Relationship to Study Treatment
Cardiac AEs									
24-722-1[redacted]	心停止	100	0	Not Related	46-304-1[redacted]	心不全	90	0	Not Related
18-455-1[redacted]	心停止	29	20	Not Related	49-428-1[redacted]	心停止	88	1	Not Related
24-717-1[redacted]	心肺停止	104	10	Not Related	24-721-1[redacted]	急性肺水腫	7	1	Not Related
44-203-1[redacted]	心不全	4	2	Related	—	—	—	—	—
46-301-1[redacted]	急性心不全	539	5	Not Related	—	—	—	—	—
46-307-1[redacted]	肺水腫	126	12	Not Related	—	—	—	—	—
Infection AEs									
38-278-1[redacted]	気管支肺炎	124	24	Not Related	38-276-1[redacted]	気管支肺炎	49	7	Not Related
38-279-1[redacted]	肺炎	108	16	Not Related	10-378-1[redacted]	肺炎	162	8	Related
46-303-1[redacted]	敗血症	17	15	Not Related	56-930-1[redacted]	肺炎	67	3	Related
24-719-1[redacted]	ブドウ球菌性敗血症	208	6	Not Related	12-860-1[redacted]	肺炎	50	14	Not Related
38-276-1[redacted]	腎感染	143	22	Not Related	12-865-1[redacted]	肺炎	51	5	Not Related
—	—	—	—	—	18-451-1[redacted]	肺炎	38	5	Not Related

表 2.7.6.3-20　治験薬最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の原因で死亡した被験者の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-011）（続き 1）

Carfilzomib (N = 157)					Control (N = 153)				
AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 16 (10.2%)					AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 19 (12.4%)				
Subject ID	Concurrent Fatal AE	Days from First Dose	Days from Last Dose	Relationship to Study Treatment	Subject ID	Concurrent Fatal AE	Days from First Dose	Days from Last Dose	Relationship to Study Treatment
Infection AEs									
—	—	—	—	—	46-303-1[redacted]	肺炎	91	0	Not Related
—	—	—	—	—	46-307-1[redacted]	肺炎	96	28	Not Related
—	—	—	—	—	46-303-1[redacted]	敗血症	37	15	Not Related
—	—	—	—	—	12-865-1[redacted]	好中球減少性敗血症	65	3	Not Related
—	—	—	—	—	38-276-1[redacted]	敗血症性ショック	350	2	Not Related
—	—	—	—	—	39-477-1[redacted]	敗血症性ショック	55	1	Related
Renal AEs									
40-909-1[redacted]	急性腎不全	22	7	Not Related	—	—	—	—	—
44-201-1[redacted]	急性腎不全	28	26	Not Related	—	—	—	—	—
Bleeding AEs									
39-482-1[redacted]	上部消化管出血	26	10	Not Related	24-724-1[redacted]	肺出血	79	29	Not Related

表 2.7.6.3-20　治験薬最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の原因で死亡した被験者の一覧（安全性解析対象集団）（PX-171-011）（続き 2）

Carfilzomib (N = 157)					Control (N = 153)				
AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 16 (10.2%)					AE Primary Cause of Death ≤ 30 Days After Last Dose: 19 (12.4%)				
Subject ID	Concurrent Fatal AE	Days from First Dose	Days from Last Dose	Relationship to Study Treatment	Subject ID	Concurrent Fatal AE	Days from First Dose	Days from Last Dose	Relationship to Study Treatment
Other AEs									
22-532-1[redacted]	多臓器不全	15	12	Not Related	89-629-1[redacted]	急性骨髄性白血病	149	10	Not Related
49-428-1[redacted]	多臓器不全	26	9	Not Related	46-301-1[redacted]	気管支炎	58	2	Not Related
—	—	—	—	—	44-206-1[redacted]	全身健康状態低下	527	24	Not Related
—	—	—	—	—	22-532-1[redacted]	死亡 [a]	727	3	Not related

Source: Table 14.3.7.2; Listing 16.2.7.3
AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.
[a] A Grade 5 AE of death was reported for Subject 22-532-1[redacted] who died en route to a hospital with suspected bronchopneumonia. The reason for death was recorded as 'other' on the death CRF rather than "AE".
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 39］

（2） その他の重篤な有害事象

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を重症度別に表 2.7.6.3-21 に示した.

最もよく認められた重篤な有害事象は，疾患進行，急性腎不全，及び肺炎であった.

多くの重篤な有害事象の発現頻度は両群間で同程度であったが，急性腎不全は対照群と比較してカルフィルゾミブ群の発現頻度が高く（カルフィルゾミブ群 15 名［9.6%］，対照群 6 名［3.9%］），肺炎はカルフィルゾミブ群と比較して対照群の発現頻度が高かった（カルフィルゾミブ群 10 名［6.4%］，対照群 18 名［11.8%］）．その他の事象で，発現頻度に 5%以上の違いのある事象は認められなかった.

表 2.7.6.3-21　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
AE Preferred Term	**All Grades**	**Grade 3 or Higher**	**Grade 5**	**All Grades**	**Grade 3 or Higher**	**Grade 5**
Subjects with at Least 1 Event	92 (58.6%)	78 (49.7%)	29 (18.5%)	78 (51.0%)	73 (47.7%)	34 (22.2%)
疾患進行	16 (10.2%)	16 (10.2%)	14 (8.9%)	19 (12.4%)	17 (11.1%)	14 (9.2%)
急性腎不全	15 (9.6%)	12 (7.6%)	2 (1.3%)	6 (3.9%)	5 (3.3%)	0
肺炎	10 (6.4%)	10 (6.4%)	1 (0.6%)	18 (11.8%)	17 (11.1%)	7 (4.6%)
高カルシウム血症	7 (4.5%)	5 (3.2%)	0	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0
発熱	6 (3.8%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0	0
気管支肺炎	6 (3.8%)	5 (3.2%)	1 (0.6%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)
背部痛	6 (3.8%)	5 (3.2%)	0	3 (2.0%)	2 (1.3%)	0
貧血	4 (2.5%)	4 (2.5%)	0	8 (5.2%)	7 (4.6%)	0
心不全	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
発熱性好中球減少症	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
血小板減少症	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	5 (3.3%)	5 (3.3%)	0
気管支炎	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
敗血症	3 (1.9%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
尿路感染	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	1 (0.7%)	0	0
腫瘍崩壊症候群	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
腎不全	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
心停止	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
うっ血性心不全	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0
多臓器不全	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0

表 2.7.6.3-21　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）（続き）

AE Preferred Term	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
	All Grades	Grade 3 or Higher	Grade 5	All Grades	Grade 3 or Higher	Grade 5
病的骨折	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
脊髄圧迫	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
腎機能障害	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸困難	2 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)	0	0
鼻出血	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
肺水腫	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	0
低血圧	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
気道感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (2.6%)	3 (2.0%)	0
高血糖	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0
骨痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)

Source: Table 14.3.6.1

AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.

Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. NCI-CTCAE Version 4.0 was used to assess severity grade. Subjects were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. All Grade = Any CTCAE grade, including missing.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）， Table 40］

いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-22 に示した.

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度はカルフィルゾミブ群 25 名（15.9%），対照群 18 名（11.8%）であった．対照群と比較してカルフィルゾミブ群で 2%以上発現頻度の高い事象は認められなかった.

表 2.7.6.3-22　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-011）

AE Preferred Term	Carfilzomib N = 157			Control N = 153		
	All Grades	Grade 3 or Higher	Grade 5	All Grades	Grade 3 or Higher	Grade 5
Subjects with at Least 1 Event	25 (15.9%)	21 (13.4%)	1 (0.6%)	18 (11.8%)	18 (11.8%)	3 (2.0%)
発熱性好中球減少症	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
肺炎	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	5 (3.3%)	5 (3.3%)	2 (1.3%)
腫瘍崩壊症候群	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
心不全	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0	0
発熱	2 (1.3%)	0	0	0	0	0
貧血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0
気管支肺炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0
うっ血性心不全	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0
急性腎不全	1 (0.6%)	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0
好中球減少症	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0

Source: Table 14.3.6.2
AE = adverse event; Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide.
Notes: MedDRA Version 15.1 was used for coding. NCI-CTCAE Version 4.0 was used to assess severity grade. Treatment-related AEs are AEs considered related to at least 1 study drug by investigator, including AEs with missing relationship. Subjects were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. All Grade = Any CTCAE grade, including missing.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 41］