### （3） 他の重要な有害事象

#### a） 投与中止に至った有害事象

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の MedDRA PT 別発現頻度を重症度別に表 2.7.6.3-23 に示した.

有害事象により治験薬を中止した被験者はカルフィルゾミブ群 23 名（14.6%），対照群 31 名（20.3%）であり，カルフィルゾミブ群の方が少なかった．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は，カルフィルゾミブ群では急性腎不全，多臓器不全，肺水腫，及び肺炎であり，対照群では肺炎，好中球減少症，呼吸困難，胃腸出血，及び敗血症性ショックであった．肺炎は両群に発現が認められたが，他の事象はいずれか一方の群にしか発現が認められなかった.

なお，本治験で発現頻度の高かった有害事象は，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，貧血のため治験薬の投与を中止した被験者はカルフィルゾミブ群 1 名（0.6%），対照群 1 名（0.7%），血小板減少症のため治験薬の投与を中止した被験者はカルフィルゾミブ群 0 名，対照群 1 名（0.7%）のみであった．また，非血液学的有害事象で発現頻度の高かった有害事象は，発熱，悪心，及び疲労であったが，これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった.

**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）**

| 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 | 23 (14.6%) | 23 (14.6%) | 13 (8.3%) | 31 (20.3%) | 26 (17.0%) | 11 (7.2%) |
| 急性腎不全 | 5 (3.2%) | 5 (3.2%) | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 多臓器不全 | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 肺水腫 | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 (0.6%) | 1 (0.6%) | 1 (0.6%) | 5 (3.3%) | 5 (3.3%) | 4 (2.6%) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.0%) | 3 (2.0%) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 敗血症性ショック | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) |

Source:　Table 14.3.7.1

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 35］

### b） 減量に至った有害事象

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の MedDRA PT 別発現頻度を重症度別に表 2.7.6.3-24 に示した.

有害事象により治験薬を減量した被験者は，カルフィルゾミブ群 9 名（5.7%），対照群 19 名（12.4%）であり，カルフィルゾミブ群の方が少なかった．カルフィルゾミブ群で治験薬の減量に至った有害事象はいずれも 1 名ずつの発現であり，1%以上の被験者に発現した事象はなかった．一方対照群では，浮腫，貧血，不眠症，好中球減少症，及び好中球数減少が 1%以上の被験者に認められた.

**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）**

| 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 | 9 (5.7%) | 5 (3.2%) | 0 | 19 (12.4%) | 7 (4.6%) | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.0%) | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) | 0 |

Source: Table 14.3.7.4
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. This represents the number of subjects with an AE, regardless of relationship, with an action taken of study treatment reduced on the AE case report form. All Grade = Any CTCAE grade, including missing.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011）, Table 36］

**c） 休薬，又は投与延期に至った有害事象**

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の MedDRA PT 別発現頻度を重症度別に表 2.7.6.3-25 に示した.

有害事象により治験薬を休薬，又は投与延期した被験者は，カルフィルゾミブ群 68 名（43.3%），対照群 42 名（27.5%）であり，カルフィルゾミブ群で多かった.

治験薬の休薬，又は投与延期に至った有害事象のうち，両群の発現頻度に 5%以上の違いのある事象はなかった.

**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）**

| 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 | 68 (43.3%) | 44 (28.0%) | 1 (0.6%) | 42 (27.5%) | 28 (18.3%) | 2 (1.3%) |
| 発熱 | 8 (5.1%) | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.3%) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 5 (3.2%) | 4 (2.5%) | 0 | 5 (3.3%) | 5 (3.3%) | 1 (0.7%) |
| 急性腎不全 | 5 (3.2%) | 4 (2.5%) | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 無力症 | 4 (2.5%) | 2 (1.3%) | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 心不全 | 4 (2.5%) | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 4 (2.5%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.7%) | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 4 (2.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 4 (2.5%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 血小板減少症 | 4 (2.5%) | 3 (1.9%) | 0 | 3 (2.0%) | 3 (2.0%) | 0 |
| 上気道感染 | 4 (2.5%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 4 (2.5%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 貧血 | 3 (1.9%) | 1 (0.6%) | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 気管支炎 | 3 (1.9%) | 0 | 0 | 6 (3.9%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 気管支肺炎 | 3 (1.9%) | 3 (1.9%) | 1 (0.6%) | 3 (2.0%) | 3 (2.0%) | 0 |
| 頭痛 | 3 (1.9%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 (1.9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 3 (1.9%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

**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）（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 |
| 骨痛 | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.7%) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 1 (0.7%) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) | 0 | 1 (0.7%) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.6%) | 1 (0.6%) | 0 | 5 (3.3%) | 5 (3.3%) | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.0%) | 1 (0.7%) | 0 |

Source: Table 14.3.7.3
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. This represents the number of subjects with an AE, regardless of relationship, with an action taken of study treatment reduced on the AE case report form. All Grade = Any CTCAE grade, including missing.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 37］

**d） 特定の有害事象**

特定の有害事象は，進行性骨髄腫患者によくみられる有害事象，プロテアソーム阻害に関連する有害事象，ボルテゾミブの副作用として知られている事象，及び他のカルフィルゾミブの治験で得られた安全性情報に基づき設定した．加えて，本治験でカルフィルゾミブ群と対照群の間で発現頻度が異なっていた，一般・全身障害および投与部位の状態（SOC），胃腸障害（SOC），感染症および寄生虫症（SOC），及び高血圧（PT）を特定の有害事象とした．特定の有害事象は，MedDRA の高位用語（HLT）又は標準検索式（SMQ）を用いて分類し評価した．臨床的に適切な場合，広域 SMQ（SMQB）又は狭域 SMQ（SMQN）を適用した．HLT 又は SMQ が存在しない事象については，特定の MedDRA 用語から成るオニキス社用語分類（ONX）を作成して評価に用いた．

心不全（SMQB）の発現頻度はカルフィルゾミブ群の方が高く，カルフィルゾミブ群 33 名（21.0%），対照群 22 名（14.4%）であった．そのうち，Grade 3 以上の心不全（SMQB）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 11 名（7.0%），対照群 5 名（3.3%），心不全（SMQB）のため治験薬を投与中止した被験者はカルフィルゾミブ群 5 名（3.2%），対照群 2 名（1.3%），Grade 5 の心不全（SMQB）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 3 名（1.9%），対照群 2 名（1.3%）であった．不整脈（SMQN）は，カルフィルゾミブ群 5 名（3.2%），対照群 4 名（2.6%）に発現した．そのうち，Grade 3 以上の不整脈（SMQN）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 4 名（2.5%），不整脈（SMQN）のため治験薬を投与中止した被験者はカルフィルゾミブ群 1 名（0.6%）であり，Grade 5 の不整脈（SMQN）を発現した被験者はいなかった．

血管障害系の有害事象のうち，高血圧（PT）は対照群と比較してカルフィルゾミブ群で発現頻度が高かった（カルフィルゾミブ群 23 名［14.6%］，対照群 9 名［5.9%］）．Grade 3 以上の高血圧（PT）を発現したのはカルフィルゾミブ群のみであった（5 名［3.2%］）が，これらの 5 名はいずれも治験開始時点で長期にわたる高血圧の既往のある被験者であった．高血圧（PT）のため治験薬を投与中止した被験者は対照群の 1 名（0.7%）のみであり，Grade 5 の高血圧（PT）を発現した被験者はいなかった．

胃腸障害（SOC）は，本治験で最もよく認められた重症度の低い有害事象の 1 つであった．胃腸障害（SOC）の発現頻度は，カルフィルゾミブ群 77 名（49.0%），対照群 54 名（35.3%）であり，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で発現頻度が高かった．そのうち，Grade 3 以上の胃腸障害（SOC）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 14 名（8.9%），対

照群 9 名（5.9%），胃腸障害（SOC）のため治験薬を投与中止した被験者はカルフィルゾミブ群 1 名（0.6%），対照群 3 名（2.0%）であった．

胃腸障害（SOC）のうち，最もよくみられた事象（PT）は，悪心，下痢，嘔吐，便秘，及び消化不良であったが，このうち悪心及び嘔吐は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（悪心：カルフィルゾミブ群 32 名［20.4%］，対照群 14 名［9.2%］，嘔吐：カルフィルゾミブ群 15 名［9.6%］，対照群 5 名［3.3%］）．胃腸障害（SOC）のうち Grade 3 以上の有害事象は，下痢（カルフィルゾミブ群 4 名［2.5%］，対照群 2 名［1.3%］）を除いてすべて各群 2 例以下の発現であった．なお，Grade 5 の上部消化管出血がカルフィルゾミブ群の 1 名（0.6%）に発現した．

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）は，本治験で最もよく認められた重症度の低い有害事象の 1 つであった．一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の発現頻度は，カルフィルゾミブ群 105 名（66.9%），対照群 83 名（54.2%）であり，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で発現頻度が高かった．そのうち，Grade 3 以上の一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 27 名（17.2%），対照群 26 名（17.0%），一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）のため治験薬を投与中止した被験者はカルフィルゾミブ群 3 名（1.9%），対照群 2 名（1.3%）であった．

一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）のうち，最もよくみられた事象（PT）は，発熱，疲労，無力症，疾患進行，及び末梢性浮腫であった．このうち，発熱は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（カルフィルゾミブ群 44 名［28.0%］，対照群 30 名［19.6%］）．一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）のうち Grade 3 以上の有害事象（PT）は，疾患進行（カルフィルゾミブ群 18 名［11.5%］，対照群 18 名［11.8%］），発熱（カルフィルゾミブ群 5 名［3.2%］，対照群 0 名），及び無力症（カルフィルゾミブ群 4 名［2.5%］，対照群 5 名［3.3%］）を除いてすべて各群 2 例以下の発現であった．なお，Grade 5 の疾患進行がカルフィルゾミブ群 14 名（8.9%），対照群 14 名（9.2%）に発現した．

本治験で発現頻度が高かった血液学的有害事象は，貧血，及び血小板減少症であった．貧血（SMQB）はカルフィルゾミブ群 89 名（56.7%），対照群 77 名（50.3%）に発現した．Grade 3 以上の貧血（SMQB）はカルフィルゾミブ群 40 名（25.5%），対照群 48 名（31.4%）に発現し，貧血（SMQB）により治験薬の投与を中止した被験者はカルフィルゾミブ群 1 名（0.6%），対照群 1 名（0.7%），Grade 5 の貧血（SMQB）を発現した被験者はいなかった．血小板減少症（SMQB）はカルフィルゾミブ群 69 名（43.9%），対照群 56 名（36.6%）に

発現した．Grade 3 以上の血小板減少症（SMQB）はカルフィルゾミブ群 42 名（26.8%），対照群 39 名（25.5%）に発現し，血小板減少症（SMQB）により治験薬の投与を中止した被験者は対照群 1 名（0.7%），Grade 5 の血小板減少症（SMQB）を発現した被験者はいなかった．

肝胆道系障害（SOC）はカルフィルゾミブ群 10 名（6.4%），対照群 4 名（2.6%）に発現した．肝胆道系障害（SOC）により治験薬の投与を中止した被験者，及び Grade 5 の肝胆道系障害（SOC）を発現した被験者はいなかった．トランスアミナーゼ上昇（ONX）はカルフィルゾミブ群 8 名（5.1%），対照群 4 名（2.6%）に発現し，本分類内で発現頻度の高かった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれもカルフィルゾミブ群 3 名［1.9%］，対照群 3 名［2.0%］）であった．トランスアミナーゼ上昇（ONX）により治験薬の投与を中止した被験者，及び Grade 5 のトランスアミナーゼ上昇（ONX）を発現した被験者はいなかった．

感染症および寄生虫症（SOC）はカルフィルゾミブ群 84 名（53.5%），対照群 72 名（47.1%）に発現し，対照群と比較してカルフィルゾミブ群で発現頻度が高かった．このうち，Grade 3 以上の感染症および寄生虫症（SOC）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 33 名（21.0%），対照群 35 名（22.9%），感染症および寄生虫症（SOC）により治験薬の投与を中止した被験者はカルフィルゾミブ群 4 名（2.5%），対照群 8 名（5.2%），Grade 5 の感染症および寄生虫症（SOC）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 5 名（3.2%），対照群 12 名（7.8%）であった．

感染症および寄生虫症（SOC）のうち，上気道感染（PT）は，対照群と比較してカルフィルゾミブ群の発現率が特に高く，カルフィルゾミブ群 16 名（10.2%），対照群 3 名（2.0%）に発現した．また，先に述べたとおり，肺炎（PT）の発現頻度はカルフィルゾミブ群と比較して対照群で高く，発現頻度はカルフィルゾミブ群 12 名（7.6%），対照群 20 名（13.1%）であった．

末梢性神経障害（SMQB）はカルフィルゾミブ群 28 名（17.8%），対照群 17 名（11.1%）に発現した．このうち，Grade 3 以上の末梢性神経障害（SMQB）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 2 名（1.3%）であり，末梢性神経障害（SMQB）により治験薬の投与を中止した被験者，及び Grade 5 の末梢性神経障害（SMQB）を発現した被験者はいなかった．

呼吸困難（HLT）はカルフィルゾミブ群 25 名（15.9%），対照群 19 名（12.4%）に発現した．このうち，Grade 3 以上の呼吸困難（HLT）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 3 名（1.9%），呼吸困難（HLT）により治験薬の投与を中止した被験者は対照群 2 名（1.3%）であり，Grade 5 の呼吸困難（HLT）を発現した被験者はいなかった．

腎および尿路障害（SOC）は，カルフィルゾミブ群 44 名（28.0%），対照群 26 名（17.0%）に発現した．このうち，Grade 3 以上の腎および尿路障害（SOC）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 27 名（17.2%），対照群 8 名（5.2%）であった．急性腎不全（SMQN）は対照群と比較してカルフィルゾミブ群で発現頻度が高く，カルフィルゾミブ群 38 名（24.2%），対照群 14 名（9.2%）に発現した．Grade 3 以上の急性腎不全（SMQN）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 27 名（17.2%），対照群 8 名（5.2%），急性腎不全（SMQN）により治験薬の投与を中止した被験者はカルフィルゾミブ群 5 名（3.2%），Grade 5 の急性腎不全（SMQN）を発現した被験者はカルフィルゾミブ群 2 名（1.3%）であった．

急性腎不全（SMQN）の発現頻度をベースライン時の CrCl に基づき分析した．その結果，ベースライン時の CrCl が低値の被験者で急性腎不全（SMQN）の発現頻度が高く，急性腎不全（SMQN）を発現した被験者は CrCl 30 ml/min 未満で 31 名中 11 名（35.5%），CrCl 30 ml/min 以上 50 ml/min 未満で 64 名中 15 名（23.4%），CrCl 50 ml/min 以上で 216 名中 26 名（12.0%）であった．また，急性腎不全（SMQN）を発現した 52 名中 38 名（73.1%）の被験者が UPEP で測定可能な病変を有していた（カルフィルゾミブ群 38 名中 28 名［73.7%］，対照群 14 名中 10 名［71.4%］）．

腫瘍崩壊症候群はカルフィルゾミブ群の 3 名（1.9%）に発現し，いずれも Grade 3 以上であり，治験薬との因果関係が否定できないと判定された．

**（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 2.7.6.19.2 に示した．

**3） 臨床検査値**

**（1） 血液生化学検査**

血液生化学検査値の来院日ごとの推移を検討した結果，ほとんどの検査項目の中央値はいずれの投与群も治験期間を通じて正常範囲内であり，一定の変化傾向は認められなかった．

NCI-CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値の発現頻度を表 2.7.6.3-26 に示した.

Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン上昇を示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く，カルフィルゾミブ群 23 名（14.6%），対照群 10 名（6.5%）であった. また，2 Grade 以上の血清クレアチニンの悪化を示した被験者も対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多く，カルフィルゾミブ群 42 名（26.8%），対照群 16 名（10.5%）であった. 肝機能検査項目に関しては，Grade 3 又は Grade 4 の ALT 上昇，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇，又は総ビリルビン上昇を示した被験者はいずれも対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多く，Grade 3 又は Grade 4 の ALT 上昇はカルフィルゾミブ群 8 名（5.1%），対照群 2 名（1.3%），Grade 3 又は Grade 4 の AST 上昇はカルフィルゾミブ群 5 名（3.2%），対照群 1 名（0.7%），Grade 3 又は Grade 4 の総ビリルビン上昇はカルフィルゾミブ群 4 名（2.5%），対照群 0 名に発現した. 電解質に関しては，Grade 3 又は Grade 4 の尿酸上昇を示した被験者が対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多く，カルフィルゾミブ群 17 名（10.8%），対照群 9 名（5.9%）であった. また，3 Grade 以上の尿酸の悪化を示した被験者もカルフィルゾミブ群でより多く，カルフィルゾミブ群 15 名（9.6%），対照群 7 名（4.6%）であった. その他の血液生化学検査項目に関して，臨床検査値異常の発現頻度並びに臨床検査値の変動傾向は，両群で概ね同様であった.

**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）**

| Laboratory Parameter | Carfilzomib N = 157 | Control N = 153 |
|---|---|---|
| **Renal Function** | | |
| Serum Creatinine (Increased) | 23 (14.6%) | 10 (6.5%) |
| **Hepatic Function** | | |
| Alanine Aminotransferase (Increased) | 8 (5.1%) | 2 (1.3%) |
| Aspartate Aminotransferase (Increased) | 5 (3.2%) | 1 (0.7%) |
| Total Bilirubin (Increased) | 4 (2.5%) | 0 |
| Alkaline Phosphatase (Increased) | 1 (0.6%) | 0 |
| **Electrolytes and Other Chemistries** | | |
| Sodium (Increased) | 0 | 0 |
| Sodium (Decreased) | 24 (15.3%) | 22 (14.4%) |
| Potassium (Increased) | 11 (7.0%) | 5 (3.3%) |
| Potassium (Decreased) | 10 (6.4%) | 3 (2.0%) |
| Corrected Calcium (Increased) | 13 (8.3%) | 9 (5.9%) |
| Corrected Calcium (Decreased) | 3 (1.9%) | 2 (1.3%) |
| Magnesium (Increased) | 8 (5.1%) | 5 (3.3%) |
| Magnesium (Decreased) | 2 (1.3%) | 2 (1.3%) |
| Phosphorus (Decreased) | 10 (6.4%) | 11 (7.2%) |
| Glucose (Increased) | 12 (7.6%) | 8 (5.2%) |
| Uric Acid (Increased) | 17 (10.8%) | 9 (5.9%) |

Source: Table 14.3.8.4
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide;
NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events.
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 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 65］

### （2）　血液学的検査

血液学的検査値の来院日ごとの推移を検討した結果，ヘモグロビンの中央値はいずれの投与群も治験期間を通じて正常下限値（LLN）を下回っていたが，投与期間が長くなるにつれて若干の改善傾向が認められた．血小板数の中央値は，いずれの投与群も治験開始時は LLN を下回っていたが，投与期間が長くなるにつれて改善する傾向が認められた．総白血球数，絶対好中球数，及びリンパ球数に一定の変化傾向は認められなかった．

NCI-CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値の発現頻度を表 2.7.6.3-27 に示した．

Grade 3 又は Grade 4 の血小板数減少を示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く，カルフィルゾミブ群 59 名（37.6%），対照群 48 名（31.4%）であった．1 Grade の血小板数の悪化を示した被験者も対照群と比較してカルフィルゾミブ群で多く，カルフィ

ルゾミブ群 84 名（53.5%），対照群 57 名（37.3%）であった．一方，Grade 3 又は Grade 4 の絶対好中球数減少を示した被験者はカルフィルゾミブ群と比較して対照群で多く，カルフィルゾミブ群 30 名（19.1%），対照群 37 名（24.2%）であった．その他の血液学的検査項目に関して，臨床検査値異常の発現頻度及び臨床検査値の変動傾向は，両群で概ね同様であった．

**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）**

| Laboratory Parameter | Carfilzomib N = 157 | Control N = 153 |
|---|---|---|
| **Grade 3 or 4 Hematology Decreases** | | |
| Hemoglobin (Decreased) | 58 (36.9%) | 60 (39.2%) |
| White Blood Cell Count (Decreased) | 29 (18.5%) | 31 (20.3%) |
| Absolute Neutrophil Count (Decreased) | 30 (19.1%) | 37 (24.2%) |
| Lymphocyte Count (Decreased) | 59 (37.6%) | 62 (40.5%) |
| Platelet Count (Decreased) | 59 (37.6%) | 48 (31.4%) |

Source: Table 14.3.8.4
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide;
NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events.
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 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 66］

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**

各評価時点のバイタルサイン（脈拍数，血圧，及び呼吸数）の中央値について，投与群間で顕著な違いはみられなかった．

（2）　**心電図**

本治験で認められた心電図異常を表 2.7.6.3-28 に示した．

心拍数で補正した QT（QTc）間隔の延長を示した被験者数は両群で同程度であったが，501 ms 以上の QTc 間隔延長はカルフィルゾミブ群では 5 名（3.2%）に認められたのに対し，対照群は 2 名（1.3%）のみであった．501 ms 以上の QTc 間隔延長を示した 7 名の心電図は，治験担当医師により臨床的に意義のない心電図異常と判定され，心疾患に関連する有害事象も報告されなかった．これらの 7 名の被験者のほとんどは，複数の抗生物質（シプロフロキサシン，レボフロキサシン，グラニセトロン等），利尿薬（フロセミド等），心血管系薬剤

（イバブラジン等），悪心，嘔吐，及び胃食道逆流症の治療薬（オンダンセトロン，ファモチジン等）等の 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．

QTc 間隔のベースラインからの変化を示した被験者数は，両群で同程度であった．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，カルフィルゾミブ群 9 名（5.7%）（範囲：66～192 ms），対照群 7 名（4.6%）（範囲：65～261 ms）であった．これらの被験者の QTc 間隔は，先に示した 7 名以外 500 ms 未満であった．

ベースライン時の心電図が，治験担当医師により臨床的に意義のない心電図異常と判定された被験者は，カルフィルゾミブ群 47 名（29.9%），対照群 53 名（34.6%）であった．ベースライン時の心電図が臨床的に意義のある心電図異常と判定された被験者はいなかった．治験終了時の心電図では，治験担当医師により臨床的に意義のない心電図異常と判定された被験者は両群で同程度であり，カルフィルゾミブ群 30 名（19.1%），対照群 28 名（18.3%）であった．また，カルフィルゾミブ群の 2 名（1.3%）の被験者の治験終了時の心電図が，治験担当医師により臨床的に意義のある心電図異常と判定された．

**表 2.7.6.3-28　心電図異常（安全性解析対象集団）（PX-171-011）**

| | Carfilzomib N = 157 | Control N = 153 |
|---|---|---|
| Maximum Post Baseline Absolute QTc Interval Prolongation | | |
| 450–480 ms | 10 (6.4%) | 12 (7.8%) |
| 481–500 ms | 1 (0.6%) | 3 (2.0%) |
| ≥ 501 ms | 5 (3.2%) | 2 (1.3%) |
| Maximum Increase from Baseline in QTc Interval | | |
| Increase from baseline > 30–60 ms | 7 (4.5%) | 7 (4.6%) |
| Increase from baseline > 60 ms | 9 (5.7%) | 7 (4.6%) |

Source: Table 14.3.10.2
Control = best supportive care, defined as corticosteroids with optional cyclophosphamide;
QTc = corrected QT interval; SD = standard deviation.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（PX-171-011），Table 67］

### 5）　安全性の結論

カルフィルゾミブ群の安全性プロファイルは，重症度の低い高血圧，重症度の低い全身障害及び胃腸障害（発熱，悪心，及び疲労など），すべての重症度の腎障害，並びに重症度の高いうっ血性心不全を除き，対照群の安全性プロファイルと同様であった．

#### 2.7.6.3.5 結論

本治験で，カルフィルゾミブ群は対照群より長期の OS を示すことはできなかった（カルフィルゾミブ群：10.2 カ月，対照群：10.0 カ月）．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は，治験計画時に想定したよりも長い OS を示した．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．

カルフィルゾミブ群の安全性プロファイルは，重症度の低い高血圧，重症度の低い全身障害及び胃腸障害（発熱，悪心，及び疲労など），すべての重症度の腎障害，並びに重症度の高いうっ血性心不全を除き，対照群の安全性プロファイルと同様であった．予備的解析の結果，ベースライン時の CrCl が低値であった被験者，及び／又は UPEP で測定可能な病変を有する（尿中に検出可能量の M 蛋白が排出される）被験者で腎障害の発現頻度が高いことが確認された．

## 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）

### 2.7.6.4.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験実施計画書標題 | ONO-7057 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（治験実施計画書番号：ONO-7057-01） |
| 治験実施計画書番号 | ONO-7057-01 |
| 治験実施医療機関 | [redacted]　[redacted]　他　計 15 施設 |
| 公表文献 | なし |
| 治験期間 | （被験者の最初の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>（データカットオフ時点）　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 開発フェーズ | 第Ⅰ/Ⅱ相 |
| 目的 | 第Ⅰ相試験パート：<br>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に ONO-7057 を 20/27 mg/m$^2$ までの投与量で静脈内投与したときの安全性と忍容性を確認し，第Ⅱ相試験パートの用量を決定する．また，ONO-7057 の薬物動態，有効性及び薬力学的パラメータを検討する．<br>第Ⅱ相試験パート：<br>第Ⅰ相試験パートで決定した ONO-7057 の用量を用いて再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する ONO-7057 の安全性及び有効性（主要評価項目：全奏効率）を検討する． |
| 治験デザイン | 多施設共同，非盲検，非対照 |
| 治験方法 | 本治験は，第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パートの 2 つのパートで構成する．第Ⅰ相試験パートでは，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に，ONO-7057 を 20/27 mg/m$^2$ までの投与量で静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，有効性及び薬力学を非盲検用量漸増試験で検討する．第Ⅱ相試験パートでは，第Ⅰ相試験パートで決定した ONO-7057 の用量を用いて再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する ONO-7057 の安全性及び有効性（主要評価項目：全奏効率）を非盲検非対照試験で検討する．<br><br>第Ⅰ相試験パート：<br>ONO-7057 の用量は，15，20，及び 20/27 mg/m$^2$ とする．ONO-7057 の投与スケジュールは，28 日間を 1 サイクルとし，Day 1，2，8，9，15，16 に ONO-7057 を 2.0 mg/mL の濃度になるよう注射用水で溶解して調製し，約 10 分間かけて静脈内投与する．なお，20/27 mg/m$^2$ 投与群（コホート 3）は第 1 サイクル目の Day 1 及び Day 2 に 20 mg/m$^2$ を投与し，Day 8，9，15，16，及び第 2 サイクル目以降には 27 mg/m$^2$ を投与する．原則として最大 12 サイクルまで投与可能とするが，倫理的配慮により，12 サイクル投与終了時点で治験薬による有効性が認められている場合は，各サイクルの投与開始前に中止基準に該当しない限り，13 サイクル以降も投与可能とする．<br>治験薬投与後 28 日間（1 サイクル）の評価終了時に治験薬に関連する用量制限毒性（DLT）が同一コホートに登録された 3 名の被験者で発現しなかった場合は，次のコホートへ移行することとする．治験薬に関連する DLT が 3 名中 1 名に発現した場合は，当該コホートで更に 3 名を登録し評価することとする．治験薬に関連する DLT が 3 名中 2 名以上（又は被験者追加後の 6 名中 3 名以上）に発現した場合は当該コホートの登録を中断し，同用量を最大投与量とすることとする．コホート 2 以降の用量が最大投与量であった場合は，1 段階前のコホートの用量を最大耐量（MTD）とすることとする．<br>コホート移行ルールに従い MTD と判断された用量を第Ⅱ相試験パートの用量とすることとする．コホート 3 まで増量でき，コホート 3 における DLT 発現被験者数が 6 名中 2 名以下の場合は，コホート 3 の用量を第Ⅱ相試験パートの用量とすることとする． |

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法（続き） | 第Ⅱ相試験パート：<br>第Ⅱ相試験パートにおける ONO-7057 の用量は，第Ⅰ相試験パートで決定した用量を用いる．ONO-7057 の投与スケジュールは，28 日間を 1 サイクルとし，Day 1，2，8，9，15，16 に ONO-7057 を 2.0 mg/mL の濃度になるよう注射用水で溶解して調製し，約 10 分間かけて静脈内投与する．第Ⅱ相試験パートの用量が，20/27 mg/m$^2$ の場合は，ONO-7057 を第 1 サイクル目の Day 1，2 に 20 mg/m$^2$ の用量で投与し，Day 8，9，15，16，及び第 2 サイクル目以降は 27 mg/m$^2$ の用量で投与することとする．原則として最大 12 サイクルまで投与可能とするが，倫理的配慮により，12 サイクル投与終了時点で治験薬による有効性が認められている場合は，各サイクルの投与開始前に中止基準に該当しない限り，13 サイクル以降も投与可能とする． |
| 被験者数<br>（計画時及び解析時） | 被験者数（計画時及び解析時）<br>計画時：<br>第Ⅰ相試験パート：各コホート 3 又は 6 名<br>第Ⅱ相試験パート：24 名<br><br>解析時：<br>第Ⅰ相試験パート：17 名<br>第Ⅱ相試験パート：33 名 |
| 対象 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 選択基準 | 1. 性別：不問<br>2. 20 歳以上（同意取得時）<br>3. 入院患者（第 2 サイクル目以降は入院・外来不問）<br>4. Performance Status（ECOG）が 0～2 の患者<br>5. 推定余命が 3 カ月以上の患者<br>6. 妊娠可能な女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）については，治験期間中及び最終投与後 3 カ月間の避妊［卵管結紮，相手男性の精管切除，避妊ペッサリー，コンドーム（相手男性），子宮内避妊器具，殺精子剤，又は経口避妊薬のうちいずれか 2 つによる］に同意し，第 1 サイクル 1 日目までの 7 日間に実施した妊娠検査（血清又は尿検査による）が陰性である患者．閉経後（46 歳以上，かつ 1 年間以上月経がない）の女性及び外科的に不妊となった女性はこれらの要件から除外される．男性については，治験期間中及び最終投与後 3 カ月間は避妊を行うことに同意した患者<br>7. これまでの経過中に症候性多発性骨髄腫と診断され，以下の基準のいずれか又は両方を満たす測定可能病変を有する患者（初回治験薬投与前 14 日以内に評価する）：<br>・ 血清 M 蛋白 0.5 g/dL 以上<br>・ 尿中ベンスジョーンズ蛋白 200 mg/24 時間以上<br>8. 多発性骨髄腫に対して少なくとも 1 回は前治療が奏効（M 蛋白量又は総蛋白量の 25%以上の減少と定義する）した患者<br>9. 直近の治療に対して抵抗性（治療期間中の病勢進行又は治療中止後 60 日以内の増悪と定義する）を示した患者．ただし，副作用などの理由から直近の治療の継続が困難となり，その後再発・再燃した患者は直近の治療に抵抗性を示していなくても組み入れを可能とする．<br>10. 多発性骨髄腫に対して 3 回以上の前治療を受けた患者<br>11. ボルテゾミブによる前治療を受けた患者<br>12. 免疫調節薬（レナリドミド又はサリドマイド又は両方）による前治療を受けた患者<br>13. アルキル化剤（標準用量又は高用量）による前治療を受けた患者<br>14. コルチコステロイドによる前治療を受けた患者 |

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | 15. アントラサイクリン系抗生物質製剤による前治療を受けた患者．ただし，移植適応とならない患者（初回診療時）及び臨床上アントラサイクリン系抗生物質製剤が適応とされない患者（例：心疾患を有する患者）はアントラサイクリン系抗生物質製剤による前治療を受けていなくても組み入れを可能とする．<br>16. 十分な心血管機能を保持しており，過去 6 カ月以内に症候性虚血，コントロール不能の伝導異常，又は心筋梗塞の既往がない患者<br>17. 十分な肝機能を保持しており，血中ビリルビンが基準値上限の 2.0 倍未満で，AST（GOT）及び ALT（GPT）値が基準値上限の 3.0 倍未満の患者<br>18. 白血球数（WBC）2000/$mm^3$ 以上，好中球数（ANC）1000/$mm^3$ 以上，ヘモグロビン値 8.0 g/dL 以上，及び血小板数 50000/$mm^3$ 以上の患者．ただし，白血球数及び好中球数は検査前 7 日以内に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF 製剤），顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF 製剤）を使用していない検査値，ヘモグロビン値及び血小板数については検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値とする．<br>19. Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス推定値が 30 mL/分以上の患者．同式については以下のとおり（女性の場合は下式に 0.85 を乗じる）．<br>CrCl＝｛体重（kg）×（140－年齢）｝／｛72×クレアチニン値（mg/dL）｝<br>20. 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以下の患者 |
| 除外基準 | 1. ワルデンストレーム・マクログロブリン血症又は IgM 型骨髄腫を有する患者<br>2. 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<br>3. 形質細胞白血病（循環血中の形質細胞が標準分類法で $2.0\times10^9$/L を超える）を有する患者<br>4. 初回治験薬投与前 21 日以内に化学療法［高用量ステロイド療法（デキサメタゾン 20 mg/日以上又はプレドニゾロン 100 mg/日以上），探索的な化学療法を含む］を受けた患者<br>5. 初回治験薬投与前 14 日以内にデキサメタゾン 4 mg/日を超える用量でコルチコステロイドの投与を受けた患者<br>6. 初回治験薬投与前 21 日以内に広範な放射線療法を受けた患者<br>7. 初回治験薬投与前 90 日以内に抗体療法（デノスマブを除く）を受けた患者<br>8. 初回治験薬投与前 30 日以内にデノスマブの投与を受けた患者（第Ⅱ相試験パートにおいては初回治験薬投与前 30 日以内に投与を受けた患者についても組み入れ可能とする）<br>9. 初回治験薬投与前 7 日以内に局所放射線療法を受けた患者<br>10. 初回治験薬投与前 21 日以内に侵襲の大きな手術を受けた患者，又は，手術による影響が残存している患者<br>11. 初回治験薬投与前 14 日以内に，活動性感染症に対して，抗生物質，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬の全身投与を必要とした患者<br>12. すべての前治療に抵抗性を示した患者<br>13. 過去に ONO-7057（カルフィルゾミブ）を投与されたことがある患者<br>14. 同種幹細胞移植を受けたことのある患者<br>15. 重篤なアレルギー既住のある患者<br>16. 間質性肺疾患の既往歴のある患者．臨床所見において間質性肺疾患又は肺線維症を有する患者．あるいは初回治験薬投与前 14 日以内の胸部 CT 検査において両側性に間質の異常陰影を認める患者 |

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | 17. うっ血性心不全（NYHA クラスⅢ又はⅣ），症候性心筋虚血，又は通常の治療でコントロールできない伝導異常を有する患者（臨床的に治療を要しない場合は，伝導異常があっても組み入れ可能とする）<br>18. 血清 HIV 陽性<br>19. A 型，B 型，若しくは C 型活動性肝炎の患者，又は $HB_S$ 抗原陽性又は，HCV 抗体陽性の患者．ただし，$HB_c$ 又は $HB_S$ 抗体陽性の患者については，可能な限り HBV-DNA 定量検査で陰性であることを確認すること．<br>20. 重篤なアミロイドーシス（心アミロイドーシス，腸管アミロイドーシスなど）が判明しているか，又はその疑いがある患者<br>21. 穿刺が必要な胸水又は腹水を認める患者<br>22. コントロール不良の高血圧又は糖尿病を合併している患者<br>23. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者<br>24. 被験者登録時において顕著な神経障害（Grade 3～4 の神経障害又は疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害）を有する患者<br>25. 骨髄異形成症候群の患者<br>26. 重篤な精神疾患又は内科的疾患があり，治療に影響を及ぼす可能性がある患者<br>27. 既存の肺，心臓，又は腎臓の機能障害などにより，試験中に必要な水分補給（経口及び静脈内投与）が禁忌の患者<br>28. 妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者<br>29. 初回治験薬投与前 3 年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍を発症した患者．ただし，以下の患者は組み入れ可能とする．a) 皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんの患者で，適切な治療を受けた患者，b) 子宮頸部上皮内がんの患者，及び c) 前立腺がん患者で，前立腺特異抗原（PSA）値が 3 年間安定している患者<br>30. 活動性の重複がんを合併している患者<br>31. 他のすべての治験薬の投与（臨床研究による未承認薬投与も含む）終了後 4 週間（抗体製剤の場合は 90 日間）を経過していない患者<br>32. 他の治験に参加中の患者，又は他の国内未発売薬（治験薬又は個人輸入薬剤）の投与を受けている患者<br>33. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 |
| 被験薬<br>用量，投与方法及びロット番号 | 第Ⅰ相試験パートにおける ONO-7057 の用量は，15，20，及び 20/27 $mg/m^2$ とする．第Ⅱ相試験パートにおける ONO-7057 の用量は，第Ⅰ相試験パートで決定した用量を用いる．ONO-7057 を 2.0 mg/mL の濃度になるよう注射用水で溶解して調製し，約 10 分間かけて静脈内投与する．<br><br>ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted] |
| 治療期間 | ONO-7057 の投与スケジュールは，28 日間を 1 サイクルとし，原則として最大 12 サイクルまで投与可能とするが，倫理的配慮により，12 サイクル投与終了時点で治験薬による有効性が認められている場合は，各サイクルの投与開始前に中止基準に該当しない限り，13 サイクル以降も投与可能とする． |

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目 | 安全性：<br>有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図<br>有効性：<br>全奏効率（ORR）（主要評価項目），奏効期間（DOR），臨床的有用率（CBR），病勢コントロール率（DCR），無増悪期間（TTP），無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），最良抗腫瘍効果（IMWG での評価），最良抗腫瘍効果（EBMT での評価）<br>薬物動態：<br>血漿中 ONO-7057 濃度，薬物動態パラメータ：最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），消失半減期（T1/2），全身クリアランス（CL），定常状態分布容積（Vss）<br>薬力学：<br>プロテアソーム阻害活性（末梢血単核球細胞（PBMC），全血） |
| 治験スケジュール | 表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 参照 |
| 統計的手法 | 1.　解析対象集団<br>解析対象集団は第 I 相試験パートと第 II 相試験パートを併合して設定する．<br>安全性評価項目における解析対象集団は，安全性解析対象集団（SAF）とする．また，DLT に対する解析対象集団は，用量制限毒性評価対象集団（DLT 評価対象集団）とする．<br>有効性評価項目及び薬力学における主たる解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とし，副次的な解析対象集団を Per Protocol Set（PPS）とする．全奏効率について，それぞれの対象集団で解析を行い，結果の安定性を確認することとし，結果が大きく異なる場合は，その原因を総括報告書にて考察する．それ以外の評価項目については，主たる解析対象集団のみで解析を行う．<br><br>2.　安全性の解析<br>［第 I 相試験パート第 1 サイクルのみの解析］<br>1）全体の有害事象，副作用<br>（1）有害事象・副作用発現者数，Grade 3 以上の有害事象発現者数・副作用発現者数，重篤な有害事象・副作用発現者数，投与中止の原因となった有害事象・副作用発現者数，及び死亡者数について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br><br>2）有害事象の分類（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）<br>（1）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（2）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で Grade 別の集計を行う．<br>（3）Grade 3 以上の有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（4）重篤な有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br><br>3）用量制限毒性（DLT）<br>（1）DLT 評価期間中に発現した DLT について，一覧表に示す．<br><br>4）一般臨床検査<br>（1）臨床検査値のうち連続量の項目について，被験者ごとに推移図を作成する．<br><br>5）バイタルサイン<br>（1）バイタルサインについて，被験者ごとに推移図を作成する． |

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）（続き 5）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | 6）12 誘導心電図<br>（1）登録時の用量ごと及び全体で，各評価時期における異常所見なし，異常所見ありの割合について頻度表を作成する．<br>（2）心電図パラメータ（心拍数，RR 間隔，QT 間隔，QTc（QTcF，QTcB），PR 間隔，QRS 幅）は，登録時の用量ごと及び全体で，各評価時期における要約統計量及び頻度分布を算出する．<br><br>［第 I 相及び第 II 相試験パートの併合解析］<br>1）全体の有害事象，副作用<br>（1）有害事象・副作用発現者数，Grade 3 以上の有害事象発現者数・副作用発現者数，重篤な有害事象・副作用発現者数，投与中止の原因となった有害事象・副作用発現者数，及び死亡者数について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br><br>2）有害事象の分類（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）<br>（1）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．また，発現率が一定以上の有害事象，副作用について，同様に集計を行う．<br>（2）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で Grade 別，発現時期別の集計を行う．<br>（3）Grade 3 以上の有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（4）投与中止の原因となった有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（5）重篤な有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（6）休薬又は減量の原因となった有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（7）特定の有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br>（8）死亡の原因となった有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，登録時の用量ごと及び全体で集計を行う．<br><br>3）一般臨床検査<br>（1）血液学的検査項目について，被験者ごとに推移図を作成する．<br>（2）登録時の用量ごと及び全体で，臨床検査値のうち連続量の項目は各サイクル 1 日目の実測値における要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成する．ただし，尿検査については，第 1 サイクル 1 日目及び各サイクル 28 日目の要約を表示する．なお，各時点において測定された被験者数が 1 名の場合は，その時点の要約は表示しない．<br>（3）登録時の用量ごと及び全体で，各サイクル／評価時期における臨床検査値の異常値の頻度表を作成する．<br>（4）CTCAE により Grade 分類可能な検査項目について，登録時の用量ごと及び全体で，投与前 Grade と投与開始後における最悪 Grade のシフトテーブルを作成する．<br><br>4）バイタルサイン<br>（1）登録時の用量ごと及び全体で，各サイクル／評価時期での実測値における要約統計量を算出する．なお，各時点において測定された被験者数が 1 名の場合は，その時点の要約は表示しない． |

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（ONO-7057-01）（続き 6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | 5）12 誘導心電図<br>（1）登録時の用量ごと及び全体で，各サイクル／評価時期における異常所見なし，異常所見ありの割合について頻度表を作成する．<br>（2）心電図パラメータ（心拍数，RR 間隔，QT 間隔，QTc（QTcF，QTcB），PR 間隔，QRS 幅）は，登録時の用量ごと及び全体で，各サイクル／評価時期における要約統計量及び頻度分布を算出する．なお，各時点において測定された被験者数が 1 名の場合は，その時点の要約は表示しない．<br><br>3.　薬物動態の解析<br>第 1 サイクルの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の用量比例性についてパワーモデルを用いて評価する．1 日目並びに 16 日目それぞれの自然対数変換した投与量と自然対数変換した薬物動態パラメータについて直線回帰を行い，傾きの 95%信頼区間を算出する．解析に利用可能なデータ数を最大化するため，投与日が薬物動態パラメータに与える影響を評価する．薬物動態パラメータを自然対数変換し，投与量及び投与日を固定効果，個人効果を変量効果とした混合効果モデルによる分散分析を実施する．投与日の影響が有意でない場合（p>0.05），1 日目と 16 日目のデータを併合して，用量比例性の評価を実施することとする．第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目，第 3 サイクル及び第 5 サイクル 1 日目の投与終了直前の血漿中濃度（Ceoi）を比較する．血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量について線形混合効果モデルを用いて評価する．<br><br>4.　薬力学の解析<br>1）各項目に対して，試験パート及び登録時の用量ごとに要約統計量を算出する．<br>2）プロテアソーム活性率に対して，登録時の用量及び被験者ごとに推移図を作成する．<br><br>5.　有効性の解析<br>1）全奏効率（ORR）<br>登録時の用量ごと及び全体で ORR とその 95%信頼区間（正規近似）を算出する．<br><br>2）全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP），奏効期間（DOR）<br>登録時の用量ごと及び全体で Kaplan-Meier 法を用いて各評価項目の生存曲線を推定する．また，Kaplan-Meier 法を用いて各評価項目の中央値及びその 95%信頼区間を推定する．<br><br>3）最良抗腫瘍効果（IMWG での評価），最良抗腫瘍効果（EBMT での評価），臨床的有用率（CBR），病勢コントロール率（DCR）<br>各評価項目に対して，登録時の用量ごと及び全体で割合とその 95%信頼区間（正規近似）を算出する． |

## 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）

| サイクル数 | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1～N | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 必要時 | 最終[1]来院 | 中止時 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 / 評価項目 | -14～-1日目 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | 28日目 | 1日目[2] | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | | 最終投与後30日目±14日 | ±14日 |
| 文書同意取得[3] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者背景 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長，体重，体表面積[4] | ● | ● | | | | | | | | | | ● | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数[5]） | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 経皮的酸素飽和度 | ● | ● | | | ● | | | ● | | | ●[6] | | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 12 誘導心電図[7] | ● | ● | | | | | | | ● | | | ● | | | | | | | | | | ● | ● |
| 妊娠検査[8] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $\beta_2$ミクログロブリン検査 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 染色体検査 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ONO-7057 投与 | | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | | |
| 生化学的検査[9] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ●[10] | ●[9] | ● | ●[10] | ●[9] | ● | ● | ●[9] | | ● | ● |
| 血液学的検査[11]（血球数算定・血液像） | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 血液学的検査（凝固線溶系） | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 尿検査 | ● | ● | | | | | | | | | ●[6] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 免疫学的検査（KL-6，SP-D） | ● | | | | | | | | | | ●[6] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| M 蛋白同定（SPEP/UPEP/IFE） | ● | | | | | | | | | | ●[21] | | | | | | | | | | | ● | |
| M 蛋白量 | ● | | | | | | | | | | ●[21] | | | | | | | | | | | ● | |
| 血清遊離軽鎖（SFLC）[12] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[12] | | |
| 骨髄検査[13] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[13] | ● | |
| フローサイトメトリー検査[14] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[14] | | |
| 骨 X 線検査[15] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[15] | | |
| 抗腫瘍効果（IMWG，EBMT） | | | | | | | | | | | ●[21] | | | | | | | | | | | ● | |
| 薬物動態用採血[16] | | ● | | | | | | | ● | | | ●[16] | | | | | | | | | | | |

## 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）（続き）

| サイクル数 | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1～N | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 必要時 | 最終[1]来院 | 中止時 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 / 評価項目 | -14～-1日目 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | 28日目 | 1日目[2] | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | | 最終投与後30日目±14日 | ±14日 |
| 薬力学的評価用採血[17] | | ● | ● | | ● | | | | | | | ●[17] | | | | | | | | | | | |
| 胸腹骨盤単純 CT 検査 | ● | | | | | | | | | | ●[18,21] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 胸部 X 線検査[19] | ● | | | | | | | | | | ●[6] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 心エコー検査[19] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 有害事象 | | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| 併用療法 | | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| 転帰[20] | | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → | |

1. 最終投与後 30 日目又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期
2. 第 2 サイクル～第 12 サイクルの 1 日目は前サイクル開始 29～35 日目に実施する．また，第 13 サイクル以降の 1 日目は前サイクル開始 29～56 日目に実施する．
3. すべてのスクリーニング検査の前に実施する．
4. 体表面積換算は，［身長（cm）×体重（kg）／3600］$^{1/2}$ の計算式にて行う．各サイクル 1 日目の治験薬投与前に実施する．
5. 第 1 サイクル 1 日目：投与前，投与開始 1 時間後，2 時間後，及び 4 時間後に血圧，脈拍数，体温，呼吸数を測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行うこととする．第 1 サイクル 2 日目，8 日目，9 日目，15 日目，16 日目及び第 2 サイクル以降の 1 日目，8 日目，15 日目：投与前及び投与開始 1 時間後に血圧，脈拍数，体温，呼吸数を測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行うこととする．
6. 28 日目～次サイクル 1 日目の投与前に実施する．
7. 第 1 サイクル 1 日目：治験薬投与前，投与終了直後，投与終了 15 分後，1 時間後，2 時間後，4 時間後，24 時間後，16 日目（20/27 mg/m$^2$ コホートのみ）：治験薬投与前，投与終了直後，投与終了 15 分後，投与終了 1 時間後，投与終了 2 時間後，投与終了 4 時間後，投与終了 24 時間後，第 2 サイクル以降の 1 日目：治験薬投与前に実施する．
8. 妊娠可能な女性を対象に，第 1 サイクル 1 日目までの 7 日間に実施する．
9. 第 1，2 サイクルの 1 日目，2 日目，8 日目，9 日目，15 日目，16 日目は ONO-7057 投与前に簡易項目の結果を確認し，Grade 2 以上の電解質異常が認められた場合は Grade 1 以下まで補正した上で投与を行うこととする．腫瘍崩壊症候群のリスクのある患者のみ担当医の判断で第 2 サイクルの 3 日目，10 日目，17 日目に簡易項目を実施することとする．
10. 第 2 サイクルのみ．
11. 治験薬投与前に採血し，検査結果を確認した上で治験薬の投与の可否を判断する．
12. sCR の可能性がある場合に適宜実施することとする．
13. CR の可能性がある場合又は，疾患増悪の可能性がある場合に適宜実施することとする．
14. sCR の可能性がある場合に適宜実施することとする．
15. スクリーニング期は，第 1 サイクル 1 日目までの 28 日間のどの時点で実施してもよいこととする．治験期間中は必要に応じて実施することとする．
16. 第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の投与前，投与開始 5 分後，投与終了直前，投与終了 5 分後，15 分後，30 分後，1 時間後，2 時間後，4 時間後及び第 3，5 サイクル 1 日目の投与終了直前に，ONO-7057 濃度測定用の血漿を採取する．
17. 全血及び末梢血単核球細胞（PBMC）により薬力学的解析を行う．第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目，及び第 2 サイクル 1 日目の投与前及び投与終了 1 時間後に採血する．
18. 偶数サイクルに実施する．
19. スクリーニング期は，第 1 サイクル 1 日目までの 28 日間のどの時点で実施してもよいこととする．
20. 治験薬の最終投与後 1 年間は 2 カ月ごとに，その後は 6 カ月ごとに最長 3 年間転帰調査を実施することとする．
21. 28 日目に実施することを原則とするが，何らかの理由により実施できない場合は，次サイクル 1 日目の投与前までに実施することとする．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 9.5.1.1-1］

**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）**

| サイクル数 | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1～N | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 必要時 | 最終[1]来院 | 中止時 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 / 評価項目 | -14～-1日目 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | 28日目 | 1日目[2] | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | | 最終投与後30日目±14日 | ±14日 |
| 文書同意取得[3] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 患者背景 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長，体重，体表面積[4] | ● | ● | | | | | | | | | | ● | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数[5]） | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 経皮的酸素飽和度 | ● | ● | | | ● | | | ● | | | ●[6] | | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 12 誘導心電図[7] | ● | ● | | | | | | | ● | | | ● | | | | | | | | | | ● | ● |
| 妊娠検査[8] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $\beta_2$ミクログロブリン検査 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 染色体検査 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ONO-7057 投与 | | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | | |
| 生化学的検査[9] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ●[10] | ●[9] | ● | ●[10] | ●[9] | ● | ● | ●[9] | | ● | ● |
| 血液学的検査[11]（血球数算定・血液像） | ● | ● | ● | | ● | ● | | ● | ● | | | ● | | | ● | | | ● | | | | ● | ● |
| 血液学的検査（凝固線溶系） | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 尿検査 | ● | ● | | | | | | | | | ●[6] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 免疫学的検査（KL-6，SP-D） | ● | | | | | | | | | | ●[6] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| M 蛋白同定（SPEP/UPEP/IFE） | ● | | | | | | | | | | ●[21] | | | | | | | | | | | ● | |
| M 蛋白量 | ● | | | | | | | | | | ●[21] | | | | | | | | | | | ● | |
| 血清遊離軽鎖（SFLC）[12] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[12] | | |
| 骨髄検査[13] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[13] | ● | |
| フローサイトメトリー検査[14] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[14] | | |
| 骨 X 線検査[15] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●[15] | | |
| 抗腫瘍効果（IMWG,EBMT） | | | | | | | | | | | ●[21] | | | | | | | | | | | ● | |

## 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）（続き）

| サイクル数 | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1～N | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 2～N | 2～N | 2 | 必要時 | 最終[1]来院 | 中止時 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 時期 / 評価項目 | -14～-1日目 | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | 28日目 | 1日目[2] | 2日目 | 3日目 | 8日目 | 9日目 | 10日目 | 15日目 | 16日目 | 17日目 | | 最終投与後30日目±14日 | ±14日 |
| 薬物動態用採血[16] | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬力学的評価用採血[17] | | ● | ● | | ● | | | | | | | ●[17] | | | | | | | | | | | |
| 胸腹骨盤単純 CT 検査 | ● | | | | | | | | | | ●[18,21] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 胸部 X 線検査[19] | ● | | | | | | | | | | ●[6] | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 心エコー検査[19] | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 有害事象 | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | → |
| 併用療法 | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | → |
| 転帰[20] | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → | |

1. 最終投与後 30 日目又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期
2. 第 2 サイクル～第 12 サイクルの 1 日目は前サイクル開始 29～35 日目に実施する．また，第 13 サイクル以降の 1 日目は前サイクル開始 29～56 日目に実施する．
3. すべてのスクリーニング検査の前に実施する．
4. 体表面積換算は，［身長（cm）×体重（kg）／3600］$^{1/2}$ の計算式にて行う．各サイクル 1 日目の治験薬投与前に実施する．
5. 第 1 サイクル 1 日目：投与前，投与開始 1 時間後，2 時間後，及び 4 時間後に血圧，脈拍数，体温，呼吸数を測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行うこととする．第 1 サイクル 2 日目，8 日目，9 日目，15 日目，16 日目及び第 2 サイクル以降の 1 日目，8 日目，15 日目：投与前及び投与開始 1 時間後に血圧，脈拍数，体温，呼吸数を測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行うこととする．
6. 28 日目～次サイクル 1 日目の投与前に実施する．
7. 第 1 サイクル 1 日目，16 日目（第Ⅱ相試験パートの用量が 20/27 mg/m$^2$ の場合）：治験薬投与前，投与終了直後，投与終了 15 分後，第 2 サイクル以降の 1 日目：治験薬投与前に実施する．
8. 妊娠可能な女性を対象に，第 1 サイクル 1 日目までの 7 日間に実施する．
9. 第 1，2 サイクルの 1 日目，2 日目，8 日目，9 日目，15 日目，16 日目は ONO-7057 投与前に簡易項目の結果を確認し，Grade 2 以上の電解質異常が認められた場合は Grade 1 以下まで補正した上で投与を行うこととする．腫瘍崩壊症候群のリスクのある患者のみ担当医の判断で第 2 サイクルの 3 日目，10 日目，17 日目に簡易項目を実施することとする．
10. 第 2 サイクルのみ．
11. 治験薬投与前に採血し，検査結果を確認した上で治験薬の投与の可否を判断する．
12. sCR の可能性がある場合に適宜実施することとする．
13. CR の可能性がある場合又は，疾患増悪の可能性がある場合に適宜実施することとする．
14. sCR の可能性がある場合に適宜実施することとする．
15. スクリーニング期は，第 1 サイクル 1 日目までの 28 日間のどの時点で実施してもよいこととする．治験期間中は必要に応じて実施することとする．
16. 任意項目として，第 1 サイクル 1 日目の投与終了直前，投与終了 5 分～1 時間後，1.5 時間～3 時間後に，ONO-7057 濃度測定用の血漿を採取する．
17. 全血及び末梢血単核球細胞（PBMC）により薬力学的解析を行う．第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目，及び第 2 サイクル 1 日目の投与前及び投与終了 1 時間後に採血する．
18. 偶数サイクルに実施する．
19. スクリーニング期は，第 1 サイクル 1 日目までの 28 日間のどの時点で実施してもよいこととする．
20. 治験薬の最終投与後 1 年間は 2 カ月ごとに，その後は 6 カ月ごとに最長 3 年間転帰調査を実施することとする．
21. 28 日目に実施することを原則とするが，何らかの理由により実施できない場合は，次サイクル 1 日目の投与前までに実施することとする．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 9.5.1.1-2］

### 2.7.6.4.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ時点として，サイクルが完了しているデータをもとに解析を行った.

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1（第 I 相試験パート）及び図 2.7.6.4-2（第 I 相及び第 II 相試験パート）に，治験中止理由の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した.

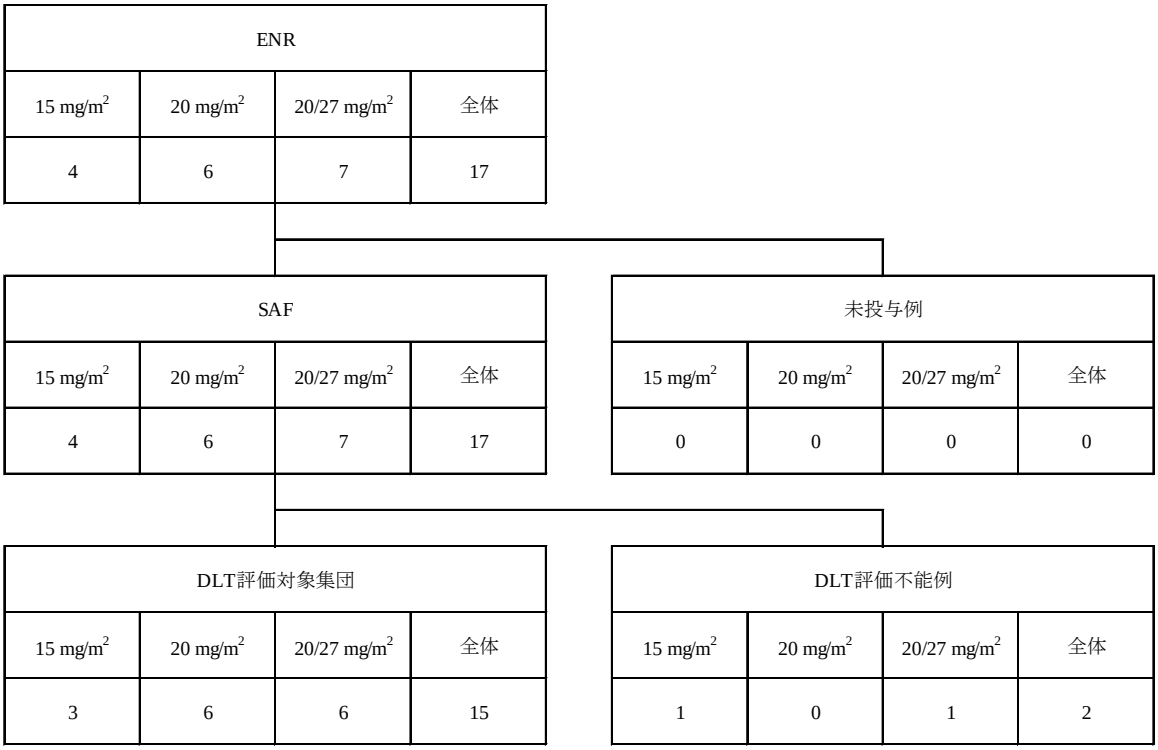
第 I 相試験パートでは 17 名が登録され，全被験者に ONO-7057 が投与された．コホート 1（15 mg/m$^2$）では最初に登録された 3 名中 1 名が DLT 評価不能例と判断された．1 名を追加で登録した結果，DLT が評価可能な 3 名に DLT は認められなかったため，コホート 2（20 mg/m$^2$）へ移行した．コホート 2 では最初に登録された 3 名中 1 名に DLT が認められたが，追加で登録した 3 名に DLT は認められず，DLT 発現者数が DLT 評価対象集団 6 名中 1 名であったため，コホート 3（20/27 mg/m$^2$）へ移行した．コホート 3 では最初に登録された 3 名中 1 名が DLT 評価不能例と判断された．1 名を追加で登録した結果，DLT が評価可能な 3 名に DLT は認められず，本コホートに更に 3 名を追加して試験を継続した．追加で登録した 3 名に DLT は認められなかったため， 20/27 mg/m$^2$ を第 II 相試験パートの用量とすることは可能と判断した.

第 II 相試験パートには 33 名が登録され，全被験者に ONO-7057 が投与された．第 I 相及び第 II 相試験パートにおいて，ONO-7057 が投与された全被験者 50 名のうち 32 名（64.0%）が治験を中止した．中止理由の内訳は，「病勢進行のため」が 20 名（40.0%），「有害事象発現により継続困難と判断されたため」が 6 名（12.0%），「その他，治験責任医師が継続は適当でないと判断したため」が 4 名（8.0%），「治験中止の申し出があったため」が 1 名（2.0%），「用量制限毒性が発現したため」が 1 名（2.0%）であった.

治験薬を投与された全被験者 50 名が SAF 及び FAS に採用された．このうち 9 名（処置違反例 5 名，抗腫瘍効果判定不完備例 8 名を含む）を除く 41 名が PPS に採用された.

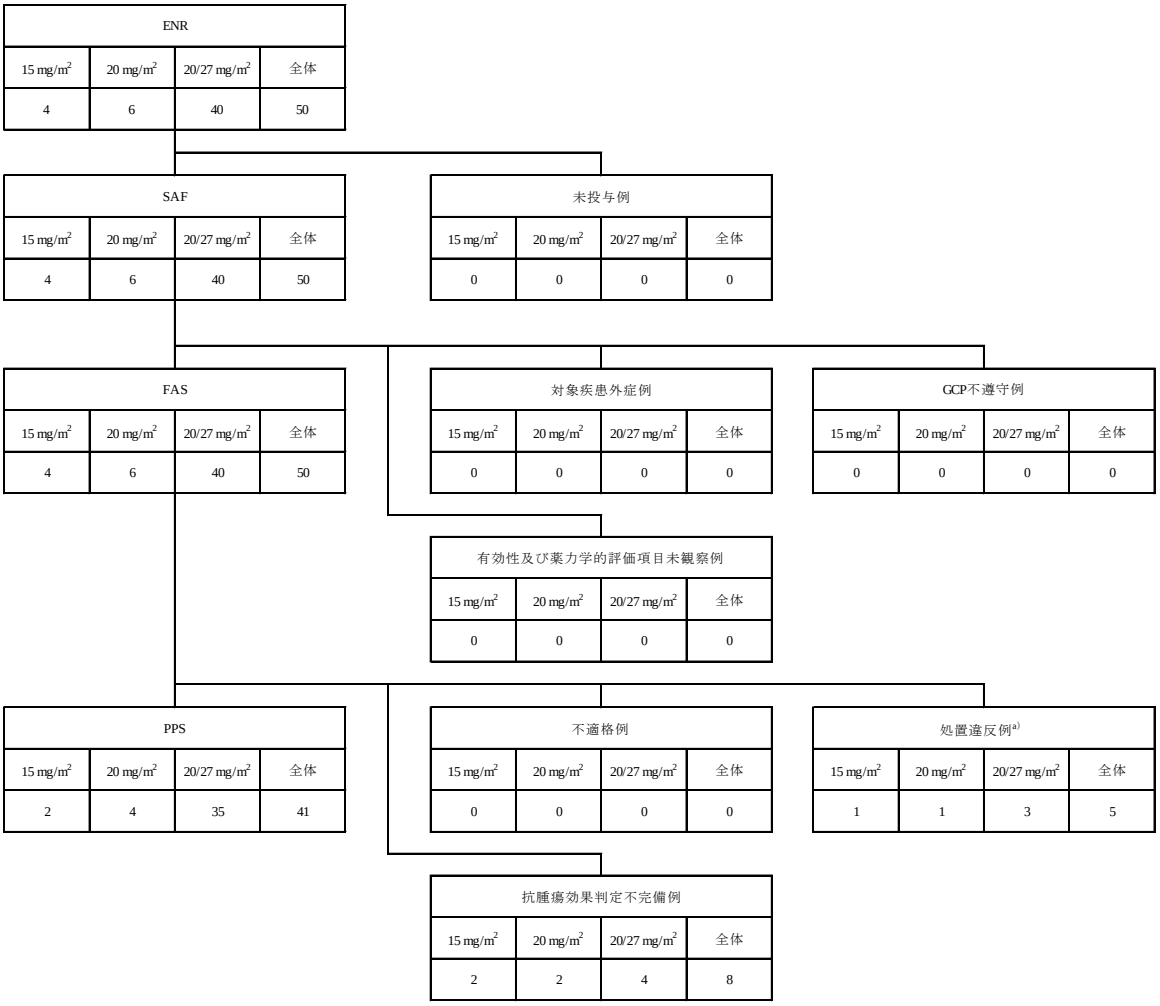
本治験の第 I 相試験パートに登録された全被験者 17 名が薬物動態解析対象集団に採用された．血漿中 ONO-7057 濃度と QT 間隔の関連性解析では，第 I 相及び第 II 相試験パートに含まれた被験者のうち，血漿中 ONO-7057 濃度測定結果及び 12 誘導心電図測定結果が同時期に得られた 39 名を解析対象集団とした.

**図 2.7.6.4-1　被験者の分類（第Ⅰ相試験パート）（ONO-7057-01）**




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

**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）**




a）全サイクルで治験薬が規定された用法・用量で投与されていない被験者，若しくは治験実施計画書「**2.5.3　併用を禁止する薬剤**」に示されている治療法を実施した被験者
各解析対象集団からの除外理由について，1名の被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

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

**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）**

**解析対象集団：ENR**

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

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

### 2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-5 に示した．

試験全体の被験者背景について，性別は男性 26 名（52.0%），女性 24 名（48.0%），年齢の平均値は 67.4 歳であった．Performance Status（ECOG）は 0 が 29 名（58.0%），1 が 21 名（42.0%）であり，2 の被験者はいなかった．国際病期分類基準（ISS）による病期は 1 が 16 名（35.6%），2 が 18 名（40.0%），3 が 11 名（24.4%）であった．神経障害を有する被験者は 35 名（70.0%）であり，程度は Grade 1 が 26 名（52.0%），Grade 2 が 9 名（18.0%）であった．前治療回数の中央値は 5.0 回であり，3 回が 9 名（18.0%），4 回が 12 名（24.0%），5 回が 8 名（16.0%），6 回以上が 21 名（42.0%）であった．予後不良の染色体異常［t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合］を有する被験者は，44.7%に認められた．

## 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）

**解析対象集団：ENR**

| 項目 | 分類 | 登録時の用量 15 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20/27 mg/m$^2$ | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 対象者数 | | 4 | 6 | 40 | 50 |
| 性別 | 男性 | 3 ( 75.0) | 5 ( 83.3) | 18 ( 45.0) | 26 ( 52.0) |
| | 女性 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 22 ( 55.0) | 24 ( 48.0) |
| 年齢（歳） | <65 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 12 ( 30.0) | 14 ( 28.0) |
| | >=65 | 3 ( 75.0) | 5 ( 83.3) | 28 ( 70.0) | 36 ( 72.0) |
| | <75 | 3 ( 75.0) | 4 ( 66.7) | 34 ( 85.0) | 41 ( 82.0) |
| | >=75 | 1 ( 25.0) | 2 ( 33.3) | 6 ( 15.0) | 9 ( 18.0) |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 67.5 ± 9.5 | 71.2 ± 8.0 | 66.8 ± 7.2 | 67.4 ± 7.4 |
| | 中央値 | 66.5 | 71.0 | 66.0 | 66.5 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 57 ～ 80 | 59 ～ 80 | 48 ～ 81 | 48 ～ 81 |
| 身長（cm） | <150.0 | 1 ( 25.0) | | 10 ( 25.0) | 11 ( 22.0) |
| | 150.0 - <160.0 | 1 ( 25.0) | 3 ( 50.0) | 14 ( 35.0) | 18 ( 36.0) |
| | 160.0 - <170.0 | 2 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 14 ( 35.0) | 17 ( 34.0) |
| | >=170.0 | | 2 ( 33.3) | 2 ( 5.0) | 4 ( 8.0) |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 160.20 ± 9.30 | 163.47 ± 9.88 | 156.82 ± 9.85 | 157.88 ± 9.88 |
| | 中央値 | 160.80 | 164.25 | 158.60 | 159.25 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 149.5 ～ 169.7 | 150.3 ～ 175.8 | 134.5 ～ 175.2 | 134.5 ～ 175.8 |
| 体重（kg） | <45.0 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 4 ( 10.0) | 6 ( 12.0) |
| | 45.0 - <55.0 | | 1 ( 16.7) | 11 ( 27.5) | 12 ( 24.0) |
| | 55.0 - <65.0 | 2 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 10 ( 25.0) | 13 ( 26.0) |
| | >=65.0 | 1 ( 25.0) | 3 ( 50.0) | 15 ( 37.5) | 19 ( 38.0) |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 59.20 ± 13.63 | 61.30 ± 11.66 | 57.79 ± 10.43 | 58.33 ± 10.64 |
| | 中央値 | 59.40 | 64.06 | 57.65 | 58.35 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 42.6 ～ 75.4 | 44.4 ～ 73.8 | 39.0 ～ 74.6 | 39.0 ～ 75.4 |
| 体表面積（m$^2$） | <1.40 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 10 ( 25.0) | 12 ( 24.0) |
| | 1.40 - <1.60 | | 1 ( 16.7) | 10 ( 25.0) | 11 ( 22.0) |
| | 1.60 - <1.80 | 2 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 15 ( 37.5) | 18 ( 36.0) |
| | >=1.80 | 1 ( 25.0) | 3 ( 50.0) | 5 ( 12.5) | 9 ( 18.0) |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 1.618 ± 0.229 | 1.663 ± 0.212 | 1.583 ± 0.185 | 1.595 ± 0.189 |
| | 中央値 | 1.625 | 1.705 | 1.595 | 1.610 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 1.33 ～ 1.89 | 1.36 ～ 1.90 | 1.23 ～ 1.91 | 1.23 ～ 1.91 |

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合，予後不良の染色体異常が有とする.

## 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）（続き 1）

**解析対象集団：ENR**

| 項目 | 分類 | 登録時の用量 15 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20/27 mg/m$^2$ | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 多発性骨髄腫の診断日から治験薬初回投与開始日までの期間（日） | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 1660.3 ± 763.8 | 2065.0 ± 945.4 | 2114.9 ± 1276.8 | 2072.6 ± 1199.9 |
| | 中央値 | 1464.0 | 1988.0 | 1748.0 | 1700.5 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 974 ～ 2739 | 700 ～ 3485 | 594 ～ 4601 | 594 ～ 4601 |
| ECOG Performance Status | 0 | 3 ( 75.0) | 3 ( 50.0) | 23 ( 57.5) | 29 ( 58.0) |
| | 1 | 1 ( 25.0) | 3 ( 50.0) | 17 ( 42.5) | 21 ( 42.0) |
| | 2 | | | | |
| 既往歴 | 有 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 29 ( 72.5) | 39 ( 78.0) |
| | 無 | | | 11 ( 27.5) | 11 ( 22.0) |
| 合併症 | 有 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 39 ( 97.5) | 49 ( 98.0) |
| | 無 | | | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.0) |
| 神経障害の有無 | 有 | 4 (100.0) | 5 ( 83.3) | 26 ( 65.0) | 35 ( 70.0) |
| | 無 | | 1 ( 16.7) | 14 ( 35.0) | 15 ( 30.0) |
| 神経障害の程度（治験薬投与開始時）[a)] | Grade 0 | | 1 ( 16.7) | 14 ( 35.0) | 15 ( 30.0) |
| | Grade 1 | 2 ( 50.0) | 4 ( 66.7) | 20 ( 50.0) | 26 ( 52.0) |
| | Grade 2 | 2 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 6 ( 15.0) | 9 ( 18.0) |
| 病期分類（Durie-Salmon） | ⅠA | 2 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 7 ( 20.0) | 10 ( 22.2) |
| | ⅠB | | | | |
| | ⅡA | | 2 ( 33.3) | 10 ( 28.6) | 12 ( 26.7) |
| | ⅡB | | | | |
| | ⅢA | 1 ( 25.0) | 3 ( 50.0) | 16 ( 45.7) | 20 ( 44.4) |
| | ⅢB | 1 ( 25.0) | | 2 ( 5.7) | 3 ( 6.7) |
| | 不明 | | | 5 | 5 |
| 病期分類（ISS） | 1 | 2 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 12 ( 34.3) | 16 ( 35.6) |
| | 2 | 1 ( 25.0) | 3 ( 50.0) | 14 ( 40.0) | 18 ( 40.0) |
| | 3 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 9 ( 25.7) | 11 ( 24.4) |
| | 不明 | | | 5 | 5 |
| 前治療回数（回） | 3 | | 1 ( 16.7) | 8 ( 20.0) | 9 ( 18.0) |
| | 4 | 2 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 8 ( 20.0) | 12 ( 24.0) |
| | 5 | | | 8 ( 20.0) | 8 ( 16.0) |
| | >=6 | 2 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 16 ( 40.0) | 21 ( 42.0) |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 5.3 ± 1.5 | 5.5 ± 2.1 | 5.4 ± 2.1 | 5.4 ± 2.0 |
| | 中央値 | 5.0 | 5.5 | 5.0 | 5.0 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 4 ～ 7 | 3 ～ 8 | 3 ～ 10 | 3 ～ 10 |

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合，予後不良の染色体異常が有とする.

## 表 2.7.6.4-5 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）（続き 2）

**解析対象集団：ENR**

| 項目 | 分類 | 登録時の用量 15 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20/27 mg/m$^2$ | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 多発性骨髄腫の治療歴（ボルテゾミブ） | 有 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 40 (100.0) | 50 (100.0) |
| | 無 | | | | |
| ボルテゾミブによる治療回数（回） | 1 | 2 ( 50.0) | 4 ( 66.7) | 22 ( 55.0) | 28 ( 56.0) |
| | >=2 | 2 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 18 ( 45.0) | 22 ( 44.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（レナリドミド） | 有 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 32 ( 80.0) | 42 ( 84.0) |
| | 無 | | | 8 ( 20.0) | 8 ( 16.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（サリドマイド） | 有 | 2 ( 50.0) | 4 ( 66.7) | 23 ( 57.5) | 29 ( 58.0) |
| | 無 | 2 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 17 ( 42.5) | 21 ( 42.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（アルキル化剤） | 有 | 3 ( 75.0) | 4 ( 66.7) | 34 ( 85.0) | 41 ( 82.0) |
| | 無 | 1 ( 25.0) | 2 ( 33.3) | 6 ( 15.0) | 9 ( 18.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（コルチコステロイド） | 有 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 40 (100.0) | 50 (100.0) |
| | 無 | | | | |
| 多発性骨髄腫の治療歴（アントラサイクリン系抗生物質製剤） | 有 | 2 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 18 ( 45.0) | 22 ( 44.0) |
| | 無 | 2 ( 50.0) | 4 ( 66.7) | 22 ( 55.0) | 28 ( 56.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（移植） | 有 | 1 ( 25.0) | 2 ( 33.3) | 17 ( 42.5) | 20 ( 40.0) |
| | 無 | 3 ( 75.0) | 4 ( 66.7) | 23 ( 57.5) | 30 ( 60.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（放射線治療） | 有 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 6 ( 15.0) | 8 ( 16.0) |
| | 無 | 3 ( 75.0) | 5 ( 83.3) | 34 ( 85.0) | 42 ( 84.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（手術） | 有 | | | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.0) |
| | 無 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 39 ( 97.5) | 49 ( 98.0) |
| 多発性骨髄腫の治療歴（その他） | 有 | 3 ( 75.0) | 5 ( 83.3) | 25 ( 62.5) | 33 ( 66.0) |
| | 無 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 15 ( 37.5) | 17 ( 34.0) |
| $\beta_2$ ミクログロブリン（mg/l） | <3.5 | 2 ( 50.0) | 5 ( 83.3) | 23 ( 57.5) | 30 ( 60.0) |
| | 3.5 - <5.5 | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 10 ( 25.0) | 12 ( 24.0) |
| | >=5.5 | 1 ( 25.0) | | 7 ( 17.5) | 8 ( 16.0) |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 4.25 ± 2.36 | 3.10 ± 1.09 | 3.76 ± 1.93 | 3.72 ± 1.87 |
| | 中央値 | 3.65 | 2.75 | 3.05 | 2.95 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 2.3 ～ 7.4 | 2.3 ～ 5.2 | 1.4 ～ 10.1 | 1.4 ～ 10.1 |
| 予後不良の染色体異常 b) | 有 | 3 ( 75.0) | 2 ( 33.3) | 16 ( 43.2) | 21 ( 44.7) |
| | 無 | 1 ( 25.0) | 4 ( 66.7) | 21 ( 56.8) | 26 ( 55.3) |
| | 不明 | | | 3 | 3 |

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合，予後不良の染色体異常が有とする.

## 表 2.7.6.4-5 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）（続き 3）

**解析対象集団：ENR**

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

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合，予後不良の染色体異常が有とする.

**表 2.7.6.4-5　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）（続き 4）**

**解析対象集団：ENR**

| 項目 | 分類 | 登録時の用量 15 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20 mg/m$^2$ | 登録時の用量 20/27 mg/m$^2$ | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 飲酒歴（1） | 飲む | 1 ( 25.0) | 2 ( 33.3) | 10 ( 25.0) | 13 ( 26.0) |
| | 以前飲んでいた | 2 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 3 ( 7.5) | 8 ( 16.0) |
| | 飲まない | 1 ( 25.0) | 1 ( 16.7) | 27 ( 67.5) | 29 ( 58.0) |
| 飲酒歴（2） | 月に数回 | 1 ( 33.3) | 3 ( 60.0) | 2 ( 15.4) | 6 ( 28.6) |
| | 週に 3～4 回 | | 1 ( 20.0) | 5 ( 38.5) | 6 ( 28.6) |
| | ほぼ毎日 | 2 ( 66.7) | 1 ( 20.0) | 6 ( 46.2) | 9 ( 42.9) |
| 飲酒年数（年） | 対象者数 | 3 | 5 | 13 | 21 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 37.0 ± 11.8 | 39.8 ± 14.0 | 42.9 ± 8.2 | 41.3 ± 9.9 |
| | 中央値 | 40.0 | 40.0 | 45.0 | 44.0 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 24 ～ 47 | 24 ～ 60 | 20 ～ 53 | 20 ～ 60 |
| 喫煙歴（1） | 吸う | | | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.0) |
| | 以前吸っていた | 3 ( 75.0) | 4 ( 66.7) | 17 ( 42.5) | 24 ( 48.0) |
| | 吸わない | 1 ( 25.0) | 2 ( 33.3) | 22 ( 55.0) | 25 ( 50.0) |
| 喫煙歴（2） | 毎日 5 本未満 | 1 ( 33.3) | 1 ( 25.0) | | 2 ( 8.0) |
| | 毎日 5 本以上～ 20 本未満 | | 2 ( 50.0) | 7 ( 38.9) | 9 ( 36.0) |
| | 毎日 20 本以上 | 2 ( 66.7) | 1 ( 25.0) | 11 ( 61.1) | 14 ( 56.0) |
| 喫煙年数（年） | 対象者数 | 3 | 4 | 18 | 25 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 39.7 ± 5.5 | 34.8 ± 20.9 | 36.0 ± 9.0 | 36.2 ± 10.8 |
| | 中央値 | 40.0 | 40.0 | 35.0 | 36.0 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 34 ～ 45 | 5 ～ 54 | 10 ～ 50 | 5 ～ 54 |
| 血清遊離 L 鎖（κ / λ 比） | <0.26 | | 2 ( 33.3) | 16 ( 42.1) | 18 ( 37.5) |
| | 0.26 - 1.65 | | 1 ( 16.7) | 4 ( 10.5) | 5 ( 10.4) |
| | >1.65 | 4 (100.0) | 3 ( 50.0) | 18 ( 47.4) | 25 ( 52.1) |
| | 不明 | | | 2 | 2 |
| 形質細胞比（%） | <50.0 | 4 (100.0) | 6 (100.0) | 34 ( 87.2) | 44 ( 89.8) |
| | >=50.0 | | | 5 ( 12.8) | 5 ( 10.2) |
| | 不明 | | | 1 | 1 |
| | 対象者数 | 4 | 6 | 39 | 49 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 28.30 ± 12.88 | 8.83 ± 8.34 | 24.00 ± 26.54 | 22.49 ± 24.56 |
| | 中央値 | 29.00 | 4.40 | 17.80 | 16.00 |
| | 最小値 ～ 最大値 | 15.6 ～ 39.6 | 2.4 ～ 22.4 | 0.2 ～ 95.4 | 0.2 ～ 95.4 |
| 形質細胞腫 | 有 | 2 ( 50.0) | | 7 ( 17.5) | 9 ( 18.0) |
| | 無 | 2 ( 50.0) | 6 (100.0) | 33 ( 82.5) | 41 ( 82.0) |

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合，予後不良の染色体異常が有とする.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.3-2］

### 3）　治験薬の投与状況

第Ⅰ相試験パート第 1 サイクルにおける治験薬の投与回数を表 2.7.6.4-6 に，第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パートにおける治験薬の投与回数を表 2.7.6.4-7 に，治験薬の投与期間を表 2.7.6.4-8 に，サイクル数を表 2.7.6.4-9 に，治験薬の総投与量（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）を表 2.7.6.4-10 に示した.

第Ⅰ相試験パート第 1 サイクルにおける治験薬の投与回数の平均値±標準偏差は，15 mg/m$^2$ が 6.0±0.0 回，20 mg/m$^2$ が 5.3±1.6 回，20/27 mg/m$^2$ が 6.0±0.0 回であった．第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パートの全サイクルでの投与回数の平均値±標準偏差は，15 mg/m$^2$ が 36.5±49.5 回，20 mg/m$^2$ が 26.8±25.0 回，20/27 mg/m$^2$ が 28.3±13.7 回であった．

全被験者における第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パートを含めた治験薬の投与期間の平均値±標準偏差は 128.0±92.3 日，サイクル数の平均値±標準偏差は 5.0±3.2 サイクルであった．

**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）**

**解析対象集団：SAF**

| | 登録時の用量 | | | 全体 |
|---|---|---|---|---|
| | 15 mg/m$^2$ | 20 mg/m$^2$ | 20/27 mg/m$^2$ | |
| 治験薬の投与回数（回） | | | | |
| 1 | | | | |
| 2 | | 1 ( 16.7) | | 1 ( 5.9) |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | 4 (100.0) | 5 ( 83.3) | 7 (100.0) | 16 ( 94.1) |
| 対象者数 | 4 | 6 | 7 | 17 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 6.0 ± 0.0 | 5.3 ± 1.6 | 6.0 ± 0.0 | 5.8 ± 1.0 |
| 中央値 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 最小値 ～ 最大値 | 6 ～ 6 | 2 ～ 6 | 6 ～ 6 | 2 ～ 6 |

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

**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）**

**解析対象集団：SAF**

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

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.2-2］

## 表 2.7.6.4-8 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

## 表 2.7.6.4-9 サイクル数（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）（ONO-7057-01）

**解析対象集団：SAF**

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

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.1.2-9］

**表 2.7.6.4-10　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）**

**解析対象集団：SAF**

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

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

### 2.7.6.4.3　有効性の評価

以下に有効性に関する解析結果を示した．ここでは有効性の主たる解析対象集団である FAS における解析結果を示した．有効性の評価において，第Ⅰ相試験パート又は第Ⅱ相試験パートで ONO-7057 を投与された全ての被験者を全被験者（50 名）とし，第Ⅰ相試験パーにおいて ONO-7057 を 20/27 mg/m$^2$ の用量で投与された被験者 7 名及び第Ⅱ相試験パートで ONO-7057 を投与された 33 名を含む 40 名を 20/27 mg/m$^2$ 投与例として解析を行った．

#### 1）　全奏効率（ORR），最良抗腫瘍効果，臨床的有用率（CBR）及び病勢コントロール率（DCR）

ORR 及び最良抗腫瘍効果（IMWG での評価）を表 2.7.6.4-11 に，最良抗腫瘍効果（EBMT での評価）を表 2.7.6.4-12 に，CBR を表 2.7.6.4-13 に，DCR を

表 2.7.6.4-14 に示した．

IMWG による最良抗腫瘍効果は，全被験者では VGPR（非常に良い部分奏効）が 2 名（4.0%），PR（部分奏効）が 8 名（16.0%），SD（安定）が 22 名（44.0%）であり，ORR（sCR（厳密な完全奏効），CR（完全奏効），VGPR 又は PR と判定された被験者の割合）は 20.0%（10/50 名）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では VGPR が 2 名（5.0%），PR が 7 名（17.5%），SD が 18 名（45.0%）であり，第Ⅱ相試験パートの主要評価項目である 20/27 mg/m$^2$ 投与例での ORR は 22.5%（9/40 名）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例における ORR は，閾値奏効率 5%に対して，95%信頼区間の下限が上回った（95%信頼区間［12.3, 37.5］）ことから，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して ONO-7057 が有効であることが示された．

EBMT による最良抗腫瘍効果は，全被験者では PR が 9 名（18.0%），MR（最少奏効）が 4 名（8.0%），NC（不変）が 27 名（54.0%），20/27 mg/m$^2$ 投与例では PR が 8 名（20.0%），MR が 2 名（5.0%），NC が 23 名（57.5%）であった.

CBR（sCR，CR，VGPR，PR 又は MR と判定された被験者の割合）は，全被験者では 28.0%（14/50 名，95%信頼区間［17.5，41.7］），20/27 mg/m$^2$ 投与例では 27.5%（11/40 名，95%信頼区間［16.1，42.8］）であった.

DCR（sCR，CR，VGPR，PR，MR，又は 8 週以上持続する SD と判定された被験者の割合）は，全被験者では 48.0%（24/50 名，95%信頼区間［34.8，61.5］），20/27 mg/m$^2$ 投与例では 52.5%（21/40 名，95%信頼区間［37.5，67.1］）であった.

**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）**
**解析対象集団：FAS**

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

ORR：全奏効率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，SD：安定，PD：進行，NE：判定不能
a）WILSON 法による正規近似
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-1］



**表 2.7.6.4-12　最良抗腫瘍効果（EBMT での評価）（ONO-7057-01）**
**解析対象集団：FAS**

| | 登録時の用量 | | | | | | | | | 合計 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15 mg/m$^2$ | | | 20 mg/m$^2$ | | | 20/27 mg/m$^2$ | | | | | |
| | n | （%） | 95%信頼区間 [a)] | n | （%） | 95%信頼区間 [a)] | n | （%） | 95%信頼区間 [a)] | n | （%） | 95%信頼区間 [a)] |
| N | 4 | | | 6 | | | 40 | | | 50 | | |
| CR+PR | 1 | ( 25.0) | [ 4.6, 69.9 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 8 | ( 20.0) | [ 10.5, 34.8 ] | 9 | ( 18.0) | [ 9.8, 30.8 ] |
| CR | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 8.8 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 7.1 ] |
| PR | 1 | ( 25.0) | [ 4.6, 69.9 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 8 | ( 20.0) | [ 10.5, 34.8 ] | 9 | ( 18.0) | [ 9.8, 30.8 ] |
| MR | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 2 | ( 33.3) | [ 9.7, 70.0 ] | 2 | ( 5.0) | [ 1.4, 16.5 ] | 4 | ( 8.0) | [ 3.2, 18.8 ] |
| NC | 3 | ( 75.0) | [ 30.1, 95.4 ] | 1 | ( 16.7) | [ 3.0, 56.4 ] | 23 | ( 57.5) | [ 42.2, 71.5 ] | 27 | ( 54.0) | [ 40.4, 67.0 ] |
| PD | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 2 | ( 33.3) | [ 9.7, 70.0 ] | 5 | ( 12.5) | [ 5.5, 26.1 ] | 7 | ( 14.0) | [ 7.0, 26.2 ] |
| NE | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 1 | ( 16.7) | [ 3.0, 56.4 ] | 2 | ( 5.0) | [ 1.4, 16.5 ] | 3 | ( 6.0) | [ 2.1, 16.2 ] |

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：判定不能
a）WILSON 法による正規近似
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-3］

**表 2.7.6.4-13　臨床的有用率（ONO-7057-01）**
**解析対象集団：FAS**

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

CBR：臨床的有用率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効
a）sCR，CR，VGPR，PR については IMWG による治療効果判定国際統一基準に従って評価し，MR については EBMT の基準に従って評価した．
b）WILSON 法による正規近似
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-8］

**表 2.7.6.4-14　病勢コントロール率（ONO-7057-01）**
**解析対象集団：FAS**

| | 登録時の用量 | | | | | | | | | 合計 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15 mg/m$^2$ | | | 20 mg/m$^2$ | | | 20/27 mg/m$^2$ | | | | | |
| | n | （%） | 95%信頼区間 [c)] | n | （%） | 95%信頼区間 [c)] | n | （%） | 95%信頼区間 [c)] | n | （%） | 95%信頼区間 [c)] |
| N | 4 | | | 6 | | | 40 | | | 50 | | |
| DCR（sCR+CR+VGPR+PR+MR +8 週以上持続する SD）[a)] | 1 | ( 25.0) | [ 4.6, 69.9 ] | 2 | ( 33.3) | [ 9.7, 70.0 ] | 21 | ( 52.5) | [ 37.5, 67.1 ] | 24 | ( 48.0) | [ 34.8, 61.5 ] |
| sCR | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 8.8 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 7.1 ] |
| CR | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 8.8 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 7.1 ] |
| VGPR | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 2 | ( 5.0) | [ 1.4, 16.5 ] | 2 | ( 4.0) | [ 1.1, 13.5 ] |
| PR | 1 | ( 25.0) | [ 4.6, 69.9 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 7 | ( 17.5) | [ 8.7, 31.9 ] | 8 | ( 16.0) | [ 8.3, 28.5 ] |
| MR | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 2 | ( 33.3) | [ 9.7, 70.0 ] | 2 | ( 5.0) | [ 1.4, 16.5 ] | 4 | ( 8.0) | [ 3.2, 18.8 ] |
| 8 週以上持続する SD[b)] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 49.0 ] | 0 | ( 0.0) | [ 0.0, 39.0 ] | 10 | ( 25.0) | [ 14.2, 40.2 ] | 10 | ( 20.0) | [ 11.2, 33.0 ] |

DCR：病勢コントロール率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，SD：安定
a）sCR，CR，VGPR，PR，SD については IMWG による治療効果判定国際統一基準に従って評価し，MR については EBMT の基準に従って評価した．
b）IMWG による治療効果判定国際統一基準によって 8 週以上持続する SD と判定された被験者のうち，EBMT によって MR と判定された被験者は除く．
c）WILSON 法による正規近似
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-9］

### 2） 無増悪生存期間（PFS）

PFS を表 2.7.6.4-15 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-3 に示した.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，全被験者では 156.0 日（95%信頼区間［85.0，212.0］），20/27 mg/m$^2$ 投与例では 156.0 日（95%信頼区間［85.0，212.0］）であった.

**表 2.7.6.4-15 無増悪生存期間（ONO-7057-01）**

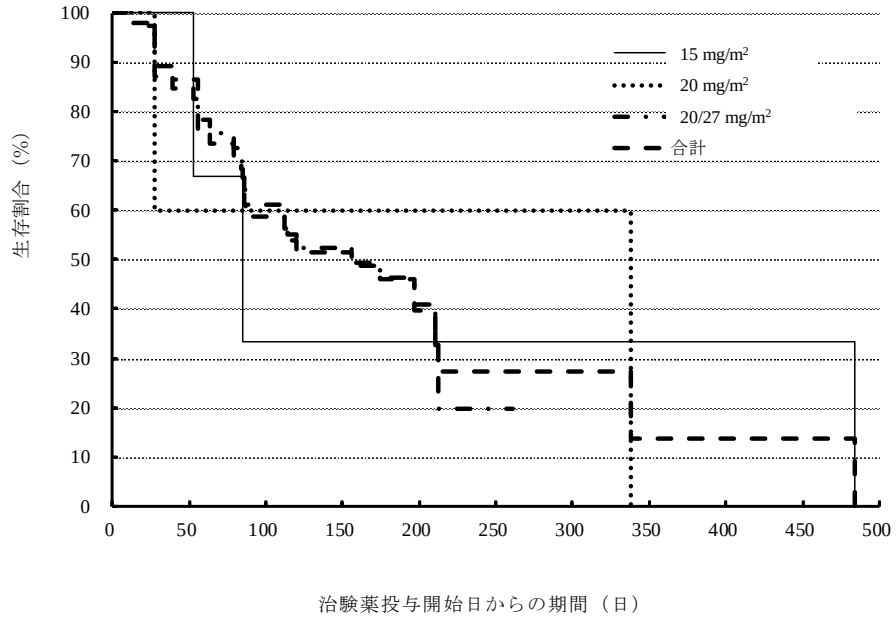
**解析対象集団：FAS**

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

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-5］

**図 2.7.6.4-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01）**




**解析対象集団：FAS**

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.1-2］

### 3）　全生存期間（OS）

OS を表 2.7.6.4-16 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-4 に示した．

Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，全被験者では 710.0 日（95%信頼区間［312.0，　- ］）であり，20/27 mg/m$^2$ 投与例では中央値は未達であった．

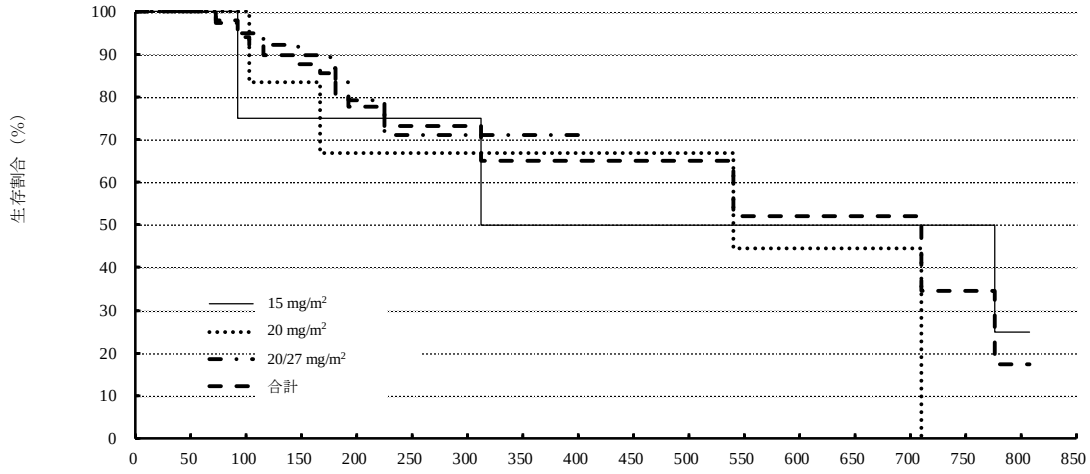
**表 2.7.6.4-16　全生存期間（ONO-7057-01）**

**解析対象集団：FAS**

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

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-4］

**図 2.7.6.4-4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01）**




**解析対象集団：FAS**

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.1-1］

### 4）　無増悪期間（TTP）

TTP を表 2.7.6.4-17 に，TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-5 に示した.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した TTP の中央値は，全被験者では 156.0 日（95%信頼区間［85.0，212.0］），20/27 mg/m$^2$ 投与例では 156.0 日（95%信頼区間［85.0，212.0］）であった.

**表 2.7.6.4-17　無増悪期間（ONO-7057-01）**

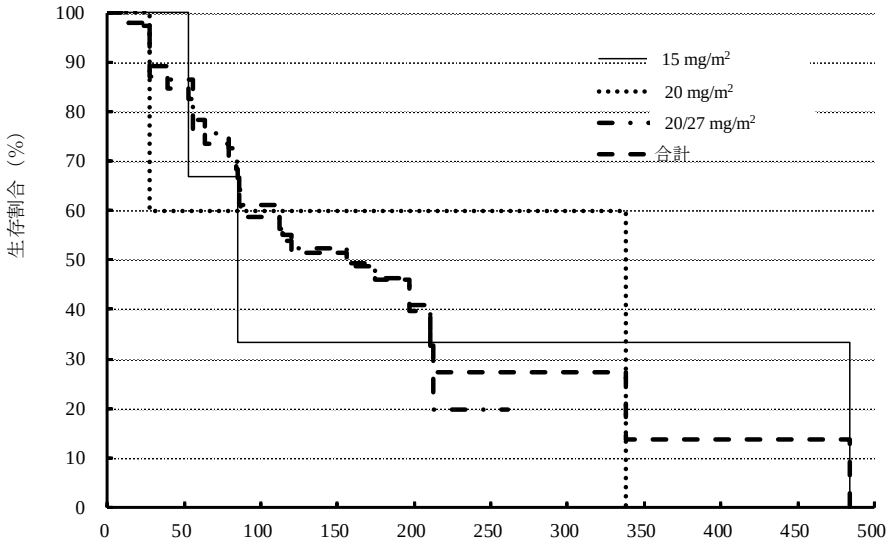
**解析対象集団：FAS**

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

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-6］

**図 2.7.6.4-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01）**




**解析対象集団：FAS**

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.1-3］

5）　奏効期間（DOR）

DOR を表 2.7.6.4-18 に，DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-6 に示した.

Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は，全被験者では 288.0 日（95%信頼区間［71.0，288.0］）であり，20/27 mg/m$^2$ 投与例では中央値は未達であった.

### 表 2.7.6.4-18　奏効期間（ONO-7057-01）

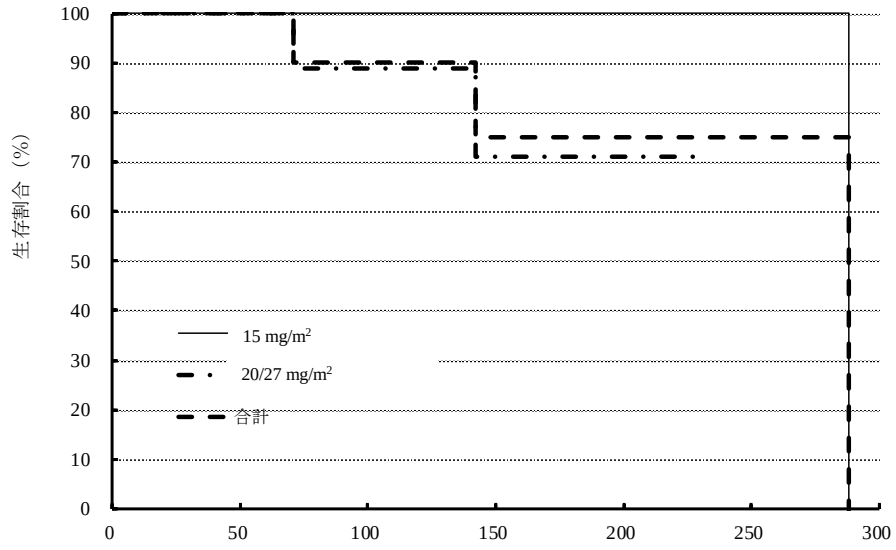
**解析対象集団：FAS 採用例の内，sCR，CR，VGPR 若しくは PR と判定された被験者**

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

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.1-7］

### 図 2.7.6.4-6　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-7057-01）




sCR，CR，VGPR，若しくはPRと判定された日からの期間

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

| At risk数 | 0 | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 mg/m$^2$ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 20/27 mg/m$^2$ | 9 | 9 | 8 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| 合計 | 10 | 10 | 9 | 4 | 2 | 1 | 0 |

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.1-4］

### 2.7.6.4.4 安全性の評価

安全性の評価は SAF 50 名を対象として実施した.

#### 1） 有害事象

すべての有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価した．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）を表 2.7.6.18.4-1 に示した.

#### （1） 有害事象の要約

有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の詳細を表 2.7.6.4-19 に示した.

第Ⅰ相試験パート又は第Ⅱ相試験パートで ONO-7057 を投与された全被験者 50 名のうち，有害事象は 50 名（100%）に認められ，そのうち副作用は 47 名（94.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 44 名（88.0%）に認められ，そのうち Grade 3 以上の副作用は 38 名（76.0%）に認められた．第Ⅰ相試験パートにおいて ONO-7057 を 20/27 $mg/m^2$ の用量で投与された被験者 7 名及び第Ⅱ相試験パートで ONO-7057 を投与された 33 名を含む 20/27 $mg/m^2$ 投与例 40 名のうち，有害事象は 40 名（100%），副作用は 39 名（97.5%），Grade 3 以上の有害事象は 37 名（92.5%），Grade 3 以上の副作用は 34 名（85.0%）に認められた.

治験薬投与期間中若しくは治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった．重篤な有害事象は全被験者で 7 名（14.0%），20/27 $mg/m^2$ 投与例で 5 名（12.5%）に認められた．重篤な副作用は全被験者で 5 名（10.0%），20/27 $mg/m^2$ 投与例で 4 名（10.0%）に認められた.

有害事象により投与を中止した被験者は全被験者で 8 名（16.0%），20/27 $mg/m^2$ 投与例で 4 名（10.0%）であった．副作用により投与を中止した被験者は全被験者で 4 名（8.0%），20/27 $mg/m^2$ 投与例で 3 名（7.5%）であった.

**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）**

**解析対象集団：SAF**

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

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

（ ）内は割合（%）を示す．

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

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

### （2） 有害事象の分析

#### a） 用量制限毒性（DLT）を発現した被験者に関する解析

第Ⅰ相試験パートの第 1 サイクルにおける DLT の一覧表を表 2.7.6.4-20 に示した．

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

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

コホート 3（20/27 mg/m$^2$）では DLT 評価対象集団 6 名に DLT は認められなかった．

以上より，第Ⅱ相試験パートの用量は 20/27 mg/m$^2$ に決定した．

## 表 2.7.6.4-20　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）

**解析対象集団：DLT 評価対象集団**

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA Version 17.0J を用いて読み替えた．
Grade は CTCAE Version 4.0 の分類に従う（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす，又は活動不能／動作不能，Grade 5：有害事象による死亡）
a）初回治験薬投与日を 1 日目とする．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.3.1.1-28］

**b） 有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度**

有害事象及び副作用の SOC 別発現頻度を表 2.7.6.4-21 に示した.

全被験者（50 名）で発現頻度が高かった SOC 別の有害事象は，「臨床検査」50 名（100%），「代謝および栄養障害」38 名（76.0%），「胃腸障害」23 名（46.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」23 名（46.0%）及び「感染症および寄生虫症」23 名（46.0%）であった. 20/27 $mg/m^2$ 投与例（40 名）で発現頻度が高かった SOC 別の有害事象は，「臨床検査」40 名（100%），「代謝および栄養障害」31 名（77.5%），「感染症および寄生虫症」19 名（47.5%），「胃腸障害」18 名（45.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」17 名（42.5%）であった.

全被験者で発現頻度が高かった SOC 別の副作用は，「臨床検査」45 名（90.0%），「代謝および栄養障害」28 名（56.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」20 名（40.0%）であった. 20/27 $mg/m^2$ 投与例で発現頻度が高かった SOC 別の副作用は，「臨床検査」38 名（95.0%）及び「代謝および栄養障害」25 名（62.5%）であった.

## 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

## 表 2.7.6.4-21　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）（続き）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

### c） 有害事象及び副作用の PT 別発現頻度

発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-22 に示した.

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

全被験者で発現率が 30%以上であった PT 別の副作用は，リンパ球数減少 36 名（72.0%），血小板数減少 32 名（64.0%），好中球数減少 26 名（52.0%），白血球数減少 22 名（44.0%），ヘモグロビン減少 20 名（40.0%），血中クレアチニン増加 17 名（34.0%）及び低リン酸血症 16 名（32.0%）であった．20/27 $mg/m^2$ 投与例で発現率が 30%以上であった PT 別の副作用は，リンパ球数減少 31 名（77.5%），血小板数減少 30 名（75.0%），好中球数減少 23 名（57.5%），白血球数減少 20 名（50.0%），ヘモグロビン減少 17 名（42.5%），低リン酸血症 16 名（40.0%），血中クレアチニン増加 13 名（32.5%），血中乳酸脱水素酵素増加 12 名（30.0%）及び貧血 12 名（30.0%）であった.

## 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

## 表 2.7.6.4-22　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）（続き）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

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

### d） 有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.1-9 に，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度を総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.1-19 及び表 14.3.1.1-21 に示した．

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

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

全被験者では，Grade 3 以上の副作用は 38 名（76.0%）に認められた．内訳は Grade 3 が 20 名（40.0%），Grade 4 が 18 名（36.0%）であった．発現頻度が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，リンパ球数減少 28 名（56.0%），好中球数減少 17 名（34.0%），血小板数減少 13 名（26.0%），白血球数減少 13 名（26.0%），ヘモグロビン減少 12 名（24.0%）及び貧血 6 名（12.0%）であった．

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

## 2） 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，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

#### a） 死亡

全被験者（50 名）において治験薬投与期間中若しくは治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった．

#### b） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-23 に示した．

全被験者（50 名）では，重篤な有害事象は 7 名（14.0%）に認められた．内訳は血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害が 1 名（2.0%），肺炎及び血小板数減少が 1 名（2.0%），血中免疫グロブリン A 増加，ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群，形質細胞性骨髄腫並びに脊髄圧迫が各 1 名（2.0%）であった．

20/27 mg/m$^2$ 投与例（40 名）では，重篤な有害事象は 5 名（12.5%）に認められた．内訳は肺炎及び血小板数減少が 1 名（2.5%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群，形質細胞性骨髄腫並びに脊髄圧迫が各 1 名（2.5%）であった．

全被験者では，重篤な副作用は 5 名（10.0%）に認められた．内訳は血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害が 1 名（2.0%），肺炎及び血小板数減少が 1 名（2.0%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群並びに形質細胞性骨髄腫が各 1 名（2.0%）であった．

20/27 mg/m$^2$ 投与例では，重篤な副作用は 4 名（10.0%）に認められた．内訳は肺炎及び血小板数減少が 1 名（2.5%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群並びに形質細胞性骨髄腫が各 1 名（2.5%）であった．

## 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

### c） 他の重要な有害事象

1. 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-24 に示した.

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

20/27 mg/m$^2$ 投与例（40 名）では，投与中止の原因となった有害事象は 4 名（10.0%）に認められた. 内訳は高カルシウム血症，筋力低下，形質細胞性骨髄腫及び脊髄圧迫が各 1 名（2.5%）であった.

全被験者では，投与中止の原因となった副作用は 4 名（8.0%）に認められた. 内訳は血栓性微小血管症，心筋症，肝障害，高カルシウム血症，筋力低下及び形質細胞性骨髄腫が各 1 名（2.0%）であった.

20/27 mg/m$^2$ 投与例では，投与中止の原因となった副作用は 3 名（7.5%）に認められた. 内訳は高カルシウム血症，筋力低下及び形質細胞性骨髄腫が各 1 名（2.5%）であった.

## 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

2. 休薬又は減量の原因となった有害事象

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 別発現頻度を表 2.7.6.4-25 に示した.

全被験者（50 名）では，休薬又は減量の原因となった有害事象は 24 名（48.0%）に認められた．そのうち 2 名以上に認められた事象は好中球数減少が 6 名（12.0%），鼻咽頭炎が 4 名（8.0%），発熱，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び上気道の炎症が各 3 名（6.0%），倦怠感，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加及び低リン酸血症が各 2 名（4.0%）であった.

20/27 mg/m$^2$ 投与例（40 名）では，休薬又は減量の原因となった有害事象は 20 名（50.0%）に認められた．そのうち 2 名以上に認められた事象は好中球数減少が 6 名（15.0%），発熱及び鼻咽頭炎が各 3 名（7.5%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低リン酸血症が各 2 名（5.0%）であった.

全被験者では，休薬又は減量の原因となった副作用は 19 名（38.0%）に認められた．そのうち 2 名以上に認められた事象は好中球数減少が 6 名（12.0%），倦怠感，発熱，鼻咽頭炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，低リン酸血症及び上気道の炎症が各 2 名（4.0%）であった.

20/27 mg/m$^2$ 投与例では，休薬又は減量の原因となった副作用は 16 名（40.0%）に認められた．そのうち 2 名以上に認められた事象は好中球数減少が 6 名（15.0%），発熱，鼻咽頭炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び低リン酸血症が各 2 名（4.0%）であった.

## 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

## 表 2.7.6.4-25　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）（続き）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

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

3. 特定の有害事象

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

特定の有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.4-26 に示した．

全被験者（50 名）では，特定の有害事象は 50 名（100%）に認められ，そのうち特定の副作用は 45 名（90.0%）に認められた．20/27 mg/m$^2$ 投与例（40 名）では，特定の有害事象は 40 名（100%）に認められ，そのうち特定の副作用は 38 名（95.0%）に認められた．

全被験者では，心血管障害に関連した有害事象は，血圧上昇が 7 名（14.0%），高血圧が 4 名（8.0%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2 名（4.0%），第一度房室ブロック，心筋症，動悸，トロポニン T 増加，呼吸困難，起立性低血圧，血管炎及び静脈炎が各 1 名（2.0%）であった．心血管障害に関連した副作用は，血圧上昇及び高血圧が各 4 名（8.0%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2 名（4.0%），第一度房室ブロック，心筋症，動悸，トロポニン T 増加，呼吸困難，起立性低血圧，血管炎及び静脈炎が各 1 名（2.0%）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，心血管障害に関連した有害事象は，高血圧が 4 名（10.0%），血圧上昇が 3 名（7.5%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2 名（5.0%），第一度房室ブロック，動悸，トロポニン T 増加，呼吸困難，血管炎及び静脈炎が各 1 名（2.5%）であった．心血管障害に関連した副作用は，高血圧が 4 名（10.0%），うっ血性心不全，血管痛及びほてりが各 2 名（5.0%），第一度房室ブロック，動悸，血圧上昇，トロポニン T 増加，呼吸困難，血管炎及び静脈炎が各 1 名（2.5%）であった．

全被験者では，胃腸障害に関連した有害事象は，悪心が 9 名（18.0%），便秘及び下痢が各 6 名（12.0%），嘔吐及び食欲減退が各 5 名（10.0%），腹部膨満，腹痛，上腹部痛，胃炎，口内炎及び歯痛が各 2 名（4.0%），腹部不快感，腸管虚血，上部消化管出血，腸壁気腫症及び門脈ガス血症が各 1 名（2.0%）であった．胃腸障害に関連した副作用は，悪心が 7 名（14.0%），便秘が 5 名（10.0%），食欲減退が 4 名（8.0%），下痢が 3 名（6.0%），上腹部痛及び嘔吐が各 2 名（4.0%），腹部膨満，腹痛，胃炎，口内炎，歯痛及び上部消化管出血が各 1 名（2.0%）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，胃腸障害に関連した有害事象は，悪心が 8 名（20.0%），下痢が 5 名（12.5%），便秘が 4 名（10.0%），嘔吐及び食欲減退が各 3 名（7.5%），胃炎及び歯痛が各 2 名（5.0%），腹部膨満，腹痛，上腹部痛，口内炎及び上部消化管出血が各 1 名（2.5%）であった．胃腸障害に関連した副作用は，悪心が 7 名（17.5%），便秘及び下痢が各 3 名（7.5%），嘔吐及び食欲減退が各 2 名（5.0%），腹

部膨満，腹痛，上腹部痛，胃炎，口内炎，歯痛及び上部消化管出血が各 1 名（2.5%）であった.

全被験者では，肝障害に関連した有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 13 名（26.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 11 名（22.0%），血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 5 名（10.0%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 名（4.0%），脂肪肝及び肝障害が各 1 名（2.0%）であった. 肝障害に関連した副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 10 名（20.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 9 名（18.0%），血中アルカリホスファターゼ増加が 4 名（8.0%），血中ビリルビン増加が 3 名（6.0%），肝障害及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 名（2.0%）であった. 20/27 $mg/m^2$ 投与例では，肝障害に関連した有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 9 名（22.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 8 名（20.0%），血中アルカリホスファターゼ増加が 4 名（10.0%），脂肪肝，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 1 名（2.5%）であった. 肝障害に関連した副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 8 名（20.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7 名（17.5%），血中アルカリホスファターゼ増加が 3 名（7.5%），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 名（2.5%）であった.

全被験者では，発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した有害事象は，リンパ球数減少が 42 名（84.0%），血小板数減少が 34 名（68.0%），好中球数減少が 28 名（56.0%），白血球数減少が 25 名（50.0%），ヘモグロビン減少が 20 名（40.0%），白血球数増加が 15 名（30.0%）であった. 発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した副作用は，リンパ球数減少が 36 名（72.0%），血小板数減少が 32 名（64.0%），好中球数減少が 26 名（52.0%），白血球数減少が 22 名（44.0%），ヘモグロビン減少が 20 名（40.0%）であった. 20/27 $mg/m^2$ 投与例では，発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した有害事象は，リンパ球数減少が 33 名（82.5%），血小板数減少が 30 名（75.0%），好中球数減少が 23 名（57.5%），白血球数減少が 21 名（52.5%），ヘモグロビン減少が 17 名（42.5%）であった. 発現率が 30%以上であった血液障害及びリンパ系障害に関連した副作用は，リンパ球数減少が 31 名（77.5%），血小板数減少が 30 名（75.0%），好中球数減少が 23 名（57.5%），白血球数減少が 20 名（50.0%），ヘモグロビン減少が 17 名（42.5%）であった.

全被験者では，感染に関連した有害事象は，鼻咽頭炎が 11 名（22.0%），咽頭炎が 6 名（12.0%），歯肉炎及び肺炎が各 2 名（4.0%），気管支肺炎，ヘルペスウイルス感染，インフルエンザ，ウイルス性肺炎，上気道感染，中咽頭カンジダ症，ブドウ球菌感染，感染性腸

炎及び口唇感染が各 1 名（2.0%）であった．感染に関連した副作用は，鼻咽頭炎が 6 名（12.0%），咽頭炎が 3 名（6.0%），歯肉炎，肺炎，ウイルス性肺炎及び上気道感染が各 1 名（2.0%）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，感染に関連した有害事象は，鼻咽頭炎が 10 名（25.0%），咽頭炎が 5 名（12.5%），気管支肺炎，歯肉炎，インフルエンザ，肺炎，ウイルス性肺炎，上気道感染，感染性腸炎及び口唇感染が各 1 名（2.5%）であった．感染に関連した副作用は，鼻咽頭炎が 6 名（15.0%），咽頭炎が 3 名（7.5%），肺炎，ウイルス性肺炎及び上気道感染が各 1 名（2.5%）であった．

全被験者では，注入に伴う反応及び初回投与に伴う有害事象は，注入に伴う反応が 2 名（4.0%）であった．注入に伴う反応及び初回投与に伴う副作用は，注入に伴う反応が 1 名（2.0%）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，注入に伴う反応及び初回投与に伴う有害事象は認められなかった．

全被験者では，末梢神経障害として，末梢性感覚ニューロパチーが 5 名（10.0%），末梢性ニューロパチーが 2 名（4.0%），三叉神経障害が 1 名（2.0%）に認められ，いずれも副作用と判定された．また，末梢神経障害については，Grade 3 以上又は疼痛を伴う Grade 2 の有害事象は認められず，末梢神経障害が認められた 8 名全被験者が末梢神経障害の既往歴を有していた．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，末梢神経障害として，末梢性感覚ニューロパチーが 5 名（12.5%），末梢性ニューロパチー及び三叉神経障害が各 1 名（2.5%）に認められ，いずれも副作用と判定された．

全被験者では，肺障害に関連した有害事象は，上気道の炎症が 5 名（10.0%），しゃっくりが 3 名（6.0%），胸水及び口腔咽頭痛が各 2 名（4.0%），細胞マーカー増加，咳嗽及び呼吸困難が各 1 名（2.0%）であった．肺障害に関連した副作用は，上気道の炎症が 3 名（6.0%），細胞マーカー増加，咳嗽，呼吸困難，胸水及び口腔咽頭痛が各 1 名（2.0%）であった．間質性肺炎は認められなかった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，肺障害に関連した有害事象は，しゃっくりが 3 名（7.5%），胸水及び上気道の炎症が各 2 名（5.0%），細胞マーカー増加，咳嗽，呼吸困難及び口腔咽頭痛が各 1 名（2.5%）であった．肺障害に関連した副作用は，細胞マーカー増加，咳嗽，呼吸困難，胸水，口腔咽頭痛及び上気道の炎症が各 1 名（2.5%）であった．

全被験者では，腎障害に関連した有害事象は，血中クレアチニン増加が 19 名（38.0%），血中尿素増加が 11 名（22.0%），蛋白尿が 5 名（10.0%），尿中蛋白陽性が 2 名（4.0%），頻尿が 1 名（2.0%）であった．腎障害に関連した副作用は，血中クレアチニン増加が 17 名（34.0%），血中尿素増加が 10 名（20.0%），蛋白尿が 4 名（8.0%），尿中蛋白陽性が 2 名（4.0%），頻尿が 1 名（2.0%）であった．20/27 mg/m$^2$ 投与例では，腎障害に関連した有害事象は，血中クレアチニン増加が 15 名（37.5%），血中尿素増加が 8 名（20.0%），蛋白

尿が 4 名（10.0%），尿中蛋白陽性が 1 名（2.5%）であった．腎障害に関連した副作用は，血中クレアチニン増加が 13 名（32.5%），血中尿素増加が 8 名（20.0%），蛋白尿が 4 名（10.0%），尿中蛋白陽性が 1 名（2.5%）であった．

腫瘍崩壊症候群は 20/27 mg/m$^2$ 投与例の 1 名に認められ，副作用と判定された．

## 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）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

## 表 2.7.6.4-26　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）（続き 1）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

## 表 2.7.6.4-26　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）（続き 2）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

## 表 2.7.6.4-26　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）（続き 3）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

## 表 2.7.6.4-26　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）（続き 4）

**解析対象集団：SAF**

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

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

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

### （2） 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

全被験者において治験薬投与期間中若しくは治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった．重篤な有害事象は 7 名（14.0%）に認められた．

重篤な有害事象を発現した被験者について，以下に叙述する．

事象名は症例報告書記載用語（MedDRAPT）を記載した．

被験者識別コード：1002[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 6[redacted] 歳 |
| 既往歴 | 左下肢静脈瘤 |
| 合併症 | 糖尿病，心房細動 |
| 重篤な有害事象名 | IgA 上昇（血中免疫グロブリン A 増加） |
| 重症度 | Grade 4 |
| 発現日 | 20[redacted] 年 8 月 29 日 |
| 重篤と判断した理由 | 入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 回復（20[redacted] 年 10 月 16 日） |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 7 月 10 日 |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/7/10 に第 1 サイクル Day 1 の投与を開始した（用量 20 mg/m$^2$）．IgA：4021（院内測定値）．<br>20[redacted]/8/6 に第 1 サイクル Day 28 の評価を実施し，第 1 サイクルで DLT は認められず，第 2 サイクル移行に問題となる有害事象はないことを確認した．<br>20[redacted]/8/9 に 20[redacted]/8/6 の測定結果をもとに抗腫瘍評価（IMWG，EBMT）を実施し，1 回目の PD を確認したが，第 2 サイクル Day 28 までは治験を継続することとし，第 2 サイクル Day 1 の投与を行った．IgA：4159（院内測定値）．<br>20[redacted]/8/24 に第 2 サイクル Day 16 の投与を行った．IgA：4011（院内測定値）．<br>20[redacted]/8/26 に第 2 サイクルの投与を終了し，体調に問題ないため一時退院とした．<br>20[redacted]/8/29 に体調不良により近医受診．IgA が 5000 を超えており原疾患の悪化が認められ，加療が必要と他院主治医より連絡を受けた．なお，診療方針はこの時点で検討中とのことであり，入院の有無に関しては不明であった．<br>20[redacted]/8/30 に DT-PACE（デキサート，サレド，シスプラチン，アドリアシン，エンドキサン，ペプチド）療法を開始した．<br>20[redacted]/8/31 に他院主治医より，原疾患の悪化により入院したとの情報を入手．治験中止と判断した．<br>20[redacted]/9/22 に奏効が認められ退院した．<br>20[redacted]/10/16 に IgA は 943（他院測定値）まで回復した． |
| 治験薬との関連性 | 関連なし |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 本事象は，再発・難治性の多発性骨髄腫患者において想定され得るものであり，治験薬の投与タイミングや作用メカニズムも踏まえ，治験薬との因果関係は否定できると判断した． |

被験者識別コード：1003[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 女性 |
| 年齢 | 7[redacted] 歳 |

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

| | |
|---|---|
| 既往歴 | イレウス，B 型肝炎ウィルス感染，白内障 |
| 合併症 | 高脂血症，左下顎骨髄炎，無症候性脳梗塞，右膝変形性関節症，胃炎，食道裂孔ヘルニア，大腸ポリープ，大腸憩室，左室肥大，低カリウム血症，圧迫骨折，末梢神経障害，変形性脊椎症 |
| 重篤な有害事象名 | 血栓性微小血管症（血栓性微小血管症）<br>薬剤性肝障害（肝障害）<br>薬剤性心筋障害（心筋症）<br>四肢感覚運動障害（感覚運動障害） |
| 重症度 | 血栓性微小血管症：Grade 4<br>薬剤性肝障害：Grade 4<br>薬剤性心筋障害：Grade 4<br>四肢感覚運動障害：Grade 4 |
| 発現日 | 血栓性微小血管症：20[redacted] 年 5 月 25 日<br>薬剤性肝障害：20[redacted] 年 5 月 26 日<br>薬剤性心筋障害：20[redacted] 年 5 月 26 日<br>四肢感覚運動障害：20[redacted] 年 6 月 7 日 |
| 重篤と判断した理由 | 血栓性微小血管症：死亡のおそれ，入院又は入院期間の延長<br>薬剤性肝障害：死亡のおそれ，入院又は入院期間の延長<br>薬剤性心筋障害：死亡のおそれ，入院又は入院期間の延長<br>四肢感覚運動障害：入院又は入院期間の延長，障害のおそれ |
| 転帰 | 血栓性微小血管症：未回復（20[redacted] 年 9 月 2 日）<br>薬剤性肝障害：未回復（20[redacted] 年 9 月 2 日）<br>薬剤性心筋障害：未回復（20[redacted] 年 9 月 2 日）<br>四肢感覚運動障害：未回復（20[redacted]年 9 月 2 日） |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted]年 5 月 23 日 |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/5/23 に治験薬の投与を開始した（用量 20 mg/m$^2$）．<br>20[redacted]/5/24 に発熱が認められたが，解熱剤にて解熱した．その他全身状態良好であり，治験薬投与を行った．<br>20[redacted]/5/25 に血液検査にて CRP 上昇があり，抗生剤投与を開始した．腎障害が出現した．22 時頃，呼吸苦訴え，SpO2 80%まで低下し，酸素投与を開始した．尿量低下，胸部 X 線にて心拡大があり，利尿剤を開始した．<br>20[redacted]/5/26 の 2 時頃から SpO2 が低下した．CT にて急性呼吸促迫症候群が疑われ，治験中止が決定され，ステロイドパルス，エラスポールが開始された．背部痛の訴えがあり，血痰，血尿が認められた．13 時頃には更に背部痛の増強を認め，ソセゴン，モルヒネを投与した．エフオーワイ，濃厚赤血球，濃厚血小板輸血を開始した．18 時頃，突然の意識レベル低下，心停止となり，心臓マッサージ，気管挿管を施行した．自己心肺再開したが，DIC，乳酸アシドーシス，急性腎不全，胸部 X 線で両肺野の透過性低下や肺うっ血所見を認め，カテコラミン持続投与下で ICU 入室となった．フェンタニルにて鎮静を開始した．<br>20[redacted]/5/27 に心電図上で ST 低下があり，循環器内科にて心エコーを施行した．たこつぼ型心筋症，重度の急性心不全，心不全に伴う肺水腫が診断された．瞳孔不同，DIC による出血傾向も含め脳内出血を疑い，頭部単純 CT を施行した．くも膜下出血が疑われるが，意識障害を来すほどの病変とは考えにくく，CT にて経過観察を行った．LDH，AST/ALT，CK 等の著明な上昇，腎不全悪化傾向が認められた．利尿剤を投与するも尿量の確保は困難なため，持続的血液透析を開始した．<br>20[redacted]/5/28 に心拍数上昇を認め，オノアクトを開始した．呼吸状態は安定し，血圧は維持されていたが，血液検査で全身の細胞障害の進行があり，血漿交換を施行した．たこつぼ型心筋症に対して，シグマート，ハンプを開始した．<br>20[redacted]/5/29 に血液検査の推移より改善がみられ，2 回目の血漿交換を施行した．<br>20[redacted]/5/30 に 3 回目の血漿交換施行にて一旦終了とした．LDH，AST/ALT は改善傾向で，循環動態は安定しており，カテコラミンの投与を終了した． |

| | |
|---|---|
| | 20[redacted]/6/4 時点でビリルビン，膵酵素上昇は続いているが，エコー上膵炎の所見はなく，呼吸状態は改善傾向であった．強い疼痛あり．<br>20[redacted]/6/5 時点で SpO2 は維持されており，抜管し，人工呼吸器から離脱した．<br>20[redacted]/6/6 に利尿剤の持続投与下で，エコーにて尿の膀胱貯留がやや認められたため，持続的血液透析を中止した．<br>20[redacted]/6/7 に心不全が強く，呼吸状態の悪化のため，持続的血液透析を再開した．四肢脱力所見があり，神経内科にて頚椎病変ではなく，末梢神経障害が疑われた．<br>20[redacted]/6/9 に心機能がやや改善傾向であり，ハンプ，オノアクトを終了，アーチストを開始し，薬剤内服へ移行した．<br>20[redacted]/6/12 に CK 上昇，門脈ガス血症，腸管気腫症を認め，内服を中止し，絶食，高カロリー輸液を開始した．<br>20[redacted]/6/13 に白血球減少を認め，グランを開始した．<br>20[redacted]/6/15 にビリルビン上昇を認め，血液培養・痰培養で MRSE 陽性であったため，バンコマイシンを開始した．<br>20[redacted]/6/17 に舌に口内炎が出現し，エコーでは門脈ガス血症は改善した．<br>20[redacted]/6/18 に呼吸状態が悪化し，再挿管した．白血球数が 100/μL 未満となり，グランを増量した．抗生剤多剤投与中．<br>20[redacted]/6/20 の CT にて肺炎は否定的であり，腸管虚血の改善のため経管栄養を再開した．<br>20[redacted]/6/21 に骨髄穿刺を施行し，骨髄腫細胞 12%であった．疼痛コントロールとして，フェンタニル，プレセデックス，プロポフォールを使用した．<br>20[redacted]/6/25 に心機能，肝酵素異常，DIC 改善傾向のためエフオーワイを中止した．<br>20[redacted]/6/27 に白血球 100/μL であり，グランを増量し，ロイコプロールを開始した．キシロカインの持続投与を開始し，疼痛はやや改善傾向であった．自尿流出が増加してきたため持続的血液透析を一旦中止した．<br>20[redacted]/6/29 にバンコマイシンを終了し，血液透析を施行した．<br>20[redacted]/7/1 にゆるやかにビリルビンが低下し，白血球数は上昇傾向であった．ラシックスに反応して尿量が増加し，ハンプを開始した．<br>20[redacted]/7/3 に血液透析を施行した．<br>20[redacted]/7/4 にロミプレートを開始し，白血球数が 2000/μL のためロイコプロールを終了した．<br>20[redacted]/7/5 に腹部エコーにて腸管浮腫は正常範囲まで回復するも，経管栄養を再開すると心拍数上昇，発汗，嘔吐が見られるため，ガスモチンを開始した．抗生剤を一旦中止した．<br>20[redacted]/7/9 に ED チューブを十二指腸に留置した．腎機能は改善傾向であった．<br>20[redacted]/7/10 に発熱，発汗があり，メロペンを開始した．血液透析を施行した．<br>20[redacted]/7/11 に気管切開術を施行した．<br>20[redacted]/7/13 に痰培養にて緑膿菌陽性，MRSA 陽性のため，抗生剤をメロペンからモダシンに変更した．血液透析を施行した．疼痛に対し，リリカを開始した．感染予防として，バクタ，ゾピラックスを開始した．<br>20[redacted]/7/15 に CRP 上昇傾向であり，気管支洗浄液培養にて MRSA 陽性のため，バンコマイシンを開始した．<br>20[redacted]/7/17 に骨髄穿刺を施行し，骨髄腫細胞 54%であり，腫瘍再燃を確認した．39℃の発熱があり，CT にて両側胸水貯留の増加を認めた．心房細動が治まらず，オノアクトを開始した．自尿減少傾向であり，持続的血液透析を開始した．<br>20[redacted]/7/18 に発熱が治まらず，モダシンからクラビットへ変更した．心不全に対してサンリズムを開始した．リリカ併用後に疼痛が緩和し |

| | |
|---|---|
| | た．<br>20[redacted]/7/19 に心不全に対してワソランを開始した．<br>20[redacted]/7/23 に血清遊離軽鎖検査を行った（κ＝1680，λ＝14.7）．心機能は回復傾向であり，持続的血液透析を終了し，ラシックスの持続投与を開始した．<br>20[redacted]/7/25 に発熱が落ち着き，バンコマイシン，クラビットを中止した．<br>20[redacted]/7/26 に心房細動は改善傾向であり，オノアクトはメインテートへ変更した．尿量が安定し，ラシックスを減量した．<br>20[redacted]/7/27 に日中 T ピースをトライした．ラシックスを更に減量し，発熱がみられるも CRP 上昇はなく，発汗，苦悶様表情も目立たなかった．<br>20[redacted]/7/28 に尿量が安定したためハンプを終了した．<br>20[redacted]/7/30 に一般病棟へ転棟した．T ピースをトライしながら呼吸リハビリを継続した．左腕は辛うじて動く程度であり，筋拘縮予防を実施することとした．<br>20[redacted]/8/3 にやや傾眠傾向を認め，尿毒症症状を疑い，血液透析を施行した．やや意識レベルが改善した．<br>20[redacted]/8/6 時点で日中 T ピースを連日使用しており，徐々に努力呼吸は改善傾向であった．高カロリー輸液を終了し，経腸栄養を増量することとした．<br>20[redacted]/8/9 にフェンタニルからフェントステープへローテーションを開始した．BUN は改善傾向にあり，血液透析を離脱した．<br>20[redacted]/8/12 に CRP が微増していたが，発熱なく経過した．<br>20[redacted]/8/14 に血液像に連銭形成があり，過粘稠症候群を認めた．<br>20[redacted]/8/16 に 24 時間以上 T ピース連続使用可能となった．<br>20[redacted]/8/17 に傾眠傾向は増悪傾向であった．<br>20[redacted]/8/18 に呼びかけにも開眼なく，自発呼吸が減弱した．頭部 CT は異常なく，原疾患増悪による意識障害と判断された．再び人工呼吸器管理となった．<br>20[redacted]/8/19 に Weekly BD（ベルケイド，デカドロン）治療を開始した．リリカ中止後も意識改善はなかった．<br>20[redacted]/8/20 に自発呼吸が改善した．<br>20[redacted]/8/23 に再度呼吸状態が悪化した．<br>20[redacted]/8/25 に CT にて多発肺炎像があり，マキシピーム，ブイフェンドを開始し，BD 治療は延期した．<br>20[redacted]/8/29 に意識レベルはやや改善した．末梢血形質細胞が増加した（9%）．<br>20[redacted]/9/1 に呼吸回数が増加し，SpO2 は低下傾向であった．マキシピームの効果を認めず，シプロフロキサシンへ変更した．原疾患悪化による疼痛でオキノームを頻回使用し，フェントステープを増量した．<br>20[redacted]/9/2 に午後 2 時頃から急速に血圧が低下し，SpO2 が低下した．アシドーシス，高カリウム血症（カリウム 6.2 mmol/L）の進行があり，イノバン，デカドロンを投与するも血圧は回復せず，午後 9 時 2 分に死亡した． |
| 治験薬との関連性 | 血栓性微小血管症：明らかに関連あり<br>薬剤性肝障害：明らかに関連あり<br>薬剤性心筋障害：明らかに関連あり<br>四肢感覚運動障害：明らかに関連あり |

| | |
|---|---|
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 血栓性微小血管症，薬剤性肝障害，薬剤性心筋障害については，治験薬投与開始後，3 日目から状態が悪化しており，治験薬との因果関係は明らかにあると考えた．「生命を脅かす」事象であり，重篤な有害事象と判断した．<br>四肢感覚運動障害については，神経内科医により実施された神経学的診察から四肢感覚運動障害の原因として末梢神経障害が疑われた．治験薬と同様の作用機序の既存薬において末梢神経障害の発現頻度が高いこと，治験薬の海外の臨床試験でも末梢神経障害の報告があることから，治験薬との因果関係は明らかにありと判断した．障害のおそれがあると考えられたため，重篤な有害事象と判断した．<br>20[redacted] 年 9 月 2 日に原疾患の悪化のため死亡した．原疾患の悪化については治験薬との因果関係は乏しいものと考えた． |

被験者識別コード：1003[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 女性 |
| 年齢 | 5[redacted]歳 |
| 既往歴 | 出血性膀胱炎 |
| 合併症 | 不眠症，頭痛，帯状疱疹後神経痛，便秘，末梢神経障害，骨粗鬆症，乾皮症，逆流性食道炎 |
| 重篤な有害事象名 | 血小板数減少（血小板数減少）<br>肺炎（肺炎） |
| 重症度 | 血小板数減少：Grade 4<br>肺炎：Grade 2 |
| 発現日 | 血小板数減少：20[redacted] 年 1 月 7 日*<br>肺炎：20[redacted] 年 1 月 14 日* |
| 重篤と判断した理由 | 血小板数減少：入院又は入院期間の延長<br>肺炎：入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 血小板数減少：軽快（20[redacted]年 1 月 21 日）*<br>肺炎：回復（20[redacted]年 1 月 21 日）* |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 15 日 |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/10/15 に治験薬の投与を開始した（用量 20 mg/m$^2$）．<br>20[redacted]/10/22 に治験薬を 27 mg/m$^2$ に増量した．<br>20[redacted]/10/23 に AST，ALT 上昇（Grade 3）のため，治験薬を休薬した．<br>20[redacted]/11/12 に AST，ALT は Grade 1 まで改善したため，治験薬を 20 mg/m$^2$ に減量して再開した．<br>20[redacted]/11/30 に治験薬投与 2～3 日後に 37～38℃程度の発熱を認めたが，カロナールで対処可能であり，外来治療可能なため退院した．<br>20[redacted]/12/17 に治験薬を 27 mg/m$^2$ に増量した．<br>20[redacted]/1/11*に 39℃を超える発熱があり，倦怠感増強，時々ではあるが咳嗽も発現し，カロナール内服にて対処した．<br>20[redacted]/1/14*の血液内科定期受診時に 36.6℃，血小板数 14×10$^3$/μL であり，輸血を行った．血小板減少高度，倦怠感高度のため，慎重を期し，入院となった．クラビットを開始し，20 時頃に再度発熱（37.7℃）を認めた．<br>20[redacted]/1/15*に微熱（37.0℃），呼吸器症状があり，治験薬を休薬した．KL6 が 910 U/mL と高値であり，胸部 CT を実施したところ，「両肺に広範な淡いスリガラス濃度上昇＋斑状影」を認め，肺炎と診断し，ファンガードを追加した．<br>20[redacted]/1/16*に肺炎のため治験薬を休薬した．解熱傾向にあり，ファンガードを終了した．<br>20[redacted]/1/21*に胸部 CT を行ったところ，肺野の陰影は著明に改善しており，熱型，呼吸状態も問題なく，肺炎は回復と判断された．<br>20[redacted]/1/22*に治験薬 27 mg/m$^2$ の投与を再開した． |

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
　＊　：「翌年」を意味する

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

| | |
|---|---|
| 治験薬との関連性 | 血小板数減少：明らかに関連あり<br>肺炎：多分関連あり |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 血小板数減少は治験薬投与に伴い，血小板が減少しているため，治験薬との因果関係は否定できないと考えた．肺炎は治験薬投与に伴い，免疫力が低下したため発現したと考えられ，治験薬との因果関係は否定できないと考えた．<br>血小板減少が進行しており，倦怠感も高度であったため，入院加療が必要と判断し，重篤な有害事象と診断した． |

被験者識別コード：1007[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 6[redacted] 歳 |
| 既往歴 | なし |
| 合併症 | 高血圧症，高脂血症，低カリウム血症 |
| 重篤な有害事象名 | 腫瘍崩壊を伴う多発性骨髄腫の増悪（形質細胞性骨髄腫） |
| 重症度 | Grade 3 |
| 発現日 | 20[redacted] 年 2 月 18 日* |
| 重篤と判断した理由 | 入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 軽快（20[redacted] 年 4 月 4 日）* |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 23 日 |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/7/23 に第 1 サイクル Day 1 の投与を開始した（用量 20 mg/m$^2$）．<br>20[redacted]/7/30 に治験薬を 27 mg/m$^2$ に増量した．<br>20[redacted]/2/18* に TP，LDH，IgG の急な上昇，血小板減少及び腰痛が認められ，PD と判断し，輸液と DEX 24 mg の点滴を行った．<br>20[redacted]/2/19* に腰痛はやや改善したが，貧血及び血小板減少が進行し，LDH，尿酸，Cr 高値により腫瘍崩壊症候群と診断された．ラスリテック 10.5 mg 点滴及び HD-DEX 40 mg を開始した．<br>20[redacted]/2/21* に Bortezomib 2 mg，CPM 500 mg を追加し，VCD 療法を開始した．<br>20[redacted]/3/4* に VCD 療法（1 コース終了）の効果がないため，ADR 30 mg を追加した．<br>20[redacted]/3/20* に CHOP-like レジメン（VCR 2 mg，ADR 40 mg，CPM 750 mg，PSL 40 mg×5 回／日）を開始した．<br>20[redacted]/4/4*（CHOP 15 日目）に軽快が認められ，CHOP が効果的と考えられるが奏効は短期間と思われた．退院し，再入院の上で 2 回目の CHOP が予定された． |
| 治験薬との関連性 | 関連ないともいえない |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 治験中の急激な骨髄腫の増悪を認めており，治験薬が治療抵抗性腫瘍の出現を助長したものと考えられた． |

被験者識別コード：1007[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 5[redacted] 歳 |
| 既往歴 | 帯状疱疹，脊柱管狭窄症 |
| 合併症 | 血小板輸血アレルギー |
| 重篤な有害事象名 | ウイルス性肺炎（ウイルス性肺炎） |
| 重症度 | Grade 3 |
| 発現日 | 20[redacted] 年 11 月 28 日 |
| 重篤と判断した理由 | 入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 回復（20[redacted] 年 12 月 17 日） |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 5 日 |

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
　＊　：「翌年」を意味する

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

| | |
|---|---|
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/11/5 に第 1 サイクル Day 1 の投与を開始した（用量 20 mg/m$^2$）．<br>20[redacted]/11/12 に治験薬を 27 mg/m$^2$ に増量した．<br>20[redacted]/11/26 に鼻水，咽頭痛，頭痛など感冒様症状が出現した．<br>20[redacted]/11/28 に発熱（39.0℃）が認められ，インフルエンザ A 抗原・B 抗原陰性，インフルエンザウイルス（迅速法）陰性，CRP 低値，プロカルシトニン陰性であった．ウイルス感染による右上葉肺炎と考えられ，治療を開始した．持続点滴の上，CFPM 1 g×2，IVIG 5 g を開始した．<br>20[redacted]/11/30 に IVIG 5 g を終了した．<br>20[redacted]/12/9 に CRP 陰性化し，CFPM 1 g×2 を終了した．<br>20[redacted]/12/10 に LVFX 500 mg の内服を開始した．<br>20[redacted]/12/13 に LVFX 500 mg の内服を終了した．<br>20[redacted]/12/17 に肺炎改善のため，第 2 サイクル Day 1 の投与を開始した（用量 27 mg/m$^2$）． |
| 治験薬との関連性 | 関連ないともいえない |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 既に治験の治療のため入院中であったが，入院が必要な状態と判断し，重篤とした．肺炎に対し直接的な因果関係はないと考えられるが，免疫力の低下によるウイルス感染を引き起こした点については否定できないため，因果関係はありとした． |

被験者識別コード：1011[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 女性 |
| 年齢 | 6[redacted] 歳 |
| 既往歴 | 喘息，子宮筋腫，背部皮膚良性腫瘍，虫垂炎，肺炎，帯状疱疹 |
| 合併症 | 糖尿病，高脂血症，便秘，頭痛，腰椎圧迫症状，不眠 |
| 重篤な有害事象名 | 腰髄の圧迫症状（脊髄圧迫） |
| 重症度 | Grade 3 |
| 発現日 | 20[redacted]年 11 月 20 日 |
| 重篤と判断した理由 | 入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 軽快（20[redacted] 年 12 月 15 日） |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 24 日 |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/9/24 に第 1 サイクル Day 1 の投与を開始した（用量 20/27 mg/m$^2$）．<br>20[redacted]/10/30 に第 2 サイクル Day 1 の投与を開始した．<br>20[redacted]/11/14 に第 2 サイクル Day 16 の投与を終了した（この日が治験薬投与最終日となった）．<br>20[redacted]/11/20 に腰痛と左足の痺れ発現のため緊急入院した．MRI にて脊髄の圧迫が認められたことから腰髄圧迫に伴う症状と判断し，同日ステロイドパルス療法とメルファランによる治療を開始した．原疾患の進行と判断したため治験中止となった．<br>20[redacted]/12/2 に Th10～L3（胸椎下部～腰椎）を放射線照射部位として，総線量 30 Gy/10 f で放射線治療を開始した．<br>20[redacted]/12/9 に圧迫症状が半分程緩和した．アルケランとデキサートの治療を放射線治療と並行して継続した．<br>20[redacted]/12/13 に放射線治療を終了した．<br>20[redacted]/12/15 に経過良好のため軽快と判断し，退院とした． |
| 治験薬との関連性 | 関連なし |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 形質細胞腫の増大に伴う腰椎神経の圧迫に伴う事象であり，治験薬の投与タイミングや本剤の作用メカニズムも勘案し，治験薬との因果関係はないと判断した． |

被験者識別コード：3848[redacted]

| | |
|---|---|
| 人種 | 日本人 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 7[redacted] 歳 |
| 既往歴 | なし |
| 合併症 | 脂漏性湿疹，便秘 |
| 重篤な有害事象名 | 腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群） |
| 重症度 | Grade 3 |
| 発現日 | 20[redacted] 年 9 月 5 日 |
| 重篤と判断した理由 | 腫瘍崩壊症候群 |
| 転帰 | 回復（20[redacted] 年 9 月 6 日） |
| 治験薬の投与状況 | 治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 28 日 |
| 重篤な有害事象発現の経緯 | 20[redacted]/8/27 に第Ⅱ相試験パートに登録され，20[redacted]/8/28 に投与を開始した（用量 20 mg/m$^2$）．ラスリテック（28 日～30 日）・補液（26 日より持続開始）を実施した．<br>20[redacted]/8/29 に治験薬 20 mg/m$^2$ を投与し，特記すべき事象なく経過した．<br>20[redacted]/9/4 に治験薬 27 mg/m$^2$ を投与した．排尿が 2000 mL/日に低下した．<br>20[redacted]/9/5 に採血結果にて，無機リン 5.6 mg/dL，尿酸 10.5 mg/dL，カリウム 4.3 mEq/L に上昇した．カルシウムの 10.5 mg/dL への上昇については，20[redacted]/9/4 の尿量低下によるものと判断した．腫瘍崩壊症候群と診断された．ラスリテックを再開した．補液を増量し，3600 mL/日の排尿を認めた．<br>20[redacted]/9/6 に採血結果にて，無機リン 3.9 mg/dL，尿酸 0.1 mg/dL，カリウム 3.8 mEq/L に低下し，20[redacted]/9/5 の尿量増加も踏まえ，腫瘍崩壊症候群は回復と判断された．治験実施計画書の規定に従い，治験薬 20 mg/m$^2$ を投与した．治験薬投与後，特記すべき事象及び腫瘍崩壊症候群の再燃はなかった．<br>20[redacted]/9/9 の採血結果にて，無機リン 3.7 mg/dL，尿酸 0.1 mg/dL，カリウム 3.7 mEq/L． |
| 治験薬との関連性 | 明らかに関連あり |
| 治験責任医師又は分担医師のコメント | 治験薬投与翌日の高尿酸血症及び高リン血症から，因果関係明らかにありと判断した． |

### （3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

全被験者において治験薬投与期間中若しくは治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は認められなかった．

重篤な有害事象は全被験者（50 名）で 7 名（14.0%），20/27 mg/m$^2$ 投与例（40 名）で 5 名（12.5%）に認められた．重篤な副作用は全被験者で 5 名（10.0%）に認められ，血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害が 1 名（2.0%），肺炎及び血小板数減少が 1 名（2.0%），ウイルス性肺炎，腫瘍崩壊症候群並びに形質細胞性骨髄腫が各 1 名（2.0%）であった．Grade 4 の血栓性微小血管症，心筋症，肝障害及び感覚運動障害を発現した 20 mg/m$^2$ 投与例の 1 名（被験者識別コード：1003[redacted]）を除き，重篤な有害事象は回復又は軽快が確認された．

### 3） 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し，その結果を 1）（2）有害事象の分析に示した.

### 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

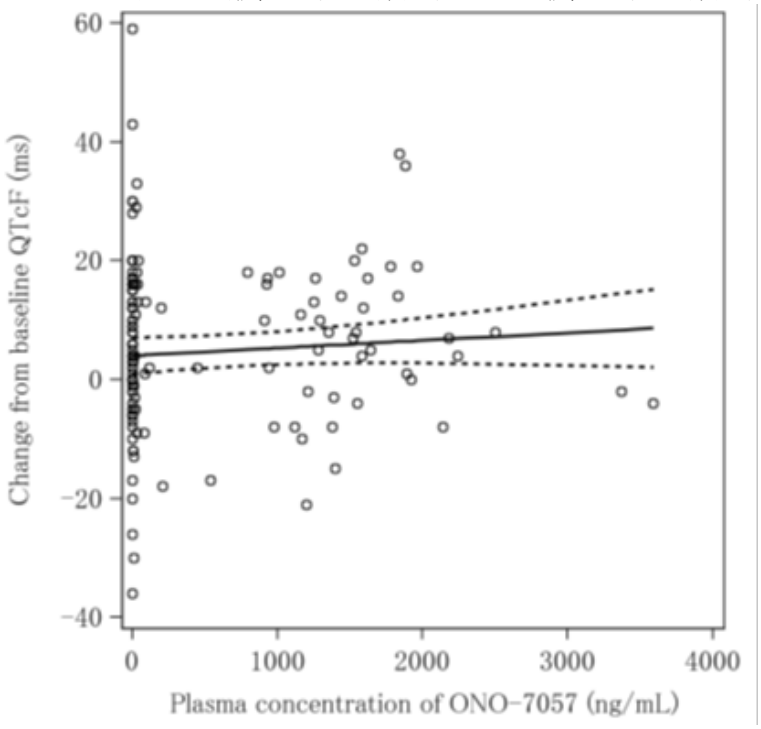
バイタルサインの推移図を総括報告書（5.3.5.2-1）図 14.3.1.3-1 に，要約統計量を総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.3-1 に示した．バイタルサインの推移について，一定の傾向は認められなかった.

12 誘導心電図異常所見の発現頻度を総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.4-1（第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル）及び表 14.3.1.4-2（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）に，12 誘導心電図の要約統計量を総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.4-3（第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル）及び表 14.3.1.4-4（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）に，QT 間隔の分布を総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1.4-5（第Ⅰ相試験パート第 1 サイクル）及び表 14.3.1.4-6（第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験パート）に示した．心電図データは心電図中央解析機関へ提出した．中央解析機関により心電図の解析を実施した結果，治験薬投与前から QTcF 間隔が 60 ms より延長した被験者は認められず，QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の傾向はないと考えられた.

また，血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.6.4-7 に，線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータの推定値を表 2.7.6.4-27 に示した．また，血漿中 ONO-7057 濃度と QTcF の関係を図 2.7.6.4-8 に示した．線形混合効果モデルの傾き（β）の信頼区間は 0 を含んでおり，血漿中 ONO-7057 濃度に依存した QTcF 間隔の延長は認められなかった.

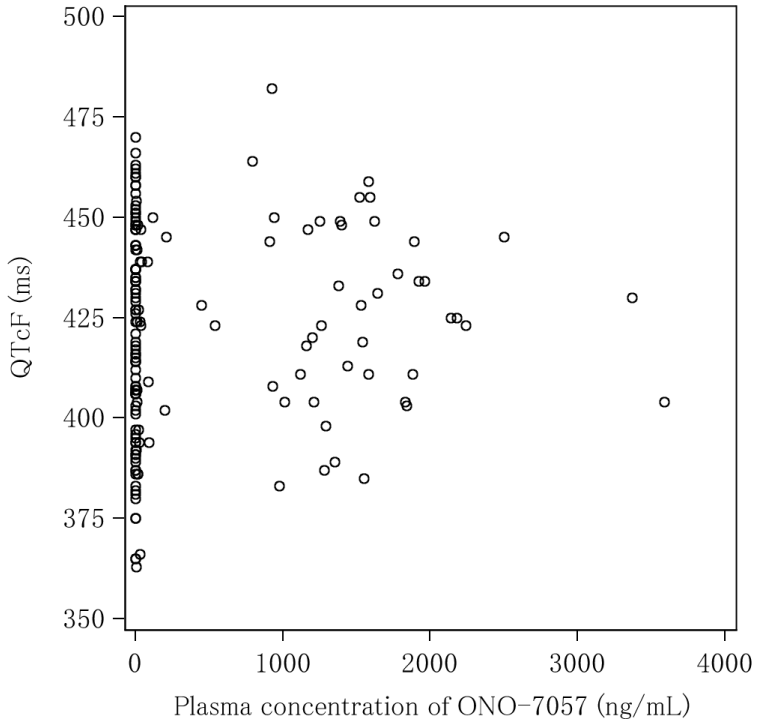
**図 2.7.6.4-7　血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係（ONO-7057-01）**

白丸：実測値，実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間




出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.3-8］

**図 2.7.6.4-8　血漿中 ONO-7057 濃度と QTcF の関係**




出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.3-7］

**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）**

| パラメータ | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 | 変量効果の分散 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | 4.05 | 1.82 | 0.373 – 7.72 | 49.8 |
| $\beta$ | 0.00129 | 0.00124 | -0.00117 – 0.00374 | - |
| 残差変動 | - | - | - | 117 |

解析対象：39 名，160 時点
⊿QTcF＝$\alpha$ ＋ $\beta$ ×Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中 ONO-7057 濃度（ng/mL）
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-7］

5）　安全性の結論

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日のデータカットオフ時点までに得られたデータを基に検討を行った結果，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する ONO-7057 の 20/27 mg/m$^2$ までの忍容性及び安全性が確認された．

2.7.6.4.5　　薬物動態の結果

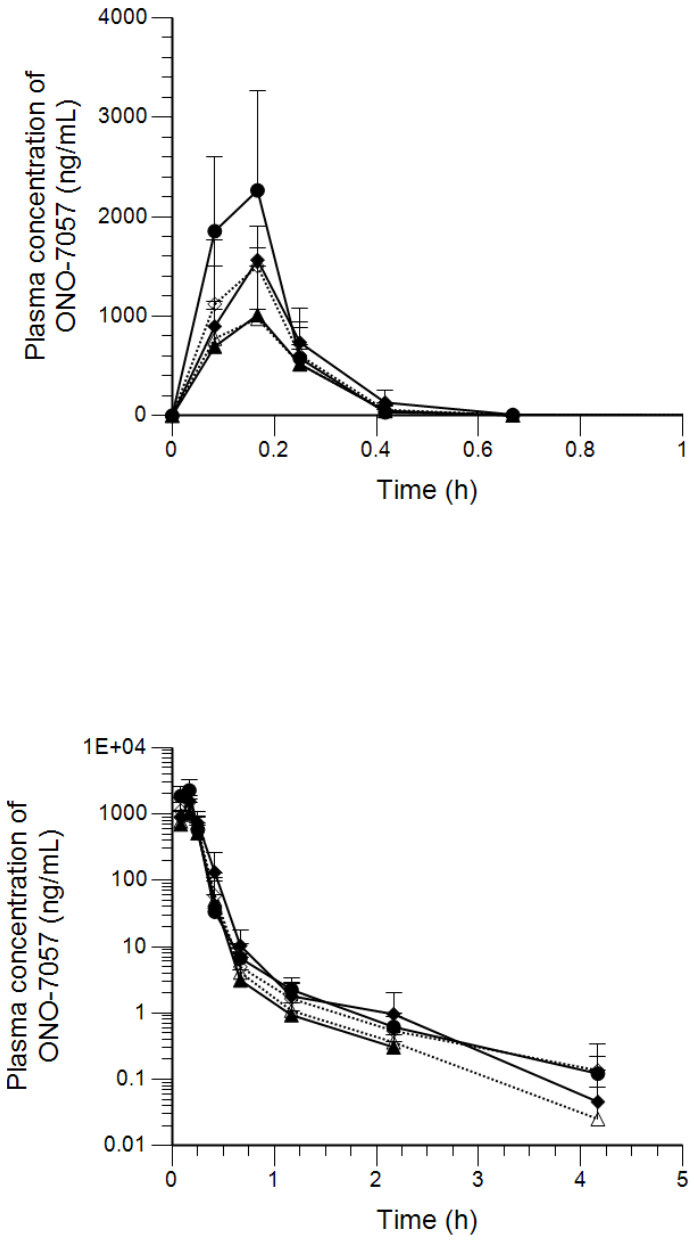
以下に薬物動態に関する解析結果を示した．

被験者識別コード：3848[redacted] の被験者の第 1 サイクル 16 日目の Cmax は投与終了直前に 193000 ng/mL であり，その他の時点についても投与開始 5 分後：108000 ng/mL，投与終了 5 分後：95800 ng/mL と非常に高い値であった．本被験者の第 1 サイクル 1 日目の治験薬投与前の体重は 55.9 kg であり，第 1 サイクル 16 日目に ONO-7057 を 41.1 mg 投与された．ヒトの血液が体重の 1/13，ヘマトクリット値を 0.44 とすると，本被験者の全血漿量は約 2400 mL（＝55.9 kg／13×（1－0.44））であり，投与された ONO-7057 が血球並びに組織に分布せず，すべて血漿中に存在すると仮定したとき，血漿中 ONO-7057 濃度は約 17000 ng/mL（＝41.1 mg／2400 mL）と算出される．本被験者の血漿中 ONO-7057 濃度が高値を示した原因は不明であるが，実際には起こり得ない値であることから，本被験者の第 1 サイクル 16 日目の血漿中 ONO-7057 濃度データを異常値と判断し，参考値とした．また，被験者識別コード：3848[redacted] の被験者の第 3 サイクル 1 日目の薬物動態用採血は投与終了直前に実施される計画であったが，実際は投与終了 15 分後に実施されたことから，参考値とした．参考値としたデータは個々例の血漿中濃度の一覧表及び薬物動態パラメータの一覧表には含めるが，作図やその他の解析から除外した．

日本人の多発性骨髄腫患者に ONO-7057 を約 10 分間かけて静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の平均血漿中 ONO-7057 濃度の推移図を図 2.7.6.4-9 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-28 及び表 2.7.6.4-29 に示した．血漿中 ONO-7057 濃度は静脈内投与

後速やかに低下し，T1/2 は 0.424～0.706 時間であった．CL 及び Vss はいずれの投与量においても同程度であった．1 日目と 16 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による蓄積は認められなかった.

**図 2.7.6.4-9　平均血漿中 ONO-7057 濃度の推移図（ONO-7057-01）**




上図：実数軸，下図：対数軸
△：15 mg/m$^2$ 投与群（第 1 サイクル 1 日目），N = 4
▲：15 mg/m$^2$ 投与群（第 1 サイクル 16 日目），N = 4
◇：20 mg/m$^2$ 投与群（第 1 サイクル 1 日目），N = 13
◆：20 mg/m$^2$ 投与群（第 1 サイクル 16 日目），N = 4
●：27 mg/m$^2$ 投与群（第 1 サイクル 16 日目），N = 6
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.3-1］

**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）**

| Mean ± SD | Plasma ONO-7057 | |
|---|---|---|
| | 15 mg/m2 Day1 | 20 mg/m2 Day1 |
| N | 4 | 13 |
| Cmax (ng/mL) | 1010 ± 99.0 | 1530 ± 407 |
| Tmax[a] (h) | 0.159 (0.0833 - 0.167) | 0.150 (0.0833 - 0.250) |
| AUClast (ng*h/mL) | 212 ± 40.4 | 306 ± 69.9 |
| AUCinf (ng*h/mL) | 212 ± 40.4 | 306 ± 69.9 |
| T1/2 (h) | 0.571 ± 0.139 | 0.706 ± 0.248 |
| CL (L/h) | 119 ± 33.4 | 110 ± 24.4 |
| $V_{ss}$ (L) | 13.3 ± 4.64 | 11.9 ± 4.56 |
| [a] Median (Min - Max) | | |

15 mg/m2 Day1: Cohort 1
20 mg/m2 Day1: Cohort 2, 3

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-3］

**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）**

| Mean ± SD | Plasma ONO-7057 | | |
|---|---|---|---|
| | 15 mg/m2 Day16 | 20 mg/m2 Day16 | 27 mg/m2 Day16 |
| N | 4 | 4 | 6 |
| Cmax (ng/mL) | 1030 ± 453 | 1570 ± 125 | 2300 ± 974 |
| Tmax[a] (h) | 0.159 (0.117 - 0.167) | 0.150 (0.133 - 0.183) | 0.150 (0.0833 - 0.167) |
| AUClast (ng*h/mL) | 211 ± 81.8 | 330 ± 64.7 | 436 ± 133 |
| AUCinf (ng*h/mL) | 211 ± 81.7 | 330 ± 64.8 | 436 ± 133 |
| T1/2 (h) | 0.484 ± 0.0794 | 0.424 ± 0.169 | 0.659 ± 0.172 |
| CL (L/h) | 132 ± 59.2 | 107 ± 28.2 | 105 ± 26.7 |
| $V_{ss}$ (L) | 15.2 ± 7.55 | 15.1 ± 9.65 | 8.50 ± 2.95 |

[a] Median (Min - Max)
Profile of Subject 3848[redacted] was excluded

15 mg/m2 Day16: Cohort 1
20 mg/m2 Day16: Cohort 2
27 mg/m2 Day16: Cohort 3

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-3］

第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の ONO-7057 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の用量比例性について，パワーモデルを用いた回帰分析の結果を表 2.7.6.4-30 及び表 2.7.6.4-31 に示した．各薬物動態パラメータの 1 日目及び 16 日目の傾き（$\beta$）の 95%信頼区間は 1 を含んだ．

薬物動態パラメータを応答変数，用量及び時期（検査日）を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルによる分散分析による分散分析表を表 2.7.6.4-32 に示した．時期（検査日）の効果は有意水準 5%の下で有意ではなかったことから，1 日目と 16 日目の薬物動態パラメータを併合して用量比例性の検討を実施した．

1 日目と 16 日目のデータを併合し，ONO-7057 の Cmax，AUClast 及び AUCinf の用量比例性について，パワーモデルを用いた回帰分析の結果を表 2.7.6.4-33 に示した．各薬物動態パラメータの 1 日目と 16 日目の併合データの傾き（$\beta$）の 95%信頼区間は 1 を含んでおり，薬物動態パラメータは 15～27 mg/m$^2$ の範囲において用量に比例して増加した．1 日目と 16 日目の併合データについて，ONO-7057 の投与量（X）に対する薬物動態パラメータ（Cmax, AUClast 及び AUCinf，Y）のプロットを図 2.7.6.4-10 に示した．

**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）**

| Cohort (Dose) | Day | Parameter | α | β |
|---|---|---|---|---|
| Cohort1 (15 mg/m$^2$) to Cohort2 (20 mg/m$^2$) | 1 | Cmax | 25.1 (1.47 - 426) | 1.36 (0.396 - 2.33) |
| | | AUClast | 7.52 (0.502 - 113) | 1.23 (0.305 - 2.15) |
| | | AUCinf | 7.47 (0.497 - 112) | 1.23 (0.307 - 2.16) |

点推定値（95%信頼区間）

パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-5］

**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）**

| Cohort (Dose) | Day | Parameter | α | β |
|---|---|---|---|---|
| Cohort1 (15 mg/m$^2$) to Cohort3 (20/27 mg/m$^2$) | 16 | Cmax | 27.0 (1.85 - 394) | 1.33 (0.453 - 2.21) |
| | | AUClast | 7.15 (0.820 - 62.4) | 1.24 (0.535 - 1.95) |
| | | AUCinf | 7.21 (0.833 - 62.4) | 1.24 (0.535 - 1.95) |

点推定値（95%信頼区間）

パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-5］

**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）**

| 血漿中薬物動態パラメータ | | 自由度 | F値 | p値 | 分散成分 |
|---|---|---|---|---|---|
| Cmax | 用量 | 2 | 6.20 | 0.0066 | - |
| | 被験者 | 24.5 | - | - | 128317 |
| | 時期（検査日） | 1 | 0.14 | 0.7159 | - |
| | 残差 | 15.1 | - | - | 148642 |
| AUClast | 用量 | 2 | 8.06 | 0.0019 | - |
| | 被験者 | 26.3 | - | - | 3974.73 |
| | 時期（検査日） | 1 | 0.41 | 0.5345 | - |
| | 残差 | 14.3 | - | - | 2963.77 |
| AUCinf | 用量 | 2 | 8.06 | 0.0019 | - |
| | 被験者 | 26.3 | - | - | 3977.36 |
| | 時期（検査日） | 1 | 0.40 | 0.5363 | - |
| | 残差 | 14.3 | - | - | 2962.90 |

被験者数：17
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-6］

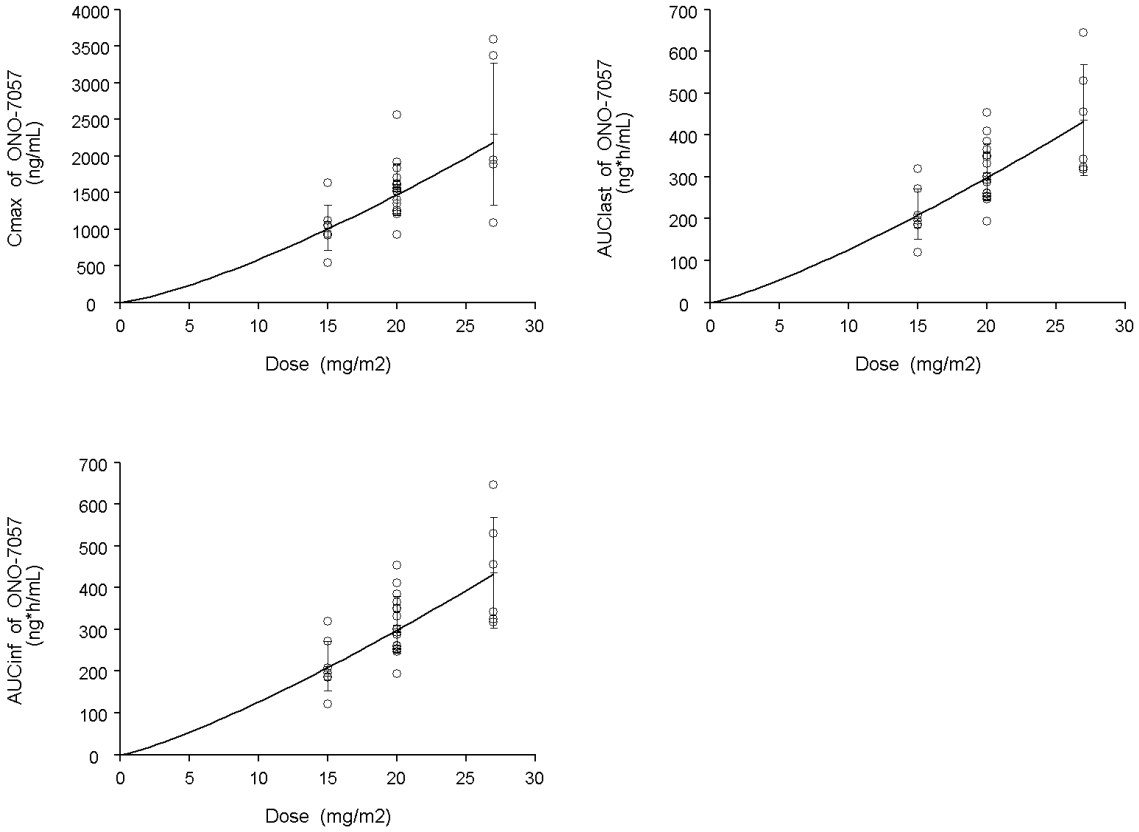
**表 2.7.6.4-33　パワーモデルによる第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの用量比例性の評価（ONO-7057-01）**

| Cohort (Dose) | Day | Parameter | α | β |
|---|---|---|---|---|
| Cohort1 (15 mg/m$^2$) to Cohort3 (20/27 mg/m$^2$) | 1&16 | Cmax | 27.8 (5.53 - 140) | 1.32 (0.783 - 1.87) |
| | | AUClast | 7.32 (1.83 - 29.3) | 1.24 (0.773 - 1.70) |
| | | AUCinf | 7.33 (1.84 - 29.2) | 1.24 (0.774 - 1.70) |

点推定値（95%信頼区間）

パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.3-5］

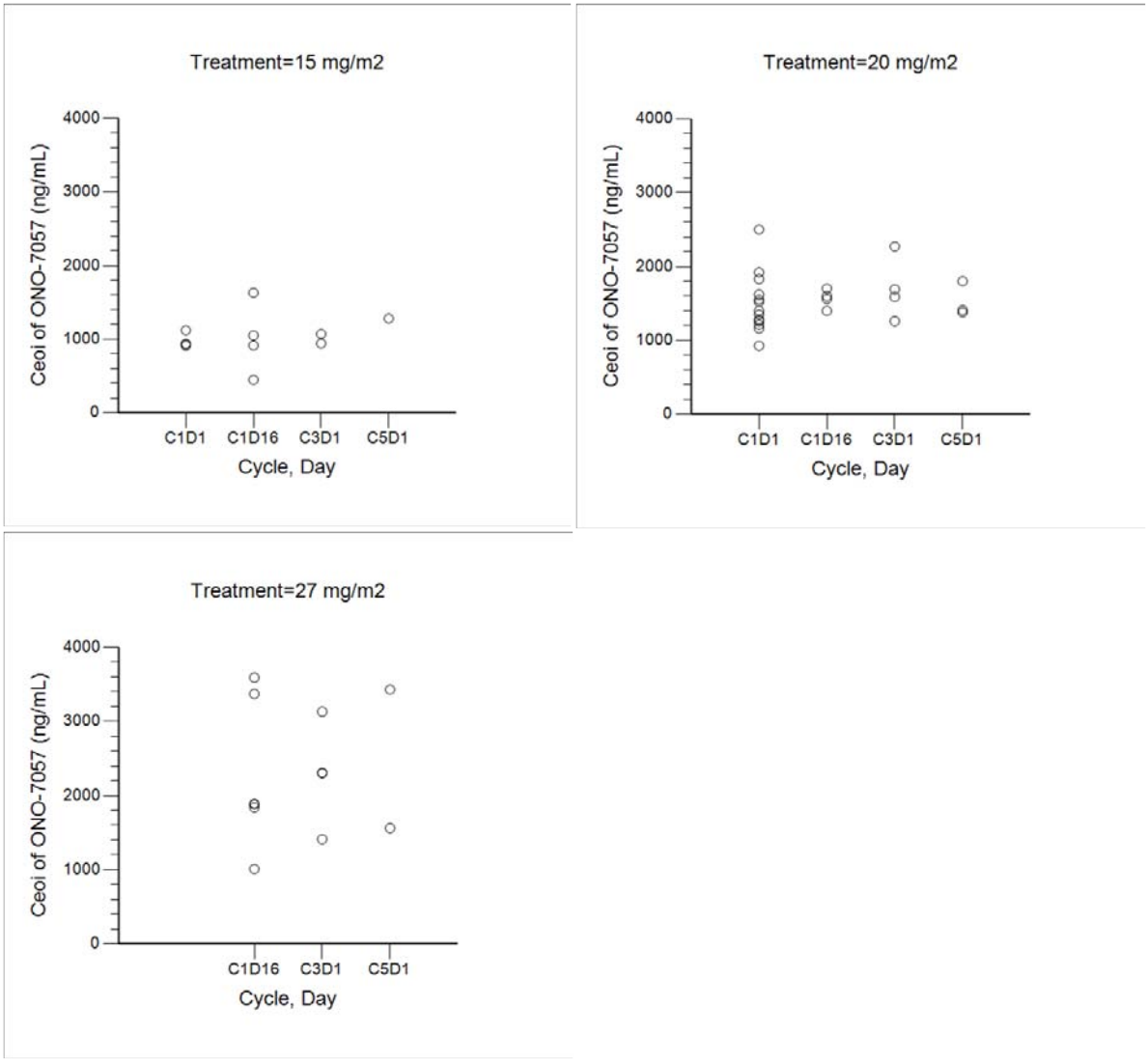
**図 2.7.6.4-10　第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの用量比例性の評価（ONO-7057-01）**




Bars：Mean ± SD (15 mg/m$^2$ 投与群：N = 8，20 mg/m$^2$ 投与群：N = 17，27 mg/m$^2$ 投与群：N = 6)
回帰線：パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.3-4］

ONO-7057 の薬物動態に与える投与期間の影響を探索するため，第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目，第 3 サイクル並びに第 5 サイクル 1 日目の投与終了直前の血漿中 ONO-7057 濃度を比較した結果を図 2.7.6.4-11 に示した．投与終了直前の血漿中 ONO-7057 濃度はサイクル間で大きな差異は認められず，ONO-7057 の薬物動態はサイクルを経ることによる影響を受けないと考えられた．

**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）**




Ceoi of ONO-7057：投与終了直前の血漿中 ONO-7057 濃度
C1D1 ：第 1 サイクル 1 日目，
C1D16：第 1 サイクル 16 日目，
C3D1 ：第 3 サイクル 1 日目，
C5D1 ：第 5 サイクル 1 日目
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.3-5］

### 2.7.6.4.6 薬力学の結果

プロテアソーム活性阻害率を表 2.7.6.4-34 に，プロテアソーム活性率の推移図を図 2.7.6.4-12 に示した．

PBMC のプロテアソーム活性は，治験薬のいずれの用量においても，第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目及び第 2 サイクル 1 日目の投与 1 時間後に抑制され，その阻害率の中央値は 80%以上であった．また，第 1 サイクル 2 日目，8 日目及び第 2 サイクル 1 日目の治験薬投与前のプロテアソーム活性の阻害率は，総じて直近の治験薬投与後の阻害率に比べて低値であった．

全血のプロテアソーム活性は，治験薬のいずれの用量においても，第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目及び第 2 サイクル 1 日目の投与 1 時間後に抑制され，その阻害率の中央値は 80%以上であった．また，第 2 サイクル 1 日目の治験薬投与前のプロテアソーム活性の阻害率は，やや回復したが（阻害率 70%以上），第 1 サイクルの 2 日目及び 8 日目の投与前のプロテアソーム活性の阻害率の中央値は 80%以上であった．

## 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）

**解析対象集団：FAS**

| 検査項目 | 評価時点 | 項目 | 登録時の用量 | | | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 15 mg/m$^2$ | 20 mg/m$^2$ | 20/27 mg/m$^2$ | |
| 末梢血単核球 | 第 1 サイクル 1 日目 | 対象者数 | 3 | 4 | 25 | 32 |
| 細胞（%） | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 89.36 ± 7.23 | 90.53 ± 3.34 | 90.57 ± 6.71 | 90.45 ± 6.28 |
| | | 中央値 | 91.92 | 89.76 | 90.75 | 90.61 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 81.2 ～ 95.0 | 87.4 ～ 95.2 | 73.8 ～ 99.2 | 73.8 ～ 99.2 |
| | 第 1 サイクル 2 日目 | 対象者数 | 2 | 5 | 28 | 35 |
| | 投与前 | 平均値 ± 標準偏差 | 60.33 ± 19.21 | 61.85 ± 17.83 | 73.22 ± 21.47 | 70.86 ± 20.91 |
| | | 中央値 | 60.33 | 70.63 | 80.63 | 75.41 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 46.7 ～ 73.9 | 36.4 ～ 79.5 | 1.3 ～ 96.4 | 1.3 ～ 96.4 |
| | 第 1 サイクル 2 日目 | 対象者数 | 3 | 4 | 27 | 34 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 96.12 ± 2.36 | 89.17 ± 7.27 | 95.60 ± 3.82 | 94.89 ± 4.60 |
| | | 中央値 | 97.31 | 89.82 | 96.74 | 96.71 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 93.4 ～ 97.6 | 79.7 ～ 97.3 | 81.5 ～ 99.3 | 79.7 ～ 99.3 |
| | 第 1 サイクル 8 日目 | 対象者数 | 3 | 4 | 33 | 40 |
| | 投与前 | 平均値 ± 標準偏差 | 53.23 ± 14.98 | -33.13 ± 99.49 | 17.08 ± 73.30 | 14.77 ± 74.39 |
| | | 中央値 | 60.22 | -1.00 | 40.46 | 40.22 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 36.0 ～ 63.4 | -173.0 ～ 42.5 | -265.5 ～ 84.5 | -265.5 ～ 84.5 |
| | 第 1 サイクル 8 日目 | 対象者数 | 2 | 4 | 28 | 34 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 92.53 ± 4.08 | 93.04 ± 2.60 | 93.32 ± 7.05 | 93.24 ± 6.46 |
| | | 中央値 | 92.53 | 93.29 | 96.46 | 95.64 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 89.6 ～ 95.4 | 89.7 ～ 95.9 | 73.8 ～ 99.4 | 73.8 ～ 99.4 |
| | 第 2 サイクル 1 日目 | 対象者数 | 2 | 5 | 26 | 33 |
| | 投与前 | 平均値 ± 標準偏差 | 35.86 ± 5.15 | -11.12 ± 65.56 | -189.88 ± 667.46 | -149.12 ± 595.86 |
| | | 中央値 | 35.86 | 10.53 | 3.87 | 10.53 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 32.2 ～ 39.5 | -121.4 ～ 50.2 | -3345.9 ～ 77.0 | -3345.9 ～ 77.0 |
| | 第 2 サイクル 1 日目 | 対象者数 | 2 | 4 | 23 | 29 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 96.37 ± 0.34 | 91.17 ± 4.98 | 90.11 ± 14.95 | 90.69 ± 13.45 |
| | | 中央値 | 96.37 | 90.71 | 95.38 | 95.38 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 96.1 ～ 96.6 | 85.8 ～ 97.5 | 26.3 ～ 98.9 | 26.3 ～ 98.9 |

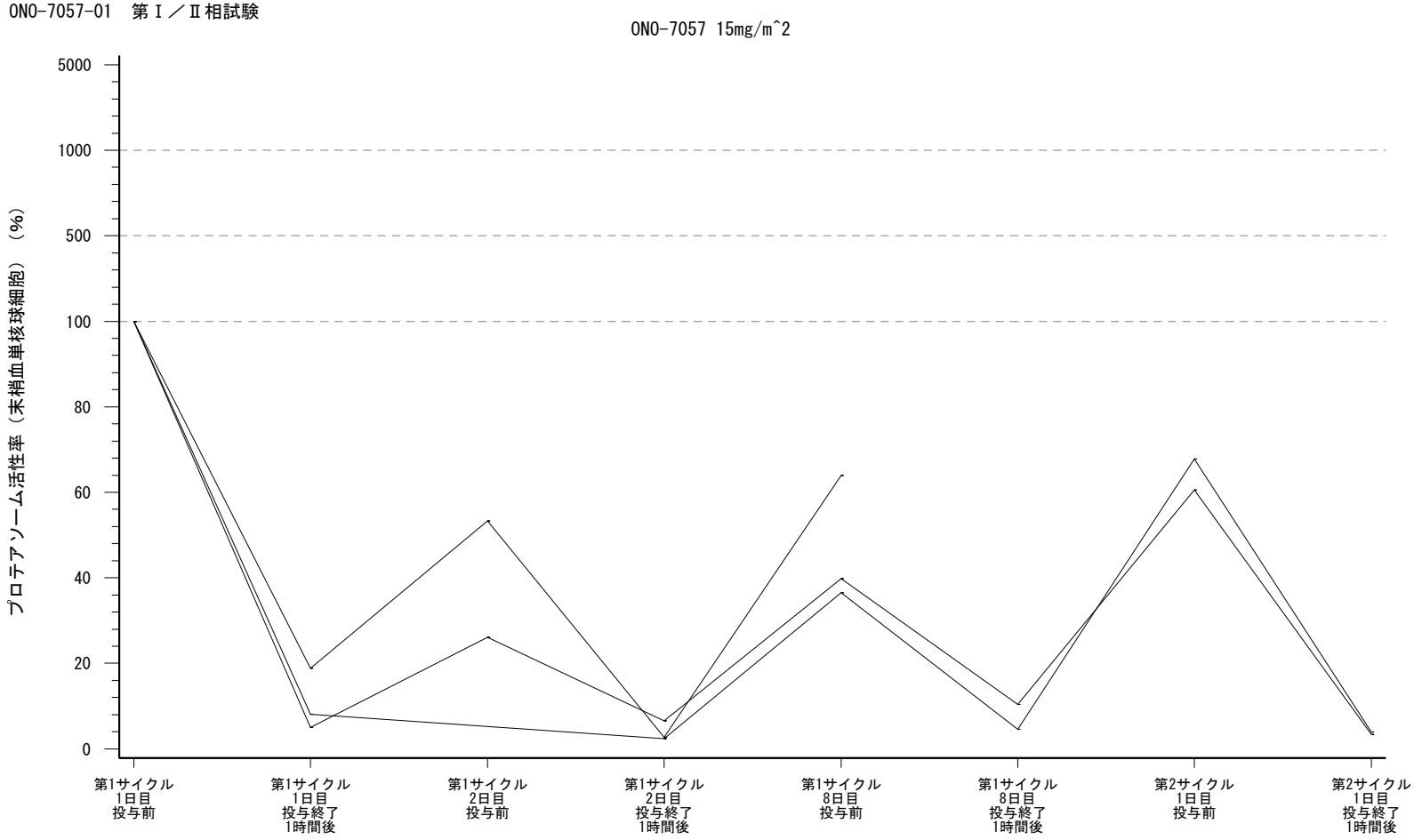
## 表 2.7.6.4-34　プロテアソーム活性阻害率の要約統計量（ONO-7057-01）（続き）

**解析対象集団：FAS**

| 検査項目 | 評価時点 | 項目 | 登録時の用量 | | | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 15 mg/m$^2$ | 20 mg/m$^2$ | 20/27 mg/m$^2$ | |
| 全血（%） | 第 1 サイクル 1 日目 | 対象者数 | 4 | 6 | 40 | 50 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 78.47 ± 11.26 | 89.06 ± 3.18 | 92.28 ± 3.65 | 90.79 ± 5.83 |
| | | 中央値 | 82.51 | 89.86 | 92.95 | 92.12 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 61.9 ～ 87.0 | 83.6 ～ 92.9 | 82.4 ～ 99.1 | 61.9 ～ 99.1 |
| | 第 1 サイクル 2 日目 | 対象者数 | 4 | 6 | 35 | 45 |
| | 投与前 | 平均値 ± 標準偏差 | 80.39 ± 4.66 | 88.85 ± 2.47 | 90.75 ± 3.82 | 89.58 ± 4.72 |
| | | 中央値 | 80.16 | 88.49 | 90.70 | 88.95 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 74.9 ～ 86.3 | 85.8 ～ 93.3 | 82.3 ～ 97.5 | 74.9 ～ 97.5 |
| | 第 1 サイクル 2 日目 | 対象者数 | 4 | 6 | 38 | 48 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 91.83 ± 2.05 | 95.78 ± 2.25 | 97.85 ± 1.61 | 97.09 ± 2.42 |
| | | 中央値 | 91.58 | 96.80 | 97.97 | 97.55 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 89.8 ～ 94.4 | 92.8 ～ 97.9 | 92.4 ～ 99.8 | 89.8 ～ 99.8 |
| | 第 1 サイクル 8 日目 | 対象者数 | 4 | 5 | 37 | 46 |
| | 投与前 | 平均値 ± 標準偏差 | 88.39 ± 3.41 | 92.13 ± 1.83 | 91.19 ± 6.68 | 91.05 ± 6.12 |
| | | 中央値 | 89.28 | 91.62 | 93.16 | 92.63 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 83.6 ～ 91.4 | 90.5 ～ 95.1 | 69.3 ～ 98.3 | 69.3 ～ 98.3 |
| | 第 1 サイクル 8 日目 | 対象者数 | 3 | 5 | 36 | 44 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 93.52 ± 2.39 | 95.97 ± 1.80 | 98.22 ± 1.52 | 97.65 ± 2.06 |
| | | 中央値 | 93.63 | 96.49 | 98.75 | 98.18 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 91.1 ～ 95.9 | 93.0 ～ 97.6 | 92.4 ～ 99.8 | 91.1 ～ 99.8 |
| | 第 2 サイクル 1 日目 | 対象者数 | 3 | 5 | 33 | 41 |
| | 投与前 | 平均値 ± 標準偏差 | 77.13 ± 8.18 | 72.11 ± 10.55 | 74.61 ± 12.45 | 74.49 ± 11.82 |
| | | 中央値 | 76.86 | 74.48 | 77.38 | 76.25 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 69.1 ～ 85.4 | 54.8 ～ 83.1 | 48.3 ～ 90.0 | 48.3 ～ 90.0 |
| | 第 2 サイクル 1 日目 | 対象者数 | 3 | 5 | 33 | 41 |
| | 投与終了 1 時間後 | 平均値 ± 標準偏差 | 92.74 ± 3.66 | 95.81 ± 2.12 | 98.32 ± 1.59 | 97.60 ± 2.40 |
| | | 中央値 | 90.94 | 95.08 | 98.96 | 98.44 |
| | | 最小値 ～ 最大値 | 90.3 ～ 97.0 | 93.3 ～ 98.4 | 92.4 ～ 99.7 | 90.3 ～ 99.7 |

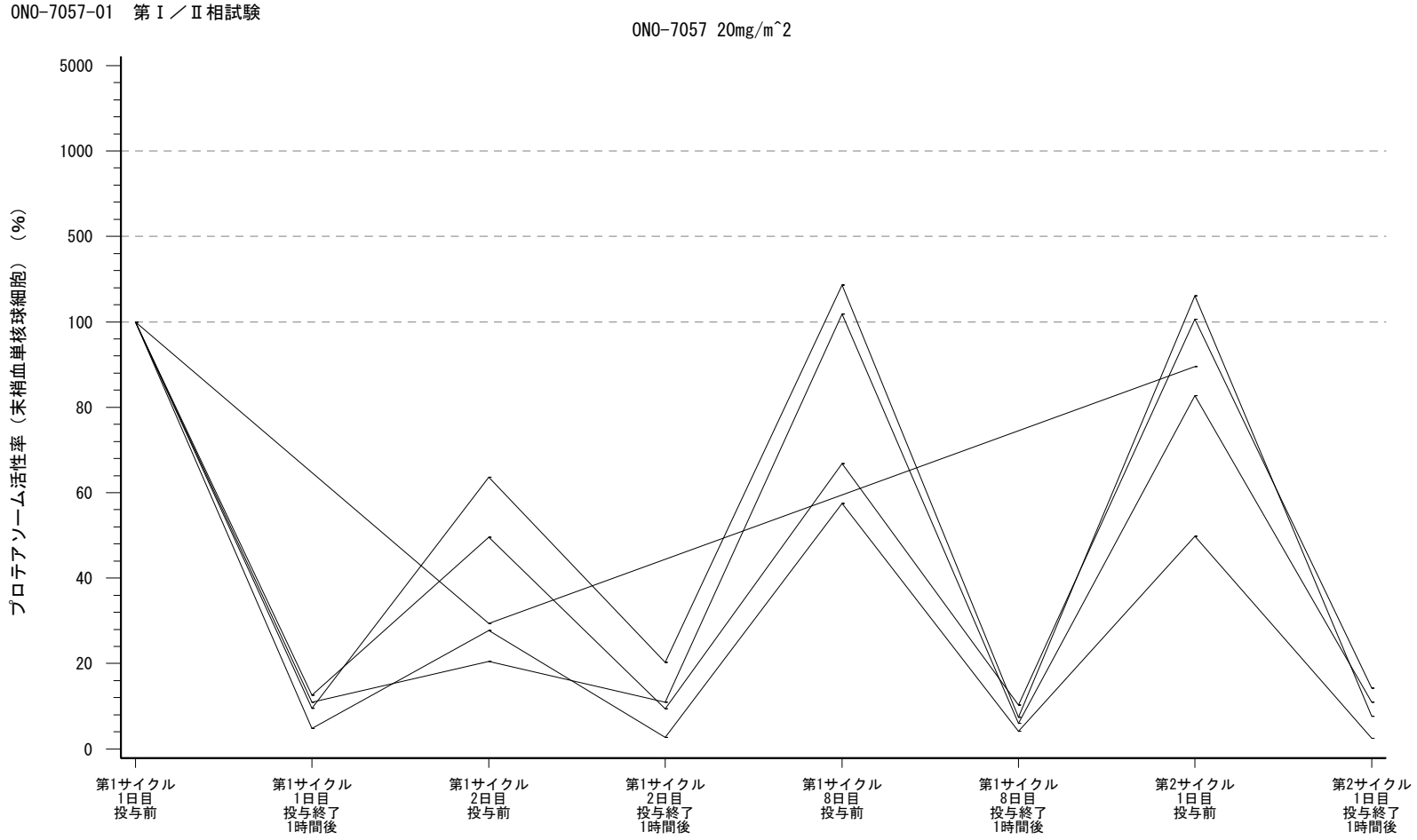
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），表 14.2.2-2］

**図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01）**



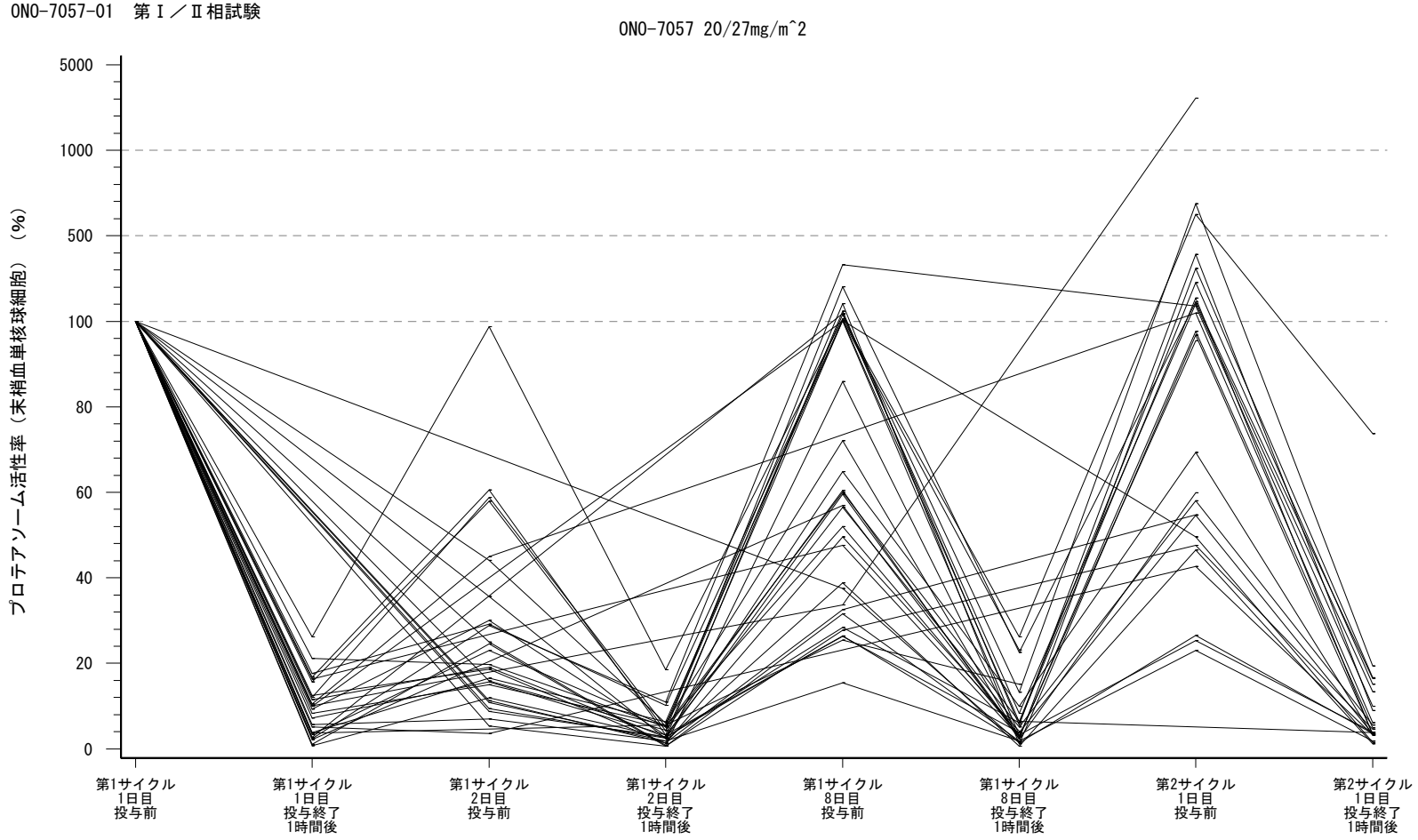

解析対象集団：FAS

**図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01）（続き 1）**



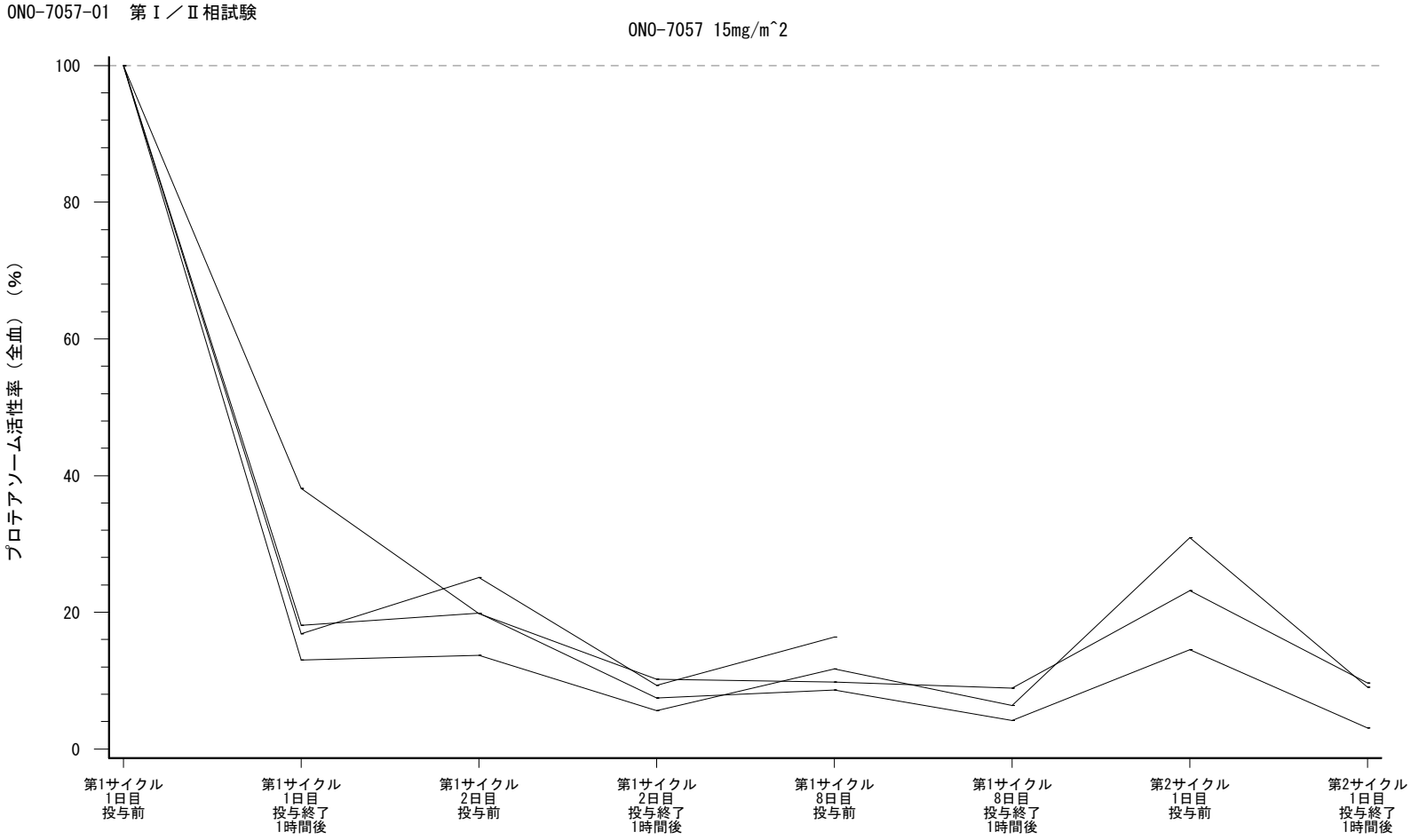

解析対象集団：FAS

**図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01）（続き 2）**



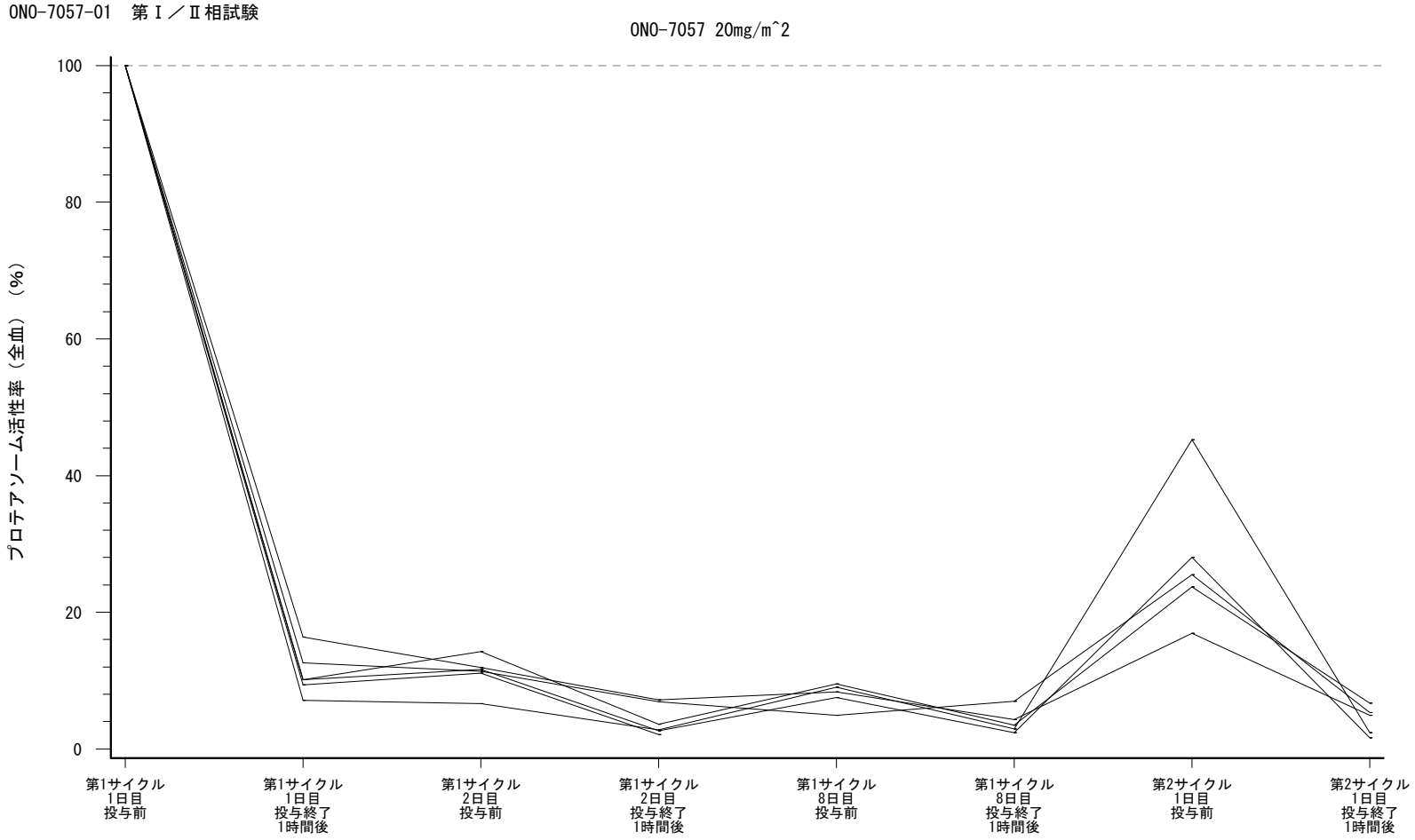

解析対象集団：FAS

**図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01）（続き 3）**



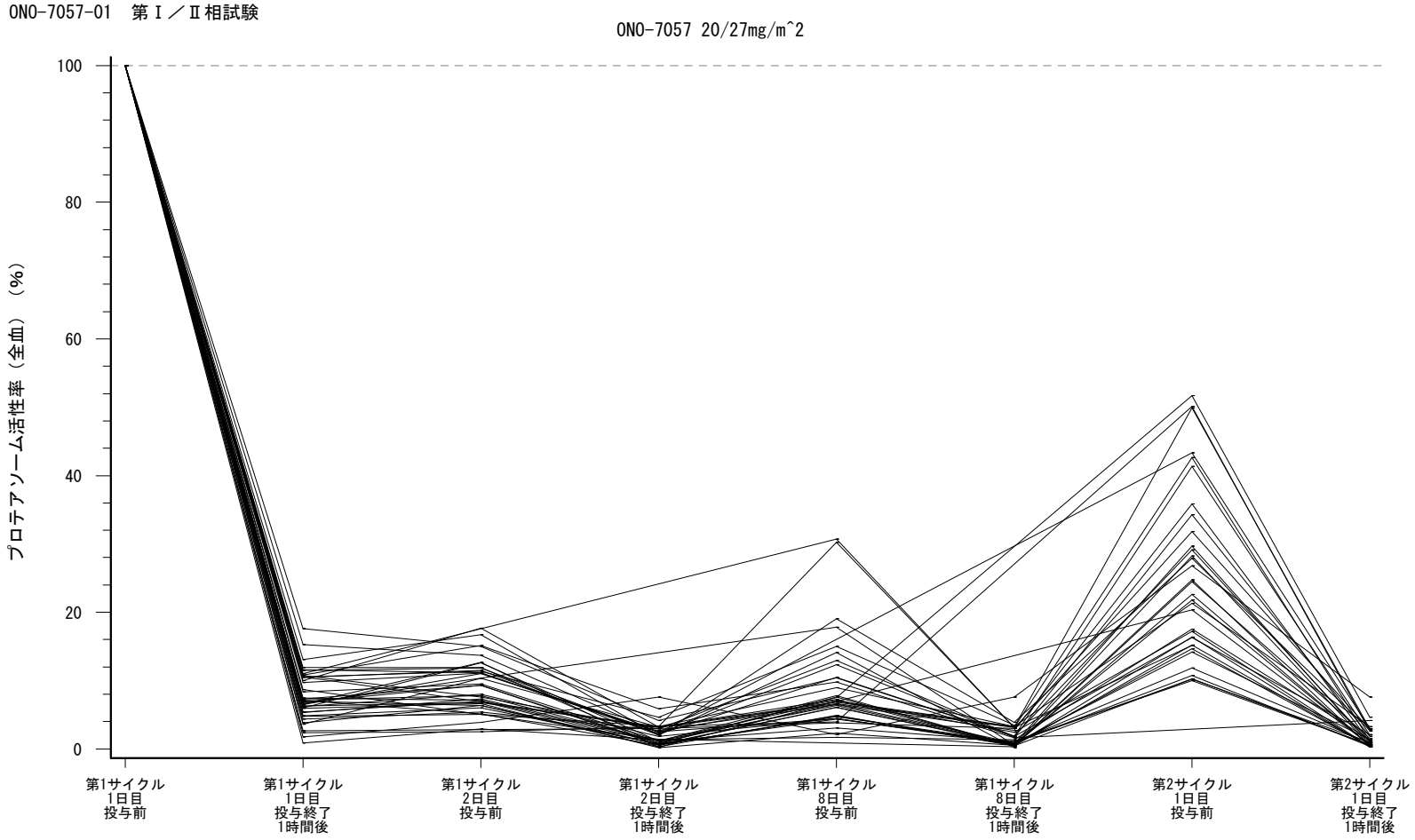

解析対象集団：FAS

**図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01）（続き 4）**




解析対象集団：FAS

**図 2.7.6.4-12　プロテアソーム活性率の推移図（ONO-7057-01）（続き 5）**




解析対象集団：FAS
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-7057-01），図 14.2.2-1］

### 2.7.6.4.7 結論

海外第Ⅱ相試験（PX-171-003-A1）において，非日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に，28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に ONO-7057 単剤を第 1 サイクルは 20 mg/m$^2$ の用量で，第 2 サイクルは 27 mg/m$^2$ の用量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの ORR は 22.9%（95%信頼区間：［18.02，28.46］），PFS の中央値は 3.7 カ月（95%信頼区間［2.8，4.6］），OS の中央値は 15.4 カ月（95%信頼区間［12.5，19］）であり，発現率の高かった有害事象は疲労 130 名（48.9%），貧血 122 名（45.9%），悪心 119 名（44.7%），血小板減少症 103 名（38.7%），呼吸困難 90 名（33.8%），下痢 86 名（32.3%）及び発熱 83 名（31.2%）であった．本治験の結果と海外第Ⅱ相試験（PX-171-003-A1）の結果を比較した結果，日本人と非日本人の間で有効性，安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられた．

以上より，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する ONO-7057 の 20/27 mg/m$^2$ までの忍容性，安全性，有効性，薬物動態及び薬力学的パラメータが確認され，ONO-7057 は再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して有効であると考えられた．

## 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）

### 2.7.6.5.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（PX-171-001）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 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 |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-001 |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他<br>計 3 施設（米国） |
| 治験期間 | 最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>最後の被験者の来院完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 開発フェーズ | 第Ⅰ相 |
| 目的 | 主要目的：<br>• カルフィルゾミブの安全性及び忍容性を評価し，用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を決定する<br>• カルフィルゾミブの薬物動態を検討する<br>副次目的：<br>• カルフィルゾミブの薬力学的特性を検討する<br>• 血液がん患者における抗腫瘍作用の予備的根拠を示す |
| 試験デザイン | 非盲検，非対照，用量漸増 |
| 治験方法 | 本治験は第Ⅰ相非盲検用量漸増安全性試験であり，主要目的は，治療歴のある血液がん患者を対象に，14 日間を 1 サイクルとして，カルフィルゾミブを 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの DLT の特徴を明らかにし，MTD を決定することであった．これに引き続き，2 つのコホート（カルフィルゾミブ単剤コホート及びカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート）からなる追加パートを設けることとした．フィボナッチ法を用いた連続登録に基づき，カルフィルゾミブの用量を割り付けた． |
| 被験者数 | 計画時 62 名；投与時 29 名．<br>本治験の追加パートに組み入れられた被験者はなかった．用量漸増期間に MTD が特定された時点で試験は終了した．代わりに，本治験よりも投与来院回数の少ない 2 番目の第Ⅰ相試験，PX-171-002 への登録が継続された． |
| 対象 | 血液がん患者 |
| 選択基準 | • 連邦，地域，及び治験実施医療機関のガイドラインに従い，書面による同意が得られている患者<br>• 18 歳以上の男女<br>• 以下のいずれかの血液がんであると組織学的に確定診断された患者：<br>○ 多発性骨髄腫（MM）：治療が必要と考えられる症候性疾患，かつ以下に定義する測定可能病変を 1 つ以上有する<br>− 血清 M 蛋白が血清電気泳動法で 1.0 g/dL 以上<br>− 尿中 M 蛋白排泄量が 200 mg/24 h 以上<br>− 骨髄形質細胞増加症（骨髄穿刺及び／又は骨髄生検で 30%以上）<br>− 測定可能な髄外性形質細胞腫 |

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（PX-171-001）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | ○　非ホジキンリンパ腫（NHL）：Revised European-American Lymphoma（REAL）分類による，バーキットリンパ腫，前駆 T リンパ芽球性リンパ腫／白血病，及び前駆 B リンパ芽球性リンパ腫／白血病を除く，緩徐進行性又は侵襲性疾患<br>○　ワルデンストレーム・マクログロブリン血症（WM）<br>○　ホジキン病（HD）<br>• 2 回以上の前治療後に難治性を示した又は再発した患者<br>• 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0，1，又は 2 の患者（骨痛のみが原因で ECOG Performance Status が 3 である患者を含む）<br>• 適正な心血管機能を保持しており，過去 6 カ月以内に症候性虚血，通常の介入によりコントロール不良な伝導異常，又は心筋梗塞の既往がない患者<br>• 適正な肝機能を保持しており，ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満，かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍未満の患者<br>• 白血球数（WBC）2000/mm$^3$以上，好中球絶対数（ANC）1000/mm$^3$以上，ヘモグロビン 8.0 g/dL 以上，血小板数 50000/mm$^3$以上の患者<br>• エリスロポエチン，ダルベポエチン，及び／又はビスホスホネート製剤などの支持療法の投与は可能とした（輸血不要であり，エリスロポエチン製剤の使用者はその用量が治験薬投与開始後 28 日間一定である場合に限る）<br>• Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス推定値 50 mL/分以上，又は血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以下<br>• 妊娠可能な女性では，2 種類の避妊法を使用し，血清妊娠検査が陰性である患者．男性では有効なバリア避妊法を使用する患者 |
| 除外基準 | • 妊娠中又は授乳中の患者<br>• 過去7日以内にステロイド療法を受けたNHL又はHD患者<br>• 過去3週間以内にステロイド療法を受けたMM又はWM患者（カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートのMM患者で，デキサメタゾンの前治療が許可され，デキサメタゾンの用量及び投与スケジュールが治験実施計画書に基づいて調整されている場合を除く）<br>• 過去4週間以内に放射線療法，化学療法若しくは免疫療法を受けた患者，又は治験責任医師により前治療の影響から回復していないと判断された患者<br>• 用量漸増期では，Bexxar®又はZevalin®などの抗CD20モノクローナル抗体を用いた放射免疫療法歴を有する患者（追加パートでは，これらの患者は除外されない）<br>• 同種幹細胞移植患者<br>• 自家幹細胞移植を受けてから100日以内に再発したNHL又はHD患者<br>• 疾患進行を認めた場合を除き，1日目の前3カ月以内にリツキシマブ治療を受けた患者<br>• 1日目の前3週以内に大きな手術を受けた患者<br>• うっ血性心不全（New York Heart Association分類III～IV度）の患者<br>• 抗生剤の静脈内投与を要するコントロール不良，活動性の感染症を有する患者<br>• ヒト免疫不全ウイルス又はA型，B型若しくはC型肝炎ウイルスを有する又はその疑いがある患者<br>• 以下を除く過去3年以内の非血液がん患者<br>a)　適切な治療を受けた基底細胞又は扁平細胞皮膚がん<br>b)　子宮頚部上皮内がん<br>c)　3年間前立腺特異抗原濃度が安定している前立腺がん<br>• 脳転移（活動性の中枢神経系疾患のみ）を有する患者<br>• 治療を妨げる可能性のある重篤な精神疾患又は内科的疾患を有する患者<br>• 1日目の前1カ月以内に他の治験に参加した患者<br>• 治験開始時に重要な神経毒性（Grade 2以上）を有する患者 |

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（PX-171-001）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | • 既承認又は治験中の抗がん剤による治療を受けている患者<br>• ボルテゾミブ注射に過敏症の既往を有する患者 |
| 被験薬<br>用量及び製造番号 | 注射用カルフィルゾミブは，20 mg のカルフィルゾミブを含有する 10 mL の凍結溶液（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．<br>製造番号：[redacted] |
| 投与方法 | カルフィルゾミブは 1～2 分かけて急速静脈内投与し，1 日 1 回 5 日間連日投与した後に 9 日間の休薬期間を設けた．投与サイクルは 14 日間とした．投与は $mg/m^2$ 単位で行った． |
| 治療期間 | 被験者は以下のいずれかが認められるまで 14 日間サイクルのカルフィルゾミブ投与を継続した：疾患進行，重度の又は許容できない毒性，同意の撤回，合併症，不遵守，若しくは代替治療の必要性． |
| 対照療法<br>用量及び製造番号 | 該当なし |
| 前治療及び併用療法 | サイトカイン療法（エリスロポエチン，顆粒球単球コロニー刺激因子，顆粒球コロニー刺激因子）の開始又は増量を治療開始後 1 カ月間禁止したが，治験登録前 2 カ月間エリスロポエチン又はダルベポエチン療法の用量が一定である被験者は，治療開始後の最初の 1 カ月間は同用量での投与を許可された．サイトカイン療法並びにエリスロポエチン及びダルベポエチン用量レベルの変更は，治療開始 1 カ月以降は認められた． |
| 評価基準 | 安全性評価項目：カルフィルゾミブの安全性及び忍容性は，治験薬との因果関係が否定できない DLT，有害事象，身体的所見，及び臨床検査により評価した．<br>DLT は，試験参加から 28 日以内に以下のいずれかが認められることと定義した．<br>• 非血液毒性疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害<br>• Grade 3 以上の非血液毒性（悪心，嘔吐，下痢を除く）<br>• 制吐剤／止しゃ剤による最大限の治療によりコントロール不良な Grade 3 以上の悪心，嘔吐，又は下痢<br>血液毒性<br>• 造血成長因子の投与なしで 14 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少（ANC 500/$mm^3$ 未満）<br>• 発熱を伴う好中球減少（ANC 1000/$mm^3$ 未満，38.3℃以上の発熱）<br>• Grade 4 の血小板減少（血小板数 25000 $mm^3$ 未満）又は出血を伴う血小板減少（正常下限未満）<br><br>有効性評価項目：抗腫瘍作用は，治療に対する最良抗腫瘍効果，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間により評価した．<br>薬物動態：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（Cmax，Tmax，AUC，T1/2 など） |
| 統計的手法 | 本剤の投与を 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て，安全性評価の対象とした．有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 に従ってコード化した．結果を一覧表にし，発現頻度，重症度，発現した事象の器官別大分類（SOC），及び治験薬との因果関係を検討した．臨床検査項目の要約統計量を求め，シフトテーブルを作成した．<br>本剤の投与を 2 サイクル受け，治療後の腫瘍評価を 1 回以上実施した被験者全員を有効性解析対象集団として，抗腫瘍作用の解析の対象とした．抗腫瘍作用は，最良抗腫瘍効果，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間を用いて示した．奏効期間の評価は，十分な数の被験者で奏効が認められた場合に，評価可能な被験者のみを対象として実施した．イベント発生までの期間の中央値及び四分位数は，Kaplan-Meier 法を用いて算出した．この Kaplan-Meier 解析では，標的イベントの認められなかった被験者のデータについては，有効な臨床効果評価が得られた最終日で追跡調査を打ち切りとした．また，1 回以上来院をスキップし，その後疾患が進行した被験者又は死亡した被験者のデータは，腫瘍評価の最終日で追跡調査を打ち切りとした． |

**表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（PX-171-001）**

| Visit | Screening | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 2–N | Cycle 2 and 3 | Cycle 2–N | Cycle 4–N | Every 8 weeks | Final Visit[13] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Days –14 to –1 | Day 1 | Days 2–4 | Day 5 | Days 2–4 | Day 1 | Day 5 | Day 1 | ± 3 days | 30 days post study discontinuation |
| Medical History | × | | | | | | | | | |
| Complete Physical Examination | × | | | | | | | | | × |
| Height, Weight, and Body Surface Area[1] | × | × | | | | × | | × | | |
| Routine Physical Evaluation | | × | | × | | × | × | × | | |
| Blood Pressure, Pulse, Temperature[2] | × | × | × | × | | × | × | × | | × |
| 12-lead Electrocardiogram | × | ×[3] | | ×[3] | | | ×[3] | | | × |
| Pregnancy Test for Female Subjects | × | | | | | | | | | |
| Urinalysis | × | × | | | | | | | | × |
| Serum Chemistry | × | × | | × | | × | × | × | | × |
| Coagulation Tests | × | | | | | | | | | × |
| CBC | × | × | × | × | | × | × | × | | × |
| Blood Pharmacodynamic Assay[4] | | × | | × | | × | | | | |
| Serum Concentration of Carfilzomib[5] | | × | | × | | × | | | | |
| Tumor Measurement[6] | × | | | | | | | | × | × |
| Blood/urine for M-protein levels, bone survey[7] | × | × | | | | × | | × | × | × |
| Urine for archiving[8] | | × | | | | | | | | |
| Pulmonary Function Test[9] | | × | | | | | | | × | |
| Chest Radiographs[10] | | × | | | | | | | × | |
| Echocardiogram[11] | | × | | | | | | | | × |
| Adverse Events | | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| Concomitant Medications[12] | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |

**表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（PX-171-001）（続き）**

1: Body Surface Area = √ [ht (cm) × wt (kg) ÷ 3600]
2: Cycle 1, Day 1: Measure blood pressure, pulse rate, and temperature pre-dose, and 1, 2, and 4 hours post dose and at additional time points if clinically indicated. Cycle 1, Day 5 and Cycles 2 and higher, Day 1 and 5: Measure blood pressure, pulse rate, and temperature pre-dose and 1 hour post dose and at additional time points if clinically indicated.
3: Cycle 1, Day 1: Perform ECG 4 hours post dose. Cycle 1, Day 5: Perform ECG 1 hour post dose. Cycle 2 and higher, Day 5, Perform ECG 1 hour post dose.
4: Whole blood (RBCs) and PBMCs will be used in the Pharmacodynamic assay. Cycle 1, Day 1, obtain blood sample pre-dose, 60 min and 24 h post-dose. Cycle 1, Day 5, and Cycles 2 and 3, Day 1, obtain blood samples pre-dose and 60 min post-dose.
5: Serum samples to measure carfilzomib levels. Cycle 1, Day 1 will be obtained pre-dose, and at 5, 15, 30 min and 1, 2, 4 and 24 h after dosing. Cycle 1, Day 5, and Cycles 2 and 3, Day 1, obtain serum samples pre-dose and 30 min post-dose.
6: Tumor measurements will be obtained for subjects with Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's disease and Waldenström's Macroglobulinemia only.
7: Measure M-protein levels for subjects with Multiple Myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia. Conduct bone survey at Screening and Final Visit for Multiple Myeloma only. Every 8 weeks, bone marrow evaluations must be performed in subjects with non-secretory multiple myeloma.
8: Urine samples will be archived for future evaluation of levels of carfilzomib and metabolites. Urine samples will be obtained on Day 1 (0–4 hours post dose. The entire volume of urine expelled during that time will be recorded and a 5 mL aliquot of urine will be collected, frozen and sent to Proteolix for archiving).
9: Should perform oxygen saturation (pulse oximetry) while breathing ambient air, and spirometry examinations. Pulmonary function tests may be performed at any time up to 30 days prior to Cycle 1, Day 1.
10: Both standard lateral and standard frontal chest radiographs should be performed. Chest radiograph may be performed at any time up to 30 days prior to Cycle 1, Day 1.
11: Baseline transthoracic echocardiogram may be performed at any time up to 30 days prior to Cycle 1, Day 1.
12: Record concomitant medications from 14 days before Day 1. If there is any change in the subject's concomitant medications during the study, it must be recorded on the CRF.
13: If subject is diagnosed with progressive disease at the 8 week study assessment, then tumor measurement tests, M-protein levels and/or bone marrow aspirate do not need to be repeated.

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（PX-171-001）, Table 3］

### 2.7.6.5.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

治験実施医療機関 3 施設で計 29 名の被験者が本治験に登録された．被験者 3 名ずつが 1.2～11.0 mg/m$^2$ 各コホートに登録され，6 名が 15.0 mg/m$^2$ コホートに，5 名が 20 mg/m$^2$ コホートに登録された．

当初予定されていた本治験の追加パートに登録された被験者はなかった．本治験より投与来院回数の少ない 2 番目の第 Ⅰ 相試験，PX-171-002 へ継続して登録されたため，本治験は早期に中止された．

#### 2） 人口統計学的背景及び他の基準値の特性

被験者の大部分は白人（79.3%）及び男性（69.0%）であった．最も多かったのが NHL 患者（51.7%）で，次いで MM 患者（34.5%）であった．NHL 患者はほとんどの用量コホートに認められた．HD 患者は低用量コホートに多かった（8.4～20.0 mg/m$^2$ コホートにはなし）が，MM 患者は高用量コホートに集中（1.2～4.0 mg/m$^2$ コホートにはなし）していた．

被験者の大部分（86.2%）の ECOG Performance Status は 0 又は 1 であった．残りの 4 名（13.8%）は 2 であった．8 名（27.6%）に神経毒性 Grade 1 が認められ，他は全員 Grade 0 であった．

#### 3） 治験薬の投与状況

治験薬の投与を受けた被験者 29 名について，投与サイクル数の中央値（範囲）は 4.0 サイクル（0.0～16.0 サイクル）であった．カルフィルゾミブ投与回数の範囲は 3～79 回であった．カルフィルゾミブ累積投与量の中央値（範囲）は 300.0 mg（37.5～1874 mg）であり，体表面積で補正した累積投与量の中央値（範囲）は 168.0 mg/m$^2$（22.8～885.0 mg/m$^2$）であった．15 名は最小有効用量である 11 mg/m$^2$ を下回る用量を投与された．カルフィルゾミブの MTD は 15 mg/m$^2$ と決定された．

### 2.7.6.5.3 有効性の結果

カルフィルゾミブの 3 つの高用量コホートで 4 名に客観的奏効が認められた．その内訳は，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ コホートの NHL 患者 1 名が不確定の完全奏効（CR），11 mg/m$^2$ コホートの MM 患者 1 名が部分奏効（PR），及び 15 mg/m$^2$ コホートの 2 名（WM 患者 1 名，MM 患者 1 名）が最少奏効（MR）であった．

カルフィルゾミブの用量別の有効性評価項目については，各コホートの被験者数が少なかったため，Kaplan-Meier 法を用いた推定を実施することができなかった．用量コホート全

体での無増悪期間の中央値は 52.0 日（95%信頼区間：50.0～79.0 日）であった．用量コホート全体での無増悪生存期間の統計値は無増悪期間と同じであった．本治験におけるカルフィルゾミブの最小有効用量は 11 mg/m$^2$，1 日 1 回 5 日間投与であった．

### 2.7.6.5.4 安全性の結果

#### 1） 有害事象

有害事象名は MedDRA/J version 8.1 を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の重症度は，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 version 3.0 を用いて評価した．

#### （1） 有害事象の要約

安全性解析対象可能集団での有害事象の要約を全被験者及びコホート別に表 2.7.6.5-3 に示した．治験薬の投与を受けた被験者 29 名全員に有害事象が認められた．計 397 件の有害事象が報告された．Grade や因果関係にかかわらず発現頻度が高かった有害事象は悪心，疲労各 14 名（48.3%），下痢 10 名（34.5%），呼吸困難，発熱，感覚減退，咳嗽各 8 名（27.6%）であった．これらの有害事象は MM 患者より NHL 患者に多く認められた．

被験者 29 名全員に治験責任医師により治験薬と関連ないともいえない又は多分関連ありと判定された有害事象が認められた．そのうち発現頻度が高かった有害事象は悪心，疲労各 11 名（37.9%），下痢 9 名（31.0%），及び発熱 8 名（27.6%）であった．11 名（37.9%）に Grade 3 の有害事象が認められ，3 名（10.3%）に Grade 4 の有害事象（2 名が血小板減少症及び 1 名が呼吸困難）が認められた．有害事象を主たる理由として治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが，投与の中断又は中止に有害事象が一因となった被験者は 4 名認められた．神経障害を示唆する有害事象の重症度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であり，いずれも用量を制限するものではなかった．

10 件の重篤な有害事象が 6 名に報告された．重篤な有害事象 10 件のうち 3 件（発熱性好中球減少症，悪寒，及び好中球減少症）は被験者 1-03-[redacted] に発現し，治験責任医師により治験薬と関連ないともいえないと判定された．被験者 1-04-[redacted] は 2 件の重篤な有害事象（吐血及び血小板減少症）の発現後，本剤の最終投与 40 日後に疾患進行のため死亡した．治験責任医師は本被験者の死亡と治験薬との関連は否定した．

本治験の主要目的は，DLT の発現によってカルフィルゾミブの MTD を決定することであった．20 mg/m$^2$ コホートで 2 名に DLT（Grade 4 の血小板減少症並びに Grade 3 の発熱性好中球減少症及び悪寒）が認められ，いずれも治験薬と関連ないともいえないと判定された．これにより，本剤を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの MTD は 15 mg/m$^2$ と判定された．

全体として，血液生化学パラメータに顕著な傾向は認められなかった．臨床検査項目で重症度の変動が散発的にみられたが，特定の傾向は認められなかった．血中クレアチニン増加は軽度かつ発現頻度が低く，治験登録時に腎機能障害の既往がみられなかった被験者では概して可逆的であった．

12 名に治療期間中に血小板数が 100000/$mm^3$ を下回る事象がみられ，そのうち 6 名はベースライン時に血小板減少の症状が認められ，治療期間中に更に悪化した．血小板数の減少はカルフィルゾミブの全用量で認められた．2 名（1 名は 1.2 mg/$m^2$ コホート，1 名は 20 mg/$m^2$ コホート）が Grade 4 の血小板減少症を発現したが，後者の事象のみが治験責任医師により治験薬と関連ないともいえないと判定され，これにより DLT と判定された．

**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）**

| | Total Subjects (n = 29) | Initial Carfilzomib Dose | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.2 mg/m$^2$ (n = 3) | 2.4 mg/m$^2$ (n = 3) | 4.0 mg/m$^2$ (n = 3) | 6.0 mg/m$^2$ (n = 3) | 8.4 mg/m$^2$ (n = 3) | 11.0 mg/m$^2$ (n = 3) | 15.0 mg/m$^2$ (n = 6) | 20.0 mg/m$^2$ (n = 5) |
| Subjects w/ at least one AE | 29 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 6 (100%) | 5 (100%) |
| Total AEs | 397 | 48 | 40 | 38 | 36 | 37 | 45 | 61 | 92 |
| Subjects w/ AE of worst severity of Grade 3 | 11 (37.9%) | 1 (33.3%) | 2 (66.7%) | 3 (100%) | 0 | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 2 (33.3%) | 1 (20.0%) |
| Subjects w/ AE of worst severity of Grade 4 | 3 (10.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 2 (40.0%) |
| Subjects w/ at least one related AE | 29 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 3 (100%) | 6 (100%) | 5 (100%) |
| Subjects w/ AE leading to treatment discontinuation [a] | 4 (13.8%) | 0 | 0 | 2 (66.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (20.0%) |
| Subjects w/ at least 1 SAE | 6 (20.7%) | 0 | 1 (33.3%) | 2 (66.7%) | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 0 | 2 (40.0%) |
| Subjects who died | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0%) [b] |

Source: Tables 14.3.1, 14.3.1.2.1–14.3.1.2.9, Tables 14.3.1.3.1–14.3.1.3.9, Tables 14.3.1.4.1–14.3.1.4.9, Table 14.3.2.2, and Listing 16.2.7.7

[a] Subjects discontinued treatment for the primary reason of progressive disease, but AE was contributory.

[b] Disease progression not attributed to carfilzomib, occurring 40 days after the last dose of study drug

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（PX-171-001）， Table 13］

### （2） 有害事象の分析

MedDRA SOC 別及び基本語（PT）別のすべての有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.18.5-1（全被験者）及び表 2.7.6.18.5-2（用量コホート別）に示した.

#### a） 有害事象の器官別大分類別発現頻度

SOC 別で発現頻度が高かった有害事象は，全身障害および投与局所様態 24 名（82.8%），胃腸障害 23 名（79.3%），神経系障害 20 名（69.0%），呼吸器、胸郭および縦隔障害 19 名（65.5%），臨床検査，筋骨格系および結合組織障害各 15 名（51.7%），皮膚および皮下組織障害 14 名（48.3%）であった．上記以外の SOC 別の有害事象の発現数は 10 名以下であった.

#### b） 有害事象の項目別発現頻度

PT 別で発現頻度が高かった有害事象は，悪心，疲労が各 14 名（48.3%），下痢 10 名（34.5%），呼吸困難，発熱，感覚減退，及び咳嗽が各 8 名（27.6%），末梢性浮腫及び頭痛が各 7 名（24.1%）であった．各コホートの被験者数が少なかったため，用量別の傾向は認められなかった.

PT 別の有害事象の疾患別発現頻度をみると，頭痛を除き，発現頻度が高かった有害事象は，MM 患者又は WM 患者に比べ NHL 患者又は HD 患者に多く認められた.

#### c） Grade 3 及び Grade 4 の有害事象

11 名（37.9%）が Grade 3 の有害事象を発現し，3 名（10.3%）が Grade 4 の有害事象を発現した．呼吸困難及び血小板減少症各 2 名を除き他の Grade 3 及び Grade 4 の有害事象が発現した被験者は各 1 名のみであった.

Grade 3 の有害事象はほとんどすべての用量コホートに認められたため，Grade 3 の有害事象を発現した被験者間で用量との関連性は示されなかった．Grade 4 の有害事象が発現した 3 名は 15 mg/m$^2$ 及び 20 mg/m$^2$ の高用量コホートに属していた.

#### d） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

MedDRA SOC 別及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.18.5-3（全被験者）及び表 2.7.6.18.5-4（用量コホート別）に示した.

29 名全員に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（治験責任医師により関連ないともいえない又は多分関連ありと判定された有害事象）が認められた．これらの有害事象の重症度は概ね Grade 1 及び Grade 2 であった．発現頻度が高かった SOC 別の治験薬との因

果関係が否定できない有害事象は，全身障害および投与局所様態 21 名（72.4%），胃腸障害 18 名（62.1%），神経系障害 17 名（58.6%）であった．

発現頻度が高かった PT 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，悪心，疲労各 11 名（37.9%），下痢 9 名（31.0%），発熱 8 名（27.6%）であった．各コホートの被験者数が少ないため，有害事象の用量依存性は確認できなかった．

全コホート中で 6 名（20.7%）に，治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象が認められた．これらの被験者は，治験期間中に発現した Grade 3 の有害事象計 22 件のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象 9 件を発現した．更に，全コホート中で 2 名（6.9%）に，Grade 4 の有害事象計 4 件のうち治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象が各 1 件認められた．

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 及び Grade 4 の有害事象 11 件中 9 件が 2 つの高用量コホート（15 mg/m$^2$ 及び 20 mg/m$^2$）で認められた．血小板減少症（Grade 3 の被験者 1-05-[redacted] 及び Grade 4 の被験者 1-04-[redacted]）を除き，個々の有害事象が被験者各 1 名に発現したため，特定の傾向は認められなかった．

被験者 1-03-[redacted] にサイクル 4 の 4 日目に Grade 4 の呼吸困難（関連ないともいえない）が発現し，1 日で消失した．治験薬に対する措置は取られず，本事象は重篤と判定されなかった．本被験者は疾患進行により 11 日後に治験薬の投与を中止した．被験者 1-04-[redacted] はサイクル 1 の 2 日目に Grade 3 の血小板減少症（関連ないともいえない）を初めて認め，サイクル 1 の 4 日目に Grade 4（関連ないともいえない）に増悪し，投与を中断した．本被験者の Grade 4 の血小板減少症が消失しなかったため，3 週間後に疾患進行により治験薬の投与を中止した．本被験者は治験薬最終投与 40 日後に疾患進行により死亡した．

### 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

治療期間中又は投与中止後 30 日以内の死亡は認められなかった．被験者 1-04-[redacted] が 20 mg/m$^2$ コホートに登録され，治療期間中に Grade 4 の血小板減少症を発現し治験薬最終投与 40 日後に疾患進行により死亡した．

#### （2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5-4 に示した．6 名（NHL 患者 4 名，HD 患者及び MM 患者各 1 名）に 10 件の重篤な有害事象が報告された．いずれも 1 回の発現であり，一般化することはできない．10 件中 3 件の重篤な有害事象（好中球減少症，発熱性好中球減少症，

及び悪寒）がいずれも被験者 1-03-[redacted] に認められ，治験薬と関連ないともいえないと判定された．6 名中 4 名が重篤な有害事象が一因で治験薬の投与を中止した．

**表 2.7.6.5-4　重篤な有害事象の一覧（PX-171-001）**

| Subject ID | Initial Dose ($mg/m^2$) | Disease Type | AE Preferred Term | Study Day of Onset | Duration (Days) | Severity | Relationship | Study Drug Action | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-03-[redacted] | 2.4 | HD | Bronchitis acute | Day 11 | 5 | 3 | Unlikely | None | Resolved |
| 1-03-[redacted] | 4.0 | NHL | Abdominal pain | Day 26 | 4 | 3 | Unlikely | Discontinued | Stabilized |
| 1-04-[redacted] | 4.0 | NHL | Skin infection | Day 37 | 5 | 3 | Unlikely | Discontinued | Stabilized |
| 1-03-[redacted] | 11 | NHL | Gastrointestinal hemorrhage | Day 63 | 4 | 3 | Unlikely | Discontinued | Stabilized |
| 1-03-[redacted] | 20 | NHL | Neutropenia | Day 3 | 5 | 3 | Possible | Treatment interrupted | Resolved |
| | | | Febrile neutropenia | Day 4 | 1 | 3 | Possible | Treatment interrupted | Resolved |
| | | | Chills | Day 4 | 1 | 3 | Possible | Treatment interrupted | Resolved |
| 1-04-[redacted] | 20 | MM-S | Disease progression | Day 26 | 3 | 3 | None | None [a] | Stabilized |
| | | | Thrombocytopenia | Day 31 [b] | 13 | 4 | None | Discontinued [c] | Death [e] |
| | | | Hematemesis | Day 31 | 13 | 2 | None | Discontinued [d] | Death [e] |

[a] Study drug had been previously discontinued due to onset of thrombocytopenia; subject removed from study for disease progression.
[b] Subject experienced Grade 3 thrombocytopenia on Day 2, worsening to Grade 4 on Day 4, continuing through the subject's death. Event was not considered serious until Day 31 (after subject was off-study) due to prolonged duration.
[c] Study drug had been discontinued due to onset of Grade 4 thrombocytopenia on Day 4.
[d] Hematemesis occurred 3 days after subject had been removed from study.
[e] Primary cause of death was disease progression.
Source: Listing 16.2.7.3

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（PX-171-001），Table 19］

### （3） 他の重要な有害事象

有害事象が主な原因で治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが，有害事象が投与中止の一因となった被験者は 4 名であった.

20 mg/m$^2$ コホートの被験者 2 名に DLT の基準に一致する有害事象（被験者 1-03-[redacted] の Grade 3 の発熱性好中球減少症及び悪寒並びに被験者 1-04-[redacted] の Grade 4 の血小板減少症）が認められ，いずれも治験薬と関連ないともいえないと判定された．これにより，本剤を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの MTD は 15 mg/m$^2$ と判断された.

神経障害を示唆する有害事象の発現頻度は低く，用量との関連性は認められなかった．重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった．これらの有害事象のうち，治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象はなく，いずれも重篤とは判定されなかった.

3 名（10.3%）に血中クレアチニン増加の有害事象が認められ，いずれも治験期間中に増悪した．血中クレアチニン増加は，治験登録時に腎機能障害の既往がみられなかった被験者では軽度かつ発現頻度が低く，概して可逆的であった．治験期間中，腎機能不全又は腎不全の有害事象は報告されなかった.

主な血液毒性は血小板数の減少であり，12 名に認められた．そのうちの数名はベースライン時に血小板減少の症状を有していたが，治療期間中に増悪した．これらの血小板数の減少はカルフィルゾミブの全用量で認められた．2 名（1.2 mg/m$^2$ コホート及び 20 mg/m$^2$ コホートに各 1 名）が Grade 4 の血小板減少症を発現したが，後者の事象のみが治験薬と関連ないともいえないと判定され，DLT と判定された.

#### 3） 臨床検査値

治験期間中の血液生化学検査で主な傾向はみられず，臨床検査項目で重症度の変動が散発的にみられたが，特定の傾向は認められなかった.

血清中トロポニン T 濃度の一貫した上昇は認められなかったが，軽度かつ一過性の血清中トロポニン I 濃度上昇が 6 名に認められた.

#### 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

治療期間中，バイタルサイン，体重，胸部 X 線検査，心エコー，及び肺機能検査の結果に大きな変化は認められなかった.

### 2.7.6.5.5 薬物動態の結果

非日本人の血液がん患者に 14 日間を 1 サイクルとし，1～5 日目に本剤を 1.2～20 mg/m$^2$ の投与量で，1 日 1 回，1～2 分かけて静脈内投与したときのサイクル 1 の 1 日目の薬物動態

を評価した．血漿中カルフィルゾミブ濃度は 22 名から得られた．血漿中カルフィルゾミブ濃度は静脈内投与後速やかに低下し，二相性の消失を示した．本試験における最初の投与後採血時点は投与 5 分後であり，本剤の消失が速やかであることを踏まえると，本試験では T1/2 を除く薬物動態パラメータは適切に評価できないと考えられた．また，1.2 及び 2.4 $mg/m^2$ の投与量では，半数を超える検体において血漿中カルフィルゾミブ濃度が定量下限未満であり T1/2 を評価できなかった．4，6 及び 8.4 $mg/m^2$ の投与量では血漿中カルフィルゾミブ濃度のばらつきが大きく，二相性の消失が認められない，あるいは分布相以降に得られた定量値が一時点のみであったことから，T1/2 を算出しなかった．

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

### 2.7.6.5.6 薬力学の結果

27 名の被験者から血液サンプルを採取し，プロテアソーム阻害作用を分析した．薬力学的解析及び結果の詳細は［5.3.4.2-1］に示した．

初回投与（第 1 サイクルの第 1 日目）の 1 時間後，全血及び末梢血単核細胞（PBMC）で用量に依存したプロテアソーム阻害が認められ，15 $mg/m^2$ 及び 20 $mg/m^2$ の用量で阻害率は最大で 75%に達した．全血及び PBMC で 5 回目の投与（第 1 サイクルの第 5 日目）後に得られたプロテアソーム阻害率は，初回投与（第 1 サイクルの第 1 日目）後に測定したものよりも高く，カルフィルゾミブを連続 5 日間投与することにより阻害作用は累積した．

用量とサイクル間でプロテアソーム活性の回復の程度を明らかにするため，2 つの抽出区間について分析した［第 1 サイクルの第 1 日目（投与 1 時間後）から第 1 サイクルの第 2 日目（投与前）まで 24 時間の回復期間，及び第 1 サイクルの第 5 日目（投与 1 時間後）から第 2 サイクルの第 1 日目（投与前）まで 9 日間の回復期間］．

全血では，カルフィルゾミブによるプロテアソーム阻害の不可逆的作用及び除核赤血球中のプロテアソームの代謝回転数がわずかであることにより，初回投与から 24 時間後の全血にプロテアソーム活性の回復は認められなかった．しかし全血では，9 日間の回復期間にプロテアソーム活性の部分的回復が認められた．この回復は 8 $mg/m^2$，15 $mg/m^2$，及び 20 $mg/m^2$ の用量で統計学的に有意であり，平均で 13%～20%の回復がみられた．

PBMC では，初回投与から 24 時間後にプロテアソーム活性の部分回復が認められたが，被験者間変動が大きく，いずれのコホートも統計学的有意ではなかった．9 日間の回復期間で，PBMC プロテアソーム活性の回復がほとんどの被験者でみられ，多数の被験者ではほぼ完全に回復した．9 日間の回復は 15 $mg/m^2$ 及び 20 $mg/m^2$ コホートでは統計学的に有意であった．

より低い用量コホートでも部分回復又は完全回復が認められたが，これらのコホートでは被験者間変動が大きかったこと及び被験者数が少なかったために統計学的に有意ではなかった.

PK-PD の探索的分析では Cmax，平均濃度（$C_{avg}$），AUC 及びプロテアソーム CT-L 活性との関連性は明らかにはならなかった.

### 2.7.6.5.7 結論

14 日間を 1 サイクルとして，本剤を 1 日 1 回 5 日間連日投与したときの忍容性は，全般的に良好であった．本治験での最高用量（20 mg/m$^2$）の DLT（血小板減少症，発熱性好中球減少症，悪寒）に基づき，カルフィルゾミブの MTD は 15 mg/m$^2$ と決定された．発現頻度が高かった臨床的有害事象（疲労，悪心，下痢）は，概して Grade 1 又は Grade 2 であった．治験登録時に複数の被験者で神経障害関連の既存症が認められたにもかかわらず，神経障害を示唆する有害事象は発現率が低く軽度であった．主な血液毒性は血小板減少症であった．被験者数は少ないものの，有効性に関する予備データは，カルフィルゾミブが MM，WM，及び NHL 患者に対する抗腫瘍作用を有することを示唆している．これらの所見は，血液がん患者を対象としたカルフィルゾミブの治験継続を強く支持するものである.

## 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）

### 2.7.6.6.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（PX-171-002 part 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 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 |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-002 part 1 |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他 計 3 施設（米国 2 施設，カナダ 1 施設） |
| 治験期間 | 用量漸増パート（パート 1）：<br>最初の被験者の初回投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ 血液がん患者でのカルフィルゾミブの安全性及び忍容性を評価し，用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を決定する<br>・ カルフィルゾミブの薬物動態を検討する<br><br>副次目的：<br>・ カルフィルゾミブの薬力学的特性を検討する<br>・ 血液がん患者での抗腫瘍作用の予備的根拠を示す |
| 治験デザイン | 非盲検，漸増投与，反復投与，用量漸増パート，追加パート |
| 治験方法 | 本治験は第 I 相非盲検試験であり，用量漸増パート（パート 1）及び追加パート（パート 2）の 2 部で構成した．28 日間を 1 サイクルとして，カルフィルゾミブを最初の 3 週間は週に連続 2 日間，静脈内投与し，1 週間休薬した．血液がん患者（多発性骨髄腫［MM；分泌型及び非分泌型］，非ホジキンリンパ腫［NHL］，ホジキン病［HD］，又はワルデンストレーム・マクログロブリン血症［WM］）を両パートに最大 86 名登録する計画であった．<br><br>用量漸増パート（パート 1）：<br>本パートは，連続用量漸増試験である．カルフィルゾミブの開始用量は，ラットの $STD_{10}$（供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量）の 10 分の 1 に相当する 1.2 mg/m$^2$ とし，フィボナッチ法に基づき 27 mg/m$^2$ までの漸増投与を計画した（治験実施計画書に当初規定していた最高用量［36 mg/m$^2$］は削除された［治験実施計画書 Amendment 8，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）．連続コホートの被験者数を各 3 名として，カルフィルゾミブの MTD が決定するまで順次漸増投与することとした．1 段階上の用量コホートへ移行する前に，1 コホートの被験者 3 名に対する 28 日間（1 サイクル）の治療及び観察が完了していることとした．コホート移行基準に従い，治験参加後 28 日間で治験薬に関連する DLT を認めた被験者が 3 名中 0 名であった場合は次の用量のコホートに移行し，3 名中 1 名であった場合は当該コホートに 3 名を追加することとした．2 段階目以上のコホートの用量が最大投与量（MAD）となった場合に，1 段階前のコホートの用量を MTD とすることとし，開始用量が MAD となった場合は，真の MTD を特定するために 1 段階低い用量（0.6 mg/m$^2$）で試験を継続することとした． |

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 1）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法（続き） | 治験責任医師の判定により，治験薬に関連する DLT 又は他の毒性が認められた場合は，カルフィルゾミブの投与を中止することとした．投与中止後 28 日以内に以下の基準が満たされた場合，中止時の用量で投与を再開できることとした．<br>・非血液毒性：毒性がベースライン値まで，又は Grade 1 以下に回復<br>・血液毒性：好中球絶対数（ANC）1000/mm$^3$ 以上，血小板数 50000/mm$^3$ 以上に回復<br>カルフィルゾミブの減量は不可とした．<br>被験者内の漸増は，1 段階上の用量コホートで安全性が確認され，かつ最初に割り付けられた用量で 8 週間（2 サイクル）の投与が完了した被験者に限り，メディカルモニターの承認のもとで認めることとした．<br><br>追加パート（パート 2）：<br>カルフィルゾミブ単剤コホート及びカルフィルゾミブ+デキサメタゾン併用コホートを設けた．本パートに関しては，薬物動態の結果を除き別途報告する． |
| 被験者数 | 計画時：最大 86 名（パート 1 及びパート 2）<br>解析時（パート 1）：安全性解析対象集団 37 名，有効性解析対象集団 27 名 |
| 対象 | 血液がん患者 |
| 選択基準 | 疾患関連<br>・　以下のいずれかの血液がんであると組織学的に確定診断された患者：<br>・MM―治療が必要と考えられる症候性疾患，かつ以下に定義する測定可能病変を有する：<br>－ 血清 M 蛋白が血清電気泳動法で 1.0 g/dL 以上<br>－ 尿中 M 蛋白排泄量が 200 mg/24 時間以上<br>－ 骨髄の形質細胞増加症（骨髄穿刺及び／又は骨髄生検で 30%以上）<br>－ 測定可能な髄外性形質細胞腫<br>・NHL―バーキットリンパ腫，前駆 T リンパ芽球性リンパ腫／白血病，及び前駆 B リンパ芽球性リンパ腫／白血病を除く，緩徐進行性又は侵襲性疾患<br>・WM<br>・HD<br>・　2 回以上の前治療に難治性，又は再発性の患者<br><br>人口統計学的条件<br>・　18 歳以上の男女<br>・　米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0，1，又は 2 の患者（骨痛のみが原因で Performance Status が 3 である患者も組み入れ可）<br><br>臨床検査値<br>・　十分な肝機能を保持しており，ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満，かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍未満の患者<br>・　総白血球数 2000/mm$^3$ 以上，ANC1000/mm$^3$ 以上，ヘモグロビン 8.0 g/dL 以上，血小板数 50000/mm$^3$ 以上の患者<br>・　エポエチンアルファ，ダルベポエチンアルファ，及び／又はビスホスホネート製剤の投与は可能とした（輸血不要であり，エリスロポエチン製剤の用量がカルフィルゾミブの投与開始後 28 日間一定である場合に限る）<br>・　Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス推定値 30 mL/分以上，又は血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以下<br>・　尿酸異常値は，初回投与前に米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく Grade 1 以下に正常化している<br><br>倫理／その他の条件<br>・　十分な心血管機能を保持しており，過去 6 カ月以内に症候性虚血，通常の介入でコントロール不能な伝導異常，又は心筋梗塞の既往がない患者 |

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 1）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | ・　連邦，地域，及び実施医療機関内のガイドラインに従い，文書による同意を取得した患者<br>・　妊娠可能な女性では，2 種類の避妊法を使用し，血清妊娠検査が陰性である患者．男性では有効なバリア避妊法を使用する患者． |
| 除外基準 | 疾患関連<br>・　脳転移（活動性の中枢神経系疾患のみ）を有する患者<br><br>前治療／併用療法<br>・　過去 7 日以内にステロイド療法を受けた患者（NHL 又は HD 患者）<br>・　過去 3 週間以内にステロイド療法を受けた患者（MM 又は WM 患者）<br>・　過去 4 週間以内に放射線療法，化学療法，若しくは免疫療法を受けた患者，又は治験責任医師により前治療の影響から回復していないと判断された患者<br>・　Bexxar®又は Zevalin®などの抗 CD20 モノクローナル抗体を用いた放射免疫療法歴を有する患者<br>・　同種幹細胞移植患者<br>・　自家幹細胞移植を受けてから 100 日以内に再発した NHL 又は HD 患者<br>・　疾患進行を認めた場合を除き，Day 1 前 3 カ月間以内にリツキシマブ治療を受けた患者<br>・　Day 1 前 3 週間以内に大きな手術を受けた患者<br>・　Day 1 前 1 カ月間以内に他の治験に参加した患者<br>・　既承認又は治験中の抗がん剤による治療を受けている患者<br><br>随伴状態<br>・　妊婦又は授乳婦<br>・　うっ血性心不全（New York Heart Association 分類のⅢ度及びⅣ度）<br>・　全身性抗生物質の投与を必要とする急性の活動性感染症の患者<br>・　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が判明している又は疑われる患者，若しくは血清学的検査で HIV 陽性の患者，及び活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者<br>・　過去 3 年間に血液がん以外の悪性腫瘍疾患の既往を有する患者．ただし，以下を除く．a）適切に治療された皮膚基底細胞がん又は皮膚扁平細胞がん，b）子宮頸部上皮内がん，c）前立腺特異抗原濃度が 3 年間安定している前立腺がん<br>・　治療を妨げる可能性のある重篤な精神疾患又は内科的疾患の患者<br>・　治験開始時に重大な神経障害（Grade 2 以上で疼痛を伴う）を有する患者<br>・　ボルテゾミブ注射に対する過敏症の既往を有する患者<br>・　治験責任医師の判断により，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<br>用量及び製造番号 | 注射用カルフィルゾミブは，滅菌凍結溶液として 1 回使い切りバイアル（カルフィルゾミブ 2 mg/mL）に充填して供給された．<br>ロット番号：[redacted] |
| 投与方法 | 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ単剤を 2 分間かけて急速静脈内投与した．開始用量は 1.2 mg/m$^2$ とし，2.4 mg/m$^2$，4.0 mg/m$^2$，6.0 mg/m$^2$，8.4 mg/m$^2$，11 mg/m$^2$，15 mg/m$^2$，20 mg/m$^2$，27 mg/m$^2$ を連続するコホートに漸増投与した． |
| 治療期間 | 最長 12 サイクル（当初の無期限から修正）（治験実施計画書 Amendment 8，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） |
| 対照療法<br>用量及び製造番号 | 該当なし |

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 1）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 前治療及び併用療法 | Day 1 の 14 日前から最終来院時（治験薬最終投与の約 30 日後）までに使用した薬剤及び治療は，症例報告書に記録することとした（ビタミン類，サプリメント，並びに処方薬及び非処方薬を含む）．赤血球及び血小板輸血は，施設内の基準に従って実施した場合，可とした．承認済みのエリスロポエチン製剤の継続使用は可とした．がんの治療目的以外のグルココルチコイド（10 mg/日未満又はそれに相当する量のプレドニゾンの投与など）の使用は可とした．<br>他の治験薬及び抗腫瘍作用を有する他の薬剤の治験期間中の使用は禁止した．<br>治療開始後の 1 カ月間は，骨髄増殖因子製剤及びエリスロポエチン製剤の新規投与を禁止した． |
| 評価基準 | 安全性評価項目：<br>カルフィルゾミブの安全性及び忍容性は，治験薬に関連する DLT，有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，体重，心機能（トロポニン，12 誘導心電図，心エコー検査），胸部 X 線検査，肺機能，及び併用薬により評価した．<br>DLT は，試験参加から 28 日以内に以下のいずれかが認められることと定義した．腎毒性，感染，及びうっ血性心不全が認められた場合は，治験実施計画書（総括報告書 Appendix 16.1.1）の規定に従うこととした．<br>非血液毒性<br>・疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害<br>・Grade 3 以上の非血液毒性（悪心，嘔吐，下痢を除く）<br>・制吐剤／止しゃ剤による最大限の治療によるコントロール不良の Grade 3 以上の悪心，嘔吐，又は下痢<br>血液毒性<br>・造血増殖因子製剤の投与なしで 14 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少（ANC 500/$mm^3$ 未満）<br>・発熱を伴う好中球減少（ANC 1000/$mm^3$ 未満，38.3℃以上の発熱）<br>・7 日間を超えて継続しているか，又は出血を伴う Grade 4 の血小板減少<br><br>有効性評価項目：<br>抗腫瘍作用は，最良抗腫瘍効果，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間により評価した．<br>腫瘍評価の基準として，European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）Disease Response Criteria（MM 患者），International Working Group Response Criteria for Non-Hodgkin’s Lymphoma（NHL 患者），Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia（WM 患者）を用いた．HD 患者で使用した基準は治験実施計画書（総括報告書 Apendix 16.1.1）に記載した．<br><br>薬物動態：<br>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（最高血漿中濃度［Cmax］，最高血漿中濃度到達時間［Tmax］，血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC］，消失半減期［T1/2］，全身クリアランス［CL］，定常状態分布容積［Vss］など） |
| 統計的手法 | データ解析は記述的に行い，推測統計は実施しなかった．各コホートを併合した全被験者のデータ，及び割り付けられたコホート別のデータを表示した．特に明記しない限り，被験者のコホートは，用量調節の有無にかかわらず，最初に割り付けたコホートで示した．連続変数では要約統計量（欠測データのない被験者数［N］，平均値，中央値，標準偏差［SD］，最小値，最大値），離散変数では頻度及び分布を示した．データの置換又は補間は行わなかった．イベント発生までの時間の評価項目については，中央値及び 95%信頼区間（CI）を算出し，点推定値とその両側 95%CI を求めた． |

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 1）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | 有効性の解析：<br>カルフィルゾミブの投与を 1 サイクル以上受け，ベースライン時及び治療開始後に 1 回以上腫瘍評価を実施したすべての被験者を有効性解析対象集団として，抗腫瘍作用の解析を行った．<br>腫瘍の転帰の解析は，治験担当医師の臨床評価に基づいた．測定可能病変の評価結果も比較検討することとした．評価可能被験者ごとに，最良抗腫瘍効果（完全奏効［CR］，部分奏効［PR］，最少奏効［MR］，安定［SD］，進行［PD］）を判定し，コホート別及び腫瘍タイプ（NHL/HD，及び MM/WM）別に被験者数及び割合を示した．その他の評価項目は，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間とした．イベント発生までの時間の解析では，Kaplan-Meier 法により中央値及び四分位数を算出した．標的事象が認められなかった被験者は，有効な抗腫瘍作用の臨床評価が得られた最終日を追跡調査打ち切り日とした．来院を 1 回以上スキップしたのちに，疾患進行又は死亡した被験者は，最終の腫瘍評価日を追跡調査打ち切り日とした．奏効期間は，客観的奏効（CR，PR，又は MR）が認められた被験者を対象として検討した．<br><br>安全性の解析：<br>カルフィルゾミブの投与を 1 回以上受けたすべての登録被験者を安全性解析対象集団として，安全性の解析を行った．<br>治験薬の投与状況を，治療サイクル数，カルフィルゾミブ投与回数，及び累積投与量（mg 及び $mg/m^2$ 単位）の平均値で示し，要約統計量（平均値，SD，中央値，範囲）を用いて解析した．被験者内の用量漸増，減量，及び投与延期を行った被験者数及び割合も要約した．<br>すべての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 に順じてコード化した．治験期間中に発現した有害事象を器官別大分類（SOC）別に表示し，発現頻度，重症度，発現期間，及び試験治療との関連性を検討した．有害事象の重症度は，NCI CTCAE version 3.0 に従って判定した．そのほか，DLT と判定された有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬との因果関係の否定できない有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象（神経毒性を示すものを含む），及び治療期間中又は治療終了後 30 日以内の死亡を表示した．有害事象の各カテゴリについて被験者別一覧表も作成した．<br>血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，及びその他の臨床検査値の変動を，要約統計量，毒性グレードのシフトテーブル及び被験者一覧表で示した．Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値毒性の発現頻度，及び注目すべき臨床検査項目（血清クレアチニン，血小板数など）の表を作成した．バイタルサイン，心電図検査所見，及び肺機能検査値を，測定時点別に記述的に要約した．併用薬は WHO Drug Dictionary を用いて一般名にコード化し，薬効分類別に表示した． |

**表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 1）**

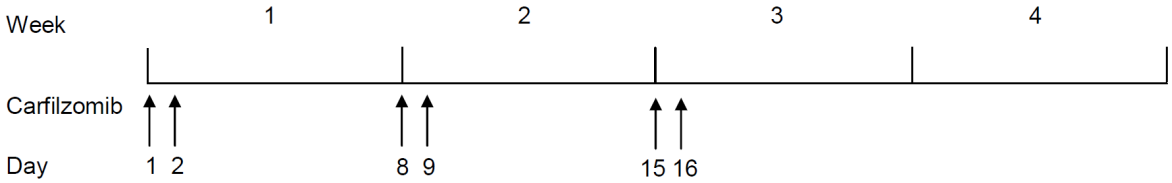
| | Screening | Day of Treatment Cycle | | | | | | | Completion |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Days –14 to –1 | Day 1 | Day 2 | Day 3 | Day 8 | Day 9 | Day 10 | Day 15 | (30 days post) |
| Medical history | X | | | | | | | | |
| Pregnancy test for FCBP | X | | | | | | | | |
| Height, weight, BSA | X | X | | | | | | | |
| Physical examination | X | X | (X)[1] | | X | | | X | X |
| Vital signs | X | X | (X)[1] | | X | | | X | X |
| Echocardiogram | X | | | | | | | | X |
| 12-lead ECG | X | (X)[1] | X | | | | | | X |
| Chest radiograph, pulmonary function | X | (X)[2] | | | | | | | |
| Serum chemistries | X | X | (X)[3] | (X)[1] | X | | (X)[1] | X | X |
| Coagulation tests | X | | | | | | | | X |
| Hematology | X | X | (X)[1] | | X | (X)[1] | | X | X |
| Urinalysis | X | (X)[1] | | | | | | | X |
| Disease assessments: | | | | | | | | | |
| β-microglobulin | X | | | | | | | | |
| Plasmacytoma (MM only)[4] | X | | | | | | | | X |
| Tumor meas. (NHL, HD, WM only) or bone marrow (MM only) | X | (X)[2] | | | | | | | X |
| SPEP/UPEP (MM and WM only) | X | (X)[2] | | | | | | (X)[2] | X |
| Skeletal survey (MM only)[5] | X | | | | | | | | X |
| Blood sample for pharmacokinetics | | (X)[3,6] | (X)[1,6] | | (X)[1,6] | | | | |
| Blood/ PBMC for pharmacodynamics | | (X)[3,6] | (X)[1,6] | | (X)[1,6] | | | | |
| Adverse events | | → | → | → | → | → | → | → | |
| Concomitant medications | → | → | → | → | → | → | → | → | |

**表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 1）（続き）**

[1] Cycle 1 only.
[2] Every 8 weeks (Day 1of Cycles 3, 5, 7, 9, 11).
[3] Cycles 1 and 2 only.
[4] Plasmacytoma, if present, was to be monitored as appropriate throughout treatment to confirm a tumor response.
[5] Lateral radiograph of the skull; anteroposterior and lateral views of the spine; and anteroposterior views of the pelvis, ribs, femora, and humeri.
[6] See protocol for schedule of special tests.

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 3］

**図 2.7.6.6-1　治療サイクル（PX-171-002 part 1）**




出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Figure 1］

### 2.7.6.6.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

パート 1 に登録された被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した.

本治験では，米国及びカナダの 3 施設で合計 37 名の被験者が登録された．1 コホートあたりの登録被験者数は 3～8 名であった．治験実施計画書では，サイクル 1 の 28 日目までに治療を中止した被験者がいた場合，追加被験者を補充することとなっていたが，1.2 mg/m$^2$ コホートの被験者番号 2-02-[redacted]（22 日目に中止），6.0 mg/m$^2$ コホートの被験者番号 2-02-[redacted]（25 日目に中止），及び 15 mg/m$^2$ コホートの被験者番号 2-01-[redacted]（22 日目に中止）の合計 3 名では，追加被験者は補充されなかった．これら 3 つのコホートの登録被験者数は，各 3 名であった.

治験期間の中央値（範囲）は 59 日（7～409 日）であり，2 サイクルに相当した．治験薬の投与中止の理由は，疾患進行 24 名（64.9%），同意撤回 6 名（16.2%），有害事象 3 名（8.1%），治験責任医師による判断 2 名（5.4%），及び死亡 2 名（5.4%）であった.

**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）**

| | Total Subjects n (%) |
|---|---|
| Subjects treated | 37 (100.0) |
| Subjects on treatment | 0 (0.0) |
| Duration on study (days) | |
| Mean (SD) | 122.7 (125.9) |
| Median | 59.0 |
| Range | 7, 409 |
| Subjects discontinued | 37 (100.0) |
| Primary reason for discontinuation | |
| Disease progression | 24 (64.9) |
| Consent withdrawn | 6 (16.2) |
| Adverse event | 3 (8.1) |
| Investigator decision | 2 (5.4) |
| Death | 2 (5.4) |

Source: Table 14.1
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 5］

#### 2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

パート 1 に登録された被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-4 に示した.

被験者の年齢の中央値（範囲）は 61.4 歳（24～82 歳）であった．男性（54.1%）が女性（45.9%）よりもわずかに多かった．被験者の大部分（89.2%）は白人であった．登録された血液がん患者の腫瘍タイプは MM，NHL，及び HD であり，WM は登録されなかった．MM 患者 21 名（56.8%）のうち 19 名が分泌型，2 名が非分泌型であった．NHL 患者 15 名（40.5%）のサブタイプの内訳は，マントル細胞リンパ腫（6 名），濾胞性リンパ腫（6 名），びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（2 名），及び小リンパ球性リンパ腫（SLL）（1 名）であった．全被験者の診断から登録までの期間の中央値（範囲）は 3.9 年（0.7～13.7 年）であった．すべての被験者に内科的疾患の既往症が少なくとも 1 つみられた．それらの既往症が最も多く認められた器官は全身（75.7%）（疲労，発熱／悪寒，寝汗，脱力，及び体重減少など），胃腸（73.0%），筋骨格系（73.0%），神経系（70.3%），皮膚系（64.9%），泌尿生殖器系／腎臓系（62.2%），血液系（59.5%），及び心血管系（54.1%）であった．

**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）**

解析対象集団：登録された被験者

| | Total Subjects |
|---|---|
| Subjects treated [n (%)] | 37 (100.0) |
| Age (years) | |
| Mean (SD) | 60.6 (12.3) |
| Median | 61.4 |
| Range | 24, 82 |
| Gender [n (%)] | |
| Male | 20 (54.1) |
| Female | 17 (45.9) |
| Ethnicity [n (%)] | |
| Caucasian | 33 (89.2) |
| Native American | 2 (5.4) |
| Black | 1 (2.7) |
| Hispanic | 1 (2.7) |
| Disease diagnosis [n (%)] | |
| MM | 21 (56.8) |
| Secretory | 19 |
| Nonsecretory | 2 |
| WM | 0 (0.0) |
| NHL | 15 (40.5) |
| Mantle cell | 6 |
| Follicular | 6 |
| Diffuse large-cell | 2 |
| SLL | 1 |
| HD | 1 (2.7) |
| Time from Diagnosis (years) | |
| Mean (SD) | 4.3 (2.4) |
| Median | 3.9 |
| Range | 0.7, 13.7 |

Source: Table 14.1.2.1

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 6］

3）　治験実施計画書からの逸脱

パート 1 での治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.6-5 に示した．主な逸脱内容は以下のとおりである．

- 同意取得手順違反が 6 名に認められた．そのうち大部分の被験者では，同意取得前にスクリーニング検査又は手順が開始された（ただし，すべての被験者が治験薬投与開始前に同意文書に署名した）．また，1 名は誤ったバージョンの同意文書に署名した．
- 被験者番号 2-01-[redacted]（人道的な例外使用として登録）では，スクリーニング時の ANC が 970/mm$^3$ であった（適格基準：1000/mm$^3$ 以上）．本被験者は，11 mg/m$^2$ コホートに規定の 3 名が登録されていたにもかかわらず，次のコホートの登録開始前に 11 mg/m$^2$ コホートに追加登録された．本被験者の登録は，実施医療機関の治験審査委員会（IRB）及びオニキス社により承認済みあった．
- 適格基準の軽微な違反が 3 名に認められた．これら 3 名では投与開始後 28 日目までにダルベポエチンアルファの投与が開始された．
- 被験者番号 2-02-[redacted] では，体表面積の算出に誤った身長を使用したために，サイクル 1 の期間を通して，予定よりも低い用量のカルフィルゾミブが投与された．
- 被験者 3 名では，治験薬の調製手順（凍結溶液の解凍条件）違反があった（すべて同一の実施医療機関）．
- 被験者番号 2-01-[redacted] では，サイクル 1 の 2 日目に重篤な有害事象が認められたため，カルフィルゾミブ 27 mg/m$^2$ から 20 mg/m$^2$ への減量が許可された．
- 被験者番号 2-02-[redacted] では，被験者内の漸増を可とする治験実施計画書第 7 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の発行前に，用量漸増が 2 回行われた．この被験者内漸増はオニキス社により承認済みであった．

以上の治験実施計画書からの逸脱は重大とは判断されず，本治験の主要評価項目であるカルフィルゾミブの安全性の評価を損なうとは考えられなかった．

**表 2.7.6.6-5　治験実施計画書からの逸脱（PX-171-002 part 1）**

| Deviation Category | Subjects with 1 or more Deviations |
|---|---|
| Lab assessments not done | 34 |
| Required study procedure not done | 30 |
| Procedure outside allowable window | 25 |
| Informed consent process | 6 |
| Study drug preparation or administration | 6 |
| Inclusion/exclusion | 4 |
| Visit not done | 2 |

Source: Appendix 16.2.2 Compiled List of Protocol Deviations

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 7］

**4） 治験薬の投与状況**

安全性解析対象集団での治験薬の投与状況を表 2.7.6.6-6 に示した．

本治験のパート 1 では，37 名がカルフィルゾミブを 1 回以上投与された．1 コホートあたりの登録被験者数は 3～8 名であった．投与した 37 名で，完了したサイクル数の中央値（範囲）は 2.0 サイクル（0～14 サイクル）であった．サイクル 1 を完了しなかった被験者は 4 名（10.8%），サイクル 1 のみを完了した被験者は 11 名（29.7%）であった．カルフィルゾミブ投与回数は 2～84 回であった．全被験者のカルフィルゾミブ累積投与量の中央値（範囲）は 240 mg（13～2936 mg），体表面積で補正した累積投与量の中央値（範囲）は 132 mg/m$^2$（7～1566 mg/m$^2$）であった．

治験期間中に，カルフィルゾミブの被験者内の漸増が 6 名で 1 回以上行われ，被験者 1 名あたりでは 1～4 回であった．被験者番号 2-02-[redacted] は，合計 15 サイクルを実施し，割り付けられた 2.4 mg/m$^2$ から 20 mg/m$^2$ まで漸増した．

治験実施計画書では減量は許可されていなかったが，被験者番号 2-01-[redacted] では，サイクル 1 の 2 日目及び 3 日目に一連の有害事象（低血圧，低酸素症，貧血，血中クレアチニン増加，肺水腫，肺炎，及び低マグネシウム血症）が認められたため，サイクル 1 で 27 mg/m$^2$ から 20 mg/m$^2$ に減量した．本被験者では，臨床的に意義のある血中尿素窒素（BUN）の増加も認められた．低血圧及び低酸素症は重篤と判定され，被験者は入院に至った．低酸素症及び血中クレアチニン増加はカルフィルゾミブと「関連ないともいえない」と判定された．サイクル 1 の 8 日目及び 9 日目のカルフィルゾミブ投与は実施されなかった．本被験者は，15 日目に減量後の用量 20 mg/m$^2$ でカルフィルゾミブ投与を再開し，同用量で更に 8 サイクルを完了して PR と判定された．サイクル 2 以降は，Grade 2 の血中クレアチニン増加（7 日間持続）が新たに認められた以外にこれらの有害事象の再発は認められなかった．

**表 2.7.6.6-6　治験薬の投与状況（PX-171-002 part 1）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | | Initial Carfilzomib Dose Cohort | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total | 1.2 mg/m$^2$ | 2.4 mg/m$^2$ | 4.0 mg/m$^2$ | 6.0 mg/m$^2$ | 8.4 mg/m$^2$ | 11 mg/m$^2$ | 15 mg/m$^2$ | 20 mg/m$^2$ | 27 mg/m$^2$ |
| Treated subjects | 37 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 8 | 6 |
| Completed cycles per subject | | | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 3.9 (4.4) | 2.0 (1.7) | 5.7 (7.2) | 4.5 (6.4) | 4.7 (6.4) | 4.3 (4.0) | 3.0 (2.0) | 5.7 (7.2) | 2.0 (2.6) | 5.5 (4.2) |
| Median | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 6.5 |
| Range | 0, 14 | 1, 4 | 1, 14 | 0, 14 | 1, 12 | 2, 9 | 2, 6 | 1, 14 | 0, 7 | 0, 10 |
| Cumulative dose of carfilzomib (mg) | | | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 713 (876) | 27 (23) | 537 (860) | 353 (567) | 580 (885) | 754 (972) | 420 (333) | 1153 (1550) | 602 (702) | 1552 (1078) |
| Median | 240 | 14 | 53 | 91 | 90 | 214 | 270 | 400 | 362 | 1970 |
| Range | 13, 2936 | 13, 53 | 28, 1530 | 26, 1202 | 49, 1601 | 173, 1876 | 221, 917 | 123, 2936 | 56, 2046 | 92, 2618 |
| Cumulative dose of carfilzomib (mg/m$^2$) | | | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 369 (458) | 14 (13) | 270 (430) | 202 (327) | 330 (504) | 339 (428) | 253 (214) | 595 (811) | 285 (312) | 820 (608) |
| Median | 132 | 7 | 29 | 50 | 48 | 101 | 154 | 180 | 170 | 922 |
| Range | 7, 1566 | 7, 29 | 14, 766 | 16, 692 | 30, 912 | 84, 833 | 132, 572 | 75, 1530 | 40, 920 | 54, 1566 |

Source: Table 14.3.8

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 13］

### 2.7.6.6.3 有効性の結果

#### 1） 解析したデータセット

本治験のパート 1 で本剤を投与された 37 名中 27 名が抗腫瘍作用に関する有効性解析対象集団とされた.

#### 2） 最良抗腫瘍効果

有効性解析対象集団での最良抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.6-7 に示した.

治療期間中に CR（確定及び不確定を含む）は認められなかった．全被験者 27 名で，PR は 4 名（14.8%，95%CI：4.2%～33.7%），MR は 1 名（3.7%，95%CI：0.1%～19.0%）に認められた.

客観的奏効（CR，PR，又は MR）は，カルフィルゾミブ 1.2～11.0 $mg/m^2$ の用量範囲では認められなかったが，高用量コホートでは，15 $mg/m^2$ コホートの 2 名中 1 名，20 $mg/m^2$ コホートの 6 名中 1 名，27 $mg/m^2$ コホートの 5 名中 3 名に認められた．客観的奏効が認められた 5 名は，すべて MM 患者であった．全体として抗腫瘍作用の発現は速やかであり，すべての PR はサイクル 1 の 15 日目，MR は 42 日目に判定された．PR と判定された 4 名は 7～14 サイクルを完了し，MR と判定された 1 名は 5 サイクルを完了した．最終的に，5 名全員が PD により投与を中止した.

**表 2.7.6.6-7　最良抗腫瘍効果（PX-171-002 part 1）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| | Total Subjects | Initial Carfilzomib Dose Cohort | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.2–11.0 mg/m$^2$ | 15 mg/m$^2$ | 20 mg/m$^2$ | 27 mg/m$^2$ |
| Number of treated subjects | 37 | 20 | 3 | 8 | 6 |
| Number of evaluable subjects | 27 | 14 | 2 | 6 | 5 |
| CR | | | | | |
| n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 95% CI [1] | 0.0, 12.8 | | | | |
| PR | | | | | |
| n (%) | 4 (14.8) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 1 (16.7) | 2 (40.0) |
| 95% CI [1] | 4.2, 33.7 | | | | |
| MR | | | | | |
| n (%) | 1 (3.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) |
| 95% CI [1] | 0.1, 19.0 | | | | |
| Stable | | | | | |
| n (%) | 9 (33.3) | 6 (42.9) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (20.0) |
| 95% CI [1] | 16.5, 54.0 | | | | |
| PD | | | | | |
| n (%) | 12 (44.4) | 7 (50.0) | 1 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (20.0) |
| 95% CI [1] | 25.5, 64.7 | | | | |
| Unknown | | | | | |
| n (%) | 1 (3.7) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 95% CI [1] | 0.1, 19.0 | | | | |

[1] Exact 95% CI based on the binomial distribution

Source: Table 14.2.1

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 8］

**3）　奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間**

有効性解析対象集団での奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間を表 2.7.6.6-8 に示した．

PR 又は MR と判定された 5 名での Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値（範囲）は，225.0 日（94.0～316.0 日）であった．客観的奏効が認められた全 5 名では，最終的に治療期間中に PD が認められた．有効性解析対象集団 27 名での無増悪生存期間の中央値は，176.0 日（95%CI：54.0～239.0 日）であり，無増悪期間の推定値と一致した．最終調査時点では，被験者のほとんどが生存しており，本治験では長期追跡調査を実施しなかったことから，生存統計の中央値は参考とならない．

**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）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| | Duration of Response (days) [1] | Progression-free Survival (days) | Time to Progression (days) |
|---|---|---|---|
| Evaluable subjects | 5 | 27 | 27 |
| Censored | 0 | 7 | 7 |
| Median | 225.0 | 176.0 | 176.0 |
| 95% CI | 94.0, 316.0 | 54.0, 239.0 | 54.0, 239.0 |
| 25th and 75th quartiles | 176.0, 308.0 | 48.0, 322.0 | 48.0, 322.0 |
| Min, Max | 94.0, 316.0 | 15.0, 407.0 | 15.0, 407.0 |

[1] Includes PR and MR

Summary statistics derived from Kaplan-Meier method

Source: Table 14.2.2

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 11］

**4）　有効性の結論**

有効性解析対象集団 27 名中，客観的奏効（CR，PR，又は MR）が 5 名に認められた（PR 4 名，MR 1 名，全員が MM 患者）．PR と判定された被験者の割合は，14.8%（95%CI：4.2%～33.7%）であった．MR を含めた客観的奏効が認められた被験者の割合は，18.5%であった．これらの奏効は，カルフィルゾミブ高用量コホート（15～27 $mg/m^2$）で認められた．抗腫瘍作用の発現は速やかであり，4 名の PR はサイクル 1 で達成された．有効性解析対象集団 27 名での無増悪生存期間の中央値は，176.0 日（95%CI：54.0～239.0 日）であった．

**2.7.6.6.4　　安全性の結果**

**1）　有害事象**

治験期間中に発現した有害事象は，サイクル 1 の 1 日目から最終来院時まで収集し，MedDRA/J version 8.1 に準じてコード化した．有害事象の重症度は，NCI CTCAE version 3.0 に従って判定した．

**（1）　有害事象の要約**

パート 1 の安全性解析対象集団での有害事象の概要を，全被験者及びコホート別に表 2.7.6.6-9 に示した．

安全性解析対象集団 37 名全員に，有害事象が認められた．発現した事象は概ね Grade 1 又は Grade 2 であったが，被験者の半数以上に Grade 3 の事象が認められた．Grade 4 の事象の発現頻度は低かった（16.2%）．発現頻度が高かった事象は，悪心 22 名（59.5%），疲労

19 名（51.4%），貧血 17 名（45.9%），便秘 16 名（43.2%），発熱 15 名（40.5%），咳嗽 14 名（37.8%），及び嘔吐 13 名（35.1%）であった．1 コホートあたりの被験者数が少なかったものの，有害事象の全般的な発現頻度に用量相関性は認められなかった．大部分の被験者 32 名（86.5%）に，治験薬との因果関係の否定できない有害事象（因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された事象）が認められた．そのうち発現頻度が高かった事象は悪心 14 名（37.8%），疲労 11 名（29.7%），発熱 9 名（24.3%），及び嘔吐 9 名（24.3%）であった．半数をわずかに超える被験者 20 名（54.1%）に重篤な有害事象が認められた．投与中止に至った有害事象が 3 名（8.1%）に認められた（腎不全，疲労，及び血小板減少症）．治療期間中に 2 名（5.4%）が死亡し，そのうち 1 名の死亡（敗血症性ショック）はカルフィルゾミブとの因果関係が否定できないと判定された．治療期間中の神経障害の発現頻度は低く，すべて Grade 1 又は Grade 2 であった．これらの被験者ではボルテゾミブ及び／又はサリドマイドの治療歴を有するものが多かった．腎機能障害を示唆する有害事象が 13 名（35.1%）に認められた（血中クレアチニン増加，腎不全，血中尿素増加，糸球体濾過率減少，及び尿量減少）．腎機能障害の有害事象の大半が，敗血症，低血圧，体液貯留，及び疾患進行などの合併症を伴っていた．残りの事象はすべて MM 患者で発現したが，腎前性疾患と考えられる臨床パターン（BUN／クレアチニンは増加するが，尿検査で臨床的に意義のある所見を認めない）を示し，これらが概してカルフィルゾミブの高用量コホートで認められたことは，これらの事象が用量依存性であることを示唆した．高用量コホートの被験者の大半は MM 患者であり，その進行期に関連する合併症として腎機能障害が知られている．心機能（心電図，心エコー，及び血清トロポニンにより評価）には，臨床的に問題となる傾向は認められなかった．

血清生化学検査（要約統計量及び臨床検査値毒性のシフトテーブル）では，治療期間中にクレアチニンの上昇が認められた．このクレアチニン上昇は概ね一過性かつ可逆的であり，重症度は Grade 1 及び Grade 2 であった．更に，治療期間中の血糖及び AST の増加，並びにアルブミン及びマグネシウムの減少が認められた．これらの異常は，合併症又は原疾患の影響もあり，有害事象かどうかの判断が難しい．血液学的検査では，治療期間中に血小板数の減少が認められた．また，重症度の高い血小板減少症はカルフィルゾミブの高用量コホートで認められる傾向がみられた．Grade 4 の血小板減少症は，11，20，及び 27 $mg/m^2$ コホートの 4 名で認められた．治療期間中に ANC 及びヘモグロビンの減少も認められたが，用量との関連性は不明であった．ベースラインでは，骨髄疾患による三血球系の血球減少症が高い発現頻度で認められた．

カルフィルゾミブへの初回曝露中又は曝露後 24 時間以内に，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体温）に対する即時作用は認められず，遅延作用及び累積作

用も認められなかった．9 名に高血圧が認められたが，当該被験者の年齢及び合併症を踏まえると，想定される有害事象であった．

DLT は，異なる用量コホートの 3 名で，サイクル 1 中に認められた（疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，腎不全，並びに低酸素症）．しかし，本治験では，27 mg/m$^2$ までの用量で MTD に到達しなかった．

**表 2.7.6.6-9　有害事象の概要（PX-171-002 part 1）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Total Subjects n (%) | Initial Carfilzomib Dose Cohort | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.2 mg/m$^2$ n (%) | 2.4 mg/m$^2$ n (%) | 4.0 mg/m$^2$ n (%) | 6.0 mg/m$^2$ n (%) | 8.4 mg/m$^2$ n (%) | 11 mg/m$^2$ n (%) | 15 mg/m$^2$ n (%) | 20 mg/m$^2$ n (%) | 27 mg/m$^2$ n (%) |
| Subjects treated | 37 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 8 | 6 |
| Subjects w/ at least one AE | 37 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 4 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 4 (100) | 3 (100) | 8 (100) | 6 (100) |
| Subjects w/ AE of worst severity of Grade 3 | 20 (54.1) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 3 (75.0) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 1 (25.0) | 2 (66.7) | 4 (50.0) | 4 (66.7) |
| Subjects w/ AE of worst severity of Grade 4 | 6 (16.2) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 1 (16.7) |
| Subjects w/ at least one related AE | 32 (86.5) | 3 (100) | 1 (33.3) | 4 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 4 (100) | 1 (33.3) | 8 (100) | 5 (83.3) |
| Subjects w/ AE contributing tc treatment discontinuation | 10 (27.0) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 1 (25.0) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 2 (33.3) |
| Subjects w/ at least 1 SAE | 20 (54.1) | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 3(75.0) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 2 (50.0) | 1 (33.3) | 3 (37.5) | 4 (66.7) |
| Subjects who died within 30 days of study drug | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |

Source: Tables 14.3.1, 14.3.1.3.1 through 14.3.1.3.10, 14.3.1.4.1 through 14.3.1.4.10, and Listings 16.2.7.4 and 16.2.7.6

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 15］

### （2） 有害事象の分析

パート 1 の安全性解析対象集団で認められた MedDRA SOC 別及び基本語（PT）別のすべての有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.18.6-1 に示した.

#### a） 有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

SOC 別で発現頻度が 50％を超えた有害事象は，全身障害および投与局所様態 31 名（83.8%），胃腸障害 31 名（83.8%），呼吸器，胸郭および縦隔障害 26 名（70.3%），臨床検査 24 名（64.9%），代謝および栄養障害 23 名（62.2%），血液およびリンパ系障害 21 名（56.8%），筋骨格系および結合組織障害 21 名（56.8%），感染症および寄生虫症 20 名（54.1%），及び神経系障害 19 名（51.4%）であった.

#### b） 有害事象の項目別発現頻度

発現頻度が高かった PT 別の有害事象は，悪心 22 名（59.5%），疲労 19 名（51.4%），貧血 17 名（45.9%），便秘 16 名（43.2%），発熱 15 名（40.5%），咳嗽 14 名（37.8%），及び嘔吐 13 名（35.1%）であった．各コホートの被験者数が少なかったため，用量による傾向は確認できなかった．PT 別有害事象の疾患別（NHL／HD 対 MM）の発現頻度をみると，NHL／HD 患者で発現頻度が高かった疲労，咳嗽，及び嘔吐を除き，有害事象の発現頻度は MM 患者で高い傾向が認められた．MM 患者と NHL／HD 患者間で発現頻度の差が大きかった事象は，貧血（MM 16 名 76.2%，NHL／HD 1 名 6.3%），関節痛（MM 7 名 33.3%，NHL／HD 0 名 0.0%），血中クレアチニン増加（MM 8 名 38.1%，NHL／HD 1 名 6.3%），疲労（MM 8 名 38.1%，NHL／HD 11 名 68.8%），肩部痛（7 名 33.3%，NHL／HD 1 名 6.3%），呼吸困難（MM 9 名 42.9%，NHL／HD 3 名 18.8%），及び血小板減少症（MM 9 名 42.9%，NHL／HD 3 名 18.8%）であった．こうした腫瘍タイプによる発現頻度の差は，カルフィルゾミブの高用量コホートで MM 患者の割合が高く，MM 患者では疾患に関連する腎機能障害による血液量減少が認められることが多いことが一因と考えられる．これらの事象は，リンパ腫患者ではあまり認められない.

#### c） Grade 3 及び Grade 4 の有害事象

全被験者 37 名中 26 名（70.3%）に，Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が認められた．そのうち発現頻度が高かった Grade 3 又は Grade 4 の血液毒性の有害事象は，貧血 10 名（27.0%）及び血小板減少症 10 名（27.0%）であった．そのほかに，Grade 3 又は Grade 4 の血液毒性の有害事象として，ヘモグロビン減少 3 名（8.1%），発熱性好中球減少症 2 名（5.4%），好中球減少症 2 名（5.4%），及び好中球数減少 2 名（5.4%）が認められた．Grade 3 又は

Grade 4 の非血液毒性の有害事象は，疲労 4 名（10.8%）及び肺炎 4 名（10.8%）を除き，いずれも 3 名以下に認められた.

**d） 治験薬との因果関係の否定できない有害事象**

パート 1 で認められた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 Grade 別発現頻度を表 2.7.6.18.6-2 に示した.

全被験者 37 名中 32 名（86.5%）に，治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象（因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された事象）が認められた．そのうち発現頻度が高かった事象は，悪心 14 名（37.8%），疲労 11 名（29.7%），発熱 9 名（24.3%），嘔吐 9 名（24.3%），下痢 7 名（18.9%），及び悪寒 6 名（16.2%）であった．これらは概ね Grade 1 又は Grade 2 であった．治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の有害事象が 10 名（27.0%）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象は 3 名（8.1%）に 8 件認められた．そのうち 5 件（貧血，好中球数減少，血小板減少症）は血液毒性の事象であり，2 件は感染性の事象（敗血症及び敗血症性ショック），1 件は低酸素症であった．治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象 8 件のうち，3 件はカルフィルゾミブ投与の延期又は中断に至った．転帰は 8 件すべて消失であった.

**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**

本治験のパート 1 では，治療期間中又は投与中止後 30 日以内に以下の 2 名が死亡した.

- 被験者番号 2-02-[redacted]（6[redacted] 歳，男性，白人，MM 患者）は，2.4 mg/m$^2$ コホートに登録され，409 日目（カルフィルゾミブ最終投与 2 日後）に死亡した．カルフィルゾミブの合計投与回数は 83 回，累積投与量は 1530 mg であった．カルフィルゾミブの用量は 2.4 mg/m$^2$ から 20 mg/m$^2$ に 4 回漸増され，最良抗腫瘍効果は SD と判定された．死亡の原因は腎不全，心不全，及び肺不全を伴う敗血症性ショックであった．この死亡は治験薬と「関連ないともいえない」と判定された.
- 被験者番号 2-02-[redacted]（7[redacted] 歳，男性，白人，マントル細胞 NHL 患者）は，27 mg/m$^2$ コホートに登録され，7 日目（カルフィルゾミブ最終投与 5 日後）に死亡した．カルフィルゾミブの合計投与回数は 2 回，累積投与量は 92 mg であった．死亡の原因は疾患進行であり，治験薬と関連ありそうにないと判定された.

なお，被験者番号 2-01-[redacted]（6[redacted] 歳，女性，白人，MM 患者）は，11 mg/m$^2$ コホートに登録され，死亡が確認された．しかし，この死亡は治療期間外（カルフィルゾミブ最終投与

61 日後）であった．カルフィルゾミブの累積投与量は 917 mg であり，2 回漸増された（11 mg/m$^2$ から 15 mg/m$^2$，更に 20 mg/m$^2$）．6 回の治療サイクルで SD と判定されていた（社内データ）．死亡の原因は疾患進行であった．

**（2） その他の重篤な有害事象**

パート 1 の全被験者での重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-10 に，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 2.7.6.6-11 に示した．

安全性解析対象集団 37 名中 20 名（54.1%）に，重篤な有害事象が認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 4 名，腎不全及び急性腎不全 3 名（すべて MM 患者），発熱性好中球減少症 2 名，及び副鼻腔炎 2 名であり，その他の重篤な有害事象はすべて各 1 名に認められた．重篤な有害事象の発現頻度が高かった SOC は感染症および寄生虫症 7 名（18.9%），血液およびリンパ系障害 4 名（10.8%），神経系障害 4 名（10.8%），胃腸障害 3 名（8.1%），代謝および栄養障害 3 名（8.1%），腎および尿路障害 3 名（8.1%）であった．1 コホートあたりの被験者数が少なかったことから，用量との関連性について結論を導くことはできなかった．

治験薬との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は，10 名（27.0%）に 16 件認められ，そのうち 7 件は高用量コホート（20 mg/m$^2$ 及び 27 mg/m$^2$）での発現であった．16 件中 6 件は感染症であった（敗血症 2 件，肺炎，発熱性好中球減少症，副鼻腔炎，敗血症性ショック各 1 件）．16 件中 3 件では治験薬の投与が中止され，ほか 10 件では延期又は中断された．これらの事象の大部分は消失したが，被験者番号 2-02-[redacted] は敗血症により治験継続中に死亡した．

重篤な有害事象のうち，3 名に認められた 5 件が Grade 4 であった．これは被験者番号 2-02-[redacted] の敗血症，被験者番号 2-02-[redacted] の敗血症性ショック，並びに被験者番号 2-02-[redacted] の貧血，血小板減少症，及び低カルシウム血症であった．これら 5 件中 3 件の事象は，投与の延期又は中断に至った．低カルシウム血症を除き，すべてカルフィルゾミブとの因果関係が否定できないと判定され，転帰は消失であった．

**表 2.7.6.6-10　すべての重篤な有害事象（PX-171-002 part 1）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | **All Subjects n (%)** |
|---|---|
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 20 (54.1) |
| | |
| 肺炎 | 4 (10.8) |
| 腎不全／急性腎不全[1] | 3 (8.1) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (5.4) |
| 副鼻腔炎 | 2 (5.4) |
| 腹部膨満 | 1 (2.7) |
| 上腹部痛 | 1 (2.7) |
| 貧血 | 1 (2.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.7) |
| 気管支炎 | 1 (2.7) |
| 脱水 | 1 (2.7) |
| 呼吸困難増悪 | 1 (2.7) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (2.7) |
| 過粘稠度症候群 | 1 (2.7) |
| 低カルシウム血症 | 1 (2.7) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (2.7) |
| 低血圧 | 1 (2.7) |
| 低酸素症 | 1 (2.7) |
| 精神状態変化 | 1 (2.7) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (2.7) |
| 膵炎 | 1 (2.7) |
| 発熱 | 1 (2.7) |
| 肋骨骨折 | 1 (2.7) |
| 敗血症 | 1 (2.7) |
| 敗血症性ショック | 1 (2.7) |
| 会話障害 | 1 (2.7) |
| 脊髄圧迫 | 1 (2.7) |
| 失神 | 1 (2.7) |
| 血小板減少症 | 1 (2.7) |
| 言語刺激無反応 | 1 (2.7) |

[1] 2 つの PT を併合した.

Source: Table 14.3.1.4.11

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 21］

**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）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| Subject ID | Initial Dose ($mg/m^2$) | Preferred Term | Study Day of Onset | Grade | Study Drug Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-02-[redacted] | 1.2 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 3 | Discontinued | Continuing |
| 2-02-[redacted] | 2.4 | 敗血症 | 310 | 4 | Delayed | Resolved |
| | | 肺炎 | 310 | 3 | Delayed | Resolved |
| | | 敗血症 | 407 | 3 | Discontinued | Death |
| 2-02-[redacted] | 4.0 | 精神状態変化 | 56 | 2 | Delayed | Resolved |
| | | 会話障害 | 56 | 2 | Delayed | Resolved |
| 2-02-[redacted] | 4.0 | 発熱性好中球減少症 | 205 | 3 | None | Resolved |
| 2-02-[redacted] | 6.0 | 副鼻腔炎 | 254 | 2 | Interrupted | Continuing |
| 2-02-[redacted] | 8.4 | 敗血症性ショック | 22 | 4 | None | Resolved |
| 2-01-[redacted] | 20 | 腎不全 | 4 | 3 | Delayed | Resolved |
| 2-01-[redacted] | 27 | 糸球体濾過率減少 | 3 | 2 | Delayed | Resolved |
| 2-01-[redacted] | 27 | 低酸素症 | 3 | 3 | Delayed and Reduced | Resolved |
| 2-02-[redacted] | 27 | 貧血 | 9 | 4 | Interrupted | Resolved |
| | | 血小板減少症 | 9 | 4 | Interrupted | Resolved |
| | | 非心臓性胸痛 | 30 | 3 | Interrupted | Resolved |
| | | 膵炎 | 31 | 1 | Discontinued | Resolved |

Source: Listing 16.2.7.8
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 22］

### （3）　他の重要な有害事象

#### a）　投与中止に至った有害事象

パート 1 の安全性解析対象集団での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を表 2.7.6.6-12 に示した．

投与中止に至った有害事象は，全被験者 37 名中 3 名（8.1%）に認められた（Grade 2 の腎不全，Grade 3 の疲労，及び Grade 3 の血小板減少症）．血小板減少症を除き，すべて治験薬との因果関係が否定できないと判定された．

投与中止に関連した有害事象，又は有害事象以外の理由で投与中止した時点で継続していた有害事象は 7 名に認められた．7 名のうち 2 名は治療期間中に死亡し，1 名の死亡の原因は敗血症性ショックであり，もう 1 名では，疾患進行に関連する有害事象（腹部膨満，便秘，食欲不振，疲労，脱水，及び尿量減少）が認められた．残りの 5 名の投与中止の主な理由は疾患進行であった．

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で投与中止した時点で継続していた有害事象のうち，2 名以上に認められた事象は，疲労 3 名，

腎不全及び急性腎不全が合計 2 名，及び食欲不振 2 名であった．大部分は Grade 2 又は Grade 3 であり，Grade 4 の事象は認められなかった．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で投与中止した時点で継続していた有害事象 22 件のうち，10 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定された．ただし用量相関性は認められなかった．治験薬の投与を中止した被験者の分布に，用量コホート間での差は認められなかった．

**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）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| Subject ID | Disease Type | Initial Dose ($mg/m^2$) | Preferred Term | Day of Onset | Grade | Study Drug Relationship | Last Treat-ment Day | Off-study Day | Primary Reason for discontinuation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-02-[redacted] | NHL | 1.2 | 食欲不振 | 22 | 2 | Possible | 16 | 29 | PD |
| | | | 倦怠感 | 22 | 2 | Possible | | | |
| | | | リンパ球数増加 | 29 | 2 | Possible | | | |
| 2-02-[redacted] | NHL | 1.2 | 疲労 | 2 | 3 | Possible | 16 | 22 | PD |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 3 | Possible | | | |
| 2-02-[redacted] | MM | 2.4 | 発熱性好中球減少症 | 407 | 3 | Possible | 407 | 409 | Death |
| | | | 敗血症 | 407 | 3 | Possible | | | |
| 2-02-[redacted] | NHL | 4.0 | 上腹部痛 | 9 | 3 | None | 9 | 14 | PD |
| | | | 下痢 | 14 | 2 | None | | | |
| | | | 悪心 | 14 | 3 | None | | | |
| | | | 嘔吐 | 14 | 2 | None | | | |
| 2-06-[redacted] | MM | 6.0 | 腎不全 | 45 | 2 | Possible | 37 | 71 | AE |
| 2-01-[redacted] | MM | 8.4 | 急性腎不全 | 55 | 3 | None | 44 | 55 | PD |
| 2-01-[redacted] | MM | 20 | 疲労 | 37 | 3 | Probable | 36 | 62 | AE |
| 2-01-[redacted] | MM | 20 | 血小板減少症 | 27 | 3 | None | 2 | 64 | AE |
| 2-02-[redacted] | NHL | 27 | 腹部膨満 | 1 | 3 | Unlikely | 2 | 7 | Death |
| | | | 食欲不振 | 1 | 2 | Unlikely | | | |
| | | | 便秘 | 1 | 2 | Unlikely | | | |
| | | | 疲労 | 1 | 2 | Unlikely | | | |
| | | | 脱水 | 3 | 3 | None | | | |
| | | | 尿量減少 | 3 | 3 | Unlikely | | | |
| 2-02-[redacted] | MM | 27 | 膵炎 | 31 | 1 | Possible | 29 | 36 | PD |

Source: Listings 16.2.1, 16.2.5.1, 16.2.7.6

出典［総括報告書 5.3.5.2-3（PX-171-002 part 1），Table 24］

**b） 用量制限毒性（DLT）**

パート 1 の安全性解析対象集団で認められた DLT を表 2.7.6.6-13 に示した.

本治験で計画されたカルフィルゾミブ 27 mg/m$^2$ までの各用量コホートで 3 名以上がカルフィルゾミブの投与を受けた．MTD に到達しなかったため，27 mg/m$^2$ コホートに 3 名を追加登録し，当該コホートは合計 6 名となった．本治験のパート 2 で用いる「段階的増量」（サイクル 1 中に開始用量 20 mg/m$^2$ から 27 mg/m$^2$ に増量）の検討を優先するために，治験実施計画書に当初規定していた最高用量（36 mg/m$^2$）は削除された（治験実施計画書 Amendment 8，20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）．治験依頼者が，まずパート 1 で 20 mg/m$^2$ コホートの更なる投与経験を得ることを決定したことから，当該コホートに 5 名を追加登録し，合計 8 名に 20 mg/m$^2$ を投与した.

DLT は以下の 3 名に認められた.

- 被験者番号 2-02-[redacted]（1.2 mg/m$^2$ コホート）で，2 日目に Grade 3 の疲労，4 日目に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ，いずれも治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．本事象は直ちに治験依頼者に報告されず，1.2 mg/m$^2$ コホートに被験者の追加登録を行うことなく 2.4 mg/m$^2$ コホートへの漸増が実施された．海外第 I 相試験（PX-171-001 試験）（1 日 1 回で 5 回投与する集中的レジメン）により同時期に入手されていた投与経験から，カルフィルゾミブの MTD は 1.2 mg/m$^2$ ではないことが既に示唆されていた.
- 被験者番号 2-01-[redacted]（20 mg/m$^2$ コホートの 8 番目の被験者）で，サイクル 1 の 4 日目に Grade 3 の腎不全が認められた．本事象は治験責任医師により，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．本被験者は 29 日目に疾患進行のため投与を中止したことから，カルフィルゾミブの投与回数は 2 回のみであった.
- 被験者番号 2-01-[redacted]（27 mg/m$^2$ コホートの 6 番目の被験者）では，サイクル 1 の 3 日目に Grade 3 の低酸素症が認められた．本事象は治験責任医師により，治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．この低酸素症は 6 日後に消失し，被験者は減量した 20 mg/m$^2$ で投与を再開し，更に 9 回の治療サイクルが実施された．当該有害事象は再発しなかった.

**表 2.7.6.6-13　用量制限毒性（DLT）（PX-171-002 part 1）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

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

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

### （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 2.7.6.19.3 に示した．

### 3）　臨床検査値

Grade 3 又は Grade 4 の，治験薬との因果関係の否定できない有害事象として報告された臨床検査値異常の発現頻度は，好中球数減少 2 名（5.4%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アミラーゼ増加，及び白血球数減少が各 1 名（2.7%）であった．

### （1）　血清生化学検査

治療期間を通して，クレアチニンを除き，血清生化学検査値の変動には何の傾向も認められなかった．クレアチニンでは，サイクル 1 で臨床的に意義のある上昇が数名に認められた．これらの上昇は，平均値及び中央値に大きな影響を及ぼさなかった．

### （2）　血液学的検査

血小板数の中央値はサイクル 1 で 134000/$mm^3$（1 日目）から 108000/$mm^3$（8 日目）まで中等度に減少し，次サイクルの 1 日目では 153000/$mm^3$ に回復した．リンパ球絶対数の中央値は，概ね 700～1100/$mm^3$ で推移したが，平均値及び中央値の推移に治療による傾向は認められなかった．全体として，他の検査値でも中央値及び平均値に何の傾向も認められず，経時的な変動は被験者の脱落による影響と考えられた．

### 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

#### （1） バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体温）の平均値及び中央値には変動がみられたが，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．また，サイクル 1 の初回投与後 24 時間までの値に投与前値と比較してわずかな変動が認められたが，いずれのパラメータでも増加又は減少傾向は確認できなかった．血圧上昇の有害事象が 9 名（被験者番号 2-02-[redacted]，2-06-[redacted]，2-01-[redacted]，2-02-[redacted]，2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-02-[redacted]）に認められており，そのうち 3 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定された．これら 9 名中 5 名は高血圧の既往症を有していた．4 件は治験薬投与日に発現した．2 名（被験者番号 2-02-[redacted] 及び 2-01-[redacted]）では低血圧の有害事象が認められ，更に，1 名（被験者番号 2-06-[redacted]）では起立性低血圧が認められた．いずれも治験薬と関連なしと判定された．

#### （2） 体重

全体として，体重の中央値には治療期間を通して一貫した傾向は認められず，経時的な変動は被験者の脱落を反映している可能性が高かった．体重減少が有害事象として報告された被験者は 2 名（被験者番号 2-02-[redacted] 及び 2-06-[redacted]），体重増加が有害事象として報告された被験者は 3 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-02-[redacted]，及び 2-02-[redacted]）であった．これらの事象はいずれもカルフィルゾミブの用量調節又は投与中止には至らなかった．1 件の体重減少（被験者番号 2-06-[redacted]）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．

#### （3） 心機能

心機能に関する安全性の解析には，血清トロポニン T 及び／又はトロポニン I，2 次元心エコー検査（スクリーニング時及び最終来院時），並びに 12 誘導心電図が含まれた．ベースラインからの臨床的に意義のある変動は有害事象として記録することとした．

##### a） トロポニン

臨床的に意義のあるトロポニンの変動は，1 名のみに報告された（被験者番号 2-02-[redacted]）．本被験者のスクリーニング時及びサイクル 1 の 1 日目のトロポニン I はわずかに上昇（0.3 ng/mL）し，サイクル 1 の 2 日目には最高値 0.42 ng/mL に達し，サイクル 1 の 15 日目には 0.05 ng/mL まで減少した．このほかに心臓の有害事象は報告されず，その後のトロポニン I は正常値範囲内であった．

### b） 12 誘導心電図

本治験では，すべての用量コホートを通して伝導異常が認められた．心電図異常は 23 名（62.2%）に 93 件認められ，そのうち 21 名ではベースライン（スクリーニング時又はサイクル 1 の 1 日目）での異常であり，全 93 件の心電図異常のほとんど（6 件を除く）がこれに含まれた．

被験者番号 2-02-[redacted] と 2-02-[redacted] は，ベースラインの心電図は正常であり，投与後に異常が認められた．被験者番号 2-02-[redacted]（2.4 mg/m$^2$ コホート）では，サイクル 11 に境界域の QT 間隔延長が認められ，サイクル 13 に洞性頻脈を伴って再発したが，いずれもサイクル 14 の開始までに正常化した．被験者番号 2-02-[redacted]（20 mg/m$^2$ コホート）では，サイクル 1 の 2 日目に心室性期外収縮及び境界域の再分極が認められ，サイクル 2 には境界域の QT 間隔延長が認められた．心電図異常はサイクル 5 まで持続したが，最終来院時までに正常化した．

QT 間隔の延長又は境界域の延長を示す心電図所見が，9 名（24.3%）にそれぞれ 1 回以上認められた．そのうち 4 名（被験者番号 2-02-[redacted]，2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-01-[redacted]）にはベースラインで QT 間隔延長が認められていた．残りの被験者（被験者番号 2-02-[redacted]，2-02-[redacted]，2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-02-[redacted]）では治療期間中（範囲：サイクル 2～11）に異常が認められた．これは各用量を通して認められた．治験責任医師により臨床的に重要と判定された QT 間隔延長は認められなかったが，これら 9 名中 2 名（被験者番号 2-01-[redacted] 及び 2-02-[redacted]）の QT 間隔延長は，有害事象として報告された．被験者番号 2-02-[redacted] の QT 間隔延長は治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定されたが，カルフィルゾミブ投与の延期又は減量は行われなかった．これらの QT 間隔延長は概して一過性であり，最終の心電図測定値が得られた全被験者で，治療期間中に消失した．QT 間隔延長に関連する心室性不整脈は報告されなかった．

### c） 心エコー検査

1 名（被験者番号 2-02-[redacted]）で，ベースライン時の心エコー検査が行われず，23 名では最終来院時の心エコー検査が行われなかった．したがって，結論を導けるほどの十分なデータは入手できなかった．ベースライン時に異常所見が認められた被験者は 10 名であった．ベースライン時及び最終来院時に心エコー検査が行われた 13 名中 4 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-01-[redacted]）に，治療下での左室駆出率（LVEF）低下が認められた．これらの被験者には 15，20，20，27 mg/m$^2$ のカルフィルゾミブが投与されていた．各 LVEF 低下は 5%であり，最終測定値が正常範囲未満の被験者はいなかった．残り 9 名の LVEF は，変化なし，又はベースラインからの改善を示した．

**d） 心臓の有害事象**

トロポニン I の上昇を認めた 1 名（被験者番号 2-02-[redacted]），及び心電図上で QT 間隔延長を認めた 2 名（被験者番号 2-02-[redacted] 及び 2-01-[redacted]）のほかに，心臓の有害事象が 5 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-02-[redacted]，2-02-[redacted]，2-02-[redacted]，及び 2-02-[redacted]）に 6 件報告された．これらの事象は徐脈，心粗動，洞性頻脈，心拡大，頻脈，及び心房性ナトリウム利尿ペプチド上昇であった．

**（4） 胸部 X 線検査**

全被験者 37 名のうち，ベースライン時に胸部 X 線検査所見が正常であった被験者は 17 名（45.9%），異常であった被験者は 17 名（45.9%）であった．3 名（8.1%）ではベースライン時の胸部 X 線検査所見が得られなかった．ベースライン時の異常所見のうち 2 名では，治験責任医師により臨床的に重要な異常と判定された．その他の時点では入手されたデータが極めて少なかったことから，経時的な変動に関する意義のある評価はできなかった．胸部 X 線検査所見でのベースラインからの臨床的に意義のある変化は，被験者番号 2-02-[redacted] のみに認められた．本被験者では，ベースライン時の胸部 X 線検査で右横隔膜の軽度の挙上が認められた．サイクル 12 で Grade 2 の咳嗽，Grade 3 の肺炎，及び Grade 4 の敗血症の有害事象が認められたことから，予定外の胸部 X 線検査を行った．その結果，後方の肋骨横隔膜角の軽微な鈍化，無気肺の軽微な増悪，及び右肺底部の不明瞭な不透過像が顕著に認められた．前述の有害事象は消失し，その後の胸部 X 線検査（サイクル 14）では，臨床的に重要ではない右下肺野の無気肺／浸潤のみが示された．

**（5） 肺機能**

肺機能のすべてのパラメータの中央値は，ベースライン（サイクル 1 の 1 日目）から 8 週目までに上昇，又は変化なしであった．ただし，欠測値及び被験者の脱落があったことから，8 週目のデータは限られており，結論を導くことはできなかった．

**（6） 併用薬**

治療期間中，全用量コホートの被験者 37 名のうち 10 名（25%）以上で使用された併用薬は，塩化ナトリウム 21 名（56.8%），パラセタモール 20 名（54.1%），赤血球輸血 17 名（45.9%），オキシコドン 15 名（40.5%），ジフェンヒドラミン 14 名（37.8%），ダルベポエチンアルファ 13 名（35.1%），アシクロビル，レボフロキサシン，オンダンセトロン，及びパントプラゾールが各 10 名（27.0%）であった．これらの薬剤は，疼痛，嘔吐，感染，造血促進，及び本治験対象集団に一般的な他の合併症に対する治療薬であった．本剤の投与

開始前に使用された薬剤と比較すると，治療期間中の薬剤の使用は概して増加し，特に赤血球輸血，ダルベポエチンアルファ，ジフェンヒドラミン，パラセタモール，オキシコドン，及び塩化ナトリウムで顕著であった．このような見かけの増加の交絡因子として，被験者モニタリング回数の増加及び本剤の定期的投与スケジュールが挙げられる．更に，治験開始前の薬剤使用は正式にデータ収集せず，ある程度被験者の記憶に基づいていたことから，治験開始前後の併用薬の比較に若干のバイアスがあったと考えられる．

**5） 安全性の結論**

パート 1 のカルフィルゾミブの全用量コホートを通して，37 名全員に有害事象が認められた．発現した事象のほとんどは，Grade 1 又は Grade 2 であった．発現頻度が高かった事象は，悪心 22 名（59.5%），疲労 19 名（51.4%），貧血 17 名（45.9%），便秘 16 名（43.2%），発熱 15 名（40.5%），咳嗽 14 名（37.8%），及び嘔吐 13 名（35.1%）であった．これらの有害事象の発現頻度に用量相関性は認められなかった．大部分の被験者 32 名（86.5%）に，治験薬との因果関係の否定できない有害事象（因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された事象）が認められた．そのうち発現頻度が高かった事象は悪心 14 名（37.8%），疲労 11 名（29.7%），発熱 9 名（24.3%），及び嘔吐 9 名（24.3%）であった．半数をわずかに超える被験者 20 名（54.1%）に重篤な有害事象が認められた．投与中止に至った有害事象が 3 名（8.1%）に認められた（腎不全，疲労，及び血小板減少症）．治療期間中に 2 名（5.4%）が死亡し，そのうち 1 名の死亡（敗血症性ショック）はカルフィルゾミブとの因果関係が否定できないと判定された．治療期間中の神経障害の発現頻度は低く，すべて Grade 1 又は Grade 2 であった．腎機能障害を示唆する有害事象が 13 名（35.1%）に認められた．クレアチニンの上昇は，全般的に腎前性の高窒素血症に一致する臨床像を伴っており，カルフィルゾミブの用量依存性が示唆された．血小板減少症も認められ，4 名の重症度は Grade 4 であった．血小板数の減少の重症度では用量依存性が示唆されたが，Grade 3 以上の事象のほとんどは，MM 患者に認められ，疾患進行に併発した．心機能及びバイタルサインには，臨床的に問題となる傾向は認められなかった．

DLT は，異なる用量コホートの 3 名で，サイクル 1 中に認められた．しかし，本治験では，27 mg/m$^2$ までの用量で MTD に到達しなかった．

### 2.7.6.6.5 薬物動態の結果（パート 1 及びパート 2）

非日本人の血液がん患者に 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを 1.2～27 及び 20/27 mg/m$^2$ の投与量で，1 日 1 回，2 分間かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目の薬物動態を評価した．血漿中カルフィルゾミブ濃度は

29 名から得られた．血漿中カルフィルゾミブ濃度は静脈内投与後速やかに低下し，二相性の消失を示した．本試験における最初の投与後採血時点は投与 5 分後であり，本剤の消失が速やかであることを踏まえると，本試験では T1/2 を除く薬物動態パラメータは適切に評価できないと考えられた．また，1.2～8.4 mg/m$^2$ の投与量では，多くの検体の血漿中カルフィルゾミブ濃度が定量下限未満であり T1/2 を評価できなかった．

T1/2 の評価が可能であった 11～27 及び 20/27 mg/m$^2$ の投与量での第 1 サイクル 1 日目の T1/2 は 12.9～46.7 分であった．

### 2.7.6.6.6 薬力学の結果

36 名の被験者の薬力学的データを分析した．薬力学的解析計画及び薬力学的解析結果の詳細は，［5.3.4.2-2］に示した．

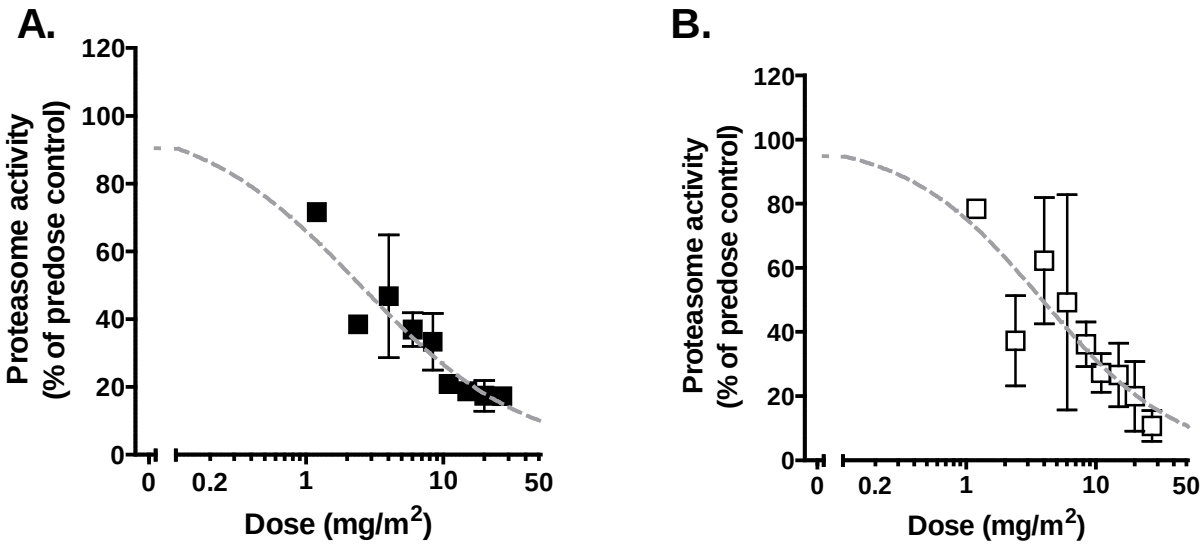
全血及び PBMC における初回投与後のプロテアソーム阻害は用量依存的であった（図 2.7.6.6-2）．11 mg/m$^2$ 以上の用量でプロテアソーム阻害は約 75%となり，定常状態に達した．最高用量コホートにおいて 90%以上の阻害が連続投与第 2 日目後に認められたとき，赤血球及び PBMC でプロテアソーム阻害が持続してみられた．第 1 サイクルの第 1 日目のプロテアソーム阻害レベルは PX-171-001 試験でみられたものと同程度であった．

用量間でプロテアソーム活性の回復の程度を明らかにするため，2 つの抽出区間について分析した［第 1 サイクルの第 1 日目（投与 1 時間後）から第 1 サイクルの第 2 日目（投与前）まで 24 時間の回復期間，及び第 1 サイクルの第 2 日目（投与 1 時間後）から第 1 サイクルの第 8 日目（投与前）まで 6 日間の回復期間］．

全血では，24 時間の回復期間及び 6 日間の回復期間ともにプロテアソーム活性の回復は認められなかった．

PBMC では，初回投与から 24 時間後にプロテアソーム活性の部分回復が認められたが，被験者間変動が大きかった．プロテアソーム活性の回復は 20 mg/m$^2$ 及び 27 mg/m$^2$ で統計学的に有意であった．6 日間の回復期間では，回復平均値は 4 mg/m$^2$，15 mg/m$^2$，及び 20 mg/m$^2$ の用量コホートで統計学的有意に達した．他の用量コホートでも部分回復又は完全回復がみられたが，被験者間変動が大きかったこと及び被験者数が少なかったために統計学的に有意ではなかった．

**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）**




Source:　TR-0427-171, Figure 1.
Chymotrypsin-like specific proteasome activity was measured in RBCs (A) and PBMCs (B) prior to and 1 hour after the first dose of carfilzomib (Cycle 1 Day 1).　The percent proteasome activity for each subject was calculated by comparing the activity in the samples taken prior to dosing with the specific activity measured in the samples taken after dosing.　The mean percent proteasome activity and the standard deviation are plotted at each dose level.　Dotted line represents a nonlinear regression analysis.
出典［5.3.4.2-2（TR-0427-171），Figure 1］

### 2.7.6.6.7　　結論

本治験は，カルフィルゾミブの第 I 相用量漸増試験，2 試験のうちの 1 試験であった．海外第 I 相試験（PX-171-001 試験）では，カルフィルゾミブを隔週に（1 サイクルを 2 週間として）1 日 1 回で 5 回投与する集中的レジメンを用いた．一方，本治験では，非集中的レジメン（1 サイクルを 28 日間として 1，2，8，9，15，及び 16 日目に投与）を用いた．いずれの試験でも血液がん患者を対象とした．

本治験の用量漸増パート（パート 1）では 15～27 mg/m$^2$ の用量のカルフィルゾミブにより，客観的奏功（PR 4 名，MR 1 名）が MM 患者にのみ認められた．したがって，本投与スケジュールでのカルフィルゾミブの最小有効用量は，15 mg/m$^2$ 1 日 1 回×2 であると考えられた．本治験で検討したカルフィルゾミブ最高用量は，90%超の血中プロテアソーム活性阻害を達成した（Report No. TR-0427-171）．この阻害レベルは，ボルテゾミブにより得られた阻害レベル（約 65%）（Orlowski 2002）を大きく上回り，このことが，ボルテゾミブによる前治療後に疾患進行している患者で本剤が効果を示した理由であると考えられる．

カルフィルゾミブの投与は忍容性が良好であり，Grade 3 及び Grade 4 の有害事象の発現頻度は低かった．主な血液毒性は血小板減少症であったが，ボルテゾミブで報告されている

データに基づくと，このクラスの薬剤で予想される毒性である（Jagannath 2004, Richardson 2005）．非臨床モデルでは，カルフィルゾミブによる血小板数の減少は一過性であり，ボルテゾミブによる血小板数の減少と同様であった．こうした現象は，巨核球出芽の一時的障害を表すと考えられる（Lonial 2005）．血小板数の減少は，主に骨髄障害に起因する症状として進行性 MM 患者でよくみられる特徴でもある．カルフィルゾミブによる治療期間中に血小板数の増加を認めることがあったが，これはおそらく骨髄の疾病負荷が低下して，正常な血小板産生が可能となったためと考えられた．

神経障害を示唆する有害事象は，すべて Grade 1 又は Grade 2 であり，その発現が認められた被験者の多くは，神経障害に関連することが知られているボルテゾミブやサリドマイド等（Richardson 2006）の薬剤による前治療など，末梢性神経障害の素因を有していた．

治験実施計画書に規定した DLT は，3 名に認められたが，カルフィルゾミブ 27 mg/m$^2$ までの用量では，MTD 基準は満たされなかった．本パートに続く追加パート（パート 2）では，20 mg/m$^2$ から 27 mg/m$^2$ の段階的増量を検討した．

以上，本治験の用量漸増パート（パート 1）では，1 サイクルを 28 日間として 1，2，8，9，15，及び 16 日目に，27 mg/m$^2$ までのカルフィルゾミブを急速静脈内投与したときの，カルフィルゾミブの安全性及び忍容性が良好であることが示された．本治験ではカルフィルゾミブの MTD には到達しなかった．また，ボルテゾミブを含む前治療は，カルフィルゾミブの効果を妨げなかった．1 コホートあたりの被験者数は少なかったものの，これらのデータは，MM 患者で 15 mg/m$^2$ 以上のカルフィルゾミブが有効であることを示唆した．以上の観察結果は，カルフィルゾミブの優れたベネフィット-リスク比を示し，血液がん患者を対象とした本治験の継続を強く支持するものである．

## 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）

### 2.7.6.7.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（PX-171-002 part 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 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 |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-002 part 2 |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他 計 5 施設（米国） |
| 治験期間 | 追加パート（パート 2）：<br>最初の被験者の初回投与日：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日<br>最後の被験者の最終来院日：2009 年 10 月 [redacted]日 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ 血液がん患者でのカルフィルゾミブの安全性及び忍容性を評価し，用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）を決定する<br>・ カルフィルゾミブの薬物動態を検討する<br><br>副次目的：<br>・ カルフィルゾミブの薬力学的特性を検討する<br>・ 血液がん患者における抗腫瘍作用の予備的根拠を示す |
| 治験デザイン | 非盲検，漸増投与，反復投与，用量漸増パート，追加パート |
| 治験方法 | 本治験は第 I 相非盲検試験であり，用量漸増パート（パート 1）及び追加パート（パート 2）の 2 部で構成した．28 日間を 1 サイクルとして，カルフィルゾミブを最初の 3 週間は週に連続 2 日間，静脈内投与し，1 週間休薬した．用量漸増パート（パート 1）の詳細は，別途報告する．<br><br>追加パート（パート 2）：<br>本パートでは，カルフィルゾミブ単剤コホート及びカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートを設けた．多発性骨髄腫（MM；分泌型及び非分泌型），非ホジキンリンパ腫（NHL），又はワルデンストレーム・マクログロブリン血症（WM）の患者を対象として，段階的増量法により，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$（サイクル 1）及び 27 mg/m$^2$（サイクル 2 以降）を静脈内投与した（注：治験実施計画書 Amendment 9［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］以前は，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ の投与はサイクル 1 の 1 週目のみとし，サイクル 1 の 2 週目からカルフィルゾミブ 27 mg/m$^2$ を投与した）．<br><br>・カルフィルゾミブ単剤コホート<br>輸注反応の緩和目的の前投与として，極低用量デキサメタゾン（4 mg）をサイクル 1 のカルフィルゾミブの各投与前，及びサイクル 2 以降の臨床的に必要とされた場合に経口投与することとした．MM の被験者で，サイクル 2 までに部分奏効（PR）以上，又はサイクル 4 までに完全奏効（CR）と判定されなかった場合は，デキサメタゾン 4 mg の予防的投与を中止して，低用量デキサメタゾン（20 mg）をカルフィルゾミブの各投与前に経口投与できることとした．カルフィルゾミブ単剤コホートでは，DLT の評価を行い，その結果に基づき，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートでの用量を決定することとした． |

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 2）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法（続き） | ・カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート<br>本コホートには MM 患者を登録し，全サイクルでカルフィルゾミブの各投与前に低用量デキサメタゾン（20 mg）を経口投与した（デキサメタゾン 40 mg/週［累積投与量 120 mg/サイクル］）．デキサメタゾン 4 mg の予防的投与は行わなかった．<br><br>・カルフィルゾミブの用量調節<br>規定の 20 mg/m$^2$ から 27 mg/m$^2$ への増量を除き，被験者内の用量漸増は認めなかった．<br>Grade 3 の好中球減少，Grade 4 の血小板減少，及び Grade 4 のリンパ球減少が 14 日間を超えて持続した場合は，カルフィルゾミブの投与を中断することとした．可逆性の毒性（ベースライン値と同等又はそれ以上に回復）が認められた場合は，毒性発現時点の用量でカルフィルゾミブの投与を継続できることとした．また，血液毒性が Grade 2（好中球減少）又は Grade 3（血小板減少若しくはリンパ球減少）まで回復した場合は，治験責任医師の判断により 1 段階減量（27 mg/m$^2$ から 20 mg/m$^2$，又は 20 mg/m$^2$ から 15 mg/m$^2$ に減量）して本剤を投与できることとした．毒性が継続又は再発した場合は，メディカルモニターとの協議の後，2 回目の減量を許容した．減量した用量で 2 サイクル投与して忍容性が認められた場合は，その用量から増量できることとした．減量は各被験者で 2 回までとした．2 回の減量後又は 2 週間（活動性感染の場合は 3 週間）の投与中断後に毒性が消失しなかった場合は，試験を中止することとした．<br>非血液毒性を発現した場合の用量調節基準も血液毒性の場合と同様であった．<br>腎毒性，感染，及びうっ血性心不全の場合の基準は，治験実施計画書の Section 8.3（総括報告書 Appendix 16.1.1）に記載した． |
| 被験者数 | 追加パート（パート 2）<br>計画時：最大 24 名（カルフィルゾミブ単剤コホート）<br>　　最大 12 名（カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート）<br>解析時：<br>安全性解析対象集団 11 名（カルフィルゾミブ単剤コホート 7 名，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート 4 名）<br>有効性解析対象集団 9 名（カルフィルゾミブ単剤コホート 6 名，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート 3 名）<br>より限定的な追加パートを有する本治験は，十分な安全性，薬物動態，及び薬力学的データが得られたことから，早期に（カルフィルゾミブ単剤コホートで予定した 24 名に対して 7 名，及びカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートで予定した 12 名に対して 4 名登録した時点で）打ち切りとなった． |
| 対象 | 血液がん患者 |
| 選択基準 | 疾患関連<br>・ 以下のいずれかの血液がんであると組織学的に確定診断された患者：<br>　・MM（カルフィルゾミブ単剤コホート及びカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートに登録）―治療が必要と考えられる症候性疾患で，かつ以下に定義する測定可能病変を有する：<br>　　－ 血清 M 蛋白が血清電気泳動法で 1.0 g/dL 以上<br>　　－ 尿中 M 蛋白排泄量が 200 mg/24 時間以上<br>　　－ 骨髄の形質細胞増加症（骨髄穿刺及び／又は骨髄生検で 30%以上増加）<br>　　－ 測定可能な髄外性形質細胞腫<br>　　－ 血清中遊離軽鎖（FLC）10 mg/dL 以上の測定可能な非分泌型疾患<br>　・NHL（カルフィルゾミブ単剤コホートに登録）―バーキットリンパ腫，前駆 T リンパ芽球性リンパ腫／白血病，及び前駆 B リンパ芽球性リンパ腫／白血病を除く，緩徐進行性又は侵襲性疾患<br>　・WM（カルフィルゾミブ単剤コホートに登録）<br>・ 2 回以上の前治療に難治性又は再発性の患者 |

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 2）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | 患者背景<br>・ 18 歳以上の男女<br>・ 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0，1，又は 2 の患者（骨痛のみが原因で ECOG Performance Status が 3 である患者も組み入れ可）<br><br>臨床検査値<br>・ 十分な肝機能を保持しており，ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満，かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍未満の患者<br>・ 尿酸の上昇を認めた場合は，投与前に基準範囲内に回復した患者<br>・ 総白血球数 2000/$mm^3$ 以上，好中球絶対数（ANC）1000/$mm^3$ 以上，ヘモグロビン 8.0 g/dL 以上，血小板数 50000/$mm^3$ 以上の患者<br>・輸血を必要としない患者<br>・ANC に対して骨髄増殖因子製剤の投与を 1 週間以上必要としない患者（ペグフィルグラスチムの場合は 2 週間以上）<br>・エポエチンアルファ，ダルベポエチンアルファ，及び／又はビスホスホネート製剤の投与は可能とした（エリスロポエチン製剤の用量が試験開始後 28 日間一定である場合に限る）<br>・ Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランス推定値 30 mL/分以上<br>・ 血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以下<br><br>倫理／その他の条件<br>・ 十分な心血管機能を保持しており，過去 6 カ月以内に症候性虚血，通常の介入でコントロール不能な伝導異常，又は心筋梗塞の既往がない患者<br>・ 連邦，地域，及び実施医療機関内のガイドラインに従った文書による同意を取得した患者<br>妊娠可能な女性では，2 種類の避妊法を使用し，血清妊娠検査が陰性である患者．男性では有効なバリア避妊法を使用する患者． |
| 除外基準 | 疾患関連<br>・ 脳転移（活動性の中枢神経系疾患のみ）を有する患者<br><br>前治療／併用療法<br>・ 輸血を必要とする患者<br>・ 過去 7 日以内にステロイド療法を受けた患者（NHL 患者）<br>・ 過去 3 週間以内にステロイド療法を受けた患者（カルフィルゾミブ単剤コホートの MM 又は WM 患者のみ．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートの MM 患者ではデキサメタゾンの前治療は可とした）．<br>・ 過去 4 週間以内に放射線療法，化学療法，若しくは免疫療法を受けた患者，又は治験責任医師により前治療の影響から回復していないと判断された患者<br>・ 同種幹細胞移植患者<br>・ 自家幹細胞移植を受けてから 100 日以内に再発した NHL 患者<br>・ 疾患進行を認めた場合を除き，Day 1 前 3 カ月間以内にリツキシマブ治療を受けた患者<br>・ Day 1 前 3 週間以内に大きな手術を受けた患者<br>・ Day 1 前 1 カ月間以内に他の治験に参加した患者<br>・ 既承認又は治験中の抗がん剤による治療を受けている患者<br><br>随伴状態<br>・ 妊婦又は授乳婦<br>・ うっ血性心不全（New York Heart Association 分類でⅢ～Ⅳ度）<br>・ 治験薬初回投与前 2 週間以内の抗菌薬，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬の全身投与を必要とする急性活動性感染症<br>・ ヒト免疫不全ウイルス感染症の既往を有する若しくは疑われる患者，又はヒト血清陽性の患者 |

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 2）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | ・ A 型，B 型，若しくは C 型肝炎の活動性感染患者，又は C 型肝炎 RNA 若しくは B 型肝炎表面抗原に陽性の患者<br>・ 過去 3 年以内の非血液性の悪性腫瘍の既往を有する患者，ただし a）適切に治療された皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がん，b）子宮頸部上皮内がん，c）前立腺特異抗原濃度が 3 年間安定している前立腺がんは除く<br>・ 治療に関連する骨髄異形成疾患の患者<br>・ 治療を妨げる恐れがある重篤な精神的又は内科的状態を有する患者<br>・ 治験開始時に重大な神経毒性（Grade 2 以上で疼痛を伴う）が認められる患者<br>・ ボルテゾミブ注射に対する過敏症の既往を有する患者<br>・ アロプリノールの禁忌の患者<br>・ 本治験で必要な経口（PO）及び静脈内（IV）補液手技の禁忌である患者（既存の肺，心臓，又は腎障害等）<br>・ アミロイドーシスの患者又は疑われる患者<br>・ 胸腔穿刺を必要とする胸水又は穿刺を必要とする腹水を有する患者 |
| 被験薬<br>用量及び製造番号 | 注射用カルフィルゾミブは，凍結溶液（カルフィルゾミブ 2 mg/mL）又は凍結乾燥粉末（カルフィルゾミブ 25 及び 60 mg）として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された．治験実施計画書 Amendment 8 までは凍結溶液製剤を投与し，Amendment 9 以降は凍結乾燥製剤を投与してもよいこととした．<br><br>ロット番号<br>凍結溶液製剤：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び [redacted]<br>凍結乾燥製剤：[redacted] 及び [redacted] |
| 投与方法 | 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ 又は 27 mg/m$^2$ を 10 分間かけて急速静脈内投与した． |
| 治療期間 | 最長 12 サイクル（約 1 年） |
| 対照療法<br>用量及び製造番号 | 該当なし |
| 前治療及び併用療法 | Day 1 の 14 日前から治験期間終了までに使用した薬剤及び治療は，症例報告書に記録することとした（ビタミン類，サプリメント，並びに処方薬及び非処方薬を含む）．<br>赤血球及び血小板輸血は，施設内の基準に従って実施した場合，許容可能とした．承認済みのエリスロポエチン製剤の継続使用は可とした．がんの治療目的以外のグルココルチコイド（10 mg/日未満又はそれに相当する量のプレドニゾンの投与など）の使用は可とした．<br>他の治験薬及び抗腫瘍作用を有する他の薬剤の治験期間中の使用は禁止した．<br>治療開始後の 1 カ月間は，骨髄増殖因子製剤及びエリスロポエチン製剤の新規投与を禁止した．<br>治験実施計画書の規定により，極低用量デキサメタゾン，アシクロビル，アロプリノール，及び補液（PO 及び IV による）などの支持療法及び予防的療法が必要とされた． |
| 評価基準 | 安全性評価項目：<br>カルフィルゾミブの安全性及び忍容性は，治験薬に関連する DLT，有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，体重，心機能（トロポニン，12 誘導心電図，心エコー検査），凝固検査，胸部 X 線検査，及び肺機能により評価した．<br>DLT は，試験参加から 28 日以内に以下のいずれかが認められることと定義した．<br><u>非血液毒性</u><br>・疼痛を伴う Grade 2 以上の神経障害<br>・Grade 3 以上の非血液毒性（悪心，嘔吐，下痢を除く）<br>・制吐剤／止しゃ剤による最大限の治療によるコントロール不良の Grade 3 以上の悪心，嘔吐，又は下痢 |

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 2）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価基準（続き） | 血液毒性<br>・造血成長因子の投与なしで 14 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少（ANC 500/$mm^3$ 未満）<br>・発熱を伴う好中球減少（ANC 1000/$mm^3$ 未満，38.3℃以上の発熱）<br>・7 日間を超えて継続しているか，又は出血を伴う Grade 4 の血小板減少<br><br>有効性評価項目：<br>抗腫瘍作用は，最良抗腫瘍効果，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間により評価した．<br>腫瘍評価の基準として，European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）Disease Response Criteria（MM 患者），International Myeloma Working Group（IMWG）Response Criteria for NHL（NHL 患者），Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia（WM 患者）を用いた．<br><br>薬物動態：<br>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（最高血漿中濃度［Cmax］，最高血漿中濃度到達時間［Tmax］，血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC］，消失半減期［T1/2］，全身クリアランス［CL］，定常状態分布容積［Vss］など） |
| 統計的手法 | データ解析は記述的に行い，推測統計は実施しなかった．各コホートを併合した全被験者のデータ，及び割り付けられたコホート別のデータを表示した．連続変数では要約統計量（欠測データのない被験者数［N］，平均値，中央値，標準偏差［SD］，最小値，最大値），離散変数では頻度及び分布を示した．データの置換又は補完は行わなかった．イベント発生までの時間の評価項目については，中央値及び 95%信頼区間（CI）を算出し，点推定値とその両側 95%CI を求めた．<br><br>有効性の解析：<br>カルフィルゾミブの投与を 1 サイクル以上受け，ベースライン時及び治療開始後に 1 回以上腫瘍評価を実施したすべての被験者を有効性解析対象集団として，抗腫瘍作用の解析を行った．<br>腫瘍の転帰の解析は，治験責任医師の臨床評価に基づいた．評価可能被験者ごとに，最良抗腫瘍効果（CR，PR，最少奏効［MR］，安定［SD］，進行［PD］）を判定し，コホート別及び腫瘍タイプ別の被験者数及び割合を示した．その他の評価項目は，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間とした．イベント発生までの時間の解析では，Kaplan-Meier 法により中央値及び四分位数を算出した．標的イベントが認められなかった被験者は，有効な抗腫瘍作用の臨床評価が得られた最終日を追跡調査打ち切り日とした．来院を 1 回以上スキップしたのちに，疾患進行又は死亡した被験者は，最終の腫瘍評価日を追跡調査打ち切り日とした．奏効期間は，客観的奏効（CR，PR，又は MR）と判定された被験者を対象として検討した．<br><br>安全性の解析：<br>カルフィルゾミブの投与を 1 回以上受けたすべての登録被験者を安全性解析対象集団として，安全性の解析を行った．<br>治験薬の投与状況を，治療サイクル数，カルフィルゾミブ投与回数，及び累積投与量（mg 及び $mg/m^2$ 単位）の平均値で示し，要約統計量（平均値，SD，中央値，範囲）を用いて解析した．被験者内の用量漸増，減量，及び投与延期を行った被験者数及び割合も要約した． |

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（PX-171-002 part 2）（続き 5）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | すべての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 に順じてコード化した．治験期間中に発現した有害事象を器官別大分類（SOC）別に表示し，発現頻度，重症度，発現期間，及び試験治療との関連性を検討した．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 3.0 に従って判定した．そのほか，DLT と判定された有害事象，投与中止に至った有害事象，治験薬との因果関係の否定できない有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象（神経毒性を示すものを含む），及び治療期間中又は治療終了後 30 日以内の死亡を表示した．有害事象の各カテゴリについて被験者別一覧表も作成した．<br>血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，及びその他の臨床検査値の変動を，要約統計量を用いて表示し，検査値異常の Grade のシフトテーブル及び被験者一覧表を作成した．Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常の発現頻度，及び注目すべき臨床検査項目（血清クレアチニン，血小板数など）の表を作成した．<br>バイタルサイン，心電図及び心エコー検査所見，胸部 X 線検査，及び肺機能検査値を，測定時点別に記述的に要約した．併用薬は WHO Drug Dictionary を用いて一般名にコード化し，薬効分類別に表示した． |

**表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 2）**

| Visit | Screening | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1–2 | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1–N | Cycle 1–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Q 8 wks | Final Visit |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day −14 to −1 | Day 1 | Day 2 | Day 3, 10, 17 | Day 8 | Day 9 | Day 15 | Day 16 | Day 1 | Day 2 | Day 8 | Day 9 | Prior to/on Day 1 Cycle 3–N | 30 days following last drug administration |
| Written Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | | | | | | | | | | | | | |
| Medical History | X | | | | | | | | | | | | | |
| Complete Physical Examination | X | | | | | | | | | | | | | X |
| Height, Weight, & Body Surface Area[1] | X | X | | | | | | | X | | | | | |
| Routine Physical Evaluation | | X | X | | X | | X | | X | | X | | | |
| Blood Pressure, Pulse Rate, and Oral Temperature[2] | X | X | X | | X | | X | | X | | X | | | X |
| 12-lead Electrocardiogram | X | X[3] | X[3] | | | | | | | X[3] | | | | X |
| Pregnancy Test for Female Patients w/in 7 days prior to C1 D1 | X | | | | | | | | | | | | | |
| Urinalysis | X | X | | | | | | | | | | | | X |
| Serum Chemistry[4] | X | X | X | X | X | X | X | X[5] | X[5] | | X | | | X |
| Coagulation tests | X | | | | | | | | | | | | | X |
| CBC | X | X | X | | X | X | X | | X | | X | | | X |
| Serum Free Light Chain Sampling[6] | X | X | X | | X | | X | | X[6] | | | | | |
| Serum for Beta-2 microglobulin | X | | | | | | | | | | | | | |
| Perform plasmacytoma evaluation on patients with MM only[7] | X | | | | | | | | | | | | | X |

*Table continues, next page.*

**表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 2）（続き 1）**

| Visit | Screening | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1–2 | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1–N | Cycle 1–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Q 8 wks | Final Visit |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day −14 to −1 | Day 1 | Day 2 | Day 3, 10, 17 | Day 8 | Day 9 | Day 15 | Day 16 | Day 1 | Day 2 | Day 8 | Day 9 | Prior to/on Day 1 Cycle 3–N | 30 days following last drug administration |
| Allopurinol[8] | X | X | X | X[8] | X | X | X[8] | X[8] | X[8] | X[8] | X[8] | X[8] | | |
| Oral Hydration[9] | X | | | | | | | | | | | | | |
| IV Hydration[10] | | X | X | | X | X | X[10] | X[10] | X[10] | X[10] | X[10] | X[10] | | |
| Administer 4 mg PO dexamethasone (For patients in the Carfilzomib 20/27 Expansion Cohort only)[11] | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Administer 20 mg PO dexamethasone (for patients in the Carfilzomib + DEX Expansion Cohort only)[12] | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Carfilzomib Dosing | | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Blood Pharmacodynamic Assay[13] | | X | X | | X | | | | X[13] | | | | | |
| Serum concentration of carfilzomib[14] | | X | X | | X | | | | X[15] | | | | | |
| Cytokine Analysis[16] | | X | X | | X | X | | | | | | | | |
| Tumor Measurement[17] | X | | | | | | | | | | | | X | X |
| Blood and/or urine for M-protein levels and bone survey[18] | X | | | | | | X | | | | | | | X |
| Urine for archiving[19] | | X | | | | | | | | | | | | |
| Pulmonary Function Test[20] | X | | | | | | | | | | | | X | |
| Chest Radiographs[21] | X | | | | | | | | | | | | X | |
| Echocardiogram[22] | X | | | | | | | | | | | | | X |

*Table continues, next page.*

**表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（PX-171-002 part 2）（続き 2）**

| Visit | Screening | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1–2 | Cycle 1 | Cycle 1 | Cycle 1–N | Cycle 1–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Cycle 2–N | Q 8 wks | Final Visit |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day −14 to −1 | Day 1 | Day 2 | Day 3, 10, 17 | Day 8 | Day 9 | Day 15 | Day 16 | Day 1 | Day 2 | Day 8 | Day 9 | Prior to/on Day 1 Cycle 3–N | 30 days following last drug administration |
| Adverse Events | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant Medications[23] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

*Footnotes to Table 1:*

1. Body Surface Area = √ [ht (cm) x wt (kg) ÷ 3600]
2. Cycle 1, Day 1: Measure blood pressure, pulse rate, and temperature pre-dose, and 1, 2, and 4 hours post dose and at additional time points if clinically indicated. Cycle 1, Day 2, 8 and 15 and Cycles 2 and higher, Day 1, 8, and 15: Measure blood pressure, pulse rate, and temperature pre-dose and 1 hour post dose and at additional time points if clinically indicated.
3. Cycle 1, Day 1, perform ECG 4 hours post dose; Cycle 1, Day 2, perform ECG 1 hour post dose. Cycle 2 and higher, Day 2, perform ECG 1 hour post dose.
4. Obtain *and* review complete serum chemistry panel, including serum Na, K, Ca, PO4, BUN, creatinine, uric acid, and LDH prior to each administration of carfilzomib on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 during Cycles 1 and 2, and Days 3, 10 and 17 of Cycle 1. Results of laboratory studies must be reviewed and deemed acceptable prior to administering carfilzomib doses during Cycles 1 and 2. If risk factors for tumor lysis syndrome persist or if clinically indicated after Cycle 1, Days 3, 10, and 17, monitoring of serum chemistries may be continued through Cycle 2.
5. On Day 1 and 16 of Cycles 2 and higher, obtain and review limited serum chemistry panel, including serum Na, K, Ca, PO4, BUN, creatinine, uric acid, glucose, and LDH prior to each administration of carfilzomib. Results of laboratory studies must be reviewed and deemed acceptable prior to administering carfilzomib doses.
6. For Patients with MM, WM. Or B-NHL/CLL, obtain Serum Free Light Chain samples prior to dosing on Day 1, Day 2, Day 8, and Day 15, of Cycle 1 and on Day 1 of Cycles 3, 6, 9, and 12.
7. All MM patients are required to have a plasmacytoma evaluation at Screening (See Section 11.1 of the study protocol) and End of Study (see Section 11.17 of the study protocol). If present at baseline, the plasmacytoma(s) should be monitored throughout the study, as clinically appropriate and in accordance with Section 11.18 and Appendix 3, to confirm the response of any patient classified as a responder.
8. Initiate allopurinol 300mg PO bid (600mg PO qd), commencing at least 48 hrs prior to the 1st dose of carfilzomib (-Day 2 and -Day 1, Cycle 1), continuing for two days (+Day 1 and +Day 2), then reduce the dose to 300 mg PO qd, continuing through Day 17 (C1 D17). If risk factors for tumor lysis syndrome (TLS) no longer exist, allopurinol may be discontinued. In patients considered to be still at risk for TLS at completion of Cycle 1, allopurinol should be continued into Cycle 2, if clinically indicated. The allopurinol dose should be adjusted based on renal function, if indicated, according to its package insert. Patients who do not tolerate allopurinol, e.g., development of rash, will be discussed on a case-by-case basis with the Proteolix Medical Monitor
9. Oral hydration - (6-8 cups of liquid per day) starting 48 hours prior to the 1st dose of carfilzomib (-Day 2 and -Day 1, Cycle 1).
10. Initiate IV hydration – 250-500 ml of NS (or other IV formulation) before and after each carfilzomib dose during Cycle 1 (Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16). If LDH or uric acid is elevated at Cycle 2, Day 1, then the recommended IV hydration should be repeated for Cycle 2.
11. For patients in the Carfilzomib 20/27 Expansion Cohort, dexamethasone 4 mg PO will be administered prior to all carfilzomib doses in Cycle 1 and 2 and as needed in subsequent cycles (unless a patient with MM has been placed on 20 mg dexamethasone for failure to respond, as defined in Section 3.2.1).

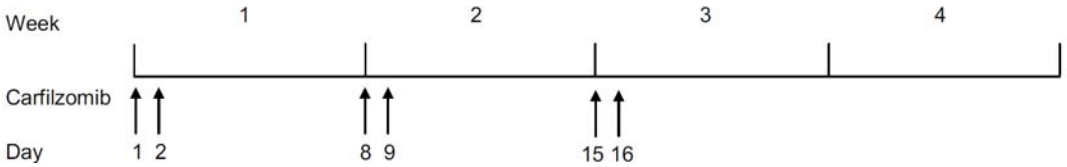
*Table continues, next page.*

*Footnotes to Table 1 (cont'd):*

12. For patients in the Carfilzomib + DEX Expansion Cohort, dexamethasone 20 mg PO was to be administered prior to all carfilzomib doses.
13. Whole blood and PBMCs will be used in the Pharmacodynamic assay. On Cycle 1, Day 1, Day 2, and 8, and Cycle 2, Day 1, obtain blood sample pre-dose and 60 min post dose.
14. Cycle 2 only
15. On Cycle 1, Day 1, plasma samples to measure carfilzomib levels will be obtained pre-dose, and at 5, 15, 30 minutes, 1, 2, 4, and 24 hours post dose. On Cycle 1, Day 2 and 8, and Cycle 2, Day 1, obtain plasma samples to measure carfilzomib levels pre-dose and 30 minutes post dose.
16. On Cycle 1 Day 1, whole blood samples to measure cytokines will be obtained pre-dose and 1, 2, and 4 hours post dose. On Cycle 1 Day 2 and 8, whole blood samples for cytokine analysis will be collected pre-dose and 1 hour post dose.
17. Tumor measurements will be obtained for patients with Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, and Waldenström's Macroglobulinemia only
18. Measure M-protein levels for patients with Multiple Myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia; conduct bone survey at Screening and Final Visit for Multiple Myeloma patients only. Every 8 weeks, bone marrow evaluations must be performed in patients with non-secretory multiple myeloma. Free light chain values must be obtained for all Multiple Myeloma patients at screening.
19. Urine samples were to be be archived for future evaluation of levels of carfilzomib and metabolites. Urine samples were to be be obtained on Day 1 (0-4 hours post dose). The entire volume of urine expelled during that time was to be be recorded, and a 5 mL aliquot of urine was to be collected, frozen, and sent to Proteolix for archiving.
20. Oxygen saturation (pulse oximetry) was to be performed while breathing ambient air, and spirometry examinations. Pulmonary function tests could be performed at any time up to 30 days prior to Cycle 1, Day 1.
21. Standard lateral and standard frontal chest radiographs should be performed. Chest radiograph could be be performed at any time up to 30 days prior to Cycle 1, Day 1.
22. Baseline transthoracic echocardiogram may be performed at any time up to 30 days prior to Cycle 1, Day 1.
23. Record concomitant medications from 14 days before Day 1. If there was any change in the patient's concomitant medications during the study, it was to be recorded on the case report form.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 1］

**図 2.7.6.7-1　治療サイクル（PX-171-002 part 2）**




出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Figure 1］

### 2.7.6.7.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

パート 2 に登録された被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に，最終来院時の被験者の内訳を表 2.7.6.7-4 に示した.

パート 2 では，実施医療機関 5 施設から合計 11 名の被験者が登録された（カルフィルゾミブ単剤コホート 7 名，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート 4 名）．カルフィルゾミブ単剤コホートでは，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ で投与を開始し，忍容性の確認後，サイクル 1 の第 2 週以降（治験実施計画書 Amendment 9 前の登録被験者），又はサイクル 2 以降（治験実施計画書 Amendment 9 後の登録被験者）27 mg/m$^2$ に増量した．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートでは，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ で投与を開始し，忍容性の確認後，サイクル 2 以降 27 mg/m$^2$ に増量した．更に，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートではデキサメタゾン 40 mg/週を併用投与した.

12 サイクルの治療を完了した被験者は 2 名（18.2%），12 サイクルを完了する前に中止した被験者は 9 名（81.8%）であった．1 名（被験者番号 2-31-[redacted]）は，引き続き海外第Ⅱ相試験（PX-171-010 試験）に登録してカルフィルゾミブ単剤投与を長期間継続した．治験薬の投与中止の理由で最も多かったのは，疾患進行であった（45.5%）．有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 2 名（18.2%）であったが，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．被験者番号 2-31-[redacted] は Grade 3 の包虫症により治験薬の投与を中止した．この被験者では組入れ時に肝嚢胞が記録されており，治験期間中に包虫症と診断された．被験者番号 2-31-[redacted] は低血圧により治験薬の投与を中止し，治験薬の最終投与 15 日後に死亡した．死亡の原因は疾患進行であった.

被験者 8 名（72.7%）が最終来院時検査を実施した．最終来院時検査を実施しなかった被験者 3 名（27.3%）の理由は，非致死的な疾患進行，非致死的な有害事象，及び治験責任医師の判断であった.

**表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（PX-171-002 part 2）**

| | N (%) of Patients | | |
|---|---|---|---|
| | **Total Patients (N = 11)** | **20/27 mg/m² (N = 7)** | **20/27 mg/m² + DEX (N = 4)** |
| Number of Treated Patients | 11 | 7 | 4 |
| Discontinued Study Drug Early | 9 (81.8) | 6 (85.7) | 3 (75.0) |
| Completed 12 Cycles of Study Drug | 2 (18.2) [a] | 1 (14.3) | 1 (25.0) |
| Reason Study Drug Discontinued Early | | | |
| Progressive Disease | 5 (45.5) | 3 (42.9) [b] | 2 (50.0) [c] |
| Adverse Event [d] | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| Withdrew Consent [e] | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| Other [f] | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 1 (25.0) |
| Adverse Events Resulting in Study Drug Discontinuation [d] | | | |
| Echinococciasis | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |

Source: Table 14.1.1; Listings 16.2.2.1, 16.2.7.6.

20/27 mg/m² = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m² + DEX = carfilzomib + dexamethasone.

a. Patients 2-01-[redacted] and 2-31-[redacted]; Patient 2-31-[redacted] rolled over into Protocol PX-171-010 for continued access to carfilzomib.

b. Patients 2-25-[redacted], 2-29-[redacted], and 2-31-[redacted]. Patient 2-25-[redacted] had also AEs events with ACTION TAKEN=discontinued from study (the AEs of pathological fracture and pain in extremity in a MM patient represented progressive disease). Similarly, Patient 2-31-[redacted] had multi-organ failure coded to ACTION TAKEN= discontinued from study (this also represented progressive disease).

c. Patients 2-29-[redacted] and 2-31-[redacted]. Patient 2-31-[redacted] had an AE event with ACTION TAKEN=discontinued from study (AE of hypotension resulting in death due to disease progression).

d. Patient 2-31-[redacted]. This patient discontinued treatment due to the unrelated AE of echinococciasis (see Section 12.3.3.1).

e. Patient 2-07-[redacted]. This patient withdrew consent due to "patient preference."

f. Patient 2-01-[redacted] (removed from treatment after having stable disease for 5 months secondary to Investigator discretion) and Patient 2-01-[redacted] (discontinued due to decline in performance status and overall decreasing state of health).

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 3］

**表 2.7.6.7-4　最終来院時の被験者の内訳（PX-171-002 part 2）**

| | Number (%) of Patients | | |
|---|---|---|---|
| **Characteristic** | **Total Patients (N = 11)** | **20/27 mg/m² (N = 7)** | **20/27 mg/m² + DEX (N = 4)** |
| Number of Patients Without a Final Visit | 3 (27.3) | 1 (14.3) | 2 (50.0) |
| Number of Patients With a Final Visit | 8 (72.7) | 6 (85.7) | 2 (50.0) |
| Reason for No Final Visit | | | |
| Nonfatal Progressive Disease | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| Nonfatal Adverse Event | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| Investigator's Decision | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |

Source: Table 14.1.2; Listing 16.2.1.2.

20/27 mg/m² = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m² + DEX = carfilzomib + dexamethasone.

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

### 2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

パート 2 に登録された被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-5 に，他の基準値の特性を表 2.7.6.7-6 に示した．

登録された被験者の年齢の中央値（範囲）は 65.0 歳（38～77 歳）であった．被験者のほぼ半数の 6 名が男性（54.5%）であり，女性は 5 名（45.5%）であった．9 名（81.8%）の被験者が白人であった．

血液がんの腫瘍タイプは MM が 7 名（63.6%），NHL が 2 名（18.2%），及び WM が 2 名（18.2%）であった．治験実施計画書の規定に従い，をカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートには MM 患者のみを登録した．MM 患者の 7 名全員が分泌型であった．血液がんの診断から登録までの期間の中央値（範囲）は，7.00 年間（3.1～22.9 年間）であった．

登録された被験者の既往症は以下のとおりであった．

- 内科的疾患の既往を少なくとも 1 つ有する被験者：11 名（100%）
- 何らかの神経障害の既往を有する被験者：6 名（54%）
- がんの手術歴を有する被験者：2 名（18%）
- 放射線療法による治療歴を有する被験者：5 名（45%）
- 全身化学療法による治療歴を有する被験者：11 名（100%）
  レジメン数の中央値（範囲）は 5 回（1～14 回）であり，MM 患者のみ，レジメン数の中央値及び範囲が同じであった．
- MM 患者 7 名の前治療の種類：ボルテゾミブ 6 名，免疫調節薬 6 名（レナリドミド 6 名，サリドマイド 4 名），アルキル化剤 4 名
- 自家末梢血幹細胞（PBSC）移植：6 名（54%）

**表 2.7.6.7-5　人口統計学的特性（PX-171-002 part 2）**

| | Total Patients | 20/27 mg/m² | 20/27 mg/m² + DEX |
|---|---|---|---|
| Number of Treated Patients | 11 | 7 | 4 |
| Age (Years) | 11 | 7 | 4 |
| Mean (SD) | 61.9 (11.96) | 66.3 (9.21) | 54.3 (13.57) |
| Median | 65.0 | 65.0 | 54.5 |
| Min,Max | 38, 77 | 53, 77 | 38, 70 |
| Gender | 11 | 7 | 4 |
| Male | 6 (54.5) | 5 (71.4) | 1 (25.0) |
| Female | 5 (45.5) | 2 (28.6) | 3 (75.0) |
| Race N (%) Patients | 11 | 7 | 4 |
| Asian/Pacific Islander | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| African American | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 1 (25.0) |
| Caucasian | 9 (81.8) | 6 (85.7) | 3 (75.0) |
| Hispanic | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 |

Source: Table 14.1.2.1; Listing 16.2.4.1.
20/27 mg/m² = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m² + DEX = carfilzomib + dexamethasone.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 5］

**表 2.7.6.7-6　他の基準値の特性（PX-171-002 part 2）**

| | Total Patients | 20/27 mg/m² | 20/27 mg/m² + DEX |
|---|---|---|---|
| Number of Treated Patients | 11 | 7 | 4 |
| Disease Diagnosis N (%) Patients | 11 | 7 | 4 |
| Multiple Myeloma | 7 (63.6) | 3 (42.9) | 4 (100) |
| Secretory | 7 (63.6) | 3 (42.9) | 4 (100) |
| Non-Secretory | 0 | 0 | 0 |
| Non-Hodgkin's Lymphoma | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 0 |
| Diffuse Large Cell | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| T Cell | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| Waldenström's Macroglobulinemia | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 0 |
| Hodgkin's Disease | 0 | 0 | 0 |
| Years Since Confirmed Cancer Diagnosis N (%) Patients | 11 | 7 | 4 |
| Mean(SD) | 8.05 (5.666) | 9.61 (6.524) | 5.30 (2.470) |
| Median | 7.00 | 7.20 | 4.95 |
| Min, Max | 3.1, 22.9 | 4.0, 22.9 | 3.1, 8.2 |

Source: Table 14.1.2.1; Listing 16.2.4.1.
20/27 mg/m² = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m² + DEX = carfilzomib + dexamethasone.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 6］

### 3） 治験実施計画書からの逸脱

パート 2 では，以下に示す，重大な治験実施計画書からの逸脱の基準を満たした被験者はいなかった.

・ 治験期間中に中止基準を満たしたが中止しなかった
・ 誤った治療を受けた又は誤った用量が投与された
・ 許可されていない併用薬が投与された.

また，被験者の安全性に影響を及ぼす逸脱，又は薬物動態パラメータ，抗腫瘍作用，若しくは安全性の解析に用いるデータの完全性を損なう逸脱はなかった.

被験者 2 名（被験者番号 2-01-[redacted] 及び 2-31-[redacted]）が，すべての適格基準を満たすことなく治験に登録された．被験者番号 2-01-[redacted] は，ベースラインでの血液製剤や増殖因子製剤を必要としない，適切な好中球数，ヘモグロビン濃度，及び／又は血小板数に関する選択基準に違反していた．被験者番号 2-31-[redacted] は，骨髄腫の組織学的確定診断に関する選択基準に違反していた．これら 2 名は，治験実施計画書の特例として認められた．その他の治験実施計画書からの逸脱は，「投与が行われなかった又は中断した」，「来院せず」，「臨床検査が行われなかった」，及び「バイタルサイン測定が行われなかった」であった.

### 4） 治験薬の投与状況

安全性解析対象集団での治験薬の投与状況を表 2.7.6.7-7 に示した.

パート 2 では，治療期間の中央値（範囲）は 45.0 日間（16～324 日間）であった．被験者 11 名がカルフィルゾミブを 1 回以上投与された（カルフィルゾミブ単剤コホート 7 名，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート 4 名）．開始された治療サイクル数の中央値（範囲）は 2.0 サイクル（1～12 サイクル）であり，1 サイクルのみ開始された被験者は 5 名（45.5%），2 サイクルのみ開始された被験者は 2 名（18.2%）であった.

カルフィルゾミブの投与回数は 4～71 回であった．両コホートのカルフィルゾミブ累積投与量の中央値（範囲）は 374 mg（116～4003 mg）であった．体表面積（BSA）で補正した累積投与量の中央値（範囲）は 215 mg/m$^2$（70～1903 mg/m$^2$）であった.

全被験者 11 名が，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ で投与を開始した．カルフィルゾミブ単剤コホート 7 名のうち，サイクル 1 で 27 mg/m$^2$ に増量した被験者が 3 名，サイクル 2 で 27 mg/m$^2$ に増量した被験者，及び増量しなかった（サイクル 1 で中止した）被験者が各 2 名であった．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート 4 名のうち，サイクル 1 で 27 mg/m$^2$ に増量した被験者が 1 名，サイクル 2 で 27 mg/m$^2$ に増量した被験者が 2 名，増量しなかった（サイクル 1 で中止した）被験者が 1 名であった.

サイクルごとの増量の状況は以下のとおりである.

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

・ サイクル 1（11 名）
  ・ サイクル 1 で 4 名が増量した：3 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-25-[redacted]）はサイクル 1 の 8 日目，1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）はサイクル 1 の 15 日目に増量
  ・ 以下の理由により 5 名は次サイクルに進まなかった：1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）は「Performance Status の低下及び全般的な健康状態の低下」，4 名（被験者番号 2-25-[redacted]，2-29-[redacted]，2-31-[redacted]，及び 2-31-[redacted]）は「疾患進行」
・ サイクル 2（6 名がサイクル 2 を開始した）
  ・ サイクル 2 の 1 日目に 4 名が増量した（被験者番号 2-07-[redacted]，2-31-[redacted]，2-29-[redacted] 及び，2-31-[redacted]）
  ・ サイクル 2 の 1 日目に増量しなかった（2 名）：被験者番号 2-01-[redacted] ではサイクル 1 に血中クレアチニン増加の有害事象が認められたため増量しなかった.

**表 2.7.6.7-7　治験薬の投与状況（PX-171-002 part 2）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Total (N=11) | 20/27 mg/m² (N=7) | 20/27 mg/m² + DEX (N=4) |
|---|---|---|---|
| Treatment Duration (days) | | | |
| Mean (SD) | 98.1 (120.1) | 96.1 (113.6) | 101.5 (149.1) |
| Median | 45.0 | 45.0 | 33.0 |
| Min, Max | 16, 324 | 16, 324 | 16, 324 |
| Total Number of Cycles Started | | | |
| Mean (SD) | 3.9 (4.30) | 3.9 (4.06) | 4.0 (5.35) |
| Median | 2.0 | 2.0 | 1.5 |
| Min, Max | 1, 12 | 1, 12 | 1, 12 |
| 1 | 5 (45.5) | 3 (42.9) | 2 (50.0) |
| 2 | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 1 (25.0) |
| 4 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 (0.0) |
| 6 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 (0.0) |
| 12 | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 1 (25.0) |
| Number of Doses | | | |
| Mean (SD) | 21.8 (25.7) | 21.6 (24.3) | 22.3 (31.9) |
| Median | 9.0 | 12.0 | 7.5 |
| Min, Max | 4, 71 | 4, 71 | 4, 70 |
| Dose per Administration ($mg/m^2$) | | | |
| Mean (SD) | 22.8 (3.1) | 23.3 (2.7) | 21.9 (3.96) |
| Median | 23.5 | 23.500 | 21.944 |
| Min, Max | 17.50, 26.80 | 20.00, 26.80 | 17.50, 26.40 |
| Dose per Administration (mg) | | | |
| Mean (SD) | 41.425 (8.3811) | 43.174 (8.7521) | 38.366 (7.8314) |
| Median | 41.578 | 45.600 | 37.289 |
| Min, Max | 29.0, 56.4 | 29.0, 56.4 | 31.0, 47.9 |
| Cumulative Dose Across Cycles ($mg/m^2$) | | | |
| Mean (SD) | 551.3 (695.4) | 544.4 (661.3) | 563.3 (858.6) |
| Median | 215.0 | 282.0 | 167.5 |
| Min, Max | 70, 1903 | 80, 1903 | 70, 1848 |
| Cumulative Dose Across Cycles (mg) | | | |
| Mean (SD) | 1042.3 (1368.6) | 1060.1 (1377.5) | 1011.0 (1564.1) |
| Median | 374.2 | 547.2 | 280.1 |
| Min, Max | 116.0, 4003.2 | 116.0, 4003.2 | 132.0, 3352.0 |

Source: Table 14.3.8; Listing 16.2.5.1.
20/27 $mg/m^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 $mg/m^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone;
SD = standard deviation.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 12］

### 2.7.6.7.3 有効性の結果

#### 1） 解析したデータセット

パート 2 で，本剤を投与された被験者 11 名のうち，9 名が腫瘍効果に関する有効性解析対象集団と判断された.

#### 2） 最良抗腫瘍効果

有効性解析対象集団での最良抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.7-8 に示した.

有効性解析対象集団 9 名のうち，CR と判定された被験者はいなかった．客観的奏効は 3 名（33.3%）に認められた：PR 2 名（22.2%），MR 1 名（11.1%）.

被験者番号 2-01-[redacted]（分泌型 MM 患者）は，カルフィルゾミブ単剤を約 2 カ月間（71 日間）投与後に PR と判定された．本被験者は，全 12 サイクルを完了した．本治験の登録直前に 5 レジメンの前治療を受けていた：ビンクリスチン／ドキソルビシン／デキサメタゾン 3 カ月間，CP751871（IGF-R1 に対する治験中のモノクローナル抗体）3 カ月間，ボルテゾミブ／tipifarnib（治験中のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤）4 カ月間，レナリドミド／デキサメタゾン 7 カ月間，及びサリドマイド／デキサメタゾン 2 カ月間.

被験者番号 2-07-[redacted]（WM 患者）は，カルフィルゾミブ単剤を約 5 カ月間（156 日間）投与後に，PR と判定された．本被験者はサイクル 6 のカルフィルゾミブ最終投与前に，治験参加の同意を撤回した（「被験者の申し出」）．本治験の登録直前に 3 レジメンの前治療を受けていた：chlorambucil／プレドニゾン約 3 年間，血漿交換療法，及びリツキシマブ 6 カ月間.

被験者番号 2-31-[redacted]（分泌型 MM 患者）は，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用投与を約 2 カ月間（71 日間）受けたのちに MR と判定された．本被験者は全 12 サイクルを完了した．本治験の登録直前に 5 レジメンの前治療を受けていた：biaxin／レナリドミド／デキサメタゾン 10 カ月間，ボルテゾミブ／ドキソルビシン／デキサメタゾン 3 カ月間，血管内皮成長因子トラップ（VEGF trap）2 カ月間，ボルテゾミブ／エトポシド／シスプラチン／シクロホスファミド／デキサメタゾン 4 カ月間，及び最後にボルテゾミブ／デキサメタゾン／PD0332991（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤）7 カ月間．本被験者は最初の前治療と 5 剤併用に対して PR と判定された．本被験者は，海外第Ⅱ相試験（PX-171-010 試験）に移行し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験を中止するまでカルフィルゾミブ投与を 28 日間継続した.

**表 2.7.6.7-8　最良抗腫瘍効果（PX-171-002 part 2）**

解析対象集団：有効性解析対象集団（中止した被験者を含む）

| | Total Patients | 20/27 mg/m$^2$ | 20/27 mg/m$^2$+ DEX |
|---|---|---|---|
| Number of Treated Patients | 11 | 7 | 4 |
| Number of Evaluable Patients | 9 | 6 | 3 |
| Complete Response (Confirmed) | | | |
| N (%) [a] | 0 | 0 | 0 |
| 95% CI [b] | N/A | | |
| Complete Response (Unconfirmed) | | | |
| N (%) [a] | 0 | 0 | 0 |
| 95% CI [b] | N/A | | |
| Partial Response | | | |
| N (%) [a] | 2 (22.2) | 2 (33.3) | 0 |
| 95% CI [b] | 2.8, 60.0 | | |
| Minimal Response | | | |
| N (%) [a] | 1 (11.1) | 0 | 1 (33.3) |
| 95% CI [b] | 0.3 , 48.2 | | |
| Stable Disease/No Change | | | |
| N (%) [a] | 2 (22.0) | 2 (33.3) | 0 |
| 95% CI [b] | 2.8, 60.0 | | |
| Progressive Disease | | | |
| N (%) [a] | 4 (44.4) | 2 (33.3) | 2 (66.7) |
| 95% CI [b] | 13.7, 78.8 | | |
| Off study prior to any disease response assessment | | | |
| N (%)[a] | 0 | 0 | 0 |
| 95% CI [b] | NA | | |

*Table continues, next page.*

**表 2.7.6.7-8　最良抗腫瘍効果（PX-171-002 part 2）（続き）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団（中止した被験者を含む）**

| | Total Patients | 20/27 mg/m$^2$ | 20/27 mg/m$^2$+ DEX |
|---|---|---|---|
| Best Clinical Response for Discontinued Patients [c] | 7 | 5 | 2 |
| Complete Response | 0 | 0 | 0 |
| Confirmed | 0 | 0 | 0 |
| Unconfirmed | 0 | 0 | 0 |
| Partial Response [c] | 1 (14.3) | 1 (20.0) | 0 |
| Minimal Response [c] | 0 | 0 | 0 |
| Stable Disease [c] | 2 (28.6) | 2 (40.0) | 0 |
| Progressive Disease [c] | 3 (57.1) | 2 (40.0) | 2 ( 100) |

Source: Table 14.2.1, Listing 16.2.6.8.
20/27 mg/m$^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m$^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; N/A = not applicable.
[a] Percentages based on number of evaluable patients.
[b] Exact confidence intervals based on binomial distribution.
[c] Percentages are based on number of evaluable patients who discontinued study treatment.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 8］

**3）　腫瘍タイプ別の客観的奏効**

前項 2）最良抗腫瘍効果で述べたとおり，有効性解析対象集団 9 名のうち，3 名（33.3%）で客観的奏効が認められた．腫瘍タイプ別の客観的奏効の判定結果は以下のとおりである．

- MM 患者（7 名）
  - 有効性解析対象集団に含まれた被験者（6 名）
    - 客観的奏効が 2 名に認められた．有効性解析対象集団に含まれた MM 患者での全奏効率は，33.3%であった．被験者番号 2-01-[redacted] は PR，被験者番号 2-31-[redacted] は MR と判定された．いずれの被験者もボルテゾミブの前治療を受けていた（被験者番号 2-01-[redacted] ではボルテゾミブを含むレジメンを 1 回，被験者番号 2-31-[redacted] ではボルテゾミブを含むレジメンを 3 回）．
    - 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）では，治験期間中に SD が 5 カ月間認められた．
    - PD が 3 名（被験者番号 2-25-[redacted]，2-29-[redacted]，及び 2-31-[redacted]）に認められた．
  - 有効性解析対象集団から除外された被験者（1 名）：被験者番号 2-01-[redacted] は有効性の評価不能と判断された．本被験者は「Performance Status の低下及び全般的な健康状態の低下」により試験を中止した．この被験者には DLT も認められた．
  - コホート別の効果：両コホートで骨髄腫に対する抗腫瘍効果を比較したとき，奏効率の差はわずかであった．客観的奏効が認められた被験者は，カルフィルゾミブ＋

デキサメタゾン併用コホートでは MM 患者 4 名中 1 名，カルフィルゾミブ単剤コホートでは MM 患者 3 名中 1 名であった．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートに登録されたその他の MM 患者 3 名では，治験期間中に PD が認められるまでの時間が非常に短く（それぞれ 23 日間，25 日間，及び 50 日間），被験者数は限られていたものの，デキサメタゾンの併用は骨髄腫に対する抗腫瘍効果をほとんど増強させなかった．

- WM 患者（2 名，いずれも有効性解析対象集団に含まれた）
  - 被験者番号 2-07-[redacted] は PR と判定された．
  - 被験者番号 2-31-[redacted] はサイクル 2 の 16 日目の投与後，Grade 3 の包虫症（治験責任医師により，治験薬との因果関係が「関連ありそうにない」と判定された）により試験を中止した．
- NHL 患者（2 名．有効性解析対象集団 1 名及び除外された 1 名）
  - 被験者番号 2-29-[redacted] では PD と判定された．カルフィルゾミブ単剤投与の抗腫瘍効果は認められなかった．
  - 被験者番号 2-31-[redacted] は有効性解析対象集団から除外された．

#### 4） 奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間

客観的奏効が認められた被験者 3 名のうち，治験期間中に PD が認められた被験者はいなかったことから，奏効期間の中央値の推定はできなかった．有効性解析対象集団 9 名での無増悪生存期間の中央値は 99 日間（約 3 カ月間）であった．9 名中 6 名は治験終了時に生存しており，長期追跡調査を実施しなかったことから，生存統計値の中央値も推定できなかった（治験薬の最終投与 62 日後に死亡した被験者番号 2-25-[redacted] は，死亡の集計及び全生存期間解析に含めなかったが，治験薬の最終投与 25 日後に死亡した被験者番号 2-31-[redacted]は，死亡の集計及び全生存期間解析の両者に含めた）．

#### 5） デキサメタゾンの増量効果

カルフィルゾミブ単剤コホートの被験者では，サイクル 2 までに PR 以上，又はサイクル 4 までに CR と判定されなかった場合に，カルフィルゾミブ各投与前の低用量デキサメタゾン（20 mg）の経口投与が認められていた（デキサメタゾン 4 mg の予防的投与は中止）．被験者 2 名（被験者番号 2-01-[redacted]，及び 2-07-[redacted]）がデキサメタゾン増量の条件を満たした．1 名（被験者番号 2-01-[redacted]，分泌型 MM 患者）はサイクル 3 の 1 日目からデキサメタゾンの増量が開始されたが，奏効は得られなかった．1 名（被験者番号 2-07-[redacted]，WM 患者）ではデキサメタゾンの増量は行わず，SD の継続が認められた．

### 6） 有効性の結論

被験者数が少なかったことから，要約統計量に基づく推論の有益性は高くない．抗腫瘍作用に関する主な所見は以下のとおりであった．

- 客観的奏効：CR と判定された被験者はいなかった．有効性解析対象集団 9 名のうち，2 名（22.2%）が PR，1 名（11.1%）が MR と判定され，全奏効率は 33.3%であった．PR と判定された 2 名（被験者番号 2-01-[redacted]，分泌型 MM 患者，及び被験者番号 2-07-[redacted]，WM 患者）は，カルフィルゾミブ単剤コホートであり，MR と判定された被験者（被験者番号 2-31-[redacted]，分泌型 MM 患者）は，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートであった．
- 腫瘍タイプ別の客観的奏効：有効性解析対象集団に含まれた分泌型 MM 患者の被験者 6 名（全治療レジメン数の中央値［範囲］は 5 レジメン［1～14 レジメン］）のうち，2 名に客観的奏効が認められ（PR 1 名，MR 1 名），有効性解析対象集団中の 22.2%であった．いずれの被験者もボルテゾミブの前治療を受けていた（被験者番号 2-01-[redacted] ではボルテゾミブを含むレジメンを 1 回，被験者番号 2-31-[redacted] ではボルテゾミブを含むレジメンを 3 回）．更に，1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）では，治験期間中に 5 カ月間 SD が認められた．有効性解析対象集団に含まれた WM 患者の被験者 2 名のうち，1 名が PR と判定された．
- 分泌型 MM 患者の被験者での，客観的奏効のコホート別比較：カルフィルゾミブ単剤コホートとカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートで，骨髄腫に対する抗腫瘍効果を比較したとき，奏効率の差はわずかであった．客観的奏効が認められた被験者は，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートでは MM 患者 4 名中 1 名，カルフィルゾミブ単剤コホートでは MM 患者 3 名中 1 名であった．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートに登録されたその他の MM 患者 3 名では，治験期間中に PD が認められるまでの時間が非常に短く（それぞれ 23 日間，25 日間，及び 50 日間），被験者数は限られていたものの，デキサメタゾン（40 mg/週，120 mg/サイクル［28 日間］）の併用は骨髄腫に対する抗腫瘍効果をほとんど増強させなかった．カルフィルゾミブ単剤コホートの 2 名（被験者番号 2-01-[redacted]，及び 2-07-[redacted]）では，デキサメタゾンの増量が認められていたが，実際に増量したのは 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）のみであり，増量しても抗腫瘍作用の増強は得られなかった．
- 無増悪生存期間：有効性解析対象集団 9 名での無増悪生存期間の中央値は 99 日間（約 3 カ月間）であった．
- 被験者数は限られていたが，カルフィルゾミブの投与により，客観的奏効が認められた（MM 患者では PR 1 名，MR 1 名，WM 患者では PR 1 名）．MM 患者で認められ

た効果は持続的であった（いずれも 10 カ月間）．WM 患者で認められた PR は当該被験者が同意撤回により治験を中止後，1 カ月間持続した．

・ サイクル 1 の 1 日目からデキサメタゾンを併用投与するカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用投与コホートの被験者，及びサイクル 3 の 1 日目から低用量デキサメタゾンの追加投与（増量）を開始した，カルフィルゾミブ単剤投与で SD が認められた患者 1 名のいずれでも，低用量デキサメタゾン（40 mg/週，120 mg/サイクル［28 日間］）の併用による有効性の増強は認められなかった．

### 2.7.6.7.4 安全性の結果

#### 1） 有害事象

治験期間中に発現した有害事象は，サイクル 1 の 1 日目から最終来院時まで収集し，MedDRA/J version 8.1 に準じてコード化した．有害事象の重症度は，NCI CTCAE version 3.0 に従って判定した．すべての有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（Grade 別）を表 2.7.6.18.7-1 に，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）を表 2.7.6.18.7-2 に示した．

##### （1） 有害事象の要約

安全性解析対象集団での有害事象の概要を，全被験者及びコホート別に表 2.7.6.7-9 に示した．

・ 安全性解析対象集団 11 名全員に有害事象が認められた．
・ 発現頻度が高かった有害事象（すべての Grade，治験薬との因果関係を問わない）は，貧血，血小板減少症，下痢，疲労，咳嗽，及び不眠症であった．
・ Grade 3 以上の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）が 9 名（81.8%）に認められた．ほとんどの事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．
・ 治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された Grade 3 以上の有害事象が 4 名（36.4%）に認められた．
  ・ 4 名中 3 名はカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート，1 名はカルフィルゾミブ単剤コホートであった．
  ・ 全 4 名に Grade 3 以上の血液毒性の有害事象が認められた（貧血 4 名，血小板減少症 3 名，好中球減少症 1 名）．
  ・ 4 名中 1 名では，治験薬との因果関係の否定できない Grade 3 の非血液毒性の有害事象が認められた（血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，及び低酸素症）．

- 治験薬との因果関係の否定できない有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．2 名（18.2%，被験者番号 2-01-[redacted] 及び 2-01-[redacted]）は，有害事象が原因で治験薬を減量した．
- 重篤な有害事象が 5 名（45.5%）に 9 件認められた．そのうち 8 件は治験薬との因果関係が否定された．1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）に認められた 1 件の重篤な有害事象（低酸素症）は，治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定された．
- 治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 2 名（18.2%）であった．両被験者の死亡の原因は原疾患の進行であり，治験薬との因果関係は否定された．
- カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートの 4 名のうち，治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象が 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）に認められた（Grade 3 の低酸素症）．本被験者では，DLT（Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）も認められた．低酸素症は 2 日以内に消失した．アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，それぞれ 9 日間と 27 日間持続後に消失した．血中アルカリホスファターゼ増加は最終来院時に継続していた．カルフィルゾミブ単剤コホートでは，DLT が認められた被験者はいなかった．

**表 2.7.6.7-9　有害事象の概要（PX-171-002 part 2）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | N (%) of Patients | | |
|---|---|---|---|
| | **Total Patients** | **20/27 mg/m$^2$** | **20/27 mg/m$^2$ + DEX** |
| Patients treated | 11 | 7 | 4 |
| ≥ 1 AE | 11 (100) | 7 (100) | 4 (100) |
| ≥ 1 NCI Grade 3 or 4 AE | 9 (81.8) | 5 (71.4) | 4 (100) |
| Grade 3 | 6 (54.5) | 4 (57.1) | 2 (50.0) |
| Grade 4 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| Grade 5 (Death) [a] | 2 (18.2) | 1 (14.3) [b] | 1 (25.0) [c] |
| ≥ 1 SAE | 5 (45.5) | 3 (42.9) | 2 (50.0) |
| Patients with ≥ 1 AE, by relationship | 10 (90.9) | 6 (85.7) | 4 (100) |
| None | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| Unlikely | 0 | 0 | 0 |
| Possible | 6 (54.5) | 4 (57.1) | 2 (50.0) |
| Probable | 4 (36.4) | 2 (28.6) | 2 (50.0) |
| Patients with ≥ 1 AE leading to discontinuation of study drug | 4 (36.4) | 3 (42.9) | 1 (25.0) |

Source: Tables 14.3.1, 14.3.1.2.1, 14.3.1.2.13-14, 14.3.1.3.1, 14.3.1.3.11, 14.3.1.4.1, 14.3.1.4.11, 14.3.1.5-6, 14.3.2.2; Listings 16.2.7.1, 16.2.7.2, 16.2.7.4, 16.2.7.5, 16.2.7.6, 16.2.7.8

20/27 mg/m$^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m$^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; AE = adverse event; NCI = National Cancer Institute; SAE = serious adverse event.

a. Grade 5 = Death. Table includes all deaths that occurred during treatment or within 30 days of last dose.

b. Patient 2-31-[redacted].

c. Patient 2-31-[redacted].

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 13］

### （2）　有害事象の分析

#### a）　有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

安全性解析対象集団の被験者全体で認められたすべての有害事象の MedDRA SOC 別発現頻度を表 2.7.6.7-10 に示した.

SOC 別で発現頻度が 50%を超えた有害事象は，血液およびリンパ系障害 9 名（81.8%），代謝および栄養障害 8 名（72.7%），呼吸器，胸郭および縦隔障害 8 名（72.7%），胃腸障害 7 名（63.6%），全身障害および投与局所様態 7 名（63.6%），感染症および寄生虫症 7 名（63.6%）であった.

**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）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| System Organ Class[a] | N (%) of Patients (N=11) |
|---|---|
| 有害事象を発現した被験者数[b] | 11 (100.0) |
| MedDRA SOC | |
| 血液およびリンパ系障害 | 9 (81.8) |
| 代謝および栄養障害 | 8 (72.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 (72.7) |
| 胃腸障害 | 7 (63.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 7 (63.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (63.6) |
| 精神障害 | 5 (45.5) |
| 神経系障害 | 3 (27.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (27.3) |
| 血管障害 | 3 (27.3) |
| 心臓障害 | 2 (18.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (18.2) |
| 眼障害 | 1 (9.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (9.1) |
| 外科および内科処置 | 1 (9.1) |

Source: Table 14.3.1.2.1; Listing 16.2.7.1.
AE = adverse event.
[a] AEs were coded using MedDRA dictionary, version 8.1.
[b] Patients were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 15］

**b）　有害事象の項目別発現頻度**

安全性解析対象集団の被験者全体で 2 名以上に認められた有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.7-11 に示した.

PT 別で発現頻度の高かった有害事象は，貧血 8 名（72.7%），血小板減少症 7 名（63.6%），下痢 5 名（45.5%），疲労 5 名（45.5%），咳嗽 4 名（36.4%），及び不眠症 4 名（36.4%）であった.

**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）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| Preferred Term[a] | N (%) of Patients (N=11) |
|---|---|
| 有害事象を発現した被験者数[b] | 11 (100.0) |
| 貧血 | 8 (72.7) |
| 血小板減少症 | 7 (63.6) |
| 下痢 | 5 (45.5) |
| 疲労 | 5 (45.5) |
| 咳嗽 | 4 (36.4) |
| 不眠症 | 4 (36.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (27.3) |
| 高カリウム血症 | 3 (27.3) |
| 低アルブミン血症 | 3 (27.3) |
| 悪心 | 3 (27.3) |
| 好中球減少症 | 3 (27.3) |
| 末梢性浮腫 | 3 (27.3) |
| 発熱 | 3 (27.3) |
| 悪寒 | 2 (18.2) |
| 便秘 | 2 (18.2) |
| 食欲減退 | 2 (18.2) |
| 呼吸困難 | 2 (18.2) |
| 頭痛 | 2 (18.2) |
| 高血糖 | 2 (18.2) |
| 高マグネシウム血症 | 2 (18.2) |
| 低カルシウム血症 | 2 (18.2) |
| 低マグネシウム血症 | 2 (18.2) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (18.2) |
| 低リン酸血症 | 2 (18.2) |
| 低血圧 | 2 (18.2) |
| 白血球減少症 | 2 (18.2) |
| 咽喉頭疼痛 | 2 (18.2) |
| 胸水 | 2 (18.2) |
| 頻脈 | 2 (18.2) |
| 上気道感染 | 2 (18.2) |
| 尿路感染 | 2 (18.2) |

Source: Table 14.3.1.2.13; Listing 16.2.7.1.
[a] AEs were coded using MedDRA dictionary, version 8.1.
[b] Patients were counted only once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 16］

### c） Grade 3 及び Grade 4 の有害事象

安全性解析対象集団の被験者全体及び各コホートで認められた Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-12 に，被験者全体でのすべての有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.7-13 に示した．

安全性解析対象集団 11 名のうち，Grade 3 以上の有害事象は 9 名（81.8%）に認められた（カルフィルゾミブ単剤コホート 5 名 71.4%，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コ

ホート 4 名 100.0%）．Grade 3 又は Grade 4 の有害事象で，2 名以上に認められた SOC 別の事象は，「血液およびリンパ系障害」（5 名，45.5%），「代謝および栄養障害」（4 名，36.4%），「筋骨格系および結合組織障害」（2 名，18.2%），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（2 名，18.2%）であった．

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

治験薬との因果関係の否定できない Grade 3 以上の有害事象が認められたのは，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートでは 4 名中 3 名（貧血／血小板減少症［低酸素症及び肝機能検査値異常を伴う］，貧血／血小板減少症，貧血／血小板減少症／好中球減少症）であったが，カルフィルゾミブ単剤コホートでは 7 名中 1 名（貧血）のみであった．

**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）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| Preferred Term[a] | Number (%) of Patients<br>Total (N=11)[b] | 20/27 mg/m² (N=7) | 20/27 mg/m² + DEX (N=4) |
|---|---|---|---|
| Grade 3 又は Grade 4 の有害事象を発現した被験者数[c, d] | 9 (81.8) | 5 (71.4) | 4 (100.0) |
| 貧血 | 5 (45.5) | 2 (28.6) | 3 (75.0) |
| 血小板減少症 | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 3 (75.0) |
| 低アルブミン血症 | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 1 (25.0) |
| 低カルシウム血症 | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 1 (25.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 関節痛 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 骨痛 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 胸壁痛 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 包虫症 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 高血糖 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 高カリウム血症 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 低カリウム血症 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 低酸素症 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| リンパ球減少症 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 末梢性浮腫 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 骨溶解 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 疼痛 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 病的骨折 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 胸水 | 1 (9.1) | 0 | 1 (25.0) |
| 腫瘍熱 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |
| 上部消化管出血 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 |

Source: Table 14.3.1.5-6; Listing 16.2.7.1.
20/27 mg/m$^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m$^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute.
a. AEs were coded using MedDRA dictionary, version 8.1.
b. Descending order of frequency, all patients.
c. NCI CTCAE Grade.
d. A patient with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 17］

## 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）

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| Number of Subjects with at Least One TEAE[1] | 11 (100.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 6 (54.5) | 1 (9.1) | 2 (18.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 9 (81.8) | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 4 (36.4) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 貧血 | 8 (72.7) | 0 (0.0) | 3 (27.3) | 5 (45.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血小板減少症 | 7 (63.6) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 好中球減少症 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 白血球減少症 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| リンパ球減少症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頻脈 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 結膜充血 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼乾燥 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 7 (63.6) | 5 (45.5) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 5 (45.5) | 5 (45.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食道痛 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上部消化管出血 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.

## 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）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 全身障害および投与局所様態 | 7 (63.6) | 0 (0.0) | 5 (45.5) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 疲労 | 5 (45.5) | 1 (9.1) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発熱 | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪寒 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身性浮腫 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位紅斑 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位疼痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 多臓器不全 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 疼痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (63.6) | 1 (9.1) | 5 (45.5) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 尿路感染 | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 気管支炎 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 包虫症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 真菌感染 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肺感染 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 転倒 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.

**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）（続き 2）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 臨床検査 | 5 (45.5) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (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 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 体温上昇 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 8 (72.7) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 高カリウム血症 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低アルブミン血症 | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食欲減退 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高血糖 | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高マグネシウム血症 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低カルシウム血症 | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 低マグネシウム血症 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低リン酸血症 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食欲不振 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高ナトリウム血症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低血糖症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低カリウム血症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.

**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）（続き 3）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 関節痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 骨痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胸壁痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 骨溶解 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 病的骨折 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腫瘍熱 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 固定姿勢保持困難 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脳症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 錯感覚 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 5 (45.5) | 5 (45.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不眠症 | 4 (36.4) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 錯乱状態 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.

## 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）（続き 4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 (72.7) | 4 (36.4) | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咳嗽 | 4 (36.4) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸困難 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 咽喉頭疼痛 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胸水 | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発声障害 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻出血 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低酸素症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻閉 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 後鼻漏 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 湿性咳嗽 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻漏 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道うっ血 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 喘鳴 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 貧毛症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 挫傷発生の増加傾向 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 外科および内科処置 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔ドレナージ | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 3 (27.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 低血圧 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) |
| 深部静脈血栓症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 14.3.1.2.1］

**d） 治験薬との因果関係の否定できない有害事象**

安全性解析対象集団で認められた治験薬との因果関係の否定できない有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.6.7-14 に，SOC 別，PT 別発現頻度を Grade 別に表 2.7.6.7-15 に示した．

治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された有害事象が 10 名（90.9%）に認められた．ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった．2 名以上に認められた治験薬との因果関係の否定できない有害事象は，貧血 7 名（63.6%），血小板減少症 6 名（54.5%），疲労 5 名（45.5%），血中クレアチニン増加 3 名（27.3%），悪心 3 名（27.3%），好中球減少症 3 名（27.3%），下痢 2 名（18.2%），頭痛 2 名（18.2%），高カリウム血症 2 名（18.2%），及び白血球減少症 2 名（18.2%）であった．

治験薬との因果関係の否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は，4 名（36.4%）に 17 件認められ，その重症度は，Grade 3 が 16 件，Grade 4 が 1 件であった．1 名（被験者番号 2-29-[redacted]）に Grade 4 の血小板減少症が認められ，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．本事象は 50 日目に発現し，同日に疾患進行により試験を中止した．

カルフィルゾミブ単剤コホート及びカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートを比較した結果，忍容性はカルフィルゾミブ単剤コホートでカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートより良好であることが示された（ただし，各コホートの被験者数が少ないことから，結論付けることはできない）．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートでは，4 名中 3 名に Grade 3 以上の治験薬との因果関係の否定できない有害事象が認められた（貧血／血小板減少症［低酸素症及び肝機能検査値異常を伴う］，貧血／血小板減少症，貧血／血小板減少症／好中球減少症）．このうち 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）の血中アルカリホスファターゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2 件中 1 件），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が DLT と判定された．カルフィルゾミブ単剤コホートでは，7 名中 1 名にのみ Grade 3 以上の治験薬との因果関係の否定できない有害事象（貧血）が認められたが，DLT が認められた被験者はいなかった．

**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）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| MedDRA Preferred Term | N (%) Patients (N=11) |
|---|---|
| 治験薬との因果関係の否定できない有害事象を発現した被験者数 | 10 |
| 貧血 | 7 (63.6) |
| 血小板減少症 | 6 (54.5) |
| 疲労 | 5 (45.5) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (27.3) |
| 悪心 | 3 (27.3) |
| 好中球減少症 | 3 (27.3) |
| 下痢 | 2 (18.2) |
| 頭痛 | 2 (18.2) |
| 高カリウム血症 | 2 (18.2) |
| 白血球減少症 | 2 (18.2) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) |
| 食欲不振 | 1 (9.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (9.1) |
| 悪寒 | 1 (9.1) |
| 便秘 | 1 (9.1) |
| 食欲減退 | 1 (9.1) |
| 消化不良 | 1 (9.1) |
| 呼吸困難 | 1 (9.1) |
| 脳症 | 1 (9.1) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (9.1) |
| 低リン酸血症 | 1 (9.1) |
| 貧毛症 | 1 (9.1) |
| 低酸素症 | 1 (9.1) |
| 注入部位紅斑 | 1 (9.1) |
| 注入部位疼痛 | 1 (9.1) |
| 不眠症 | 1 (9.1) |
| 鼻閉 | 1 (9.1) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (9.1) |
| 食道痛 | 1 (9.1) |
| 頻脈 | 1 (9.1) |
| 嘔吐 | 1 (9.1) |

MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities.
Source: Table 14.3.1.3.1; Listing 16.2.7.1.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 19］

**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）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| Number of Subjects with at Least One Related TEAE[1] | 10 (90.9) | 0 (0.0) | 6 (54.5) | 3 (27.3) | 1 (9.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 (72.7) | 1 (9.1) | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 1 (9.1) |
| 貧血 | 7 (63.6) | 0 (0.0) | 3 (27.3) | 4 (36.4) | 0 (0.0) |
| 血小板減少症 | 6 (54.5) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 1 (9.1) |
| 好中球減少症 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 白血球減少症 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 心臓障害 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頻脈 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 5 (45.5) | 4 (36.4) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪心 | 3 (27.3) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 消化不良 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食道痛 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 嘔吐 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 5 (45.5) | 0 (0.0) | 5 (45.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 疲労 | 5 (45.5) | 1 (9.1) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 悪寒 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位紅斑 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 注入部位疼痛 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.

**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）（続き 1）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| 臨床検査 | 4 (36.4) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高カリウム血症 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食欲不振 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 食欲減退 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低リン酸血症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 3 (27.3) | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 2 (18.2) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脳症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不眠症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (18.2) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 呼吸困難 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低酸素症 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) |
| 鼻閉 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.

**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）（続き 2）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| | Number (%) of Subjects (N=11) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Maximum Severity | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term[1] | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 貧毛症 | 1 (9.1) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] A subject with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 14.3.1.3.1］

## 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

パート 2 での死亡例の一覧を表 2.7.6.7-16 に示した．

治験薬の投与中止後 30 日以内に 2 名（18.2%）が死亡した．この 2 名（被験者番号 2-31-[redacted] 及び 2-31-[redacted]）の死亡の原因は，いずれも疾患進行であり，治験薬との因果関係は否定された．また，他の 1 名（被験者番号 2-25-[redacted]）が治験薬の最終投与 62 日後に死亡した．本被験者の死亡の原因も疾患進行であり，治験薬との因果関係は否定された．

**表 2.7.6.7-16 死亡例の一覧（PX-171-002 part 2）**

| Patient ID Cohort (mg/m$^2$) Disease Type | Age Gender Race | Cycle/Day of Last Injection | Date (Day) of Death | Primary Cause of Death | SAE | Relationship to Study Drug | Days from Last Dose to Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-25-[redacted] 20/27 MM-S | 65 Male White | C1D16 | 78 | Disease progression | No | None | 62 |
| 2-31-[redacted] 20/27 NHL | 78 Female White | C1D16 | 41 | Disease progression [a] | No | None | 25 |
| 2-31-[redacted] 20/27+DEX MM-S | 51 Female White | C1D16 | 32 | Disease progression [b] | Yes | None | 15 |

Source: Table 14.3.2.2; Listings 16.2.7.1, 16.2.7.4.
Note: Narrative summaries for all patients are provided in Sections 14.3.3.2, 14.3.3.4, and 14.3.3.6, respectively.
20/27 mg/m$^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m$^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; MM-S = secretory multiple myeloma; NHL = non-Hodgkin's lymphoma.
a. The SAE that precipitated the death of this patient was multi-organ failure (see Section 12.3.2).
b. The SAE that precipitated the death of this patient was hypotension (see Section 12.3.2).
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 21］

### （2） その他の重篤な有害事象

パート 2 での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.7-17 に，すべての重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-18 に示した．

重篤な有害事象は 5 名（45.5%）に 9 件認められた．そのうち 1 件（低酸素症，被験者番号 2-01-[redacted]）は，治験薬との因果関係が否定できないと判定された．2 名以上に認められた重篤な有害事象はなかった．

重篤な有害事象の重症度は，Grade 3 が 6 件，Grade 4 が 1 件，Grade 5 が 2 件であった．Grade 5 の重篤な有害事象は，多臓器不全（被験者番号 2-31-[redacted]）及び低血圧（被験者番号 2-31-[redacted]）であり，両被験者の死亡の原因は疾患進行であった．被験者番号 2-25-[redacted] も死亡したが，本被験者の死亡は治験薬の最終投与 62 日後であった．

**表 2.7.6.7-17　重篤な有害事象の一覧（PX-171-002 part 2）**

| Patient ID | Cohort (mg/m$^2$) Disease Type | MedDRA Preferred Term | Onset Day/ Stop Day/ | Last Cycle/Day Prior to Onset | Duration (Days) | NCI Severity Grade | Relationship to Study Drug | Study Drug Action | Other Action | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-01-[redacted] | 20/27+DEX MM-S | 低酸素症 | 4/6 | C1D2 | 3 | 3 | Probable | None | Con Med/ Proc. Req./ Hosp. | Resolved |
| 2-25-[redacted] | 20/27 MM-S | 疼痛 | 23/30 | C1D16 | 8 | 3 | Unlikely | None | None | Stabilized, NR |
| | | 四肢痛 | 36/46 | C1D16 | 11 | 3 | None | DC | Hosp. | Stabilized, NR |
| | | 病的骨折 | 36/46 | C1D16 | 11 | 3 | None | DC | Hosp. | Stabilized, NR |
| 2-29-[redacted] | 20/27 NHL | 腫瘍熱 | 21/25 | C1D16 | 5 | 3 | Unlikely | None | Hosp./ Con Med | Resolved |
| 2-31-[redacted] | 20/27 NHL | 上部消化管出血 | 3/17 | C1D2 | 15 | 4 | None | Treatment delayed | Hosp./ Con Med | Resolved |
| | | 多臓器不全 | 25/41 | C1D16 | 17 | 5 | None | DC | Hosp./ Con Med | Death |
| 2-31-[redacted] | 20/27+DEX MM-S | 胸水 | 23/ Continuing | C1D16 | NA | 3 | None | None | Hosp./ Con Med | Continuing |
| | | 低血圧 | 27/32 | C1D16 | 6 | 5 | None | DC | Hosp. | Death |

Source: Table 14.3.1.4.11; Listings 16.2.7.1, 16.2.7.2, 16.2.7.4.
20/27 mg/m$^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m$^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; Con Med = concomitant medication; DC = treatment discontinued; Dex = dexamethasone; Hosp. = hospitalization; MM-S = secretory multiple myeloma; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; NA = not available; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; NR = not resolved; WM = Waldenström's macroglobulinemia.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 22］

**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）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | N (%) of Patients (N=11) | Relationship to Study Drug |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象を発現した被験者数 [a] | 5 (45.5) | — |
| 上部消化管出血 | 1 (9.1) | None |
| 多臓器不全 | 1 (9.1) | None |
| 疼痛 | 1 (9.1) | Unlikely |
| 四肢痛 | 1 (9.1) | None |
| 病的骨折 | 1 (9.1) | None |
| 腫瘍熱 | 1 (9.1) | Unlikely |
| 低酸素症 | 1 (9.1) | Probable |
| 胸水 | 1 (9.1) | None |
| 低血圧 | 1 (9.1) | None |

Source: Table 14.3.1.4.11; Listings 16.2.7.1, 16.2.7.1-2.
SAE = serious adverse event; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities.
a　Patients were counted only once for each MedDRA SOC and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 23］

### （3）　他の重要な有害事象

#### a）　治験薬の投与中止／用量減量に至った有害事象

パート 2 での，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を表 2.7.6.7-19 に示した．

有害事象により 2 名（18.2%）が治験薬の投与を中止したが，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．

被験者番号 2-31-[redacted] は，Grade 3 の包虫症により治験薬の投与を中止した．本被験者は治験登録時に肝嚢胞が記録されており，その後治験期間中に包虫症と診断された．

被験者番号 2-31-[redacted] は，Grade 5 の低血圧により治験薬の投与を中止し，治験薬の最終投与 15 日後に死亡した．それまでに，治験薬との時間的因果関係の否定できない低血圧は認められていなかった．死亡の原因は疾患進行であった．

このほかに 2 名（被験者番号 2-25-[redacted] 及び 2-31-[redacted]）が死亡した．両被験者で死亡に関連する重篤な有害事象が発現しており，死亡の原因は，原疾患の進行であった．

有害事象により治験薬を減量した被験者は 2 名（18.2%）であったが，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された．

被験者番号 2-01-[redacted] は，Grade 2 の有害事象である血中クレアチニン増加により，サイクル 2 の 15 日目にカルフィルゾミブを 27 $mg/m^2$ から 20 $mg/m^2$ に減量した．本被験者はこの減量用量で更に 2 サイクルの治療を継続した後に，治験責任医師の判断（「有効性の欠如」）により試験を中止した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

被験者番号 2-01-[redacted] は，Grade 3 の有害事象（Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加．すべて DLT と判定された）により，サイクル 1 の 15 日目にカルフィルゾミブを 20 $mg/m^2$ から 15 $mg/m^2$ に減量した．本被験者は，本治験で Grade 3 の肝機能検査値異常が認められた唯一の被験者であった．本被験者はカルフィルゾミブをこの減量用量で 2 回投与された後に，「Performance Status の低下及び全般的な健康状態の低下」により試験を中止した．

**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）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| Patient ID [a] Cohort (mg/m$^2$) Disease Type | Dose Level (mg/m$^2$) at DC | Cycle/Day of Last Injection | Day of DC | Total Cumulative Dose (mg) | MedDRA Preferred Term/ | Onset Day/ Stop Day | SAE | NCI Severity Grade | Relationship to Study Drug | Outcome | Primary Reason for DC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-25-[redacted]<br>20/27<br>MM-S | 27 | C1D16 | 36 | 284.0 | 四肢痛 | 36/46 | Yes | 3 | None | Stabilized, not resolved | Progressive disease |
| | | C1D16 | | | 病的骨折 | 36/46 | Yes | 3 | None | Stabilized, not resolved | Progressive disease |
| 2-31-[redacted]<br>20/27<br>NHL | 20 | C1D16 | 29 | 116.0 | 多臓器不全 | 25/41 | Yes | 5 | None | Death | Death to progressive disease |
| 2-31-[redacted][a]<br>20/27<br>WM | 27 | C2D16 | 67 | 547.2 | 包虫症 | 53/<br>Continuing | No | 3 | Unlikely | Continuing | Adverse Event |
| 2-31-[redacted]<br>20/27+DEX<br>MM-S | 20 | C1D16 | 26 | 186 | 低血圧 | 27/32 | Yes | 5 | None | Death | Death due to progressive disease |

Source: Table 14.1.1; Listings 16.2.7.1, 16.2.7.6.

20/27 mg/m$^2$ = single-agent carfilzomib; 20/27 mg/m$^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; DC = discontinuation; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; MM-S = secretory multiple myeloma; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; WM = Waldenström's macroglobulinemia.

a. Three other patients (2-25-[redacted], 2-31-[redacted], and 2-31-[redacted]) died (Section 12.3.1). Patients 2-31-[redacted] and 2-31-[redacted] had SAEs that led to their respective deaths within 30 days of the last dose of study drug; the AEs for both patients were coded as "ACTION TAKEN = discontinued from the study." Patient 2-25-[redacted] died 62 days after the last dose of study drug. All 3 deaths were assessed by the Investigator as due to underlying disease progression.

出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 24］

b） 用量制限毒性（DLT）

パート 2 で認められた DLT の一覧を表 2.7.6.7-20 に示した．

被験者番号 2-01-[redacted]（カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート）に認められた 3 件の有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加）が DLT と判定された．これらの事象の発現日は 7 日目であり，カルフィルゾミブ 20 $mg/m^2$ を 2 回投与していた．本被験者は，「Performance Status の低下及び全般的な健康状態の低下」によりサイクル 1 以降に試験を中止した．DLT と判定された事象のうち，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，後遺症なく消失した．血中アルカリホスファターゼ増加は，最終来院時に継続していた．この血中アルカリホスファターゼ増加の原因（肝性又は骨性）は不明である．

**表 2.7.6.7-20 用量制限毒性（DLT）（PX-171-002 part 2）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

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

Source: Listings 16.2.7.1, 16.2.7.5.
20/27 $mg/m^2$ + DEX = carfilzomib + dexamethasone; DC = discontinuation; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; MM-S = secretory multiple myeloma; NHL = non-Hodgkin's lymphoma.
a. Met the following protocol-specified definition of a DLT: "Grade 3 or higher non-hematological toxicity excluding nausea, vomiting, or diarrhea."
出典［総括報告書 5.3.5.2-4（PX-171-002 part 2），Table 25］

（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 2.7.6.19.4 に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血清生化学検査

CTCAE version 3.0 に基づく血清生化学検査値異常の Grade のシフトテーブルを作成した結果，治験期間中に発現したカルシウム，マグネシウム，カリウム，及びナトリウムの上昇，並びに治療下に発現したカルシウム，血糖，リン，及びカリウムの低下に，顕著な有害傾向

は認められなかった．認められた検査値異常は，ほとんどが Grade 1 であり，Grade 3 は，ALT（1 名，9.1%），AST（1 名，9.1%），及び血糖（2 名，18.2%）のみに認められた．

各検査項目で認められた血清生化学検査値異常の Grade の変動は以下のとおりである．

a） ALT，アルカリホスファターゼ，AST

ALT の上昇が 1 名（9.1%）で認められ，3 Grade（Normal から Grade 3 に）悪化した．アルカリホスファターゼの上昇は 4 名（36.4%）に認められ，1 Grade（Normal から Grade 1 に）悪化が 2 名（18.2%），2 Grade（Normal から Grade 2 に）悪化が 2 名（18.2%）であった．ベースラインで Grade 2 であった 1 名（9.1%）では，治験期間中に Grade の悪化はみられなかった．ALT の上昇を伴わない AST の上昇が 2 名（18.2%）に認められた．Normal から Grade 1 への悪化が 1 名（被験者番号 2-31-[redacted]），Grade 1 から Grade 3 への悪化が 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）であった．以上から，肝機能検査項目での異常変動は非特異的であり，治験薬に起因する肝毒性である可能性は低いと考えられた．

b） クレアチニン

血中クレアチニンの上昇が 4 名（36.4%）（すべて MM 患者）に認められた．これらの所見は有害事象として報告された．また，1 名（被験者番号 2-29-[redacted]）では，サイクル 1 のクレアチニンが 1.5 mg/dL であったが，臨床的に意義のある異常とは判定されなかった．これらの被験者で報告されたクレアチニンの最高値は 1.6 mg/dL であり，範囲は 1.2～1.6 mg/dL であった．

ベースラインのクレアチニンが Normal であった被験者は 10 名（90.9%）であり，そのうち 7 名（63.6%）は Normal を維持した．残りの 3 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-29-[redacted] 及び 2-31-[redacted]，すべて MM 患者）では 1 Grade（Grade 1 に）悪化した．また，ベースラインで Grade 1 の 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）も，1 Grade（Grade 2 に）悪化したが，Grade 2 は，治験期間中にクレアチニンで認められた最悪 Grade であった．

サイクル 1 で認められた被験者（全 11 名）ごとのクレアチニンのベースラインからの変化量には，一貫性のある傾向は認められなかった．血中尿素窒素（BUN）の上昇を伴うクレアチニンの上昇が 5 名に認められたが，この所見は腎前性疾患に一致しており，治験薬投与前の補液により軽減した．

c） 血糖

血糖の上昇が 9 名（81.8%）に認められた．ベースラインで血糖が Normal であった 5 名（45.5%）のうち，3 名（27.3%）では 1 Grade（Grade 1 に）悪化し，2 名（18.2%）では

2 Grade（Grade 2 に）悪化した．ベースラインで高血糖（Grade 1）が認められた 6 名（54.5%）のうち，2 名（18.2%）では 1 Grade（Grade 2 に）悪化し，2 名（被験者番号 2-01-[redacted] 及び 2-01-[redacted]）では 2 Grade（Grade 3 に）悪化した．高血糖の所見とカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用投与に関連性は認められなかった．ベースラインで糖尿病を有していた 2 名（いずれもカルフィルゾミブ単剤コホート）では，高血糖の悪化は認められなかった．被験者番号 2-01-[redacted] では，治験登録時に Grade 2 の高血糖が認められ，その後も Grade 1 又は Grade 2 の高血糖が継続した．被験者番号 2-29-[redacted] では，治験登録時に Grade 1 の高血糖が認められ，その後も Grade 1 の高血糖が継続した．

血糖の低下が 6 名（54.5%）に認められた．そのうち 5 名（45.5%）では，ベースラインでの Elevated から Normal に回復し，1 名（被験者番号 2-31-[redacted]）では，ベースラインの Normal から Grade 4 に悪化した．

**d） アルブミン**

ベースラインのアルブミンが Normal であった 3 名（27.3%）で，アルブミンの低下が認められ，そのうち 2 名（18.2%）では Grade 1 に悪化し，1 名（9.1%）では Grade 2 に悪化した．ベースラインに Grade 1 であった 1 名では，Grade 2 への悪化が認められた．WM 患者 1 名（被験者番号 2-31-[redacted]）で，ベースラインの Grade 2 から Grade 3 への悪化が認められた．

**e） カルシウム**

カルシウムの上昇が 2 名（18.2%）に認められた．そのうち，ベースラインで Normal の 1 名では，2 Grade（Normal から Grade 2 に）悪化し，ベースラインで Low の 1 名では，2 Grade（Low から Grade 1 に）変動した．ベースラインで Grade 1 の 1 名では，1 Grade（Normal に）回復した．

カルシウムの低下が 6 名（54.5%）に認められた．そのうち，ベースラインで Elevated の 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）では，治験期間中に Grade 4 への低下が認められた．5 名（45.5%）ではベースラインの Normal から Grade 1 に低下し，1 名ではベースラインの Grade 1 から治験期間中に Normal に回復した．

原疾患が骨髄腫（カルシウム代謝異常が知られている疾患）の被験者が 7 名であることを考慮すると，カルフィルゾミブがこれらのカルシウム異常変動に関連する可能性は低いと考えられる．

f） マグネシウム

マグネシウムの上昇が 6 名（54.5%）に認められた．2 名（18.2%）ではベースラインのマグネシウムが Low であった．そのうち 1 名では 1 Grade（Low から Normal に）回復し，残りの 1 名では 2 Grade（Low から Grade 1 に）上昇した．ベースラインで Normal の 4 名（36.4%）では，1 Grade（Normal から Grade 1 に）悪化した．

ベースラインのマグネシウムが Normal であった 1 名（9.1%）で，マグネシウムの低下（Grade 1）が認められた．

g） リン

リンの低下が 6 名（54.5%）に認められた．ベースラインで Elevated の 1 名では，リンが Normal に回復した．ベースラインで Normal の 4 名（36.4%）では，Grade 2 に悪化し，1 名（被験者番号 2-31-[redacted]）では Grade 3 に悪化した．

h） カリウム

カリウムの上昇が 4 名（36.4%）に認められた．そのうち 3 名（27.3%）では 1 Grade（Normal から Grade 1 に）悪化し，1 名（9.1%）では 2 Grade（Normal から Grade 2 に）悪化した．

ベースラインで Normal の 4 名（36.4%）で，カリウムの低下（Grade 1）が認められた．

i） ナトリウム

ナトリウムの変動が 7 名（63.6%）に認められた．1 名（9.1%）ではナトリウムの上昇が認められ，1 Grade（Normal から Grade 1 に）悪化した．6 名（54.5%）ではナトリウムの低下が認められた．ベースラインで Elevated の 2 名（18.2%）では，ナトリウムが低下した（1 名では Normal に回復，1 名では Grade 1 に低下）．ベースラインで Normal の 4 名では，Grade 1 への低下が認められた．

j） 総ビリルビン

総ビリルビンでは，ベースラインで Normal の 2 名（18.2%）で，総ビリルビンの上昇（Grade 1）が認められた．ベースラインで Grade 1 の 1 名では，Grade 2 への上昇が認められた．

k） 血中尿素窒素（BUN），乳酸脱水素酵素（LDH），及び総蛋白

BUN，LDH，及び総蛋白については，要約統計量及び Grade のシフトテーブルが得られなかった．ベースラインの BUN が Normal の 5 名（45.5%）では，治療期間中に BUN の上昇が認められた（施設内基準範囲に基づく）．また，これらの所見はすべて，前述のとおり，クレアチニンの上昇を伴った．6 名（54.5%）では LDH の上昇が認められた．ベースラインの LDH が Low であった 2 名（18.2%）では，LDH が Low から High に変動した．4 名（36.4%）では，LDH が Normal から High に変動した．1 名（9.1%）では，総蛋白が Normal から High に変動した．抗腫瘍効果と LDH 上昇とに明確な関連性は認められなかった．総蛋白の上昇は疾患進行と関連しなかった．

（2） 血液学的検査

a） 血小板数

治験期間中に，Grade 3 以上の血小板減少症が 4 名（36.4%）に 1 件以上認められた．そのうち 2 名は，ベースラインの血小板数が 100000/$mm^3$ 未満であり，治験薬の投与を開始した．血小板数の最低値は 24000～50000/$mm^3$ であった．血小板数の最低値は，サイクル 1 の 1 日目からサイクル 2 の 1 日目までに認められた．

シフト解析の結果，治療期間中，9 名（81.8%）に Grade の悪化が認められた．ベースラインの血小板数が Normal の 7 名のうち，3 名（27.3%）で Grade 1，1 名で Grade 2，1 名で Grade 3 が認められた．ベースラインで Grade 1 の 3 名のうち，1 名で Grade 2，1 名で Grade 3，1 名で Grade 4 が認められた．ベースラインで Grade 2 の 1 名では Grade 3 が認められた．血小板数のベースラインからの変化量を被験者ごとにプロットしたグラフから，カルフィルゾミブ投与は血小板数の変動にほとんど影響を及ぼさないことが示された．

b） 好中球数（ANC）

有害事象の好中球減少症が 3 名（すべて MM 患者）に 12 件認められた．大部分の事象（12 件中 10 件）の治験薬との因果関係は，「関連ないともいえない」と判定された．また，大部分の事象（12 件中 9 件）は Grade 1 又は 2 であった．Grade 3 に分類された事象は 3 件（すべて被験者番号 2-31-[redacted]）であり，いずれも治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．いずれの事象も重篤とは判定されず，カルフィルゾミブ投与の調節を必要とせず消失した．

好中球数が 1500/$mm^3$ 未満の 5 名では，好中球数の最低値は 1012.58～1416.00/$mm^3$ であった．これらの最低値は，サイクル 1 の 1 日目からサイクル 5 の 8 日目までに認められた．用量相関性は認められなかった．これらの 5 名のうち，4 名に認められた好中球減少症は有害

事象として報告されなかった．しかし，被験者番号 2-31-[redacted] では有害事象の好中球減少症が 8 件認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」と判定された．これらの好中球減少症のうち 3 件は Grade 3 であった．治療期間中に，有害事象としても，臨床検査値異常としても，Grade 4 の好中球減少症が認められた被験者はいなかった．有害事象として報告された好中球減少症の最重症度は Grade 3，臨床検査値異常として報告された好中球減少症の最重症度は Grade 2 であった．

シフト解析の結果，ベースラインの好中球数は，6 名（54.5%）で基準範囲内であった．そのうち，治験期間中に 2 名で Grade 1，1 名で Grade 2 が認められた．ベースラインで Grade 1 の好中球数の減少であった 2 名（18.2%）では，Grade 2 が認められた．ベースラインで Grade 2 の好中球数の減少であった 2 名では，治験期間中に Grade の悪化は認められなかった．ベースラインで好中球数が Elevated であった 1 名では，治験期間中に好中球数が Normal に回復した．全被験者のサイクル 1 での好中球数の推移をみると，大部分の被験者は一過性の好中球数の増加を示した．この所見は，動物を用いた非臨床試験で認められた一過性の好中球増加症と一致した．動物では，一過性の好中球増加症は，カルフィルゾミブの投与後に認められた顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）及びインターロイキン 8（IL-8）（いずれも好中球刺激因子）の放出と関連した．非臨床毒性試験ではカルフィルゾミブは好中球減少症と関連しなかった．

**c） ヘモグロビン**

有害事象として Grade 3 の貧血が 5 名（45.5%）に認められた．

ヘモグロビンの最低値は 72～79 g/L であり，この最低値は，治験薬投与前からサイクル 1 の 2 日目までに認められた．用量相関性は認められなかった．

シフト解析の結果，ベースラインのヘモグロビンが Normal の被験者はいなかった．ベースラインのヘモグロビンが Grade 1 であった被験者は 5 名（45.5%）であり，そのうち 2 名（18.2%）では，治験期間中に Grade 2 が認められた．ベースラインのヘモグロビンが Grade 2 であった被験者は 6 名（54.5%）であり，そのうち 3 名（27.3%）では，治験期間中に Grade 3 が認められた．

**d） リンパ球数**

治験期間中に Grade 3 以上のリンパ球減少症が 6 名（54.5%）に認められた．この 6 名中 3 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-07-[redacted]）では，治験期間中のいずれかの時点で Grade 4 のリンパ球減少症が認められた．

シフト解析の結果，3 名（27.3%）では，ベースラインのリンパ球数が Normal であった．そのうち，治験期間中に 2 名で Grade 2，1 名で Grade 3 のリンパ球数の減少が認められた．ベースラインで Grade 1 であった被験者は 5 名（45.5%）であった．そのうち，治験期間中に，1 名では Grade 1 の維持，2 名では Grade 2 への悪化，2 名では Grade 4 への悪化が認められた．ベースラインで Grade 2 であった 2 名（18.2%）のうち，1 名では Grade 3，1 名では Grade 4 への悪化が認められた．

**e） 白血球数**

シフト解析の結果，ベースラインの白血球数は，8 名（72.7%）で Normal であった．この 8 名中 3 名で Grade 1，2 名で Grade 2 の白血球減少症が認められた．ベースラインで Grade 1 の白血球減少症であった 1 名では，Grade 2 への悪化が認められた．ベースラインで Grade 2 の白血球減少症であった 2 名（18.2%）のうち，1 名では白血球数が Normal に回復し，残りの 1 名では Grade 2 が維持された．

**（3） 尿検査**

尿検査では，治験責任医師により臨床的に意義があると判定された所見は認められなかった．蛋白尿が高頻度に認められたが，骨髄腫に続発して生じた可能性がある．

**（4） 血液凝固検査**

プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の検査結果の要約統計量から，スクリーニング時又は最終来院時に臨床的に意義のある所見は認められなかった．

PT 及び APTT が基準範囲から外れた被験者は 3 名であった．被験者番号 2-01-[redacted] は，スクリーニング時及び最終来院時の APTT 及び PT が高かった．被験者番号 2-25-[redacted] は，最終来院時の APTT が高く，スクリーニング時及び最終来院時の PT が高かった．被験者番号 2-01-[redacted]は，最終来院時の PT が高かった．

全般的に，PT 及び APTT に何らかの傾向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**

**（1） バイタルサイン**

バイタルサインの平均値及び中央値には，変動がみられたものの臨床的に意義のある傾向は認められなかった．各バイタルサインは投与前値と比較して僅かな変動を示したが，上昇傾向又は低下傾向は認められなかった．

治験期間中に有害事象の低血圧が 2 名（被験者番号 2-25-[redacted] 及び 2-31-[redacted]）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係が否定された．被験者番号 2-31-[redacted] は，低血圧により試験を中止し，死亡した．本被験者の死亡の原因は疾患進行であった．

### （2） 体重

体重の中央値には，治験期間中に一貫性のある傾向は認められなかった．

体重の 5%を超える変動が 3 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-31-[redacted]，及び 2-31-[redacted]）に認められたが，いずれも有害事象として報告されなかった．

### （3） 身体所見

安全性解析対象集団 11 名（100%）の身体所見に，異常又はスクリーニングからの変動が認められた．しかし，治験期間中に一貫性のある傾向は認められなかった．

### （4） 心機能

心血管系の安全性評価項目には，血清トロポニン T 及び／又は血清トロポニン I，スクリーニング時及び最終来院時の 2 次元心エコー検査，並びに 12 誘導心電図が含まれた．臨床的に意義のあるベースラインからの変化は，有害事象として記録することとした．

#### a） トロポニン

トロポニン I の評価は全被験者で実施し，トロポニン T は被験者番号 2-29-[redacted] 及び 2-29-[redacted] で評価した．いずれの被験者でも，治験責任医師により臨床的に意義があると判定されたトロポニン（トロポニン I 又はトロポニン T）は認められなかった．

#### b） 12 誘導心電図

12 誘導心電図は，スクリーニング時，1 日目（サイクル 1，サイクル 3，サイクル 5，サイクル 7，サイクル 9，及びサイクル 11），2 日目，及び最終来院時に測定することとした．

大部分の被験者で心伝導異常が認められたが，これらは臨床的に意義のある所見とは判定されなかった．有害事象として頻脈 2 件（被験者番号 2-01-[redacted]：Grade 2，被験者番号 2-29-[redacted]：Grade 1）が認められた．

#### c） 心エコー検査

心エコー検査は，スクリーニング時及び最終来院時に実施することとした．左室駆出率（LVEF）をベースライン時に評価した．治験期間中に LVEF 評価が 1 回以上実施された被

験者は，安全性解析対象集団 11 名中 6 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，2-07-[redacted]，2-31-[redacted]，2-01-[redacted]，及び 2-31-[redacted]）であった．そのうち，LVEF の上昇が 3 名に，低下が 2 名に認められ，1 名では不変であった．LVEF に対するカルフィルゾミブの明確な影響は認められなかった．

ベースライン時に心伝導異常及び心構造異常が 4 名に認められた．

- 被験者番号 2-01-[redacted]： ベースライン時，大動脈硬化症．最終来院時，大動脈弁尖及び僧帽弁尖の肥厚，軽度～中等度の僧帽弁逆流及び軽度の三尖弁逆流を伴う左心室肥大，中隔運動性低下，中隔低運動．基本的に，左心室機能に変化は認められなかった．
- 被験者番号 2-01-[redacted]：ベースライン時，左心房の拡張を伴う軽度の大動脈弁輪石灰化．最終来院時の評価は行わなかった．
- 被験者番号 2-29-[redacted]： ベースライン時， 僧帽弁逆流の痕跡，大動脈弁逆流の痕跡，軽度の三尖弁逆流及び軽微の僧帽弁逆流．最終来院時の評価は行わなかった．
- 被験者番号 2-31-[redacted]：ベースライン時，左心室肥大に一致する左心室腫瘤，中等度の下壁運動低下，高度の中隔下部運動低下，冠動脈疾患が示唆される分節壁運動異常．最終来院時，冠動脈疾患が示唆される分節壁運動異常．基本的に，左心室機能に変化は認められなかった．

2 名では，最終来院時の心エコー検査で心伝導異常及び心構造異常に変化はないことが示された．残りの 2 名では，再検査は実施されなかった．心伝導異常及び／又は心構造異常に対するカルフィルゾミブの明確な影響は認められなかった．

**d） 心血管系の有害事象**

心血管系の有害事象が以下のとおり，5 名に認められた．

- 低血圧（2 件）：
  - 被験者番号 2-25-[redacted]，Grade 1，治験薬との因果関係は「関連なし」，消失
  - 被験者番号 2-31-[redacted]，Grade 5（重篤な有害事象，入院），治験薬との因果関係は「関連なし」，死亡
- 頻脈（2 件）：
  - 被験者番号 2-01-[redacted]，Grade 2，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」，安定化（未消失）
  - 被験者番号 2-29-[redacted]，Grade 1，治験薬との因果関係は「関連ありそうにない」，回復
- 内頚深部静脈血栓症（DVT，1 件）

・ 被験者番号 2-31-[redacted]，Grade 3，治験薬との因果関係は「関連なし」，最終来院時に未消失

全般的に，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m$^2$ の投与は，臨床的に意義のある心血管リスクとは関連しないと考えられた．ただし，本治験で得られた臨床データはごくわずかであった．

### （5） 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査は，ベースライン時，及び治験期間中の 8 週間ごとに実施することとした．胸部 X 線検査が治験期間中に 1 回以上実施された被験者は，安全性解析対象集団 11 名中 4 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，2-07-[redacted]，及び 2-31-[redacted]）であった．そのうち，臨床的に意義のある所見が 2 名に認められた．被験者番号 2-01-[redacted] では，ベースライン時の所見は正常であり，サイクル 2 終了時に「心拡大（borderline）」，サイクル 4 終了時に「心拡大」，サイクル 6 終了時に「肺静脈高血圧（borderline）」が認められた．被験者番号 2-01-[redacted] では，ベースライン時に「軽度の心拡大」が認められ，サイクル 2 終了時に「心拡大」となり，サイクル 4 及びサイクル 9 終了時には正常所見，サイクル 11 終了時には「左心室肥大」が認められた．前述のとおり，本被験者の心エコー検査による LVEF には変動は認められなかった．

治験薬の投与前後に胸部 X 線検査が実施された残りの被験者のうち，2 名では，スクリーニング時の正常所見が治験期間中も継続した．被験者番号 2-31-[redacted] では，スクリーニング時に両側胸水が認められた．本所見は臨床的に意義のある異常と判定され，Grade 3 の有害事象として報告された．

全般的に，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m$^2$ の投与は，臨床的に意義のある心血管リスクと関連しないと考えられた．ただし，本治験で得られた臨床データはごくわずかであった．

### （6） 肺機能

肺機能検査は，ベースライン時，及び治験期間中の 8 週間ごとに実施することとした．治験期間中に肺機能検査が 1 回以上実施された被験者は，安全性解析対象集団 11 名中 4 名（被験者番号 2-01-[redacted]，2-01-[redacted]，2-07-[redacted]，及び 2-31-[redacted]）であった．そのうち，臨床的に意義のある $FEV_1$ 及び $FEF_{25-75\%}$の変動が認められた被験者はいなかった．欠測値があることから，結論を導くには限界がある．

### （7） 併用薬

安全性解析対象集団 11 名全員が，治験期間中に併用薬の投与又は併用療法を 1 つ以上受けた．禁止された併用薬を使用した被験者はいなかった．被験者の 30%以上で認められた

併用薬及び併用療法は，アシクロビル及びビタミン NOS（各 54.5％），赤血球輸血（45.5％），アジスロマイシン，エソメプラゾールマグネシウム，ロラゼパム，パラセタモール，塩化カリウム，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，及びバンコマイシン（各 36.4％）であった．これらの併用薬のほとんどは，標準的な支持療法及び／又は進行性血液がんに多い合併症の治療が目的であった．

**5） 安全性の結論**

パート 2 には 11 名が登録された（カルフィルゾミブ単剤コホート 7 名，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート 4 名）．以下に示した安全性評価の主な結果から，カルフィルゾミブは本治験の被験者集団での忍容性が良好であった．

- 発現頻度が高い有害事象：発現頻度が高かった有害事象（すべての Grade，治験薬との因果関係を問わない）は，貧血，血小板減少症，下痢，疲労，咳嗽，及び不眠症であった．
- 死亡：治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 2 名（18.2％）であった（被験者番号 2-31-[redacted] 及び 2-31-[redacted]）．両被験者の死亡の原因は疾患進行であり，治験薬との因果関係は否定された．治験薬の最終投与 62 日後に死亡した 1 名（被験者番号 2-25-[redacted]）も，同様であった．これら 3 名の死亡は，原疾患の経過から予測された転帰であった．
- 重篤な有害事象：重篤な有害事象は 5 名（45.5％）に 9 件認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象はなかった．そのうち 8 件は治験薬との因果関係が否定された．治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は，1 件（低酸素症，被験者番号 2-01-[redacted]）のみであった．
- 治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の有害事象：治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された Grade 3 以上の有害事象が 4 名（36.4％）に認められた．そのうち 3 名はカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート，1 名はカルフィルゾミブ単剤コホートであった．全 4 名に Grade 3 以上の血液毒性の有害事象が認められた（貧血 4 名，血小板減少症 3 名，好中球減少症 1 名）．更に，4 名中 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）では，治験薬との因果関係の否定できない Grade 3 の非血液毒性の有害事象（低酸素症），並びに Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が認められた．
- 試験の中止：治験薬との因果関係の否定できない有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．治験薬との因果関係が否定された有害事象が原因で早期に試験を中

止した被験者は，2 名（18.2%）であった．そのほか，2 名が試験を中止した（被験者番号 2-25-[redacted] 及び 2-31-[redacted]）．両被験者で死亡に関連する重篤な有害事象が発現しており，死亡の原因は，原疾患の進行であった．

- DLT 及びカルフィルゾミブ用量：
  - 被験者番号 2-01-[redacted] で，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を 2 回投与後に認められた 3 件の有害事象が DLT と判定された（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加）．いずれも治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．本被験者は，「Performance Status の低下及び全般的な健康状態の低下」により，サイクル 2 に移行しなかった．
  - 2 つのコホートを比較すると，カルフィルゾミブ単剤コホートは，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートよりも忍容性が良好であると考えられた（ただし，各コホートの被験者数が比較的少ないことから，結論付けることはできない）．カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートでは，4 名中 1 名で，治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象（低酸素症），並びに DLT（血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）が認められた．カルフィルゾミブ単剤コホートでは，DLT が認められた被験者はいなかった．
  - 同様の所見は，パート 1（用量漸増パート）でも示され，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ のコホートでは 8 名中 1 名（腎不全），27 mg/m$^2$ のコホートでは 6 名中 1 名（低酸素症）に DLT が認められた．パート 1 のカルフィルゾミブ 27 mg/m$^2$ コホートの 6 名，及びパート 2 のカルフィルゾミブ単剤コホート（20/27 mg/m$^2$ 漸増投与）の 7 名を併合すると，DLT が認められた被験者は，13 名中 2 名（約 15%）であった．
  - 治験実施計画書では，MTD の定義は，DLT が認められた被験者が 17%（6 名中 1 名）以下の用量とされた．以上の結果から，本治験では，カルフィルゾミブ 27 mg/m$^2$ が，今後の臨床研究に向け，忍容性良好であることが示された．
  - 注目すべき有害事象（神経障害に関連する有害事象，腎臓の有害事象，血小板減少症，及び心血管系の有害事象）：
    - 神経障害に関連する有害事象：カルフィルゾミブ 20/27 mg/m$^2$ 投与は，臨床的に意義のある神経障害と関連しないと考えられた．いずれの被験者でも，本治験の用量・用法により疼痛を伴う Grade 3 又は Grade 2 の神経障害は認められなかった．ベースラインで既存の Grade 1 の神経障害を有していた 1 名では，Grade 2

の神経障害が認められたが，用量調節は必要とされなかった．ベースラインで Grade 2 の神経障害を有していた 2 名，及び Grade 1 の神経障害を有していた 2 名では，治験期間中に症状の変化は認められなかった．ベースラインで神経障害が認められず，治験期間中に神経障害が発現した被験者はいなかった．

- 腎臓の有害事象：カルフィルゾミブ 20/27 mg/m$^2$ 投与は，臨床的に意義のある腎毒性と関連しないと考えられた．血清クレアチニンの上昇は可逆性であり，多くは BUN の上昇を伴っており，腎前性疾患と一致する所見であった．
- 血小板減少症：安全性解析対象集団 11 名のうち，Grade 3 の血小板減少症が 4 名に，Grade 4 の血小板減少症が 1 名に認められた．既存の Grade 1 の血小板減少症を有する被験者では，より高度の血小板減少症の発現リスクがわずかに高いと考えられたが，本パートの被験者数が少なすぎるため，明確な結論を導くことはできなかった．ほとんどの被験者で，血小板減少症は管理が容易であり，治験を継続した．血小板減少症が原因で治験を中止した被験者はいなかった．
- 心血管系の有害事象：安全性解析対象集団 11 名のうち，6 名にベースラインで心血管疾患が認められた．臨床的に意義のある心血管毒性は認められなかった．ただし，心エコー検査，肺機能検査，及び／又は胸部 X 線検査をベースライン及び治験期間中に 1 回以上受けた被験者数は限られていた．

- 臨床検査：臨床検査値異常のほとんどは，血液毒性に関連した（貧血，血小板減少症，及び好中球減少症）．その多くは，治験薬との因果関係が否定され，原疾患の血液がんに起因すると考えられた．
- バイタルサイン，身体所見，及び安全性に関する他の観察項目：本治験期間中，臨床的に意義のある傾向は認められなかった．カルフィルゾミブ投与後に，起立性低血圧は認められなかった．
- 併用薬：禁止された併用薬を使用した被験者はいなかった．治験実施計画書の規定に従い，すべての被験者で，サイクル 1 のカルフィルゾミブの各投与前に，極低用量デキサメタゾン（4 mg）が投与された．被験者の 30%以上で認められた併用薬及び併用療法は，アシクロビル及びビタミン NOS（各 54.5%），赤血球輸血（45.5%），アジスロマイシン，エソメプラゾールマグネシウム，ロラゼパム，パラセタモール，塩化カリウム，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，及びバンコマイシン（各 36.4%）であった．これらの併用薬のほとんどは，標準的な支持療法及び／又は進行性血液がんに多い合併症の治療が目的であった．

### 2.7.6.7.5 薬物動態の結果

薬物動態の結果は 2.7.6.6.5 に示した.

### 2.7.6.7.6 結論

- 本パートの少数の被験者においては，カルフィルゾミブの忍容性は良好と考えられた. 進行性血液がん患者を対象とする今後の臨床試験では，20 mg/m$^2$ を投与後に 27 mg/m$^2$ を投与する段階的増量法が推奨される.
  - サイクル 1 の 1 日目からデキサメタゾンを併用投与するカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートの被験者，及び SD と評価され，サイクル 3 の 1 日目から低用量デキサメタゾンの追加投与（増量）を開始した 1 名の被験者のいずれでも，低用量デキサメタゾン（40 mg/週，120 mg/サイクル［28 日間］）の併用による有効性の増強は認められなかった．ただし，被験者数が少ないため，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用投与の有効性に関して意味のある結論を導くことはできなかった.
  - 治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連ないともいえない」又は「多分関連あり」と判定された Grade 3 以上の有害事象は，4 名に認められた．そのうち 3 名はカルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートであったが，1 名はカルフィルゾミブ単剤コホートであった.
  - カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートの 4 名中 1 名（被験者番号 2-01-[redacted]）に，治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象（Grade 3 の低酸素症），及び DLT と判定された有害事象 3 件（Grade 3 の血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）が認められた．カルフィルゾミブ単剤コホートでは，DLT と判定された有害事象は認められなかった.

- 多くの前治療を受けた被験者集団での予備的な有効性の結果から，MM 患者及び WM 患者を対象としたカルフィルゾミブ投与のさらなる臨床開発の妥当性が示された.

## 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）

### 2.7.6.8.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-003 part 1 (A0) |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他　計 12 施設（登録は米国 8 施設，カナダ 3 施設） |
| 治験期間 | 最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日<br>最後の被験者の最終来院日：2008 年 12 月 [redacted] 日<br>生存期間の長期追跡調査の完了日：2012 年 10 月 [redacted]日 |
| 開発フェーズ | 第Ⅱ相 |
| 目的 | **主要目的：**ボルテゾミブ及びサリドマイド又はレナリドミドのいずれかによる前治療歴があり，2 回以上の治療後に再発し，直近の治療に対して難治性を示した多発性骨髄腫患者を対象として，最良抗腫瘍効果の全奏効率（厳密な完全奏効［sCR］＋完全奏効［CR］＋非常に良い部分奏効［VGPR］＋部分奏効［PR］）を評価すること．<br>**副次目的：**<br>• 再発及び難治性の多発性骨髄腫患者でのカルフィルゾミブの安全性を評価すること．<br>• 有効性の副次評価項目（臨床的有用率，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間）を評価すること． |
| 治験デザイン | 非盲検，非対照 |
| 治験方法 | 本治験は，カルフィルゾミブの 2 種類の剤型（凍結溶液製剤［コホート 1］及び凍結乾燥製剤［コホート 2］）の使用経験を得ることを目的として，単一用量のカルフィルゾミブを単剤投与する多施設共同非盲検単群第Ⅱ相試験であった．28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を静脈内投与した．最初の 2 サイクルの投与後に抗腫瘍効果を評価し，安定（SD）以上と判定された被験者には，更に最長 10 サイクルを追加できることとした．主要評価項目は全サイクルでの全奏効率とした（治験実施計画書 Amendment 1 で「2 サイクル後の全奏効率」から変更）． |
| 被験者数 | 計画時：各コホート 20～40 名<br>解析時：登録被験者数 46 名（コホート 1 のみ），安全性解析対象集団 46 名，有効性解析対象集団 42 名 |
| 対象 | 再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 選択基準 | **疾患関連**<br>• 多発性骨髄腫（IgG 型又は IgA 型）<br>• 以下の基準のうち 1 つ以上で測定が可能な病変であること<br>　○ 血清 M 蛋白 1 g/dL 以上<br>　○ 尿中 M 蛋白 200 mg/24 h 以上<br>　○ 血清中遊離軽鎖（FLC）10 mg/dL 以上（比率の異常を伴うこと）<br>　○ 比濁法による免疫グロブリン定量（血清蛋白電気泳動［SPEP］による M 蛋白測定で正確なデータが得られない場合のみ）<br>• 標準の第一選択療法又は大量化学療法に対して反応を示した後に再発し，直近の治療に対して難治性を示した患者（難治性とは，治療に対する反応が 25%以下である，又は救済療法中若しくは救済療法後 60 日以内に疾患進行が認められた場合と定義した．）<br>• 前治療でボルテゾミブ及びサリドマイド又はレナリドミドのいずれかの投与を受けていること（他の薬剤との併用も可とした） |

**表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | **患者背景**<br>• 18 歳以上の男女<br>• 3 カ月以上の生存が期待できる患者<br>• 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0，1，又は 2 である患者<br>**臨床検査値**<br>• 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 2 倍未満，並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍未満であること<br>• 尿酸が基準値範囲内であること<br>• 白血球数が 2000/mm$^3$ 以上，好中球絶対数（ANC）が 1000/mm$^3$ 以上，ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上，及び血小板数が 50000/mm$^3$ 以上であること<br>　○　血小板輸血を受けていないこと<br>　○　ANC は，骨髄増殖因子製剤の補助投与を 1 週間以上実施していない数値であること<br>　○　赤血球輸血，又はエポエチンアルファ若しくはダルベポエチンアルファなどの他の支持療法を，施設内ガイドラインに従って受けることは可とした<br>• クレアチニン・クリアランスの算出値（Cockcroft-Gault 式による）又は実測値が 30 mL/min 以上であること<br>**倫理上／その他の条件**<br>• 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<br>• 妊娠可能な女性は，血清妊娠検査の結果が陰性であること．また，二重の避妊法を実施すること．男性は，有効なバリア避妊法を実施すること．<br>• 治験薬投与を受ける実施医療機関での外来治療及び臨床検査値のモニタリングが可能であること |
| 除外基準 | **疾患関連**<br>• 非分泌型多発性骨髄腫（血清 M 蛋白が 1 g/dL 未満，尿中 M 蛋白が 200 mg/24 h 未満，及び血清中 FLC 10 mg/dL 未満と定義）の患者<br>• 初回投与予定日前 3 週間以内にグルココルチコイド療法（10 mg/day 又はそれに相当する量を超えるプレドニゾンの投与など）を受けた患者<br>• 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<br>• 形質細胞性白血病の患者<br>• 初回投与予定日前 3 週間以内に，ステロイドを含む化学療法（承認薬又は治験薬）を受けた患者<br>• 初回投与予定日前 4 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者，又は初回投与予定日前 1 週間以内に局所放射線療法を受けた患者<br>• 別の試験治療に参加し，本治験の初回投与予定日が，その試験治療から 3 週間以内であるか，又はその試験治療で投与された薬剤の半減期の 5 倍の期間内である場合（いずれかの期間の長い方）<br>• 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 |

**表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | **随伴状態**<br>• 初回投与予定日前 3 週間以内に大手術を受けた患者<br>• 過去 6 カ月間にうっ血性心不全（New York Heart Association 分類のⅢ度及びⅣ度），症候性虚血，従来の治療法でコントロール不能の伝導異常の患者，又は心筋梗塞を発症した患者<br>• 初回投与予定日前 2 週間以内に，抗生物質，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬の全身投与を必要とする急性の活動性感染症を発症した患者<br>• ヒト免疫不全ウイルス感染又は活動性肝炎（A 型，B 型，C 型）が判明している若しくは疑われる患者<br>• 過去 3 年間に血液がん以外の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く．a）適切に治療された皮膚基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がん，b）子宮頸部上皮内がん，c）Gleason 分類の Grade 6 未満の前立腺がんで，前立腺特異抗原濃度が安定しているもの<br>• 治療と関連のある骨髄異形成症候群の患者<br>• 治験開始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<br>**倫理上／その他の条件**<br>• 妊婦又は授乳婦<br>• 治療を妨げる可能性のある重篤な精神疾患又は内科的疾患を有する患者 |
| 被験薬<br>用量及び製造番号 | 注射用カルフィルゾミブは，20 mg のカルフィルゾミブを含有する 10 mL の凍結溶液（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．すべての被験者で，凍結溶液製剤を用いて投与を開始した．<br>治験実施計画書 Amendment 1 により凍結乾燥製剤に切り換え，投与前に注射用水で溶解した．溶解した凍結乾燥製剤には，100 mg/mL（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 2 mg/mL 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，凍結溶液製剤と同じ組成であった．凍結乾燥製剤が投与された被験者は，1 名のみであった．<br><br>ロット番号<br>凍結溶液製剤：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び [redacted]<br>凍結乾燥製剤：[redacted] |
| 投与方法 | 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ単剤を 20 mg/m$^2$ の用量で 2 分間かけて急速静脈内投与した． |
| 治療期間 | 被験者はカルフィルゾミブの投与を 2 サイクル以上（28 日／サイクル）受けることとした．疾患進行又は許容できない毒性が認められなければ，更に最長 10 サイクルを追加できることとした． |
| 対照療法<br>用量及び製造番号 | 該当なし |
| 前治療及び併用療法 | 治験薬の投与開始 14 日前から治験期間終了までに使用した薬剤及び治療は，症例報告書に記録することとした（ビタミン類，サプリメント，血液製剤の輸血を含む）．承認済みのビスホスホネート及びエリスロポエチン製剤の使用は可とし，骨髄増殖因子製剤は，好中球減少症の治療目的での使用は可としたが，予防的使用は禁止した．他の治験薬及び抗腫瘍作用を有する他の薬剤の治験期間中の使用は禁止した．がんの治療目的以外のグルココルチコイド（最大 10 mg/日又はそれに相当する量のプレドニゾンの投与など）の使用は可とした． |
| 評価基準 | 有効性の主要評価項目：全サイクルでの最良抗腫瘍効果の全奏効率（治験実施計画書 Amendment 1 で「2 サイクル後の全奏効率」から変更）<br>有効性の副次評価項目：全サイクルでの臨床的有用率（sCR，CR，VGPR，PR，及び最少奏効［MR］），奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間<br>安全性評価項目：有害事象，神経学的所見，バイタルサイン，心電図所見，及び臨床検査値 |

**表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）（続き 3）**

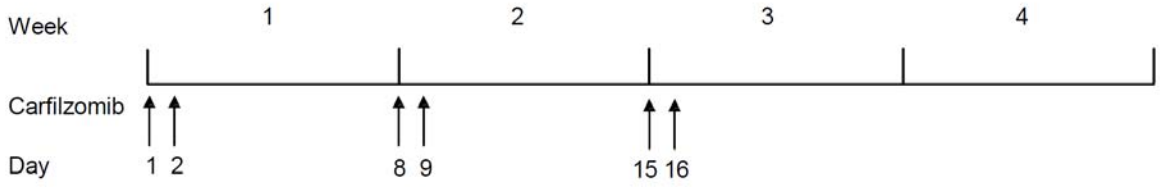
| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法 | 有効性は，最良抗腫瘍効果の全奏効率，臨床的有用率，奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間によって評価した．有効性の主要評価項目の解析には，有効性評価可能な解析対象集団（以下，有効性解析対象集団）を用いた．<br>最良抗腫瘍効果の全奏効率の推定は，sCR，CR，VGPR，又は PR と判定された被験者の割合に基づき，正確な二項分布の両側 95%信頼区間（CI）を算出した．片側有意水準を 5%とする 1 標本の正確二項検定を計画し，中間解析での帰無仮説（1%）と対立仮説（15%）の比較検証に用いた．臨床的有用率の解析は，主要評価項目と同じ方法で実施した．奏効期間，無増悪期間，及び無増悪生存期間は，Kaplan-Meier 法を用いて解析し，記述統計量により要約した．<br>安全性は，有害事象，神経学的所見，臨床検査値の変動，バイタルサイン及び身体所見，並びに心電図所見により評価した．有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 に従ってコード化し，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 に基づいて重症度を分類した．結果を集計して，発現頻度，重症度，発現した事象の器官別大分類（SOC），及び治験薬との因果関係を検討した．臨床検査値の要約統計量を求め，シフトテーブルを作成した． |

**表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（PX-171-003 part 1 (A0)）**

| | Screening | Cycles 1 through 12 | | | | | | | End-of-Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Days -14 to -1 | Day 1 | Day 2 | Day 8 | Day 9 | Day 15 | Day 16 | Day 24 | 30-day Follow-up |
| Medical and previous treatment history | X | | | | | | | | |
| Physical examination | X | X | | X | | X | | | X |
| Height, weight, body surface area | X | X | | | | | | | X |
| Neurologic questionnaire and assessment | X | | | | | | | X [1] | X |
| Vital signs | X | X | X | X | X | X | X | | X |
| 12-lead electrocardiogram | X | | | | | | | | X |
| Pregnancy test (females of child-bearing potential) | X | | | | | | | | |
| Serum chemistries [2] | X | X | X | X | X | X | | | X |
| Coagulation tests [3] | X | | | | | | | | |
| Hematology [4] | X | X | | X | | X | | | X |
| Urinalysis [5] | X | | | | | | | | X |
| SPEP, UPEP, FLC, or quantitative immunoglobulins | X | | | | | X [6] | | X [1] | |
| Bone marrow biopsy | X | | | | | | | | X |
| Skeletal survey [7] | X | | | | | | | | X |
| Pharmacodynamic studies [8] | X | | X [6] | | | | | | |
| Adverse events | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant medications | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

1　Cycles 2, 4, 6, 9, 12
2　Albumin, alkaline phosphatase, ALT, AST, bicarbonate, bilirubin, BUN, calcium, chloride, creatinine, glucose, LDH, magnesium, phosphorus, potassium, sodium, total protein, uric acid
3　PT, activated PTT, INR
4　WBC with complete differential, hemoglobin, hematocrit, RBC, platelets
5　24-hour urine sample for creatinine, protein, and protein electrophoresis collected for patients with urine positive for protein
6　Cycle 1 only
7　Lateral radiograph of the skull; anteroposterior and lateral views of the spine; and anteroposterior views of the pelvis, ribs, femora, and humeri
8　Whole blood and bone marrow aspirates from selected patients
出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)），Table 1］

**図 2.7.6.8-1　治療サイクル（PX-171-003 part 1 (A0)）**




出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)），Figure 1］

### 2.7.6.8.2　　治験対象被験者

#### 1）　被験者の内訳

改訂前の治験実施計画書に従い，被験者 55 名がスクリーニングを受け，そのうち 11 施設で 46 名が登録された（実施医療機関あたりの登録被験者数は 1～11 名）．登録された被験者 46 名すべてが本剤を投与され，すべて凍結溶液製剤を用いて投与が開始された．

全被験者が本治験を終了し，治療期間の中央値（範囲）は 76.0 日（2～338 日）であった．全 12 サイクルを完了した被験者は 4 名（8.7%），早期に治験薬の投与を中止した被験者は 42 名（91.3%）であり，投与中止の理由は，疾患進行 23 名（50.0%）が最も多く，次いで有害事象 13 名（28.3%）であった．

#### 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は，女性が 21 名（45.7%），男性 25 名（54.3%）であり，男性がわずかに多かった．年齢の中央値（範囲）は 63.5 歳（44～82 歳）であった．年齢グループ別では，45 歳以上 65 歳未満の被験者が 25 名（54.3%）と多く，75 歳以上が 4 名（8.7%）であった．人種は，白人が 34 名（73.9%）で最も多く，次いで黒人が 8 名（17.4%）であった．

すべての被験者が多発性骨髄腫患者であった．最初の診断からの期間の中央値（範囲）は 5.5 年（1.2～14.9 年）であり，再発及び難治性の骨髄腫患者を対象とした他の試験（Richardson 2003）の被験者よりも長かった．SPEP（尿中蛋白電気泳動［UPEP］併用又は非併用）による測定可能病変を有する被験者は 38 名（82.6%），UPEP 又は血清中 FLC のみによる測定可能病変を有する被験者は，それぞれ 4 名（8.7%）であった．

治験実施計画書の選択基準に従い，すべての被験者が多発性骨髄腫の前治療に対して難治性であった．その内訳は，反応が 25%以下であった 11 名（23.9%），治療中に疾患進行した 30 名（65.2%），治療中止後 60 日以内に疾患進行した 5 名（10.9%）であった．

被験者 38 名（82.6%）では，登録時の ECOG Performance Status が 0 又は 1 であり，40 名（87.0%）に多発性骨髄腫の前治療に関連する神経障害の症状が認められた．

すべての被験者が前治療薬としてボルテゾミブ及びコルチコステロイドを投与されていた．そのほかに，被験者の 90%以上が受けていた前治療薬は，アルキル化剤，レナリドミド，及びサリドマイドであった．過半数の被験者（56.5%）がボルテゾミブによる治療を 1 レジメン以上受けており，同様に，過半数の被験者（54.3%）がボルテゾミブによる直近の治療を受けていた．登録された 46 名のうち 3 分の 1 以上の被験者（36.9%）は，ボルテゾミブ単剤による治療を 1 レジメン以上受けていた．重要な点は，ほとんどの被験者（82.6%）がレナリドミド及びサリドマイドの併用投与を受けていたことである．以上のような前治療は，本治験に登録された被験者が，過去の再発及び難治性の骨髄腫患者を対象とした試験（Richardson 2003, Niesvizky 2008; Kumar 2010）の被験者よりも，新規薬剤（ボルテゾミブ及びレナリドミド）による前治療を十分に受けていたことを示している．

登録された被験者 46 名で，既往症が多く認められた器官は，血液学的及び筋骨格系が各 44 名（95.7%），胃腸系 36 名（78.3%），全身 35 名（76.1%），及び心血管系 32 名（69.6%）であった．血液学的な既往症では，貧血が最も多く，血小板減少症及び好中球／白血球減少症は少なかった．

### 3） 治験薬の投与状況

登録された被験者 46 名すべてに本剤を投与し，全被験者が安全性解析対象集団とされた．

全被験者 46 名で，開始したサイクル数の中央値（範囲）は 3.0 サイクル（1～12 サイクル）であり，治療期間の中央値は 76.0 日であった．カルフィルゾミブの投与回数の中央値（範囲）は 17.5 回（2～72 回），累積投与量の中央値（範囲）は 642.0 mg（78.8～3281.0 mg），体表面積で調整した累積投与量の中央値（範囲）は 350.0 mg/m$^2$（40～1650 mg/m$^2$）であった．

改訂前の治験実施計画書で規定されたカルフィルゾミブの用量は，20 mg/m$^2$ であった．Amendment 1（カルフィルゾミブの用量をサイクル 1 は 20 mg/m$^2$，サイクル 2 以降は 27 mg/m$^2$ に変更）の発行時点で試験を継続中であった被験者 3 名では，増量が認められた．被験者番号 3-05-[redacted] は，27 mg/m$^2$ を 14 回投与した（サイクル 9 の 1 日目からサイクル 11 の 2 日目まで）．被験者番号 3-13-[redacted] は，増量後の用量で 6 回投与した（サイクル 10 の 1 日目からサイクル 10 の 16 日目まで）．被験者番号 3-15-[redacted] は，増量後の用量で 30 回投与した（サイクル 8 の 1 日目からサイクル 12 の 15 日目まで）．この 3 名のうち，被験者番号 3-15-[redacted] は，27 mg/m$^2$ への増量後に PR と判定された．

### 2.7.6.8.3 有効性の結果

#### 1） 全奏効率，臨床的有用率，及び奏効期間

治験責任医師の判定による全奏効率の結果を表 2.7.6.8-3 に示した．

有効性解析対象集団 42 名のうち，7 名が PR，3 名が MR と判定された．sCR，CR，又は VGPR と判定された被験者はいなかった．MR と判定された 1 名は，カルフィルゾミブを 27 $mg/m^2$ に増量した後に PR と判定された．全奏効率は 16.7%（95%CI：6.97～31.36%），MR を含めた臨床的有用率は 23.8%（95%CI：12.05～39.45%）であった．

7 名中 5 名（71.4%）は，最初の 3 サイクルまでに PR と判定され，残りの被験者はサイクル 4 及びサイクル 12 で判定された．Kaplan-Meier 法により算出した奏効期間の中央値は 219 日（95%CI：57%～評価不能）であった．PR は，被験者 3 名では 120 日以上持続し，4 名では最終追跡調査時点で持続していた．MR と判定された 3 名を含めると（N＝10），臨床的有用の持続期間の中央値は 420 日（95%CI：145～506%）であった．

血清中 FLC のみにより疾患評価が可能であった被験者 4 名を除く，有効性解析対象集団の部分集団（N＝38）では，全奏効率は 18.4%（95%CI：7.74～34.33%），臨床的有用率は 26.3%（95%CI：13.4～43.1%）であった．

**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)）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| | Patients |
|---|---|
| Response-evaluable patients, n (%) | 42 (100.0) |
| Response category, n (%) | |
| Partial response | 7 (16.7) |
| Minimal response | 3 (7.1) |
| Stable disease | 17 (40.5) |
| Progressive disease | 12 (28.6) |
| Not evaluable | 3 (7.1) |
| Overall response rate | 16.7% |
| 95% CI | 6.97, 31.36 |
| Clinical benefit response rate | 23.8% |
| 95% CI | 12.05, 39.45 |

Source: Table 14.2.1.1

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)），Table 7］

**2）　無増悪期間，及び無増悪生存期間**

有効性解析対象集団での無増悪期間及び無増悪生存期間の結果を表 2.7.6.8-4 及び表 2.7.6.8-5 に示し，無増悪期間及び無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-2 及び図 2.7.6.8-3 に示した．

有効性解析対象集団 42 名のうち，31 名（73.8%）で進行（PD）が認められた．Kaplan-Meier 法に基づく無増悪期間の中央値は 106 日（95%CI：72～204 日）であり，無増悪生存期間の中央値は 107 日（95%CI：72～204 日）であった．Kaplan-Meier 曲線による無増悪期間及び無増悪生存期間の解析結果から，被験者の約 60%が早期に PD と判定され，残りの被験者（約 40%）は，その後，カルフィルゾミブ投与を 3 サイクル以上継続したことが示された．カルフィルゾミブ投与を継続した約 40%の再発及び難治性の骨髄腫の被験者は，主に PR 以上の奏効と判定されたが，一部は MR 又は SD と判定された．

**表 2.7.6.8-4　無増悪期間の結果（PX-171-003 part 1 (A0)）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| | Patients |
|---|---|
| Evaluable patients, n (%) | 42 (100.0) |
| Progression status, n (%) | |
| Progressed | 31 (73.8) |
| Censored | 11 (26.2) |
| Median time to progression (months) | 3.5 |
| 95% CI | 2.4, 6.7 |

Source: Table 14.2.3

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)），Table 9］

**表 2.7.6.8-5　無増悪生存期間の結果（PX-171-003 part 1 (A0)）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

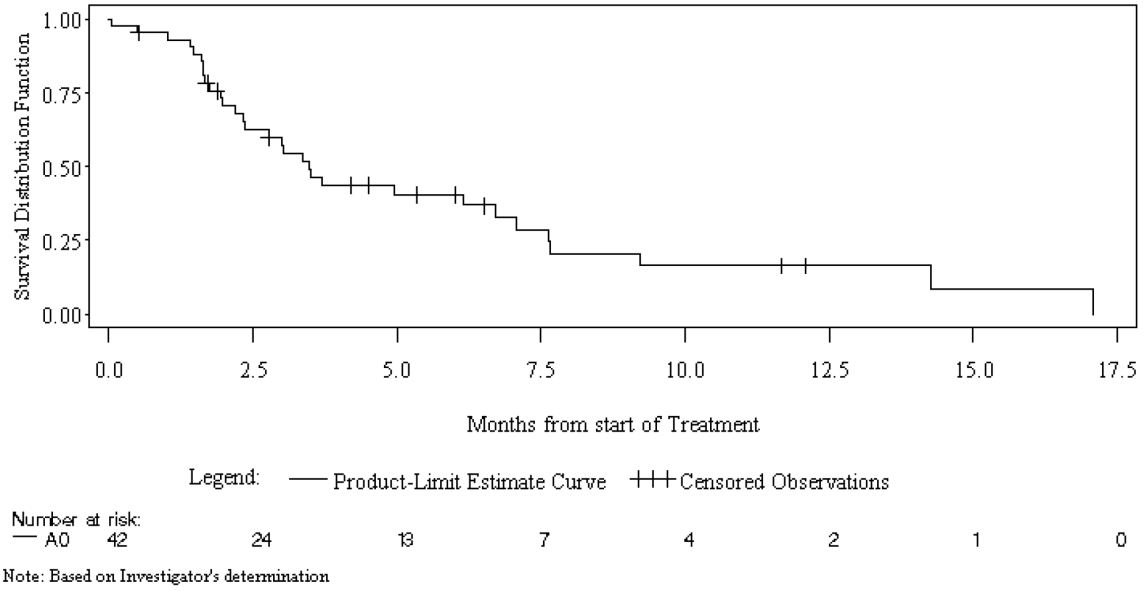
| | Patients |
|---|---|
| Evaluable patients, n (%) | 42 (100.0) |
| Progression-free survival status, n (%) | |
| Progressed or died | 32 (76.2) |
| Censored | 10 (23.8) |
| Median progression-free survival (months) | 3.5 |
| 95% CI | 2.4, 6.7 |

Source: Table 14.2.4

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)），Table 10］

**図 2.7.6.8-2　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 1 (A0)）**

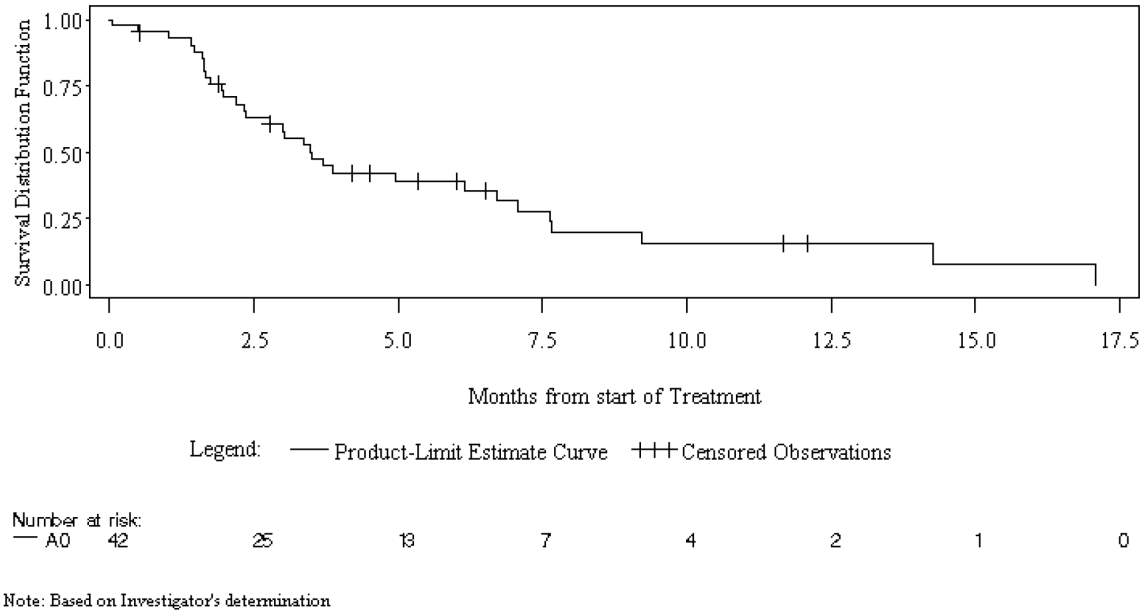
**解析対象集団：有効性解析対象集団**




出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)）， Figure 9］

**図 2.7.6.8-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 1 (A0)）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**




出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)）， Figure 10］

### 2.7.6.8.4 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/J version 8.1 を用いて読み替えた．有害事象の重症度は，NCI CTCAE version 3.0 に従って判定した．安全性解析対象集団での，治験期間中に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.8-6 に示した．また，すべての有害事象及び治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，基本語（PT）別発現頻度を，それぞれ表 2.7.6.18.8-1，表 2.7.6.18.8-2 に示した．

- 安全性解析対象集団（46 名）のすべての被験者に有害事象が認められた．SOC 別で発現頻度が高かった有害事象は，全身障害および投与局所様態 42 名（91.3%），血液およびリンパ系障害 41 名（89.1%），臨床検査 38 名（82.6%），代謝および栄養障害 37 名（80.4%），筋骨格系および結合組織障害 34 名（73.9%），及び胃腸障害 33 名（71.7%）であった．PT 別で発現頻度が高かった有害事象は，貧血 34 名（73.9%），疲労 32 名（69.6%），血小板減少症 23 名（50.0%），上気道感染 17 名（37.0%），血中クレアチニン増加，低カルシウム血症，リンパ球減少症，及び悪心が各 16 名（34.8%）であった．
- 報告された有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であったが，Grade 3 以上の有害事象が 39 名（84.8%）に認められた．発現頻度の高かった Grade 3 以上の有害事象は，貧血 17 名（37.0%），リンパ球減少症 13 名（28.3%）及び血小板減少症 12 名（26.1%）であった．
- 治験薬との因果関係の否定できない有害事象は，44 名（95.7%）に認められた．そのうち，発現頻度が高かった事象は，疲労 25 名（54.3%），貧血 21 名（45.7%），血小板減少症 19 名（41.3%），血中クレアチニン増加 13 名（28.3%），リンパ球減少症，及び悪心が各 12 名（26.1%）であった．
- 治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 4 名（8.7%）であった．いずれの被験者も，死亡の原因は疾患進行であり，治験薬との因果関係は否定された．
- 重篤な有害事象は，20 名（43.5%）に認められた．そのうち 5 名に認められた 9 件は，治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象であった．
- 治験薬の投与中止に関連する有害事象又は投与中止に至った有害事象は 16 名（34.8%）に認められ，感染又は腎臓の有害事象の発現頻度が高かった．

**表 2.7.6.8-6　有害事象の概要（PX-171-003 part 1 (A0)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Total Patients n (%) |
|---|---|
| Patients treated | 46 |
| Patients with at least 1 AE | 46 (100) |
| Patients with at least 1 treatment-related AE | 44 (95.7) |
| Patients with AE of worst severity of Grade 3 or higher | 39 (84.8) |
| Patients with treatment-related AE of worst severity of Grade 3 or higher | 28 (60.9) |
| Patients with at least 1 serious AE | 20 (43.5) |
| Patients with AE contributing to treatment discontinuation | 16 (34.8) |
| Patients who died within 30 days of study drug | 4 (8.7) |

Source: Table 14.3.1.1

出典［総括報告書 5.3.5.2-5（PX-171-003 part 1 (A0)），Table 13］

**2）　死亡**

治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 4 名（8.7%）であった（被験者番号 3-06-[redacted]，3-08-[redacted]，3-13-[redacted]，及び 3-15-[redacted]）．いずれの被験者も，死亡の原因は疾患進行であり，治験薬との因果関係は否定された．

Grade 5 の有害事象として報告された死亡は，5 名（10.9%）に認められた．前述の疾患進行により死亡した 4 例に加え，被験者番号 3-06-[redacted] が多臓器不全により死亡した．この被験者は，72 日目の治験薬最終投与後，クロストリジウム感染により投与を中止した．多臓器不全は 112 日目（治験薬最終投与 40 日後）に発現し，治験薬との因果関係は否定された．118 日目（多臓器不全の発現 6 日後，治験薬最終投与 46 日後）に死亡した．

治験薬の最終投与後 31 日以降に死亡した被験者は 13 名であり，死亡の原因は，疾患進行が 10 名，不明が 3 名であった．

**3）　その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象が認められた被験者は，20 名（43.5%）であった．

SOC 別で発現頻度の高かった重篤な有害事象は，感染症および寄生虫症 9 名（19.6%），全身障害および投与局所様態 7 名（15.2%），腎および尿路障害，心臓障害が各 6 名（13.0%）であった．

PT 別で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎／大葉性肺炎 6 名（13.1%），疾患進行，腎不全／急性腎不全が各 5 名（10.9%），菌血症，うっ血性心不全，高カルシウム血症，及び腫瘍崩壊症候群が各 2 名（4.3%）であった．

治験薬との因果関係の否定的できない重篤な有害事象は，5 名（10.9%）に 9 件認められた．重篤な有害事象の内訳は，急性腎不全（2 名），腫瘍崩壊症候群（2 名），発熱（1 名に 2 件），心不全（心不全及びうっ血性心不全が各 1 名），及び心筋症（1 名）であった．治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象が認められた 5 名のうち，3 名は治験薬の投与を中止し，1 名は投与を一時中止した．

治験薬との因果関係の否定的できない重篤な有害事象 9 件は，1 件を除き，消失が確認された．

**4） 他の重要な有害事象**

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 名（28.3%）に認められ，そのうち 4 名では，感染の有害事象（クロストリジウム性大腸炎，菌血症，肺炎，敗血症），3 名では，腎臓の有害事象（急性腎不全が 2 名，血中クレアチニン増加が 1 名）が認められた．13 名中 7 名の投与中止に至った有害事象は，治験薬との因果関係が否定されなかった．

この 13 名に加え，3 名で治験薬の投与中止に関連する有害事象が認められた．これら 3 名では，投与中止の主な理由である疾患進行が認められたが，有害事象として報告された．

神経障害を示唆する有害事象は，7 名（15.2%）に 10 件認められた（末梢性ニューロパシーが 5 件，ニューロパシーが 3 件，末梢性感覚ニューロパシーが 2 件）．1 件を除いてすべて Grade 1 又は Grade 2 であり，非重篤と判断された．神経障害を示唆する有害事象が認められた 7 名は，1 名を除き，すべて前治療に関連する神経障害の既往を有していた．

腎臓の有害事象が，11 名（23.9%）に認められた．そのうち 7 名に腎不全／急性腎不全が認められた（5 名は腎機能不全の既往を有していた）．そのほかの腎臓の有害事象は，蛋白尿，無尿，及び腎結石症であった．治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 5 件であり，2 件は治験薬の投与中止に至った．

**5） 臨床検査値，及び他の安全性評価項目**

治療期間中に，Grade 4 の血小板減少症が 6 名（13.0%）に，Grade 4 のリンパ球減少症が 3 名（6.5%）に認められた．ヘモグロビン低下及び ANC 減少の程度は，多くの場合，1～2 Grade であった．Grade 3 又は Grade 4 の貧血又は好中球減少症はほとんど認められず，発熱性好中球減少症が認められた被験者はいなかった．クレアチニン上昇の発現頻度は高く，大部分は 1～2 Grade の上昇であった．Grade 3 又は Grade 4 のクレアチニン上昇が 3 名に認められ，いずれも腎不全の臨床所見及び血中尿素窒素／クレアチニン比の低下を伴った．治験期間中に発現したその他の臨床検査値の変動傾向としては，低カルシウム血症及び高血糖などがみられた．肝機能障害の報告はなかった．

神経学的所見及びバイタルサインでは，臨床上問題となる所見は認められなかった．心電図は欠測値の割合が 43.5%と高く，心電図所見への影響を評価することはできなかった．

### 2.7.6.8.5 薬力学の結果

カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を投与された 10 名の被験者から骨髄サンプルを採取し，プロテアソーム CT-L 活性測定，及びサブユニット含有量を分析する ProCISE アッセイをおこなった．被験者数が限られていたため，投与後に採取したサンプルはプロテアソーム CT-L 活性測定にのみ用いた．骨髄サンプルのプロテアソーム CT-L 活性測定は，全血及び PBMC のサンプルと同様の方法で実施した［5.3.4.2-3，5.3.4.2-4，5.3.4.2-5］．

骨髄サンプルは Mayo Clinic（Scottsdale, AZ）で処理し，CD138$^+$骨髄種細胞を施設の標準手順書に従って分離した．8 例の CD138$^+$細胞（ベースライン 4 例及び第 1 サイクルの第 2 日目 4 例）と 9 例の CD138$^-$細胞（ベースライン 7 例及び第 2 日目 4 例）を分析した．プロテアソームサブユニット含有量については，ベースライン時の CD138$^+$細胞（骨髄腫細胞）及び CD138$^-$細胞（正常細胞）の Beta5（構成プロテアソーム）及び LMP7（免疫プロテアソーム）を測定した．

第 2 日目のプロテアソーム CT-L 活性は，ベースラインと比較すると，CD138$^+$細胞で 72%低く CD138$^-$細胞で 64%低かった．このことは，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を投与された被験者の骨髄でプロテアソームが阻害され，正常細胞及び腫瘍細胞では同程度のプロテアソームが阻害されていることを示唆した．プロテアソーム CT-L 活性は，ベースラインの CD138$^+$細胞では，CD138$^-$細胞と比べて 62%低かった．このことは，正常細胞に比べ腫瘍細胞中ではプロテアソーム活性の定常状態がより低いことを示唆した．

CD138$^+$細胞中のプロテアソームサブユニット含有量は，構成プロテアソームが 43%，免疫プロテアソームが 57%であった．CD138$^-$細胞中のプロテアソームサブユニット含有量は，構成プロテアソームが 18%，免疫プロテアソームが 82%であった．2 名の被験者がベースライン及び第 2 日目の CD138$^+$細胞を採取されたが，いずれもカルフィルゾミブの投与後にプロテアソームが阻害された．この 2 例はベースラインと比べて 70.7%及び 96.9%の阻害であり，上で示したコホートの平均値と同程度であった．

カルフィルゾミブは，多発性骨髄腫患者に投与されると骨髄組織に分布し，CD138$^+$腫瘍細胞及び CD138$^-$細胞内のプロテアソームを強力に阻害することを示した．本試験でみられたプロテアソーム阻害作用は，全血及び PBMC でみられたプロテアソーム阻害作用と同程度であり，血中薬力学が腫瘍細胞中の標的を阻害していることを示す良好な代替マーカーであることを示した

#### 2.7.6.8.6 結論

本治験での全奏効率が 15%を超えたことから，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした，カルフィルゾミブ単剤投与の開発を継続することは妥当であると判断した．本治験の用量及びスケジュールにおけるカルフィルゾミブの忍容性は良好であり，毒性は予測可能かつ管理可能であった．治験中に安全性に関する予測外の傾向は認められなかった．本治験結果を踏まえ，被験者約 250 名にカルフィルゾミブ 27 $mg/m^2$ を投与する次のパート［海外第Ⅱ相試験 PX-171-003 part 2 (A1)］に移行した．

## 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）

### 2.7.6.9.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-003 part 2 (A1) |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他，計 31 施設（米国 26 施設，カナダ 5 施設） |
| 治験期間 | 最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>最後の被験者の来院完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>生存期間の長期追跡調査の完了日：2012 年 10 月 [redacted] 日 |
| 開発フェーズ | 第Ⅱ相 |
| 目的 | **主要目的：**<br>ボルテゾミブ及びサリドマイド又はレナリドミドのいずれかによる前治療歴があり，2 回以上の治療後に再発し，直近の治療に対して難治性を示した多発性骨髄腫患者を対象としてカルフィルゾミブを最長 12 サイクル投与し，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）の割合］を評価すること．<br>**副次目的：**<br>• 安全性及び忍容性<br>• 臨床的有用率（CBR）［sCR，CR，VGPR，PR，及び最少奏効（MR）の割合］<br>• 奏効期間（DOR）（臨床的有用性及び全奏効について算出）<br>• 無増悪期間（TTP）<br>• 無増悪生存期間（PFS）<br>• 全生存期間（OS） |
| 治験デザイン | 本治験は，米国及びカナダにおいて多発性骨髄腫患者を対象とする多施設共同非盲検単群第Ⅱ相試験として実施した．本治験は，2 回以上の治療後に再発し，直近の治療に対して難治性を示した多発性骨髄腫患者を対象として，カルフィルゾミブの有効性及び安全性を評価するようデザインされた．適格基準では，ボルテゾミブ及びサリドマイド又はレナリドミドのいずれかによる前治療歴も必要とされていた．本治験の結果は 2 パートで報告した．このパート分けは，被験者の登録及び治験薬投与が，最初の治験実施計画書（「A0」と呼称する）又は治験実施計画書 Amendment 1 以降（「A1」と呼称する）に従って実施されたかに基づいている．本報告はパート 2 であり，治験実施計画書 Amendment 1 以降に従って治験が実施されたコホートから得られた結果を要約する．最初の治験実施計画書に従って治験が実施されたコホートから得られた結果は，総括報告書 PX-171-003 part 1（A0）で報告した．<br>治験実施計画書 Amendment 1 以降に従って，血清蛋白電気泳動（SPEP），尿中蛋白電気泳動（UPEP）又はその両方で測定可能な再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を計 250 名登録することとした．本治験への登録前に，治験実施医療機関は疾患進行／再発（治療の開始日及び終了日，並びに直近の治療に対する反応を含む）について記録した文書を提出した． |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験デザイン（続き） | 第 1 サイクルでは，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与した．治験実施計画書 Amendment 1 に従って，すべての治験薬投与を完了し，28 日間サイクルにわたり忍容性が良好（第 1 サイクル中に，治験薬の減量，投与延期又は投与中断を必要とする，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められないことと定義）であった場合，カルフィルゾミブの用量を増量して，第 2 サイクル以降は 27 mg/m$^2$ を 1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与した．第 1 サイクル中に進行（PD）した被験者では，治験を継続し，当該要件を満たした場合にカルフィルゾミブの用量を増量した．<br>カルフィルゾミブの投与サイクルは 28 日間ごとに繰り返し，最長 12 サイクルとした．（その後，本治験を含む臨床試験でカルフィルゾミブによる有益性が得られ続けている被験者を対象として，本剤を長期投与する継続投与試験［第Ⅱ相試験（PX-171-010）］が実施された．）<br>カルフィルゾミブの減量は，治験実施計画書ガイドラインに従って許容された．<br>第 1 サイクル，並びにカルフィルゾミブの用量を増量（27 mg/m$^2$）した最初のサイクルでは，カルフィルゾミブのすべての投与前に，デキサメタゾン 4 mg を経口投与又は静脈内投与した．デキサメタゾンの投与を中止した後に，カルフィルゾミブを投与して，治験薬との因果関係が否定できない発熱，悪寒又は呼吸困難が認められた場合には，デキサメタゾン（4 mg 静脈内投与／経口投与）を再開し，以降のカルフィルゾミブ投与前にデキサメタゾンを投与することとした．<br>各治験実施医療機関の予防ガイドラインに従って，単純ヘルペス又は帯状疱疹の既往歴を有するすべての被験者に対して，アシクロビル，バラシクロビル又はファムシクロビルを投与することとした． |
| 治験方法 | 本総括報告書［PX-171-003 試験（再発及び難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたカルフィルゾミブの非盲検単群第Ⅱ相試験）の総括報告書のパート 2］では，治験実施計画書 Amendment 1 及びその後の Amendment に基づき投与を実施した 266 名の被験者のほぼ最終的なデータを記載する．Amendment 1 以前の最初の治験実施計画書に基づき投与を実施した被験者については，報告書 PX-171-003 part 1（A0）で別途要約する．<br>PX-171-003-A1 は，カルフィルゾミブを単剤投与する多施設共同非盲検単群第Ⅱ相試験であった．カルフィルゾミブは強力な不可逆性の選択的第 2 世代プロテアソーム阻害剤であり，複数の第 I 相試験で有望な臨床活性が示され，ボルテゾミブ抵抗性の細胞株及び動物モデルでも活性が認められている．本治験のデザインは，ボルテゾミブ及び 2 種類の免疫調節薬（IMiD）（サリドマイド又はレナリドミド）のいずれかによる前治療歴のある，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブの有効性を評価することを目的とした．28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを第 1 サイクルは 20 mg/m$^2$，第 2 サイクル以降は 27 mg/m$^2$ の用量で最長 12 サイクルまで静脈内投与した．主要評価項目は，独立評価委員会（IRC）の評価に基づく最良抗腫瘍効果の ORR とした．主要目的達成は，ORR の正確な両側 95%信頼区間（CI）の下限値が 10%を超えることと定義した． |
| 被験者数 | 250 名（計画時），266 名（投与時） |
| 対象 | 再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 選択基準 | 以下の組入れ基準をすべて満たした患者のみを本治験に登録することとした．<br>**疾患関連**<br>• 多発性骨髄腫<br>• 以下のいずれか又は両方によって定義される測定可能病変を有すること<br>　○ 血清モノクローナルタンパク（M 蛋白）≥ 1 g/dL<br>　○ 尿中 M 蛋白 ≥ 200 mg/24h<br>• 少なくとも 1 種類の前治療のレジメンに対して反応を示した（すなわち，MR 以上を達成した）患者 |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | • 直近の治療に対して難治性を示した患者．難治性とは，治療に対する反応が25%以下である，又は治療中若しくは治療後 60 日以内に疾患進行が認められた場合と定義した．<br>• 再発した疾患に対して 2 種類以上のレジメンを以前に受けていること．導入療法と幹細胞移植（維持療法の有無を問わない）は 1 つのレジメンとみなした．<br>• 前治療でボルテゾミブ，（及び）サリドマイド又はレナリドミドのいずれかの投与を受けていること<br>• アルキル化剤の投与を単独又はほかの骨髄腫治療法との併用で受けていること（幹細胞移植歴は認めることとした）<br>• 臨床的に適応とならない場合を除き，アントラサイクリンの投与を単独又はほかの骨髄腫治療法との併用で受けていること<br>**人口統計学的条件**<br>• 18 歳以上の男女<br>• 3 カ月以上の生存が期待できること<br>• 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<br>**臨床検査値**<br>• 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 2 倍未満，並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍未満であること<br>• 好中球絶対数（ANC）が 1,000/$mm^3$ 以上，ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上，及び血小板数が 50,000/$mm^3$ 以上であること<br>　○ 血小板輸血を受けていないこと<br>　○ スクリーニング時の ANC が，1 週間以上の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）の補助投与，及び 2 週間以上のペグ化 G-CSF の補助投与のない数値であること<br>　○ 赤血球若しくは血小板輸血，又はエリスロポエチン及びダルベポエチンなどの支持療法を施設のガイドラインに従って受けることは可能であるとした<br>• クレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値又は実測値が 30 mL/min 以上であること．CrCl の算出には一般的な計算式（Cockcroft-Gault の式など）を用いることとした：<br>［（140－年齢）×体重（kg）／（72×クレアチニン（mg/dL））］．女性の場合は，式で得た値に 0.85 を掛けた値とする．<br>**倫理上／その他の条件**<br>• 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<br>• 妊娠可能な女性の場合は，初回投与前 7 日以内に実施した血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ二重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者であること．閉経後女性（45 歳超で 1 年を超えて月経を認めない）及び不妊手術を受けた女性は妊娠検査の対象外とした．妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性被験者については，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． |
| 除外基準 | 以下の除外基準のいずれかに該当する患者は本治験への登録に不適格とした．<br>**疾患関連**<br>• IgM 型多発性骨髄腫の患者<br>• すべての前治療レジメンで MR（M 蛋白の 25%以上の減少が 6 週間以上持続）以上を達成しなかった患者<br>• 非分泌型多発性骨髄腫（血清 M 蛋白が 1 g/dL 未満及び尿中 M 蛋白が 200 mg/24h 未満と定義）の患者<br>• 血清中遊離軽鎖によってのみ病態測定が可能な患者 |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | • 過去 3 週間以内にグルココルチコイド療法（10 mg/day 又はそれに相当する量を超えるプレドニゾンの投与）を受けた患者<br>• 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<br>• 形質細胞性白血病の患者<br>• 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<br>• 過去 4 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者，及び初回投与前 1 週間以内に局所放射線療法を受けた患者<br>• 別の治験に参加し，本治験の初回投与が，その治療から 3 週間以内であるか，又はその治験で投与された薬剤の消失半減期（T1/2）の 5 倍の期間内である場合（いずれか期間の長い方）<br>• 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<br>**随伴状態**<br>• 1 日目の前の 3 週間以内に大手術を受けた患者<br>• 過去 6 カ月間にうっ血性心不全［New York Heart Association（NYHA）分類Ⅲ及びⅣ度］，症候性虚血，従来の治療法でコントロール不良な伝導異常，又は心筋梗塞を発症した患者<br>• 初回投与前 2 週間以内に，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<br>• ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が判明している若しくは疑われる患者，又は血清学的検査で HIV 陽性の患者<br>• 活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）<br>• 過去 3 年間に血液がん以外の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く．a）適切に治療された皮膚基底細胞がん又は皮膚有棘細胞がん，b）子宮頸部上皮内がん，c）Gleason 分類の Grade 6 未満の前立腺がんで，前立腺特異抗原が安定しているもの<br>• 治験薬と関連のある骨髄異形成症候群の患者<br>• 治験開始時に重大なニューロパチー（Grade 3 若しくは 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<br>• 肺，心臓，又は腎臓の機能に障害があることなどにより，本治験で必要とされる経口補液及び静脈内補液が禁忌である患者<br>• アミロイドーシスである又は疑われる患者<br>• 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<br>• 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，臨床的に重大な疾患又は状態を有する患者<br>**倫理上／その他の条件**<br>• 妊婦又は授乳婦<br>• 治療を妨げる可能性のある重篤な精神疾患又は内科的疾患を有する患者 |
| 被験薬<br>用量及び製造番号 | PX-171-003 試験では 2 種類の剤型（凍結溶液及び凍結乾燥製剤）を使用した．最初は凍結溶液製剤を投与した．治験実施計画書 Amendment 1 により凍結乾燥製剤に切り換え，投与前に注射用水で溶解した．溶解した凍結乾燥製剤には，100 mg/mL（w/v）のスルホブチルエーテルーシクロデキストリン（Captisol®）を含有する 2 mg/mL 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，凍結溶液製剤と同じ組成であった．<br><br>ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | カルフィルゾミブは最長 10 分かけて静脈内投与した．可能な限り，投与専用ラインを使用した．投与ラインは，治験薬投与の直前と直後に 20 cc の生理食塩液でフラッシュした．専用ラインが確保できない場合は既存の静脈ラインを使用し，治験薬投与の直前と直後に 20 cc 以上の生理食塩液でフラッシュすることとした．投与は mg/m$^2$ 単位で行い，ベースライン時の被験者の体表面積（BSA）の実測値から用量を算出した．BSA が 2.2 m$^2$ を超える被験者に対しては，2.2 m$^2$ で算出した用量を投与した．カルフィルゾミブの投与前には十分な水分補給を行った．投与は，予定投与日の前後 2 日以内に行うことを認めた． |
| 治療期間 | 被験者は 2 サイクル以上の投与を受けた．安定（SD）以上を達成し，許容できない毒性がみられない被験者については，投与期間を最長 12 サイクルとした．本治験を完了しカルフィルゾミブの投与継続を希望する被験者を，継続投与試験（PX-171-010）への登録に適格とした．治験実施計画書の規定に従って全被験者を追跡調査の対象とし，疾患進行と OS についての電話連絡による調査を投与中止後 1 年間は 3 カ月ごと，その後は 6 カ月ごとに最長 3 年間実施した．情報が得られれば，疾患の評価結果に加え，被験者がカルフィルゾミブの投与中止後に抗骨髄腫治療を受けた場合はそれについても症例報告書に記録した． |
| 対照薬<br>用量及び製造番号 | 該当なし |
| 評価基準 | **有効性の主要評価項目：**本治験の有効性の主要評価項目は最良抗腫瘍効果の ORR とした．全奏効は，sCR，CR，VGPR，及び PR の合計とした．これらの効果の判定は，International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria（IMWG-URC）に従って実施した．<br>**有効性の副次評価項目：**<br>• CBR（sCR，CR，VGPR，PR，及び MR の割合）．MR は，European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）の定める 6 週間以上の奏効とした．<br>• DOR を，臨床的有用性と全奏効に分けて算出した．DOR は，全奏効については PR 以上，臨床的有用性については MR 以上の奏効が最初に確認されてから疾患進行が確認されるまでの期間と定義した．この 2 つの評価項目の DOR は，下記の PFS と同じ定義によって打ち切ることとした．<br>• PFS［疾患の状態にかかわらず，治療開始から疾患進行又は死亡（死因を問わない）までの期間と定義］．PFS は，以下の被験者については最後の疾患評価のための来院で打ち切ることとした．1）代替療法を開始した被験者，2）疾患進行が記録される前に追跡不能となった被験者，3）生存しており，データカットオフ前に疾患進行が記録されなかった被験者．<br>• TTP（治療開始から疾患進行までの期間と定義）．TTP は，以下の被験者については最後の疾患評価のための来院で打ち切ることとした．1）代替療法を開始した被験者，2）追跡不能となった被験者，3）疾患進行が認められる前に死亡した被験者，4）データカットオフ前に疾患進行が記録されなかった被験者．<br>• OS［治療開始から死亡（死因を問わない）までの期間と定義］．OS は，データカットオフの時点で生存している被験者及び追跡不能の被験者については，最後に生存が確認された日で打ち切ることとした．<br>注意：上記の有効性の副次評価項目の順序は，治験実施計画書の目的に記載された順序に合わせている．<br>**安全性評価項目：**すべての有害事象，重篤な有害事象，及び治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象の発現率，重症度，及び持続期間<br>**薬物動態評価項目：**血漿中カルフィルゾミブ濃度 |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き 5）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法 | 主要評価項目，副次評価項目，及び安全性の評価項目の要約統計量を求めた．連続変数については，以下の記述統計量を算出した：平均値，標準誤差又は標準偏差（StD），中央値，最小値，最大値，及び欠測データのない被験者数（N）．事象発生までの期間については，95%信頼帯を設けた Kaplan-Meier 法を使用し，中央値の推定値及び 95%CI も求めた．離散データ（計数値）については，頻度と構成比を示した．特に記載のない限り，パーセンテージは登録した被験者の総数を分母として算出した．点推定値については両側 95%CI とともに示した．推測統計による解析結果は有意水準（特に記載のない限り，両側）を 0.05 として評価した．多重検定では調整は行わなかった．<br>予め規定したように，有効性の主要評価項目の主要解析は，IMWG-URC に従い，IRC の定めた有効性評価可能な集団を用いて実施した．有効性の副次評価項目の CBR の計算に必要な 6 週間以上の MR は，EBMT の基準に従って IRC が判定した．DOR，TTP，及び PFS については Kaplan-Meier 法を用いて記述統計量によって要約した．中央値の推定には分布の 50 パーセンタイルを用いた．全被験者について OS を算出した．OS はカルフィルゾミブの初回投与日から死亡日（死因を問わない）までの日数とし，データカットオフの時点で被験者が生存していること又は追跡不能となったことが最後に確認された日で打ち切った．OS については，「逆 Kaplan-Meier 法」とも呼ばれる Kaplan-Meier 推定法により，追跡期間の推定中央値を算出した．有効性評価項目の更に包括的な解析では安全性解析対象集団を用いた．安全性解析対象集団はほかの解析対象集団と比較してより包括的かつ一般化可能な集団であることから，本治験ではこの集団の解析を特に重要視した．<br>安全性は，有害事象，臨床検査値の変化，バイタルサイン，身体所見，及び心電図などによって評価した．カルフィルゾミブへの曝露量は，従来の要約統計量によって要約した．統計解析計画書では予め規定しなかったが，臨床的に重要な有害事象（投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を含む）の器官別大分類別の発現率，並びにプロテアソーム阻害剤の投与を受けた多発性骨髄腫患者集団における特に関心のある有害事象（末梢性ニューロパチーなど）は，治験依頼者が解析した． |

**表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| Visit | Screen-ing | Cycle 1 | Cycle 1–2 | Cycle 1 | Cycle 1–12 | Cycle 1–12 | Cycle 1–12 | Cycle 2–12 | Cycle 2–12 | End of Study / Early Withdrawal[1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day -14 to -1 | Day 1 | Days 3, 10, 17 | Day 15 | Day 2, 9 | Day 8 | Day 16 | Day 1 | Day 15 | Within 30 days of study discontinuation |
| Written Informed Consent | X | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | | | | | | | | | |
| Medical History | X[16] | | | | | | | | | |
| Previous treatment history | X | | | | | | | | | |
| Complete Physical Examination | X | | | | | | | | | X |
| Height, Weight, & Body Surface Area | X | X | | | | | | X | | X |
| Neurologic Questionnaire | X | | | | | | | X[18] | | X |
| Neurological Assessment | X | | | | | | | X[18] | | X |
| Routine Physical Evaluation | | X | | | | | | X | | |
| Symptom Directed Physical Examination[2] | | | | X | | X | | | X | |
| Blood Pressure, Pulse Rate, and Oral Temperature[3] | X | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| 12-lead Electrocardiogram | X | | | | | | | | | X |
| Pregnancy Test[4] | X | | | | | | | | | |
| Urinalysis[5] | X[5] | | | | | | | | | X |
| Serum Chemistry[6] | X | X | X[17] | X | X | X | X | X | X | X |
| Coagulation tests | X | | | | | | | | | |
| CBC + platelets[7] | X | X | | X | | X | | X | X | X |
| Serum for beta-2 microglobulin | X | | | | | | | | | |
| Oral Hydration[8] | X | | | | | | | | | |
| IV Hydration[9] | | X | | X | X[9] | X[9] | X[9] | | | |
| Carfilzomib Dosing | | X | | X | X | X | X | X | X | |
| Required Disease Response Assessment Labs[10] | X | | | X | | | | X | | X |
| Bone Marrow Biopsy, Aspirate, cytogenetics/FISH[11] | X | | | | | | | | | |
| Skeletal Survey[12] | X | | | | | | | | | X |
| Plasmacytoma Evaluation[13] | X | | | | | | | | | X |
| Pharmacodynamic and PK Studies[14] | X[14] | X[14] | | | X[14] | X[14] | | | X[14] | |
| Adverse Events[15] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant Medications[15] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

See footnotes on following page.

**表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き）**

1. Early withdrawal was defined as any patient that did not complete 12 full cycles of treatment. All End of Study Assessments were performed prior to initiation of any other treatment.
2. Patient interview; if clinically indicated, symptom-directed physical examination was performed.
3. Measured blood pressure, pulse rate, and temperature within 1 hour prior to dose.
4. Obtained serum pregnancy test within 7 days of first dose of study drug.
5. Obtained 24-hour urine for CrCl at screening.
6. Obtained *and* reviewed serum electrolytes and chemistries, including serum sodium, potassium, calcium, phosphorus, BUN, creatinine, uric acid, and LDH at least within 24 hours **prior** to each administration of carfilzomib on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 during Cycles 1 and 2, and Days 3, 10 and 17. If clinically indicated, Days 3, 10, and 17 was assessed during Cycle 2. Results of laboratory studies were reviewed and deemed acceptable at least within 24 hours prior to administering carfilzomib doses during Cycles 1 and 2.
7. Obtained and reviewed complete blood count (CBC) and platelets at least within 24 hours **prior** to each administration of carfilzomib on Days 1, 8 and 15 during Cycles 1 and 2. Results were reviewed and deemed acceptable at least within 24 hours prior to administering the carfilzomib doses during Cycles 1 and 2.
8. Oral hydration — (6–8 cups of liquid per day) starting 48 hours prior to the 1st dose of carfilzomib (–Day 2 and –Day 1, Cycle 1).
9. IV hydration — 250–500 mL of NS (or other IV formulation) before and after each carfilzomib dose during Cycle 1 (Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16). If LDH or uric acid was elevated at Cycle 2, Day 1, then the recommended IV hydration was repeated for Cycle 2.
10. See Protocol Section 7.13 (Appendix 16.1.1) for required labs. Obtained blood for SPEP, serum immunofixation, and serum free light chains (central laboratory) and 24 hour urine sample for UPEP and urine immunofixation. NOTE: UPEP (on a 24-hour collection) was required; no substitute method was acceptable. The Free Light Chain assay was carried out by a central laboratory. Details were found within the study procedures manual.
11. Bone marrow biopsy and aspirate documenting percent marrow involvement, metaphase cytogenetic study and fluorescent in site hybridization (FISH) study were performed at screening. The screening studies did not need to be repeated if previously done within 30 days of consent.
12. Skeletal Survey did not need to be repeated if previously done within 30 days of consent. 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.
13. All patients were required to have a plasmacytoma evaluation at Screening (See Protocol Section 7.1 [Appendix 16.1.1]) and End of Study (Protocol Section 7.12 [Appendix 16.1.1]). If present at baseline, the plasmacytoma(s) was monitored throughout the study, as clinically appropriate and in accordance with Protocol Section 7.13.3 (Appendix 16.1.1).
14. Optional Pharmacodynamic/PK studies: a baseline bone marrow and whole blood sample were collected from selected patients (consenting to participate in the sub-study) prior to the first dose of carfilzomib during screening procedures and 1–3 hours after the Cycle 1, Day 2 dose. An additional blood sample was drawn 15 minutes after the Cycle 1, Day 2 dose for PK analysis. These studies were not performed on Day 9. Optional PK: Blood samples were collected as well.
15. Recorded all AEs from time of consent through 30 days post-last dose of study drug or initiation of a new anti-cancer therapy. Recorded concomitant medications from 14 days before Day 1. If there was any change in the patient's concomitant medications during the study, it was to be recorded on the CRF.
16. Medical history included prior cancer surgery/radiotherapy, transplant and neuropathy history.
17. Obtained and reviewed serum chemistries, electrolytes and chemistries. If risk factors for tumor lysis syndrome persisted or if clinically indicated after Cycle 1, Days 3, 10, and 17, monitoring of serum chemistries could have been continued through Cycle 2.
18. Neurological questionnaire and assessment required only during Screening and on Day 1 of Cycles 3, 5, 7, 9, and 11 and at the End of Study assessments.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 3］

### 2.7.6.9.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-3 に示した．20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月に北米の治験実施医療機関 30 施設（31 施設で患者をスクリーニングしたが，1 施設では被験者は登録されなかった）で合計 266 名の被験者を登録した．登録された 266 名全員にカルフィルゾミブが 1 回以上投与され，カルフィルゾミブの投与期間の中央値は 3 カ月（範囲：1 日～16.9 カ月）であった．治験実施計画書に規定されている 2 サイクル以上の治療を完了した被験者は 169 名（63.5%）であった．治験実施計画書に規定されている最長 12 サイクルの治療を完了した被験者は 40 名（15.0%）であり，うち 7 名は，12 サイクル完了後も治験を継続した．ただし，データカットオフ時点で治験を継続中の被験者はいなかった．

**表 2.7.6.9-3　被験者の内訳（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団**

| | Total Patients<br>n (%)<br>N = 266 |
|---|---|
| Enrolled patients | 266 |
| Patients treated | 266 (100.0) |
| Completed 12 cycles of study drug | 40 (15.0) |
| Number of Patients Starting Cycles | |
| 1 | 266 (100.0) |
| 2 | 215 (80.8) |
| 3 | 169 (63.5) |
| 4 | 146 (54.9) |
| 5 | 120 (45.1) |
| 6 | 97 (36.5) |
| 7 | 83 (31.2) |
| 8 | 73 (27.4) |
| 9 | 65 (24.4) |
| 10 | 58 (21.8) |
| 11 | 50 (18.8) |
| 12* | 42 (15.8) |
| ≥ 13 | 7 (2.6) |
| Duration on treatment (days) | |
| Mean (StD) | 134.3 (121.62) |
| Median | 91.5 |
| Range | 1, 514 |

*Note: 42 patients started 12 cycles and 40 patients completed 12 cycles
Source: Tables 14.1.1 and 14.1.9
StD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 6］

第 3 サイクルの開始前（治験実施計画書に規定されている 2 サイクル以上の治療を完了する前）及び第 12 サイクルの完了前（治験実施計画書に規定されている最長 12 サイクルの治療を完了する前）に各種の理由により治験薬の投与を中止した被験者数を表 2.7.6.9-4 に要約した．

第 3 サイクルの開始前に治験薬の投与を中止した被験者 97 名（36.5%）のうち，19 名は有害事象，61 名は疾患進行，17 名は同意の撤回又は「その他」の理由による投与中止であった．また，第 3 サイクルの開始後に，別の 19 名が同意の撤回又は「その他」の理由により投与を中止した．

同意の撤回又は「その他」の理由により投与を中止した 36 名の中止理由はさまざまであり，治験担当医師，若しくは被験者が効果不十分と感じたため（「医師により治療法の変更が必要と判断された」，「治療効果に満足していない」など）といった理由，並びに医学上重要でない理由（「治験参加に疲れた」，「治療通院を続けたくない」）が含まれた．しかし，治験依頼者の見解では，同意の撤回又は「その他」の理由により投与を中止した 36 名のうち，5 名は副作用に対する不耐性による中止と考えられた．この 5 名の内訳は，特定の有害事象により投与を中止した 3 名（被験者番号 3-09-[redacted]，3-09-[redacted] 及び 3-16-[redacted]），並びに投与中止の理由として特定の有害事象は報告されていないが同意を撤回した 2 名（被験者番号 3-34-[redacted] 及び 3-01-[redacted]）（それぞれ「副作用が嫌い」及び「複数の有害事象，効果不十分」という理由による撤回）であった．

最後に，1 名（被験者番号 3-16-[redacted]）が「その他：死亡」の理由により投与を中止した．本被験者の死因は不明と報告され，治験薬の最終投与後 6 日及び急性腎不全の回復による退院後 7 日に，自宅で死亡しているところを地元の警察に発見された．

**表 2.7.6.9-4　治験中止理由の内訳（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団**

| | Prior to Cycle 12 n (%) | Prior to Cycle 3 n (%) |
|---|---|---|
| Discontinued Study Drug | 226 (85.0) | 97 (36.5) |
| Reasons for Study Drug Discontinued | | |
| Progressive Disease | 157 (59.0) | 61 (22.9) |
| Adverse Event[a] | 33 (12.4) | 19 (7.1) |
| Withdrew Consent[b] | 22 (8.3) | 10 (3.8) |
| Other[b] | 14 (5.3) | 7 (2.6) |

a This represents the number of patients whose primary reason for study drug discontinuation as listed in the end of treatment case report form page was an AE

b Note, "other" includes Patient 3-16-[redacted] discontinued due to "other: death" and 5 patients who discontinued due to intolerance of side effects. See text for additional information on these and all other patients who withdrew consent or discontinued study drug due to "other" reasons.

Source: Tables 14.1.1 and 14.1.9

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 7］

### 2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

#### （1）　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.9-5 に要約した．本治験に登録された被験者の年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：37～87 歳）で，65 歳以上が 45.1%であった．男性（58.3%）が女性より多く，大部分が白人（71.4%）又はアフリカ系アメリカ人（19.9%）であった．ECOG

Performance Status は，大部分の被験者が 0 又は 1（それぞれ 25.9%及び 60.9%）であり，残りの被験者（13.2%）は 2 であった.

**表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団**

| | Total Patients<br>n (%)<br>N = 266 |
|---|---|
| Enrolled patients, n (%) | 266 (100.0) |
| Age (years) | |
| Mean (StD) | 62.9 (9.69) |
| Median | 63.0 |
| Range | 37, 87 |
| Age group (years) | |
| < 65 | 146 (54.9) |
| ≥ 65 | 120 (45.1) |
| Gender, n (%) | |
| Female | 111 (41.7) |
| Male | 155 (58.3) |
| Ethnicity, n (%) | |
| Caucasian | 190 (71.4) |
| African American | 53 (19.9) |
| Hispanic | 10 (3.8) |
| Asian/Pacific Islander | 6 (2.3) |
| Other | 7 (2.6) |
| ECOG performance status, n (%) | |
| 0 | 69 (25.9) |
| 1 | 162 (60.9) |
| 2 | 35 (13.2) |

Source: Table 14.1.4
StD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 9］

### （2）　ベースラインの疾患の特性

ベースラインの疾患の特性を表 2.7.6.9-6 に要約した．多発性骨髄腫の最初の診断からの期間の中央値は 5.35 年（範囲：0.5～22.3 年）であり，本治験には国際病期分類基準（ISS）の全 3 病期の患者がほぼ同じ割合で登録された（Stage Ⅰ 28.6%，Stage Ⅱ 38.3%，Stage Ⅲ 30.5%）．骨髄腫のタイプで最も多かったのは IgG 型骨髄腫（72.6%）であり，分泌された主なアイソタイプは kappa 軽鎖（62.4%）であった．すべての被験者が適格基準に従って

SPEP 又は UPEP により測定可能な疾患を有することとされた．すべての被験者が IgA で測定可能な疾患を有しており，206 名（77.4%）は SPEP で測定可能（UPEP で測定可能又は測定不能）な疾患を有し，56 名（21.1%）は UPEP のみで測定可能な疾患を有し，4 名（1.5%）は IgA で測定可能な疾患を有していた．

14 名（5.3%）は，治験依頼者による難治性のプログラム評価に基づき，直近の治療に対して難治性でないことが明らかとなった．このプログラム評価は，治験担当医師による評価と比較して，直近の前治療に対して難治性でないと推定する傾向がある．しかし，この 14 名の大部分は，治験担当医師により報告されたとおり前治療に対して難治性を示し，多発性骨髄腫の診断後のある時点で投与されたボルテゾミブ又は 2 種類の IMiD（サリドマイド又はレナリドミド）のいずれかに対して難治性と報告された（ボルテゾミブかつ IMiD のいずれかに難治性 3 名，ボルテゾミブに難治性 1 名，IMiD のいずれかに難治性 6 名）．

直近の前治療に難治性の大部分の被験者は，直近の前治療の投与中（74.4%）又は最終投与後 60 日以内（14.3%）に進行し，16 名（6.0%）は直近の前治療に対して 25%以下の奏効を示した．

予後に関連する重要なベースライン特性について，ヘモグロビンの中央値は 102.0 g/L，血小板数の中央値は $140.0\times10^{9}$/L，クレアチニンの中央値は 97.0 $\mu$mol/L であった．利用可能な情報を有する 249 名のうち，106 名（全被験者の 39.8%）はクローン形質細胞が 50%以上であった．細胞遺伝学検査データ又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）データを利用可能な 234 名のうち，75 名（全被験者の 28.2%）は細胞遺伝学検査／FISH に基づく予後不良マーカー［細胞遺伝学検査／FISH に基づく t(4;14)，t(14;16)若しくは欠損(17p;13)，又は細胞遺伝学検査に基づく欠損(13q;14)］を有していた．利用可能な情報を有する 259 名において，スクリーニング時の血清中 $\beta$2 ミクログロブリンの中央値は 4.30 mg/L であり，81 名（全被験者の 30.5%）は 5.5 mg/L 以上であった．

ベースライン時に 206 名に神経障害が認められ，大部分が Grade 1（178 名）で，残りは Grade 2 であった．ベースライン時の神経学的評価［総括報告書（5.3.5.2-6）Table 14.3.6.1］では，半数を超える被験者（全被験者の 51.5%，ベースラインの神経学的評価データを有する 250 名中 137 名）に錯感覚が認められ，大部分が Grade 1 であった．ベースライン時に少数の被験者は神経障害性疼痛（39 名，14.7%），深部腱反射障害（50 名，18.8%）及び筋力低下（17 名，6.4%）も有しており，その重症度はさまざまであった．

**表 2.7.6.9-6　ベースラインの疾患の特性（PX-171-003 part 2 (A1)）**

解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団

| Variable | Total Patients n (%) N = 266 |
|---|---|
| Enrolled patients, n (%) | 266 (100.0) |
| Time from diagnosis (years) | |
| Mean (StD) | 6.06 (3.53) |
| Median | 5.35 (0.5, 22.3) |
| Refractory to most recent therapy[a], n (%) | |
| Progression during most recent therapy | 198 (74.4) |
| Progression within 60 days after completion of most recent therapy | 38 (14.3) |
| ≤ 25% response to treatment | 16 (6.0) |
| Progression more than 60 days post treatment (not refractory) | 14 (5.3) |
| Measurable disease category, n (%) | |
| SPEP | 143 (53.8) |
| SPEP and UPEP | 63 (23.7) |
| UPEP | 56 (21.1) |
| IgA | 4 (1.5) |
| Plasma cell involvement, n (%) | |
| < 50% | 143 (53.8) |
| ≥ 50% | 106 (39.8) |
| Missing | 10 (3.8) |
| Unknown | 7 (2.6) |
| Cytogenetics or FISH, n (%) | |
| Normal/favorable | 159 (59.8) |
| Poor-prognosis | 75 (28.2) |
| Unknown/not done | 32 (12.0) |
| Serum β-2 Microglobulin (mg/L) | 259 [b] |
| Mean (StD) | 4.89 (2.907) |
| Median (range) | 4.30 (0.4, 20.5) |
| Durie-Salmon Staging | |
| IA | 42 (15.8) |
| IIA | 52 (19.5) |
| IIB | 4 (1.5) |
| IIIA | 142 (53.4) |
| IIIB | 9 (3.4) |

*continued*

**表 2.7.6.9-6　ベースラインの疾患の特性（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き）**

**解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団**

| Variable | Total Patients n (%) N = 266 |
|---|---|
| International Staging System | |
| I | 76 (28.6) |
| II | 102 (38.3) |
| III | 81 (30.5) |
| Neuropathy Grade at Baseline | |
| Grade 0 | 60 (22.6) |
| Grade 1 | 178 (66.9) |
| Grade 2 | 28 (10.5) |

FISH = fluorescent in situ hybridization, SPEP = serum protein electrophoresis, StD = standard deviation, UPEP = urine protein electrophoresis

a Sponsor "derived" programmatic assessment of refractoriness. See Section 9.7.6.3 for details of this methodology and Section 10.2.1 for additional information on Investigator assessment of refractory status to last prior therapy

b 4 Patient's data were missing due to unit errors, and 3 Patient's data missing due to labs not done.

Source: Tables 14.1.4 and 14.1.5

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 10］

**（3）　多発性骨髄腫の前治療**

本治験に登録された被験者は多くの前治療を受けており，2 名を除く被験者 264 名（99.2%）が 2 種類以上の前治療レジメンを受けていた（表 2.7.6.9-7）．治験実施医療機関により 2 名（被験者番号 3-18-[redacted] 及び 3-62-[redacted]）とも 2 種類の前治療レジメンを受けたと報告されたが，治験依頼者によるプログラム評価に基づき，この 2 名は 1 種類の前治療レジメンを受けたとされた（注意：本治験における前治療レジメン数は決められたプログラムに従って計上される．2 種類の前治療レジメンの報告投与日が重なる場合は，治験実施医療機関により症例報告書（CRF）に記入された内容にかかわらず，1 種類の前治療レジメンと計上される）．大部分の登録被験者（217 名，81.6%）は 4 種類以上の前治療レジメンを受けており，前治療レジメン数の中央値は 5 種類（範囲：1～20 種類）であった．

**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)）**

**解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団**

| | Total Patients<br>n (%)<br>N = 266 |
|---|---|
| Number of prior regimens | |
| Mean (StD) | 5.4 (2.5) |
| Median | 5.0 |
| Range | 1, 20 |
| ≥ 4 regimens | 217 (81.6) |
| 3 regimens | 29 (10.9) |
| 2 regimens | 18 (6.8) |
| 1 regimen[a] | 2 (0.8) |

a See text for additional information on these patients
StD = standard deviation
Source: Table 14.1.8

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 11］

更に，すべての Amendment の選択基準で規定されているとおり，すべての被験者（100%）に 2 種類の IMiD［レナリドミド（93.6%）又はサリドマイド（74.8%）］のいずれかが投与されており，1 名を除く被験者 265 名（99.6%）にボルテゾミブが投与されていた（表 2.7.6.9-8）．治験登録時にボルテゾミブによる前治療歴ありとされていた 1 名（被験者番号 3-19-[redacted]）において，治験薬の投与開始後に選択基準からの逸脱が判明した．

治験実施計画書 Amendment 1 ではアントラサイクリン及びアルキル化剤による前治療に関する要件はないが，登録被験者 266 名のうち 90%を超える被験者に対して，最も汎用されている既承認の骨髄腫治療薬 4 種類（ボルテゾミブ，アルキル化剤又はアルキル化様作用剤，IMiD，コルチコステロイド）すべてが投与されていた．治験実施計画書 Amendment 2 に従って登録された被験者は，アルキル化剤及びアントラサイクリンに禁忌の場合を除き，これらの薬剤の投与を受けている必要があった．治験実施計画書 Amendment 3 では，この禁忌に関する記載は，アルキル化剤に関しては削除され，アントラサイクリンに関しては「臨床的に適応とならない場合」に変更された．禁忌の理由及び臨床的に適応とならない理由のいずれも CRF に記録されなかった．治験実施計画書 Amendment 2 に従って登録された被験者 5 名を除く全被験者は，アルキル化剤又はアントラサイクリンによる前治療に関するこれらの基準を満たした．全被験者の 92.5%にアルキル化剤又はアルキル化様作用剤（シクロホスファミド，メルファラン，カルムスチン，イホスファミド，ノスカピン，ベンダムスチン，ブスルファン，シスプラチン，カルボプラチン及び白金製剤を含むと事後に定義された）が投与されており，アルキル化剤で最もよく使用されていた製剤はメルファラン

（84.6%）であった．アルキル化剤及びアルキル化様作用剤が投与されていない被験者は 20 名（7.5%）であり，このうち 4 名は移植を受けたことが報告されていることから，アルキル化剤は投与されていたがその使用を確認できなかったと推測される．また，全被験者の 98.1%はコルチコステロイドを投与されており，74.4%は自家移植を受けており，64.3%はアントラサイクリン［アドリアマイシン／ドキソルビシン又は Doxil（リポソームドキソルビシン）］を含むレジメンを投与されていた．アントラサイクリンの 1 剤（リポソームドキソルビシン）は多発性骨髄腫の治療薬として米食品医薬品局（FDA）の承認を取得しているが，ボルテゾミブによる前治療歴のない多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブとの併用投与での承認である．本治験において，アントラサイクリンによる前治療を受けていない被験者はいずれもボルテゾミブによる前治療を受けており，大部分の被験者はボルテゾミブに対して難治性を示した．また，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）が推奨する多発性骨髄腫の救援療法にはドキソルビシンを含む併用化学療法レジメンが含まれるが，ドキソルビシン併用療法は有効性が低く毒性（主に心毒性）が強いことから，現行の実地臨床では多発性骨髄腫の治療に使用されなくなってきている．最後に，多発性骨髄腫の治療としてカルムスチン（BCNU）とプレドニゾンの併用投与も FDA により承認されているが，現行の NCCN ガイドラインでは新たに診断された又は再発した多発性骨髄腫の治療における BCNU の使用は支持されておらず，本治験に参加した大部分の治験実施医療機関においてその毒性（主に肺毒性，致死的な場合あり）及び不確かな有効性により標準的な治療法でなくなっており，本治験でも極めて少数（5 名，0.19%）にしか使用されていなかった．

**表 2.7.6.9-8　多発性骨髄腫の前治療薬（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Total Patients<br>n (%)<br>N = 266 |
|---|---|
| Lenalidomide or thalidomide | 266 (100.0) |
| Lenalidomide | 249 (93.6) |
| Thalidomide | 199 (74.8) |
| Pomalidomide | 9 (3.4) |
| Bortezomib | 265 (99.6) |
| In last prior regimen | 120 (45.1) |
| Corticosteroid | 261 (98.1) |
| Alkylating and alkylating like agent | 246 (92.5) |
| Transplant | 198 (74.4) |
| Anthracycline | 171 (64.3) |
| Other immunotherapy | 37 (13.9) |
| Bortezomib, Alkylating or alkylating like agent, IMiD, and Corticosteroid | 241 (90.6) |
| Bortezomib, Alkylating or alkylating like agent, Anthracycline, IMiD, and Corticosteroid | 157 (59.0) |

IMiD = immunomodulatory drug.
Source: Table 14.1.8

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 12］

全般的に，大部分の被験者（252 名，94.7%）は直近の前治療に難治性を示した．難治性を示した直近の前治療の内訳は，ボルテゾミブ（直近の前治療としてボルテゾミブを投与された 132 名のうち 120 名），レナリドミド（直近の前治療としてレナリドミドを投与された 113 名のうち 111 名），及びサリドマイド（直近の前治療としてサリドマイドを投与された 24 名のうち 23 名）であった（表 2.7.6.9-9）．また，大部分の被験者は，多発性骨髄腫の診断から治験登録時までのいずれかの時点に投与されたボルテゾミブ又は 2 種類の IMiD（レナリドミド又はサリドマイド）のいずれかに対して難治性を示した．すなわち，多発性骨髄腫の診断から治験登録時までのいずれかの時点にボルテゾミブを投与された 265 名中 194 名がボルテゾミブに難治性を示し，レナリドミドを投与された 249 名中 221 名がレナリドミドに難治性を示し，サリドマイドを投与された 199 名中 118 名がサリドマイドに難治性を示した．

**表 2.7.6.9-9　前治療への難治性（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：登録された被験者／安全性解析対象集団**

| | Patients Received<br>n<br>N = 266 | Patients Refractory to<br>n<br>N = 266 |
|---|---|---|
| Refractory to most recent prior therapy [a] | NA | 252 |
| Bortezomib | 265 | 194 |
| Bortezomib in last prior regimen | 132 | 120 |
| Lenalidomide | 249 | 221 |
| Lenalidomide in last prior | 113 | 111 |
| Thalidomide | 199 | 118 |
| Thalidomide in last prior | 24 | 23 |

Source: Table 14.1.8

NA = Not applicable.

a Sponsor "derived" programmatic assessment of refractoriness. See Section 9.7.6.3 for details of this methodology and Section 10.2.1 for additional information on Investigator assessment of refractory status to last prior therapy

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 13］

**（4）　病歴**

病歴が多い器官系は，筋骨格系（被験者の 95.5％），血液系（78.2％），消化器系（75.2％）及び心血管系（69.5％）であった．被験者の 81.6％で「その他」に分類される所見が認められた．

本治験に登録された大部分の被験者（89.1％）は神経障害の病歴を有しており，その大部分は骨髄腫の前治療による神経障害であり，神経障害によりボルテゾミブ及びサリドマイドによる前治療を中止した被験者はそれぞれ 33.1％及び 21.1％であった．大部分の被験者で神経障害の最悪 Grade は Grade 1（50.8％）又は Grade 2（27.4％）と報告されたが，被験者の 6.0％は Grade 3，1.5％は Grade 4 の神経障害の病歴を有していた（表 2.7.6.9-10）．

**表 2.7.6.9-10　神経障害の病歴（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Total Patients N = 266 |
|---|---|
| History of Neuropathy | 237 (89.1) |
| Highest Severity | |
| Grade 1 | 135 (50.8) |
| Grade 2 | 73 (27.4) |
| Grade 3 | 16 (6.0) |
| Grade 4 | 4 (1.5) |
| Neuropathy relationship [a] | |
| Thalidomide | 108 (40.6) |
| Bortezomib | 133 (50.0) |
| Lenalidomide | 13 (4.9) |
| Bortezomib and Thalidomide | 16 (6.0) |
| Primary Disease | 14 (5.3) |
| Discontinued bortezomib due to neuropathy | 88 (33.1) |
| Discontinued thalidomide due to neuropathy | 56 (21.1) |

a Patients may be counted in more than 1 row.
Source: Table 14.1.7

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 14］

### 3）　治験薬の投与状況

安全性解析対象集団の全 266 名における投与回数の平均値は 28.1 回，中央値は 20.0 回であった．被験者 1 名あたりの投与量の平均値は 23.1 mg/m$^2$，中央値は 23.5 mg/m$^2$ であり，相対用量強度の中央値は 91.65%であった．大部分の被験者は予定投与量の 80%以上が投与され，半数以上の被験者は予定投与量の 90%以上が投与された．治験参加日数の中央値は 91.5 日（範囲：1～514 日）であり，カルフィルゾミブの累積投与量の中央値は 470.0 mg/m$^2$（範囲：20～2647 mg/m$^2$）であった（表 2.7.6.9-11）．

**表 2.7.6.9-11　治験薬の投与状況（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Total Patients N = 266 |
|---|---|
| Cycles initiated per patient | |
| Mean (StD) | 5.3 (4.07) |
| Median (range) | 4.0 (1, 18) |
| Number of doses | |
| Mean (StD) | 28.1 (23.62) |
| Median (range) | 20.0 (1, 104) |
| Mean Dose Administration ($mg/m^2$) | |
| Mean (StD) | 23.1 (2.76) |
| Median (range) | 23.5 (15.9, 26.6) |
| Cumulative dose of carfilzomib ($mg/m^2$) | |
| Mean (StD) | 689.4 (612.38) |
| Median (range) | 470.0 (20, 2647) |
| Cumulative dose of carfilzomib (mg) | |
| Mean (StD) | 1294.6 (1169.1) |
| Median (range) | 861 (30, 5497) |
| Treatment duration (days) | |
| Mean (StD) | 134.3 (121.62) |
| Median (range) | 91.5 (1, 514) |
| Relative Dose Intensity (%) | |
| Mean (StD) | 87.59 (14.018) |
| Median (range) | 91.65 (30, 100) |
| Relative Dose Intensity [n (%)] | |
| 0 - <50% | 3 (1.1) |
| 50 - <80% | 61 (22.9) |
| 80 - <90% | 58 (21.8) |
| 90 - 100% | 144 (54.1) |

Source: Table 14.1.9
StD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 25］

治験実施計画書に従って，第 1 サイクルにカルフィルゾミブを 20 $mg/m^2$ の用量で投与し，第 1 サイクル中にカルフィルゾミブの減量，投与延期又は投与中断を必要とする治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められなければ，第 2 サイクル以降は 27 $mg/m^2$ に増量して投与した．第 2 サイクル開始前に投与を中止した 51 名を除くと，被験者の 91.6%（215 名中 197 名）でこの増量が実施可能であった．そのうち，大部分の被験者（180 名）

は第 2 サイクルに増量し，残りの被験者（17 名）は第 3 サイクル以降に増量した．本治験におけるカルフィルゾミブの増量状況を表 2.7.6.9-12 に要約した．

**表 2.7.6.9-12　カルフィルゾミブの増量（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Total Patients |
|---|---|
| Treated patients, N | 266 |
| Began treatment in Cycle 2 | 215 |
| Dose escalated from 20 to 27 mg/m$^2$ per protocol | |
| Yes | 197 |
| No | 69 |
| Reason for not escalating | |
| Treatment discontinued | 51 |
| Missed dose in Cycle 1 | 12 |
| Dose delayed due to AE | 3 |
| Dose reduction required | 2 |
| Dose interrupted due to AE, not restarted | 1 |
| Cycle of initial step-up dose | |
| 2 | 180 |
| 3 | 13 |
| 5 | 1 |
| 7 | 3 |

Source: Table 14.1.10

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 26］

本治験におけるカルフィルゾミブの増量以外の用量調節を表 2.7.6.9-13 に要約した．137 名（51.5%）で 1 回以上投与をスキップし，100 名で 2 回以上投与をスキップした．また，107 名（40.2%）で 1 回以上投与を延期した（すなわち，スケジュール外に投与した）．投与スキップ及び投与延期の主な理由は，有害事象及びスケジュールによるものであった．また，主に疾患進行の疑い又は確定により，投与を永続的に中止するために又はその前に，投与をスキップした．32 名は「その他」の理由により投与をスキップし，主な理由はスケジュールによるものであった．1 名（被験者番号 3-34-[redacted]）は，有害事象により第 1 サイクルの 8 日目及び 9 日目の投与をスキップし，「その他：死亡」の理由により 15 日目及び 16 日目の投与をスキップした．本被験者における主要な死因は肺炎であり，副次的な死因は疾患進行であった．

47 名（17.7%）で 1 回以上減量が行われ，いずれも有害事象に対する処置として行われた．

**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)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Patients n (%) |
|---|---|
| Treated patients, N | 266 (100.0) |
| Infusion interrupted at least once | |
| No | 259 (97.4) |
| Yes | 7 (2.6) |
| Dose reduced at least once due to AE[a] | |
| No | 219 (82.3) |
| Yes | 47 (17.7) |
| Dose delayed at least once[b] | |
| No | 159 (59.8) |
| Yes | 107 (40.2) |
| AE | 57 (21.4) |
| Holiday | 32 (12.0) |
| Travel | 16 (6.0) |
| Other[b] | 38 (14.3) |
| Dose(s) missed at least once[c] | |
| No | 129 (48.5) |
| Yes | 137 (51.5) |
| AE | 130 (48.9) |
| Other[c] | 32 (12.0) |

Source: Table 14.1.10

a Not including treatment discontinuations.

b Some patients had more than 1 reason for delaying or missing a dose and hence appear in multiple rows.

c See text above for details regarding "other" reasons for doses being delayed or missed

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 27］

### 2.7.6.9.3　　有効性の結果

#### 1）　全奏効率

本治験において IRC により算出された ORR は，安全性解析対象集団（266 名）では 22.9%（95%CI：18.02～28.46%），有効性解析対象集団（257 名）では 23.7%（95%CI：18.67～29.42%）であった．これらの結果を表 2.7.6.9-14 に要約した．

この結果は，治験実施計画書に事前に規定された主要目的達成の定義（ORR の両側 95% CI の下限値が 10%を超えることと定義）を満たすものである．事前に規定された主要目的達成の境界値は，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者からなる病期の進んだ集団において臨床的に意義のあるものとして定義された．

両集団ともに，奏効を達成した被験者の内訳は，CR 1 名，VGPR 13 名，PR 47 名であった（表 2.7.6.9-14）．1 名（被験者番号 3-08-[redacted]）は，IRC により CR と判定されたが，治験担当医師による評価，並びに治験依頼者によるプログラム評価ではともに VGPR と判定された．本被験者は 5[redacted] 歳の白人男性であり，治験登録の 8 年前に多発性骨髄腫と診断され，ベースライン時の ECOG Performance Status は 2 であり，ベースライン時に Grade 1 の神経障害を有していた．本被験者は 4 種類のレジメンによる前治療を受けており，ビンクリスチン／ドキソルビシン／デキサメタゾンによる導入療法及びシクロホスファミド／シスプラチン／エトポシド／メルファラン移植前処置後に最初の自家末梢血幹細胞（PBSC）移植が実施され（最良抗腫瘍効果 CR），初回の再発時にデキサメタゾンが 2 カ月間投与され（最良抗腫瘍効果 MR），その後ボルテゾミブが 2 カ月間投与され（最良抗腫瘍効果 PR），ブスルファンによる移植前処置後に 2 回目の PBSC 移植及びサリドマイド維持投与が実施され（最良抗腫瘍効果 PR），レナリドミド／デキサメタゾンが 2 年 4 カ月間投与された（最良抗腫瘍効果 CR）．本被験者は直近の治療から 60 日以内に進行した．本被験者はカルフィルゾミブが 9 サイクル投与され，251 日間にわたり奏効が維持され，最終連絡時（435 日目）に生存していた．

**表 2.7.6.9-14　全奏効率（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| | Safety Population (N = 266) | Response-evaluable Population (N = 257) |
|---|---|---|
| Response category, n (%) | | |
| Complete response | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Very good partial response | 13 (4.9) | 13 (5.1) |
| Partial response | 47 (17.7) | 47 (18.3) |
| Minimal response | 34 (12.8) | 34 (13.2) |
| Stable disease | 81 (30.5) | 81 (31.5) |
| Progressive disease | 69 (25.9) | 69 (26.8) |
| Not evaluable[a] | 21 (7.9) | 12 (4.7) |
| Overall response, n (%) | 61 (22.9) | 61 (23.7) |
| 95% CI | 18.02, 28.46 | 18.67, 29.42 |

Source: Table 14.2.1.1 and 14.2.1.2
CI = confidence interval
a: These patients were assessed as not evaluable for response by the IRC due to insufficient data, AEs causing study drug discontinuation, or incorrect data units.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 15］

### 2） 臨床的有用率

CBR は，sCR，CR，VGPR，PR 及び MR を達成した被験者の割合と定義し，表 2.7.6.9-15 に要約した．CBR は，安全性解析対象集団（266 名）では 35.7%（95%CI：29.96～41.79%）であり，有効性解析対象集団（257 名）では 37.0%（95%CI：31.05～43.18%）であった．

臨床的有用性を達成した被験者は 95 名であり，内訳は，MR を達成した被験者が 34 名（安全性解析対象集団の 12.8%）で，ORR に含まれる PR 以上の奏効を達成した被験者が 61 名であった．

**表 2.7.6.9-15 臨床的有用率（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| | Safety Population (N = 266) | Response-evaluable Population (N = 257) |
|---|---|---|
| Clinical benefit response, n (%) | 95 (35.7) | 95 (37.0) |
| 95% CI | 29.96, 41.79 | 31.05, 43.18 |

Source: Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.2
CI = confidence interval

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 16］

### 3） 奏効期間

DOR は治験実施計画書に規定されているとおり，（全奏効については）PR 以上及び（臨床的有用性については）MR 以上の奏効が最初に確認されてから，疾患進行又は死亡（いずれか早い方）が確認されるまでの期間とした．DOR は，IRC の判定に基づく最初の疾患進行判定日までの期間を算出した．1 回の PD 判定後（PD 未確定）に治験を中止した場合，この PD 判定日を用いて DOR を算出した．

PR 以上の奏効を達成した被験者 61 名において，DOR の中央値は 7.8 カ月（95%CI：5.6～9.2 カ月）であった．各時点での対応する無イベント率（event free rate）の Kaplan-Meier 推定値に基づき，PR 以上の奏効を達成した被験者の 62.0%で奏効（PR 以上）が 6 カ月以上持続し，27.1%で奏効が 12 カ月以上持続した．MR 以上の奏効を達成した 95 名において，臨床的有用性の持続期間の中央値は 8.3 カ月（95%CI：6.5～9.7 カ月）であった．各時点での対応する無イベント率の Kaplan-Meier 推定値に基づき，MR 以上の奏効を達成した被験者の 65.2%で奏効（PR 以上）が 6 カ月以上持続し，25.1%で奏効が 12 カ月以上持続した（表 2.7.6.9-16）．更に，MR を達成した被験者における DOR の中央値を別途算出したところ，5.8 カ月（95%CI：3.7～11.1 カ月）であった．

**表 2.7.6.9-16　奏効期間（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| | All ORR Patients | | All CBR Patients | |
|---|---|---|---|---|
| | Safety Population (N = 61) | Response-evaluable Population (N = 61) | Safety Population (N = 95) | Response-evaluable Population (N = 95) |
| Median (months)[a] | 7.8 | 7.8 | 8.3 | 8.3 |
| 95% CI | 5.6, 9.2 | 5.6, 9.2 | 6.5, 9.7 | 6.5, 9.7 |
| Event Free Rate (%)[a] | | | | |
| ≥ 2 months | 95.0 | 95.0 | 91.3 | 91.3 |
| ≥ 4 months | 74.6 | 74.6 | 75.6 | 75.6 |
| ≥ 6 months | 62.0 | 62.0 | 65.2 | 65.2 |
| ≥ 9 months | 37.4 | 37.4 | 44.6 | 44.6 |
| ≥ 12 months | 27.1 | 27.1 | 25.1 | 25.1 |

Source: Tables 14.2.2.1 and 14.2.2.2

CI = confidence interval

a Using the Kaplan-Meier method. DOR was censored for both response endpoints at the last disease assessment visit for patients who are lost to follow-up, or who do not have documentation of disease progression before a data analysis cutoff date and at the most recent disease assessment visit before alternative therapy for patients who start alternative therapy. The median follow-up for DOR was 9.7 months

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 17］

4）　**無増悪期間**

両集団において，Kaplan-Meier 法で推定した TTP の中央値は 3.9 カ月であった（表 2.7.6.9-17）．安全性解析対象集団の計 186 名（69.9%）において，IRC の評価に基づき，投与期に疾患進行が認められた．有効性解析対象集団の TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.9-1 に示した．

**表 2.7.6.9-17　無増悪期間（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| | Safety Population (N = 266) | Response-evaluable Population (N = 257) |
|---|---|---|
| Disease Progression status, n (%)[a] | | |
| Progressed | 186 (69.9) | 186 (72.4) |
| Censored [a] | 80 (30.1) | 71 (27.6) |
| Median time to progression (months) [a] | 3.9 | 3.9 |
| 95% CI | 3.0, 4.8 | 2.8, 4.8 |

Source: Tables 14.2.3.1 and 14.2.3.2

CI = confidence interval

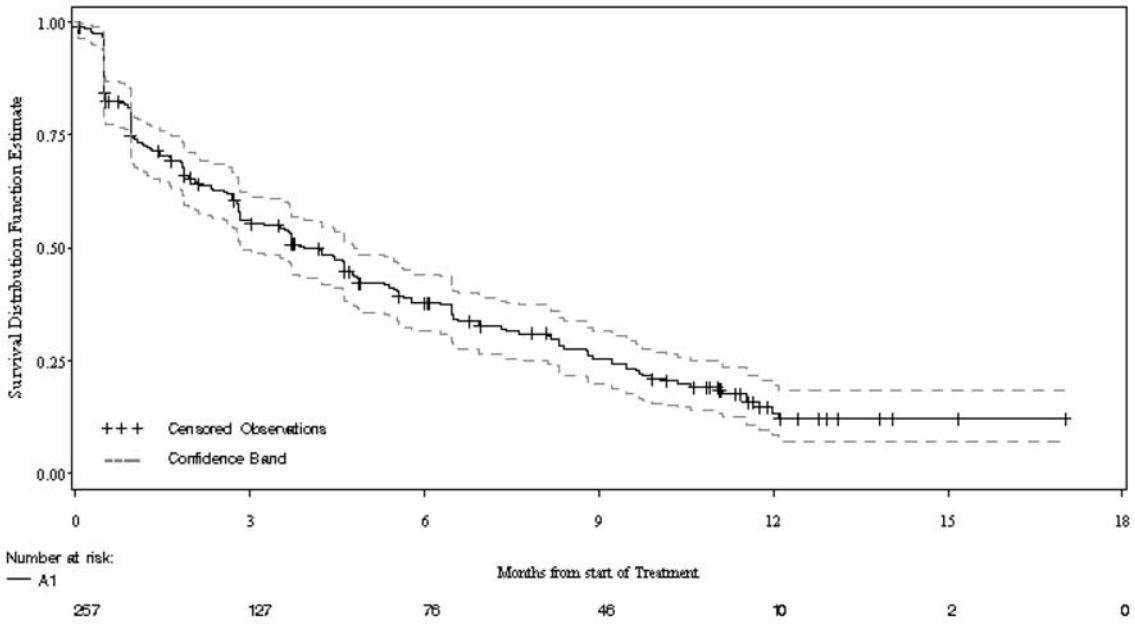
a TTP was censored at the last disease assessment visit for patients who were lost to follow-up, who died before documentation of disease progression, or who did not have documentation of disease progression before a data analysis cutoff date and at the most recent disease assessment visit before alternative therapy for patients who started alternative therapy.

b Using the Kaplan-Meier method

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 18］

**図 2.7.6.9-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 2 (A1)）**

解析対象集団：有効性解析対象集団




Source: Figure 14.2.3.2

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Figure 3］

### 5） 無増悪生存期間

PFS は，治験薬の投与開始から IRC による 2 連続の PD 判定（確定）の初回判定又は死亡までの期間と定義した．1 回の PD 判定後（PD 未確定）に治験を中止した場合，PD として集計し，当該判定日を増悪日として用いた．両集団において，Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 3.7 カ月（95%CI：2.8～4.6 カ月）であった．PFS の要約統計量を表 2.7.6.9-18 に示した．有効性解析対象集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.9-2 に示した．

**表 2.7.6.9-18　無増悪生存期間（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）**

| | Safety Population (N = 266) | Response-evaluable Population (N = 257) |
|---|---|---|
| Progression-free survival status, n (%)[a] | | |
| Progressed or died | 201 (75.6) | 195 (75.9) |
| Censored[a] | 65 (24.4) | 62 (24.1) |
| Median progression-free survival (months)[a] | 3.7 | 3.7 |
| 95% CI | 2.8, 4.6 | 2.8, 4.6 |
| 25th and 75th percentiles | 1.0, 8.8 | 1.0, 8.9 |

Source: Table 14.2.4.1 and 14.2.4.2

CI = confidence interval

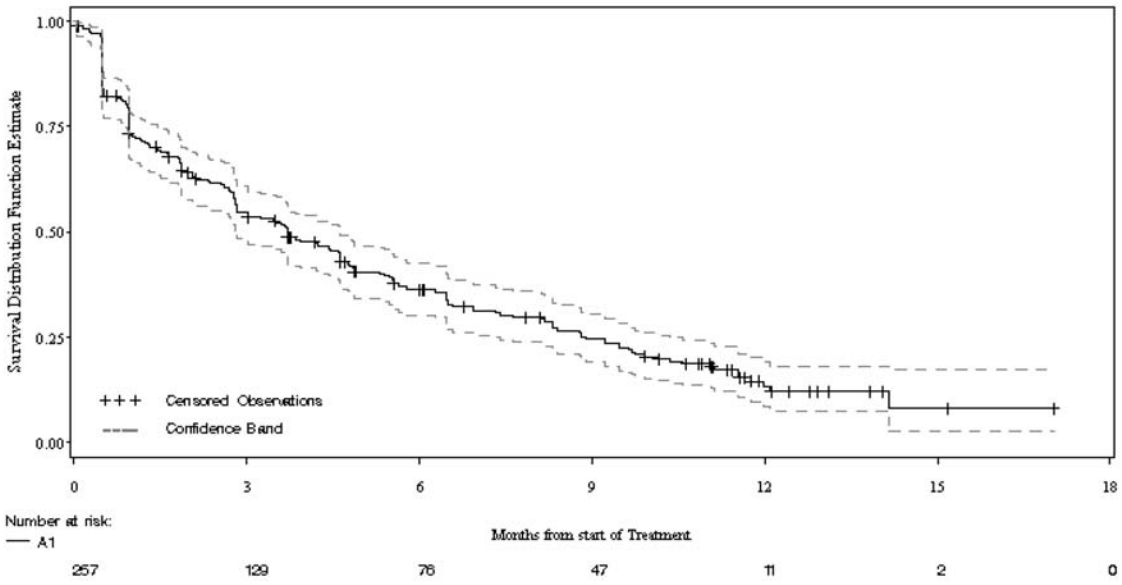
a. Using the Kaplan-Meier method PFS was censored at the last disease assessment visit for patients who are lost to follow-up before documentation of disease progression, who are alive and do not have documentation of disease progression before a data analysis cutoff date and at the most recent disease assessment visit before alternative therapy for patients who start alternative therapy. The median follow up for PFS was 11.3 months.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 19］

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点に入手可能な長期追跡調査データに基づき，PFS の中央値には，治験終了時に奏効が持続しており，打ち切られた 11 名のデータも含まれる．

**図 2.7.6.9-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**




Source: Figure 14.2.4.2

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Figure 4］

### 6）　全生存期間

治験実施計画書では，生存期間の長期追跡調査を治験薬の投与中止後から最長 3 年間実施することとしていたが，十分なデータが収集され，調査を継続しても結果の大きな変化はないと考えられたことから，2012 年 10 月 [redacted] 日に長期追跡調査を終了した．被験者番号 3-19-[redacted]（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に 30 カ月目の来院を実施）を除き，生存中で追跡不能又は同意撤回に至っていない被験者の追跡期間は 2 年以上であった．

安全性解析対象集団において，Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 15.4 カ月（95% CI：12.4～19.2 カ月）であった（表 2.7.6.9-19）．安全性解析対象集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.9-3 に示した．

**表 2.7.6.9-19　全生存期間（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Final Results including full follow-up (N=266) | Results previously reported in CSR 003A1 Section 11.4.2.5 (N=266) |
|---|---|---|
| Survival Status, n (%) | | |
| N | 266 | 266 |
| Died | 209 (78.6) | 132 (49.6) |
| Censored | 57 (21.4) | 134 (50.4) |
| Reason Censored, n (%) | | |
| N | 266 | 266 |
| Alive at end of follow-up [a] | 48 (18.0) | NR |
| Lost to follow-up | 9 (3.4) | NR |
| | | |
| OS Duration (months) | | |
| Median | 15.4 [b] | 15.4 [c] |
| 95% confidence interval | 12.4, 19.2 | 12.5, 19.0 |
| Follow-up for OS (months) | | |
| Median | 38.5 [d] | 14.3 |
| 95% confidence interval | 36.6, 40.0 | NR |
| Min, Max | 0.07, 48.1 | NR |

Sources: Table 5.1.6; Table 14.2.5.1 in Clinical Study Report PX-171-003 – Part 2 (A1)
Min = minimum; Max = maximum; N = total number; n = number; NR = not reported; OS = overall survival.

[a] As of [redacted] October 2012.

[b] Median OS and its 95% confidence interval were estimated using the Kaplan-Meier method.

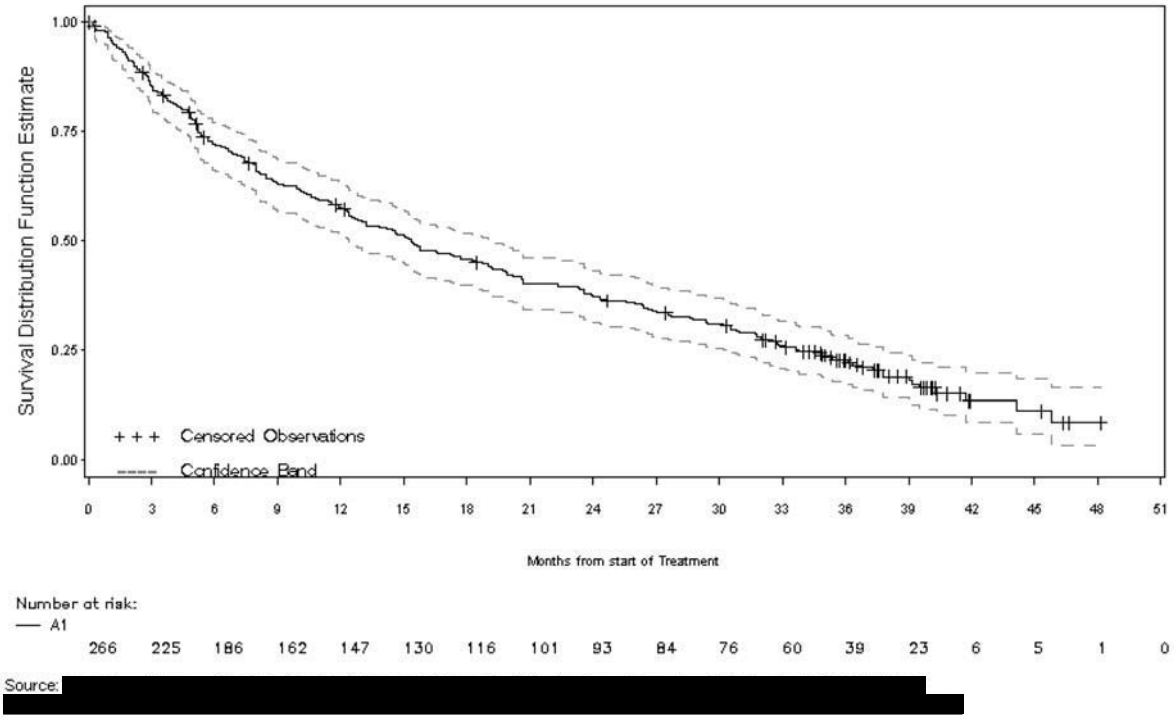
[c] Using the Kaplan-Meier method. OS was censored on the date the patient was last known to be alive for those who are alive or lost to follow-up as of the long-term follow-up date of [redacted] 20[redacted]. The median follow-up for OS was 14.3 months using the reverse Kaplan-Meier estimate.

[d] Median follow-up for OS and its 95% confidence interval were estimated using the reverse Kaplan-Meier method. All subjects had been followed for OS for a minimum of 2 years.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)）Addendum, Table 1］

**図 2.7.6.9-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-003 part 2 (A1)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**




Source: Figure 14.2.5.1A
Confidence Band = point-wise 95% confidence interval.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)）Addendum，Figure 14.2.5.1A］

### 7）　全奏効率の部分集団解析

ベースラインの患者特性，骨髄腫治療歴，並びに神経障害（既往歴又はベースライン時の合併）に基づく部分集団解析の結果から，カルフィルゾミブを投与した被験者における ORR の結果の頑健性が裏付けられ，部分集団にわたる奏効率の結果の一貫性が示された．有効性解析対象集団の 1/3 以上（84 名以上）の被験者を含む評価を行ったすべての部分集団は，ORR が 20%を上回るか，95%CI 下限値が 10%を上回った．特記すべき事項として，この結果は，多くの前治療を受けた難治性疾患患者及び細胞遺伝学検査／FISH に基づく不良リスク患者でも認められた．

ベースライン特性に基づく解析の結果から（図 2.7.6.9-4），本治験においてカルフィルゾミブに対する反応は年齢（65 歳未満 対 65 歳以上）及びベースラインの骨髄クローン形質細胞の程度により差は認められないと考えられた．ORR は以下の被験者で数値的により高かったが，これらのすべてのカテゴリーで 95%CI は重なった．女性，白人（アフリカ系アメリカ人との比較），ベースラインのヘモグロビンが 105 g/L 以上の被験者，細胞遺伝学検査／FISH で予後不良マーカーが検出された被験者，ベースラインの血清中 β2 ミクログロ

ブリンが 5.5 mg/L 未満の被験者，並びに Durie-Salmon 病期分類基準（Stage Ⅰ及びⅡの被験者は Stage Ⅲの被験者より良好）及び ISS で病期が低い被験者．

ベースラインの腎機能に関して，CrCl 30 mL/min 未満，30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，50 mL/min 以上 80 mL/min 未満及び 80 mL/min 以上の被験者で，ORR はそれぞれ 16.7%（6 名），24.6%（57 名），28.0%（100 名）及び 19.6%（92 名）であり，95%CI は重なった．

骨髄腫治療歴に基づく解析の結果から（図 2.7.6.9-5），本治験においてカルフィルゾミブに対する反応は前治療レジメン数（4 種類以下 対 5 種類以上）により差は認められないと考えられた．ORR は以下の被験者でより高かった．前治療レジメンでボルテゾミブに難治性を示さなかった被験者［ボルテゾミブに難治性を示さなかった被験者 40.3%（95%CI：28.9～52.5%） 対 ボルテゾミブに難治性を示した被験者 17.3%（95%CI：12.1～23.5%）］，ボルテゾミブを含む前治療レジメンが 1 種類以下の被験者［ボルテゾミブを含む前治療レジメンが 1 種類以下の被験者 29.5%（95%CI：21.6～38.4%） 対 ボルテゾミブを含む前治療レジメンが 2 種類以上の被験者 18.5%（95%CI：12.4～26.1%）］，直近の前治療レジメンでボルテゾミブを投与されなかった被験者［直近の前治療レジメンにボルテゾミブを含まない被験者 28.3%（95%CI：20.7～37.0%） 対 直近の前治療レジメンにボルテゾミブを含む被験者 19.2%（95%CI：12.8～27.1%）］．

特記すべき事項として，ボルテゾミブに難治性と報告された被験者における ORR は 17.3%（95%CI：12.1～23.5%）であり，全集団における主要目的達成の定義を上回るものである．この結果は，前述の臨床的に重要なすべての部分集団，並びに図 2.7.6.9-4，図 2.7.6.9-5 及び図 2.7.6.9-6 に提示する大半の部分集団にあてはまる．

前治療レジメンでボルテゾミブに難治性を示さなかった被験者（72 名）における ORR は 40.3%（95%CI：28.9～52.5%）であった．治験登録時，この 72 名の大部分（79.2%）は神経障害の既往歴を有しているか，ベースライン時に神経障害を合併していた．この 72 名のうち，35 名は神経障害により過去にボルテゾミブの投与が中止されており，17 名はベースライン時に疼痛を伴わない Grade 1 又は 2 の神経障害を合併しており，5 名は末梢性神経障害の既往歴を有していた．したがって，これらの被験者の多くでボルテゾミブの再投与が選択肢となる可能性は低かったが，この 72 名の一部の被験者（20 名）ではカルフィルゾミブの投与中止後にさまざまな併用療法でボルテゾミブが投与された（この結果は，このように多くの前治療を受けた集団では利用可能な選択肢が不足していることを反映していると考えられる）．

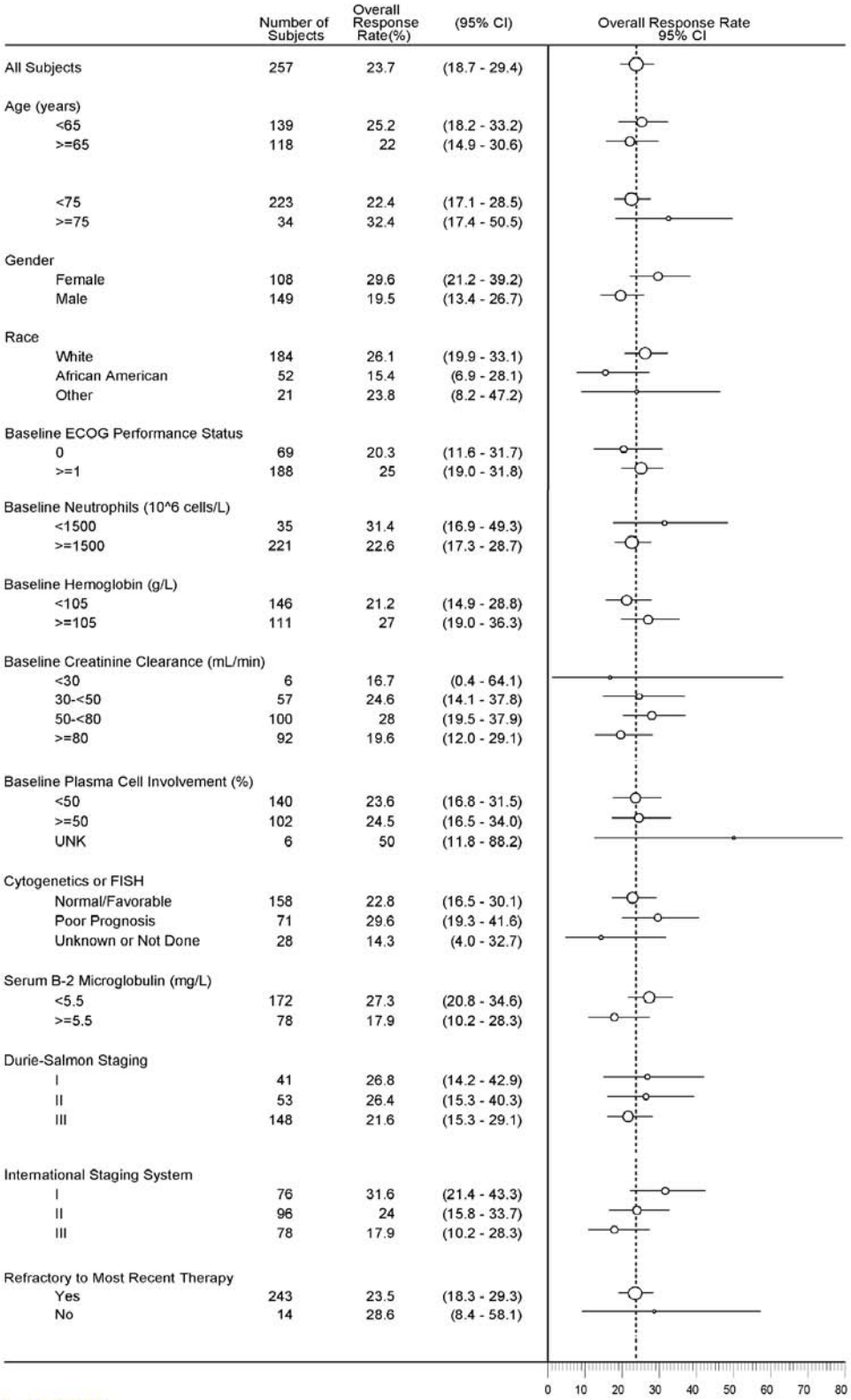
神経障害の既往歴を有する，又はベースライン時に神経障害を合併している被験者を対象とした解析の結果から（図 2.7.6.9-6），本治験においてカルフィルゾミブに対する反応は，ベースライン時に疼痛を伴わない Grade 1 又は 2 の神経障害を合併している被験者，又はボ

ルテゾミブ若しくはサリドマイドによる神経障害により過去に治験を中止しなければならなかった被験者で差は認められないと考えられた．特記すべき事項として，神経障害により過去にボルテゾミブの投与が中止された全 85 名における ORR は 21.2％（95％CI：13.1～31.4％）であった．

最後に，カルフィルゾミブの効果は，利用可能なすべての治療薬（ボルテゾミブ，アルキル化剤，アントラサイクリン，IMiD，デキサメタゾン）が投与されていた被験者と，これらの治療薬の一部のみが投与されていた被験者とで同程度であった．有効性解析対象集団において，ボルテゾミブ，アルキル化剤，アントラサイクリン，IMiD 及びデキサメタゾンのすべてを投与されたことのある被験者 150 名の ORR は 21.3％（95％CI：15.1～28.8％）であり，これに対して，これらの治療薬の一部のみが投与されていた被験者 107 名の ORR は 27.1％（95％CI：19.0～36.6％）であった．

**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)）**

解析対象集団：有効性解析対象集団




Source: Table 14.2.7.2.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)）， Figure 12］

**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)）**

解析対象集団：有効性解析対象集団

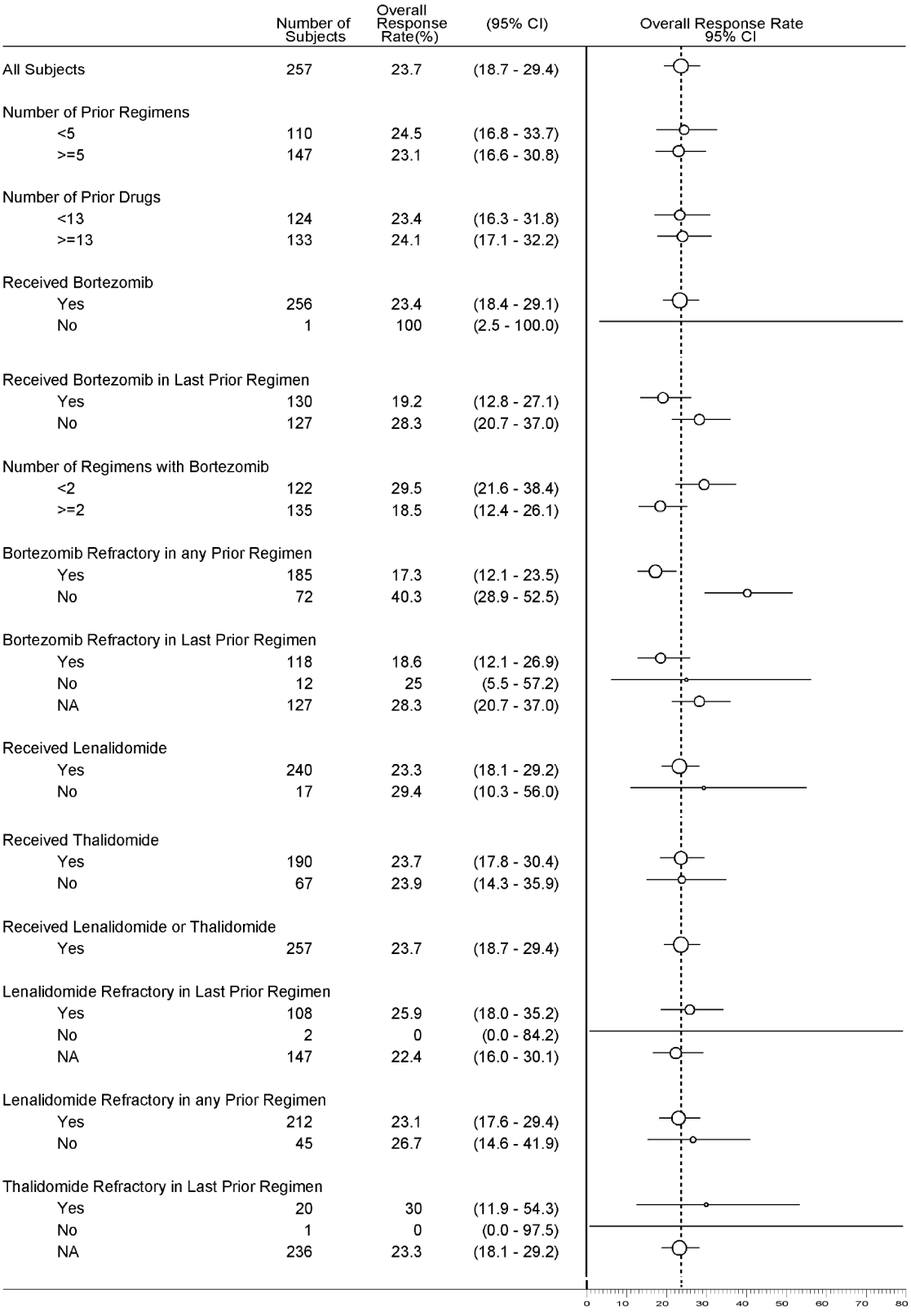
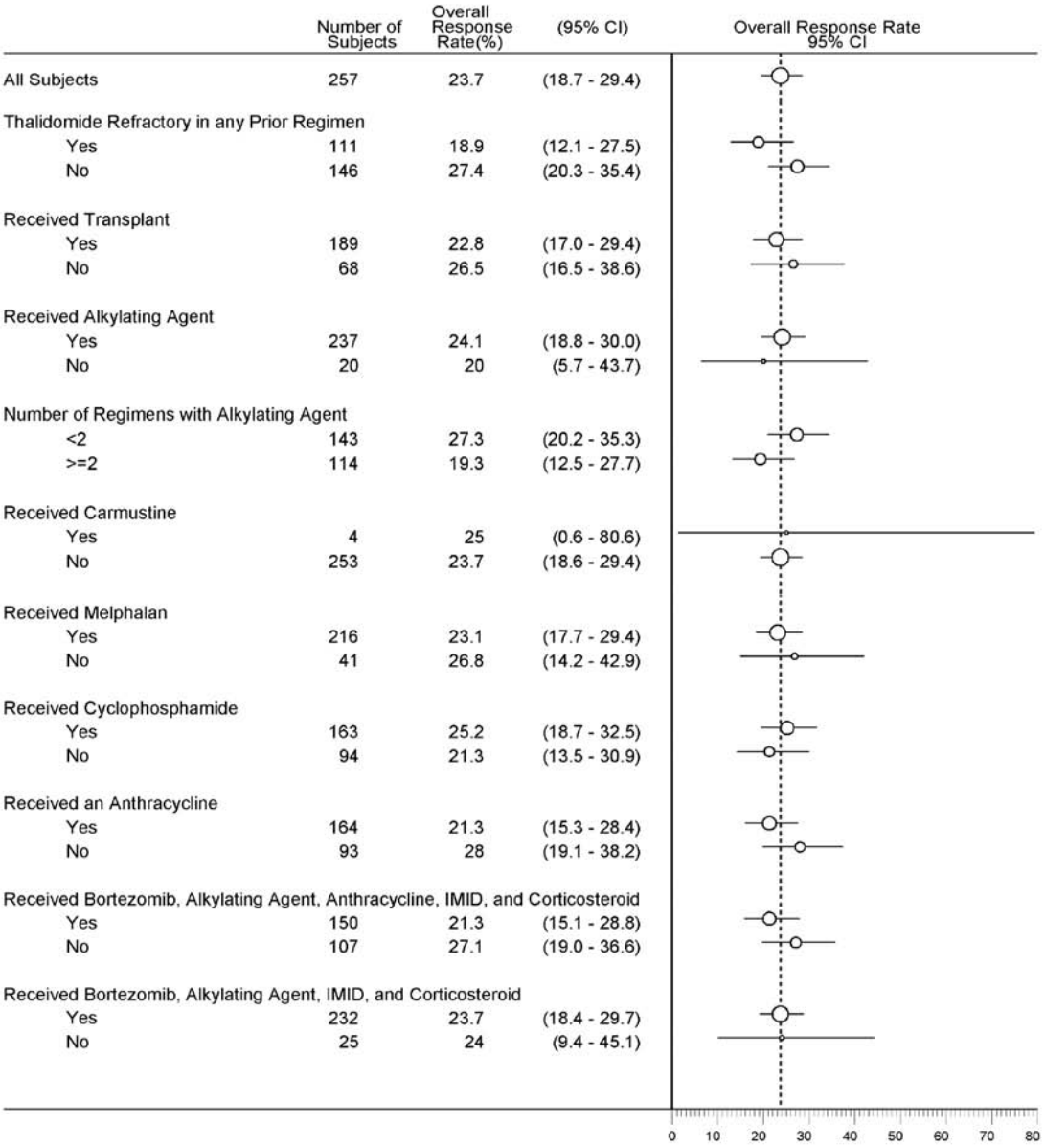


**図 2.7.6.9-5　前治療歴による全奏効率の部分集団解析（IRC での評価）（PX-171-003 part 2 (A1)）（続き）**

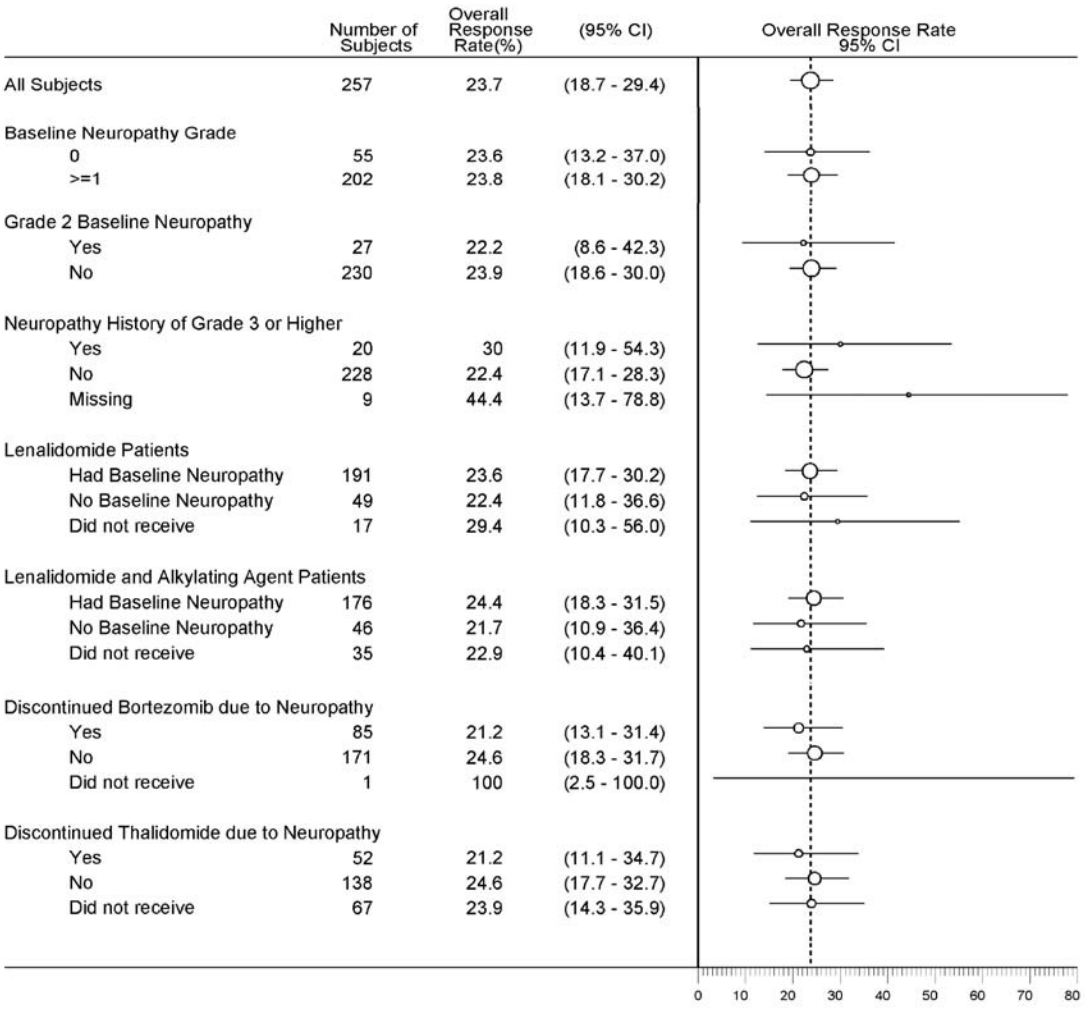
解析対象集団：有効性解析対象集団




Source: Table 14.2.7.2.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)）， Figure 13］

**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)）**
解析対象集団：有効性解析対象集団




Source: Table 14.2.9.2.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Figure 14］

### 8）　有効性の結論

ボルテゾミブ及び IMiD などの新たな治療薬の導入にもかかわらず，多発性骨髄腫は依然として治癒困難な疾患であり，ほとんどの患者で再発し，最終的に本疾患又はその合併症により死亡する．本治験に組み入れられた患者集団である，ボルテゾミブ及び IMiD 投与後の進行再発及び難治性骨髄腫患者に対して，現在承認又は有効性が証明されている治療レジメンはない．複数の併存疾患（特に末梢性神経障害及び腎不全）を有する再発及び難治性疾患患者において，利用可能な治療法による治療決定の指針となるデータは限られている．ボルテゾミブ又は IMiD による前治療を受けた患者に対して既存薬の多剤（2～5 剤）併用投与を

考慮することが推奨されているが，このような患者に対するこれらの薬剤の有効性データはほとんどない．更に，進行骨髄腫患者では，2～5 剤の併用投与により重大な毒性が発現するリスクが極めて高く，高度の毒性が発現したり，死亡に至ったりする可能性がある．

第Ⅱ相試験（PX-171-003）において，ボルテゾミブ及びサリドマイド又はレナリドミドのいずれかによる前治療歴がある再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 266 名に対してカルフィルゾミブを単剤投与したところ，61 名が PR 以上を達成し，ORR は全登録患者（安全性解析対象集団）で 22.9%（95%CI：18.02～28.46%），有効性解析対象集団で 23.7%（95%CI：18.67～29.42%）であった．この結果は，治験実施計画書に事前に規定された主要目的達成の定義（ORR の両側 95%CI の下限値が 10%を超える）を上回るものである．1 名が CR，13 名が VGPR，47 名が PR を達成した．各時点での対応する無イベント率の Kaplan-Meier 推定値に基づき，これらの奏効例の 62.0%で奏効が 6 カ月以上持続し，27.1%で奏効が 12 カ月以上持続した．更に，全登録患者（安全性解析対象集団）の 34 名（12.8%）が MR を達成して CBR は 35.7%（95%CI：29.96～41.79%）であり，また有効性解析対象集団の CBR は 37.0%（95%CI：31.05～43.18%）であった．PR 以上を達成した奏効例における DOR の中央値は 7.8 カ月（95%CI：5.6～9.2 カ月）であった．MR は持続し，臨床的有用性（MR 以上）の持続期間の中央値は 8.3 カ月（95%CI：6.5～9.7 カ月）であった．臨床的有用性の持続期間が全奏効の持続期間より長い理由として，臨床的有用性を達成するまでの期間がより短いことに一部起因すると考えられ（臨床的有用性を達成するまでの期間 1 カ月対 PR 以上の奏効を達成するまでの期間 1.9 カ月），これらの結果から，複数回再発及び難治性の骨髄腫患者の 1/3 以上でカルフィルゾミブの強力で持続的な効果が認められることが示唆された．本治験（PX-171-003 part 2 (A1)）に登録された被験者の 40 名（15.0%）は，全 12 サイクル（11 カ月）又はこれ以上のサイクルにわたり治験を継続し，この結果からもカルフィルゾミブにより持続的な病勢コントロールが達成される可能性が示唆された．

本治験において，このような ORR 及び DOR は重大な併存疾患を有する多くの前治療を受けた患者集団で認められ，大部分の被験者（157 名）は 5 種類以上の前治療を受けており，90%超の被験者は最も汎用されている既承認の骨髄腫治療薬 4 剤すべてを投与されており，大部分の被験者はいずれかの時点に投与されたボルテゾミブ，レナリドミド又はサリドマイドに難治性を示した．本治験に登録された被験者の 89.1%は神経障害の病歴を有しており，このような患者，特に IMiD 投与後に再発した患者では治療選択肢が極めて限られる．最近の総説 4 報でそれぞれ報告された知見，並びに NCCN の骨髄腫診療ガイドライン（2011 年）のレビューでは，ボルテゾミブ及び IMiD 投与後に再発／難治性を示した多発性骨髄腫患者に対して有効性が証明された治療法が不足しているとされており，これを考慮すると，このようなカルフィルゾミブの強力で持続的な治療効果は臨床的に重要である．

ORR から，有効性解析対象集団のさまざまな部分集団にわたりカルフィルゾミブの治療効果の一貫性が示された.

- 神経障害を合併している被験者（ORR：ベースライン時に神経障害を合併していない被験者 23.6% 対 ベースライン時に疼痛を伴わない Grade 1 又は 2 の神経障害を合併している被験者 23.8%）
- 細胞遺伝学検査／FISH に基づき予後不良の被験者（ORR：細胞遺伝学検査／FISH に基づき予後が通常／良好の被験者 22.8% 対 予後不良マーカーを有する被験者 29.6%）
- ベースライン時に腎機能障害を有する被験者（ORR：CrCl 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満，50 mL/min 以上 80 mL/min 未満及び 80 mL/min 以上の被験者でそれぞれ 24.6%，28.0%及び 19.6%）．注意：CrCl 30 mL/min 未満の被験者は 6 名のみで ORR は 16.7%であった.
- ボルテゾミブに難治性を示した被験者［前治療レジメンのいずれかでボルテゾミブに難治性を示した被験者 185 名における ORR は 17.3%（95%CI：12.1～23.5%）であり，全集団における事前規定の主要目的達成の定義を上回るものである］.
- 利用可能なすべての治療薬による前治療を受けた被験者［ORR（有効性解析対象集団）：ボルテゾミブ，アルキル化剤，アントラサイクリン，IMiD 及びデキサメタゾンによる前治療を受けた被験者（150 名）21.3%（95%CI：15.1～28.8%） 対 これらの治療薬の一部のみを投与された被験者（107 名）27.1%（95%CI：19.0～36.6%）］

予測されるとおり，本治験において標準的な予後因子（病期，Performance Status，細胞遺伝学検査／FISH 評価）は良好な患者転帰を予測したが，これらの予後因子に基づく部分集団における奏効率は同程度であった．臨床的な有効性（すなわち，ORR 又は CBR）と PFS 及び OS の延長とに関連性が認められた．奏効例における PFS の中央値は，VGPR 又は CR を達成した被験者（10.6 カ月）が最長で，MR を達成した被験者（9.6 カ月）及び PR を達成した被験者（8.3 カ月）がこれに続いた．SD を示した被験者における PFS の中央値は 3.7 カ月であり，PD を示した被験者では 0.5 カ月であった．同様に，各カテゴリーの奏効例における OS の中央値は非奏効例より長いと考えられた．MR 以上を達成した被験者における生存期間の延長は，文献に報告されている持続的な MR による臨床的に意義のある有益性を支持するものである．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の OS の解析では，PR 以上を達成した被験者における OS の中央値は 20.7 カ月であり，その他のすべての被験者では 11.4 カ月であった．MR 以上を達成した被験者における OS の中央値は 20.6 カ月以上であり，その他のすべての被験者では 8.7 カ月であった．奏効例の 2 通りのグループ分け（ORR 又は CBR）のいずれにおいても，治験薬の投与開始後 2 カ月及び 4 カ月を指標時点とすると，生存率に有意差が認められた.

全登録患者の OS の中央値は 15.4 カ月（95%CI：12.4～19.2 カ月）であった．直接比較することはできないが，米国，欧州及びアジアの医療機関において利用可能な治療薬（概して複数の薬剤の各種併用）を投与された再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 286 名をレトロスペクティブに調査した最近の文献では，OS の中央値は 6～9 カ月と報告されている．文献の解析には，ボルテゾミブに難治性を示し，IMiD 投与後に再発又は難治性を示した，若しくは IMiD に不適格であり，測定可能病変を有し，ECOG Performance Status が 0，1 又は 2 である，再発性の多発性骨髄腫患者が組み入れられた．しかし，本治験（PX-171-003）に登録された被験者は，病期が進んでおり，前治療の種類の中央値は，本治験での 5 種類に対して，文献の試験では 4 種類であり，診断からの期間の中央値はそれぞれ 5.4 年及び 3.3 年であった．

阻害様式について，プロテアソーム阻害薬は多発性骨髄腫における有効性が証明された治療薬であり，多発性骨髄腫患者においてカルフィルゾミブ投与により骨髄由来腫瘍細胞に対する強力なプロテアソーム阻害が示された．本治験，すなわち登録されたほとんどの被験者がプロテアソーム阻害薬による前治療を受けており，大部分の被験者がいずれかの時点でボルテゾミブに難治性を示している治験において，臨床的に意義のある治療効果（ボルテゾミブに難治性を示した被験者における ORR 17.3%）が認められたことは特筆に値する．

結論として，多くの前治療を受けており，有効な代替治療法がほとんど又は全くない，医学的ニーズが満たされていない再発及び難治性の骨髄腫患者に対して，カルフィルゾミブは臨床的に意義のある抗腫瘍活性を示した．

### 2.7.6.9.4 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，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）/J version 8.1 を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の Grade は，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 3.0 を用いて評価した．

全体での MedDRA SOC 別及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.18.9-1 に，副作用の MedDRA SOC 別及び PT 別の発現頻度を表 2.7.6.18.9-2 に示した．

#### （1） 有害事象の要約

治療下に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.9-20 に示した．すべての被験者 266 名（100%）に有害事象が認められ，発現率の高かった事象（30%以上）は疲労，貧血，悪心，血小板減少症，呼吸困難，下痢及び発熱であった．被験者の 93.2%に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められ，発現率の高かった事象（30%以上）は疲労及び悪心であった．

大部分の被験者 231 名（86.8%）に Grade 3 以上の有害事象が認められ，発現率の高かった事象（10%以上）はいずれも血液学的な事象（血小板減少症，貧血，リンパ球減少症，好中球減少症）であった．全被験者の 30.5%に Grade 4 以上の有害事象が認められ（表 2.7.6.9-22），発現率の高かった事象は血小板減少症 32 名（12.0%）及び疾患進行 15 名（5.6%）であった．

被験者の 47.4%に重篤な有害事象が認められ，発現率の高かった事象（5%以上）は肺炎 23 名（8.6%）及び疾患進行 16 名（6.0%）であった．

治験薬に対する処置として投与中止を要した有害事象は，72 名（27.1%）に報告された．発現率の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，疾患進行 8 名（3.0%）及び高カルシウム血症 6 名（2.3%）であり，高カルシウム血症は疾患進行時によく認められる病態である．CRF で治験薬の投与中止の主たる理由が有害事象と記録された被験者は 33 名（12.4%）であった．

合計 24 名（9.0%）が，治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に，有害事象又は疾患進行により死亡した．

**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)）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| | Total Patients n (%) |
|---|---|
| Patients treated | 266 (100.0) |
| Patients with at least 1 TEAE | 266 (100.0) |
| Patients with at least 1 treatment-related AE | 248 (93.2) |
| Patients with at least 1 Grade ≥ 3 AE | 231 (86.8) |
| Patients with at least 1 Grade ≥ 3 treatment-related AE | 157 (59.0) |
| Patients with at least 1 SAE | 126 (47.4) |
| Patients with at least 1 AE leading to discontinuation [a] | 72 (27.1) |
| Patients who died within 30 days of study drug | 24 (9.0) |

Source: Table 14.3.1.1

a This represents the number of patients with an AE, regardless of relationship, with an action taken of study treatment discontinued on the AE case report form. Note, that the primary reason for study drug discontinuation as listed in the end of treatment case report form page was an AE in 33 patients (12.4%)

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 28］

### （2）　有害事象の分析

#### a）　すべての有害事象

安全性解析対象集団の全 266 名に有害事象が認められた．被験者の 10%超に認められた有害事象を，基本語別，最悪 Grade 別に頻度の高い順に表 2.7.6.9-21 に要約した．発現率の

高かった有害事象（30%以上）は，疲労 130 名（48.9%），貧血 122 名（45.9%），悪心 119 名（44.7%），血小板減少症 103 名（38.7%），呼吸困難 90 名（33.8%），下痢 86 名（32.3%）及び発熱 83 名（31.2%）であった．発現率の高かった有害事象の大部分は，血液学的な有害事象を除き，主に Grade 1 又は 2 であった．

## 表 2.7.6.9-21　発現率が 10%超の有害事象（PX-171-003 part 2 (A1)）

解析対象集団：安全性解析対象集団

| AE Term | Maximum Grade | | | | Total Patients [b] N = 266 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 n (%) | Grade 2 n (%) | Grade 3 n (%) | Grade 4 [a] n (%) | |
| Patients with 1 or more TEAE | 5 (1.9) | 30 (11.3) | 150 (56.4) | 81 (30.5) | 266 (100.0) |
| 疲労 | 40 (15.0) | 69 (25.9) | 20 (7.5) | 0 (0.0) | 130 (48.9) |
| 貧血 | 5 (1.9) | 54 (20.3) | 58 (21.8) | 5 (1.9) | 122 (45.9) |
| 悪心 | 83 (31.2) | 31 (11.7) | 5 (1.9) | 0 (0.0) | 119 (44.7) |
| 血小板減少症 | 15 (5.6) | 11 (4.1) | 45 (16.9) | 32 (12.0) | 103 (38.7) |
| 呼吸困難 | 52 (19.5) | 29 (10.9) | 8 (3.0) | 1 (0.4) | 90 (33.8) |
| 下痢 | 62 (23.3) | 22 (8.3) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 86 (32.3) |
| 発熱 | 53 (19.9) | 26 (9.8) | 4 (1.5) | 0 (0.0) | 83 (31.2) |
| 頭痛 | 55 (20.7) | 14 (5.3) | 5 (1.9) | 0 (0.0) | 74 (27.8) |
| 上気道感染 | 27 (10.2) | 31 (11.7) | 12 (4.5) | 0 (0.0) | 71 (26.7) |
| 血中クレアチニン増加 | 21 (7.9) | 39 (14.7) | 7 (2.6) | 0 (0.0) | 67 (25.2) |
| 咳嗽 | 50 (18.8) | 14 (5.3) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 65 (24.4) |
| 背部痛 | 20 (7.5) | 30 (11.3) | 12 (4.5) | 0 (0.0) | 63 (23.7) |
| リンパ球減少症 | 4 (1.5) | 6 (2.3) | 47 (17.7) | 5 (1.9) | 62 (23.3) |
| 末梢性浮腫 | 48 (18.0) | 13 (4.9) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 62 (23.3) |
| 嘔吐 | 36 (13.5) | 21 (7.9) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 59 (22.2) |
| 便秘 | 39 (14.7) | 17 (6.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 56 (21.1) |
| 関節痛 | 19 (7.1) | 25 (9.4) | 5 (1.9) | 0 (0.0) | 49 (18.4) |
| 好中球減少症 | 8 (3.0) | 11 (4.1) | 27 (10.2) | 2 (0.8) | 48 (18.0) |
| 悪寒 | 39 (14.7) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 42 (15.8) |
| 無力症 | 11 (4.1) | 22 (8.3) | 7 (2.6) | 0 (0.0) | 40 (15.0) |
| 高血圧 | 7 (2.6) | 21 (7.9) | 11 (4.1) | 0 (0.0) | 39 (14.7) |
| 不眠症 | 25 (9.4) | 14 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 39 (14.7) |
| 白血球減少症 | 8 (3.0) | 11 (4.1) | 17 (6.4) | 1 (0.4) | 37 (13.9) |
| 高カルシウム血症 | 16 (6.0) | 6 (2.3) | 10 (3.8) | 4 (1.5) | 36 (13.5) |
| 食欲不振 | 21 (7.9) | 13 (4.9) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 35 (13.2) |
| 労作性呼吸困難 | 28 (10.5) | 5 (1.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 33 (12.4) |
| 胸壁痛 | 14 (5.3) | 17 (6.4) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 32 (12.0) |
| 低リン酸血症 | 7 (2.6) | 9 (3.4) | 15 (5.6) | 1 (0.4) | 32 (12.0) |
| 筋痙縮 | 22 (8.3) | 8 (3.0) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 32 (12.0) |
| 肺炎 | 1 (0.4) | 6 (2.3) | 23 (8.6) | 2 (0.8) | 32 (12.0) |
| 低ナトリウム血症 | 9 (3.4) | 0 (0.0) | 22 (8.3) | 0 (0.0) | 31 (11.7) |
| 四肢痛 | 13 (4.9) | 12 (4.5) | 6 (2.3) | 0 (0.0) | 31 (11.7) |
| 浮動性めまい | 23 (8.6) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 30 (11.3) |
| 鼻出血 | 23 (8.6) | 6 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 29 (10.9) |
| 低カリウム血症 | 20 (7.5) | 2 (0.8) | 5 (1.9) | 2 (0.8) | 29 (10.9) |
| 低マグネシウム血症 | 25 (9.4) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 28 (10.5) |
| 肩部痛 | 12 (4.5) | 11 (4.1) | 5 (1.9) | 0 (0.0) | 28 (10.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 10 (3.8) | 6 (2.3) | 10 (3.8) | 1 (0.4) | 27 (10.2) |

a　Includes Grade 5
b　A patient with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity. Patients with missing CTCAE grade are counted in the total column but not in the individual grade columns.
Source: Table 14.3.1.3 and Table 14.3.1.4.1
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 29］

### b） 重症度別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 231 名（86.8%）に認められた．被験者の 5%超に認められた Grade 3 以上の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）を表 2.7.6.9-22 に要約した．

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

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

死亡に至った有害事象は 26 名に計 28 件（Grade 5 と報告された事象 27 件，Grade 4 と報告された事象 1 件）認められた．この 26 名中 23 名では治験薬の最終投与後 30 日以内にこれらの事象が認められた［別の 1 名（被験者番号 3-15-[redacted]）も治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡したが，この死亡の原因は疾患進行であり，CRF では有害事象として報告されなかった］．発現率の高かった死亡に至った有害事象は，疾患進行 15 名（5.6%）であった．

**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)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | Grade 3 [a] n (%) | Grade ≥ 4 [a] n (%) | Total Patients [a] N=266 n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with 1 or more TEAE | 150 (56.4) | 81 (30.5) | 231 (86.8) |
| 血小板減少症 | 45 (16.9) | 32 (12.0) | 77 (28.9) |
| 貧血 | 58 (21.8) | 5 (1.9) | 63 (23.7) |
| リンパ球減少症 | 47 (17.7) | 5 (1.9) | 52 (19.5) |
| 好中球減少症 | 27 (10.2) | 2 (0.8) | 29 (10.9) |
| 肺炎 | 23 (8.6) | 2 (0.8) | 25 (9.4) |
| 低ナトリウム血症 | 22 (8.3) | 0 (0.0) | 22 (8.3) |
| 疲労 | 20 (7.5) | 0 (0.0) | 20 (7.5) |
| 白血球減少症 | 17 (6.4) | 1 (0.4) | 18 (6.8) |
| 疾患進行 | 2 (0.8) | 15 (5.6) | 17 (6.4) |
| 低リン酸血症 | 15 (5.6) | 1 (0.4) | 16 (6.0) |
| 高カルシウム血症 | 10 (3.8) | 4 (1.5) | 14 (5.3) |

Source: Table 14.3.1.4.1 and 14.3.1.4.2

a A patient with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity. Patients with missing CTCAE grade are counted in the total column but not in the individual grade columns.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 30］

### c） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験担当医師により，治験薬と関連ないともいえない又は多分関連ありと判断された有害事象は 248 名（93.2%）に認められた．これらの有害事象のうち，発現率の高かった事象（10%超）を表 2.7.6.9-23 に示した．発現率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（30%以上）は，疲労 98 名（36.8%）及び悪心 90 名（33.8%）であった．

**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)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | **Total Patients N=266 n (%)** |
|---|---|
| Patients with 1 or more related AE | 248 (93.2) |
| 疲労 | 98 (36.8) |
| 悪心 | 90 (33.8) |
| 血小板減少症 | 77 (28.9) |
| 下痢 | 64 (24.1) |
| 貧血 | 59 (22.2) |
| 頭痛 | 46 (17.3) |
| 呼吸困難 | 45 (16.9) |
| 血中クレアチニン増加 | 44 (16.5) |
| リンパ球減少症 | 44 (16.5) |
| 嘔吐 | 44 (16.5) |
| 好中球減少症 | 40 (15.0) |
| 発熱 | 40 (15.0) |
| 白血球減少症 | 31 (11.7) |

Source: Table 14.3.1.5.2
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 31］

## 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

治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に計 24 名（9.0%）が死亡した．治験担当医師の評価に基づくと，主な死因は 14 名で疾患進行（CRF で死因が有害事象「疾患進行」と報告された 2 名を含む）と報告され，残りの 10 名で有害事象と報告された．

治験担当医師により治験薬と関連ないともいえない又は多分関連ありと判断された死亡例は 5 名（1.9%）であり，その内訳は，有害事象の心停止が 2 名，並びに肝不全，「呼吸困難」及び不明が各 1 名であった．総括報告書の作成時，治験依頼者は，治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡した全 24 名から入手可能なすべての情報を調査し，9 名（3.4%）の死亡について治験薬と関連ないともいえないと判断した．追加された 4 名は，疾患進行により死亡した 3 名，及び心停止により死亡した 1 名である．これらの 4 名では，治験薬の最

終投与から短時間で，臨床的に重大な心臓関連有害事象が発現し，その後に死亡した．カルフィルゾミブとの因果関係が否定できない死亡が認められた全 9 名の既往歴には，疾患進行，心臓疾患又はその両方の既往歴など，臨床的に重大な交絡因子が含まれることに注意が必要である．

治験依頼者，治験担当医師，若しくはその両者により判断された，治験薬との因果関係が否定できない有害事象により，治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡した 9 名（3.4%）について，以下に概略を示した．

- 治験担当医師，並びに治験依頼者により治験薬と関連ないともいえない又は多分関連ありと判断された死亡 5 名．
  - 被験者番号 3-06-[redacted]：治験薬の最終投与後 13 日の治験 127 日目に，この 9 日前に急性発症した肝不全により死亡した．
  - 被験者番号 3-09-[redacted]：治験薬と関連ないともいえない Grade 4 のうっ血性心不全の回復による退院後 3 日で，カルフィルゾミブ（疾患進行により投与中止）の最終投与後 22 日の治験 67 日目に，呼吸困難の急性発作により死亡した．治験依頼者は，治験担当医師による判断を理解しているが，併用化学療法 DCEP（デキサメタゾン，シクロホスファミド，エトポシド及びシスプラチン）を含むその他の悪化因子があることから，本被験者における死亡は「治験薬と関連ないともいえない」と判断されたが，カルフィルゾミブが関与した可能性は低いと考える．
  - 被験者番号 3-09-[redacted]：治験薬の最終投与後 3 日に生じた心停止により，治験 5 日目に死亡した．本被験者は，治験 1 日目から治験薬と関連ないともいえない Grade 1 の狭心症が認められており，ニトログリセリンで治療中であった．
  - 被験者番号 3-11-[redacted]：本被験者はコントロール不良の高血圧を既往しており，治験薬の最終投与の翌日に胸痛，頭痛及び高血圧（212/115 mmHg）を発現した後に，治験 92 日目に心停止により死亡した．
  - 被験者番号 3-16-[redacted]：治験 37 日目に原因不明の理由により死亡した．本被験者は，治験薬の最終投与後 6 日で，治験薬と関連ありそうにない Grade 3 の急性腎不全の回復による退院後 7 日に，自宅で死亡しているところを地元警察に発見された．

- 治験依頼者により時間的関係に基づき治験薬と関連ないともいえないと判断された死亡 4 名．治験担当医師はこれらの死亡を治験薬と関連ありそうにない又は治験薬と関連なしと判断した．
  - 被験者番号 3-08-[redacted]：治験薬の最終投与後 22 日に認められた疾患進行及び急性冠動脈症候群により，治験 35 日目に死亡した．両事象とも治験担当医師により治験

薬と関連ありそうにないと判断された．しかし，急性冠動脈症候群が治験薬の最終投与日に発症していたことから，致死的な有害事象の急性冠動脈症候群は，時間的関係に基づき，治験依頼者により治験薬と関連ないともいえないと判断された（200903-PR171-0212）．

- 被験者番号 3-15-[redacted]：治験薬の最終投与日に認められた心停止及び「その他：高コレステロール血症，インスリン依存性糖尿病，高血圧，慢性閉塞性肺疾患」により，治験 9 日目に死亡した．本被験者における死亡は，治験担当医師により治験薬と関連ありそうにないと判断された．しかし，致死的な有害事象の心停止は，時間的関係に基づき，治験依頼者により治験薬と関連ないともいえないと判断された（200908-PR171-0321）．
- 被験者番号 3-16-[redacted]：治験薬の最終投与後 8 日の疾患進行により，治験 10 日目に死亡した．本被験者における死亡は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された．しかし，治験薬の最終投与の翌日に，死亡前事象として，治験薬と関連ないともいえない Grade 4 のうっ血性心不全が認められていたことから，本被験者における死亡は，治験依頼者により治験薬と関連ないともいえないと判断された（200907-PR171-0303）．
- 被験者番号 3-16-[redacted]：治験薬の最終投与後 3 日の疾患進行により，治験 32 日目に死亡した．本被験者における死亡は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された．しかし，重篤な有害事象の報告（CRF に有害事象として未報告）に従って，致死的な心停止が認められていた．治験薬の最終投与と致死的な心停止との時間的関係に基づき，疾患進行による死亡は，治験依頼者により治験薬と関連ないともいえないと判断された（200909-PR171-0341）．

その他の 5 名に認められた治験薬と関連なしと判断された有害事象は，主要又は副次的な死因として表 2.7.6.9-24 に表示した．5 名の内訳は，敗血症 2 名（治験 100 日目及び治験 12 日目：後者の被験者は，有害事象として未報告の，副次的な死因として表示する，治験薬と関連なしと判断された心停止も有する），並びに肺炎（治験 10 日目），頭蓋内出血（治験 166 日目：事象発現時に国際標準比 4.5 でワルファリンが併用投与されていた）及び肝不全（治験 25 日目：疾患進行及び臨床的に重大な死亡前事象の敗血症が認められていた被験者に生じた事象）各 1 名であった．1 名の主な死因は疾患進行であり，（疾患進行によるカルフィルゾミブ投与中止後におけるシクロホスファミド投与中に認められた）臨床的に重大な死亡前事象である腫瘍崩壊症候群を合併していた．

治験期間中に死亡したすべての被験者において，Grade 5 の有害事象が認められた．Grade 5 の有害事象及び死亡に至った有害事象を調査したところ，治験期間中に有害事象により死

亡した被験者は新たに特定されなかった．CRF では，治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡した 24 名中 23 名で死亡に至った有害事象 25 件が認められたと報告された［Grade 5 の有害事象 24 件，及び 1 名（被験者番号 3-08-[redacted]）では，有害事象として報告された Grade 5 の疾患進行とともに，死亡に至った Grade 4 の急性冠動脈症候群が報告された］．最もよく報告された有害事象は疾患進行であり，13 名に報告された．表 2.7.6.9-24 に示したとおり，PD 以外の Grade 5 の有害事象（又は死亡に至った Grade 4 の冠動脈症候群 1 名）は 9 名に認められた（これに加えて，1 名の死因は不明であった）．表 2.7.6.9-24 には，治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に認められたすべての死亡の原因及び因果関係，並びにこれらの被験者における Grade 5 の有害事象を示した．

**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)）**

| Patient ID | Investigator Assessment | | | Sponsor Assessment | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Cause of Death Primary (Secondary)[b] | Relationship to Study Treatment [b] | Concurrent Fatal AE [c] | Additional Clinically Significant Pre-Terminal Event | Relationship to Study Treatment |
| 3-06-[redacted] | AE: Hepatic Failure (Disease Progression) | Probable | G5 hepatic failure | — | Probable |
| 3-06-[redacted] | Disease Progression (Disease Progression) | None | G5 disease progression | — | None |
| 3-08-[redacted] | AE: Disease Progression (AE: Acute Coronary Syndrome) | Unlikely | G5 disease progression<br>G4 acute coronary syndrome | — | Possible [a] |
| 3-09-[redacted] | AE: Dyspnoea (Disease Progression) | Possible | G5 dyspnoea | — | Possible |
| 3-09-[redacted] | AE: Cardiac Arrest | Possible | G5 cardiac arrest | — | Possible |
| 3-10-[redacted] | Disease Progression (Unknown) | Unlikely | G5 disease progression | — | Unlikely |
| 3-11-[redacted] | AE: Cardiac Arrest (Unknown) | Possible | G5 cardiac arrest | — | Possible |
| 3-15-[redacted] | AE: Sepsis (Other: Cardiac "Aresst".) | None | G5 sepsis | — | None |
| 3-15-[redacted] | AE: Cardiac Arrest (Other: Hypercholesteremia, Iddm, Htn, Copd.) | Unlikely | G5 cardiac arrest | — | Possible [a] |
| 3-15-[redacted] | Progressive Disease | — | — | — | None |
| 3-16-[redacted] | Disease Progression (AE: Sepsis) | None | G5 disease progression<br>G5 sepsis | — | None |
| 3-16-[redacted] | Disease Progression (Unknown) | None | G5 disease progression | Congestive Cardiac Failure reported as Grade 4 possibly related SAE by Investigator | Possible [a] |
| 3-16-[redacted] | Disease Progression | None | G5 disease progression | — | None |
| 3-16-[redacted] | Disease Progression | None | G5 disease progression | Cardiac Arrest, not reported as an AE but mentioned in the SAE report | Possible [a] |
| 3-16-[redacted] | AE: Disease Progression | None | G5 disease progression | — | None |

*(cont'd)*

**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)）（続き）**

| Patient ID | Investigator Assessment | | | Sponsor Assessment | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Cause of Death Primary (Secondary)[b] | Relationship to Study Treatment [b] | Concurrent Fatal AE [c] | Additional Clinically Significant Pre-Terminal Event | Relationship to Study Treatment |
| 3-16-[redacted] | Unknown (Unknown) | Probable | G5 death | — | Probable |
| 3-16-[redacted] | AE: Haemorrhage Intracranial | None | G5 haemorrhage intracranial | — | None |
| 3-20-[redacted] | Disease Progression (Disease Progression) | None | G5 disease progression | — | None |
| 3-34-[redacted] | AE: Pneumonia (Disease Progression) | Unlikely | G5 pneumonia | — | Unlikely |
| 3-34-[redacted] | AE: Hepatic Failure (Disease Progression) | Unlikely | G5 hepatic failure | Sepsis, reported as a Grade 4 unlikely related SAE by the Investigator | Unlikely |
| 3-34-[redacted] | Disease Progression (Unknown) | Unlikely | G5 disease progression | — | Unlikely |
| 3-37-[redacted] | Disease Progression | None | G5 disease progression | — | None |
| 3-37-[redacted] | Disease Progression | Unlikely | G5 disease progression | Tumor Lysis Syndrome, reported as a Grade 2 not related AE by the Investigator | Unlikely |
| 3-37-[redacted] | Disease Progression | None | G5 disease progression | — | None |

Source: Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.6

a Four additional patients assessed by the Sponsor as being possibly related to carfilzomib based on the temporal relationship with carfilzomib administration and occurrence of these events. See 200903-PR171-0212, 200908-PR171-0321, 200907-PR171-0303, and 200909-PR171-0341 for additional information.

b From Listing 16.2.7.6.

c From Listing 16.2.7.1.

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 32］

治験期間中に死亡（原因を問わない）した 24 名のうち，16 名は治験登録から最初の 2 サイクルまでに死亡した．この 16 名のデータの臨床評価に基づくと，男性は 11 名（68.8%）であり，ベースラインの ECOG Performance Status が 2 の被験者は 6 名（37.5%）であった．ベースラインのβ2 ミクログロブリンの中央値は 5.75 mg/L であり，5.5 mg/L 以上の被験者は 10 名（62.5%）であった．ベースラインのヘモグロビン及び血小板数の中央値はそれぞれ 89.5 g/L 及び $87.5\times10^9$/L であった．一方，全治験集団では，男性は 58.3%であり，ベースラインの ECOG Performance Status が 2 の被験者は 13.2%であった．ベースラインのβ2 ミクログロブリンの中央値は 4.30 mg/L であり，5.5 mg/L 以上の被験者は 30.5%であった．

ベースラインのヘモグロビン及び血小板数の中央値はより高く，それぞれ 102.0 g/L 及び $140.0\times10^9$/L であった．最初の 2 サイクル以内に死亡した被験者は，全治験集団と比較して，ベースライン時に，ECOG Performance Status が 2 の被験者の割合及び血清中β2 ミクログロブリンの中央値が高く，ヘモグロビン及び血小板数の中央値が低かったことから，特に疾患が進行していたことが示唆される．

**（2） その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わない）は被験者の 47.4%（126 名）に認められた．被験者の 1%超に認められた重篤な有害事象を重症度別に表 2.7.6.9-25 に要約した．発現率の高かった重篤な有害事象は肺炎 23 名（8.6%）及び疾患進行 16 名（6.0%）であり，その他の重篤な有害事象の発現率はいずれも 5%未満であった．疾患進行，並びに多発性骨髄腫の合併症と通常関連する事象（高カルシウム血症，骨格系事象など）を除くと，大部分の重篤な有害事象は感染，呼吸器系，腎臓系，心臓系，血液系の事象であった．治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に認められたすべての死亡は，原因を問わず重篤な有害事象として報告することとした．

**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)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| AE Preferred Term | Maximum Grade | | | | Total Patients [b] N = 266 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 [a] | |
| Patients with 1 or more SAE | 1 (0.4) | 10 (3.8) | 73 (27.4) | 42 (15.8) | 126 (47.4) |
| 肺炎 [c] | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 20 (7.5) | 2 (0.8) | 23 (8.6) |
| 疾患進行 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 14 (5.3) | 16 (6.0) |
| 急性腎不全 [d] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (3.4) | 0 (0.0) | 9 (3.4) |
| うっ血性心不全 [e] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (2.6) | 1 (0.4) | 8 (3.0) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 7 (2.6) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 8 (3.0) |
| 病的骨折 | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 4 (1.5) | 1 (0.4) | 8 (3.0) |
| 高カルシウム血症 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 6 (2.3) |
| 脊髄圧迫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 6 (2.3) |
| 貧血 [f] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 2 (0.8) | 5 (1.9) |
| 血中クレアチニン増加 [d] | 0 (0.0) | 4 (1.5) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 5 (1.9) |
| 呼吸困難 [g] | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 5 (1.9) |
| 血小板減少症 [f] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 4 (1.5) | 5 (1.9) |
| 心停止 [e] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.5) | 4 (1.5) |
| 低血圧 [e] | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 4 (1.5) |
| 敗血症 [c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 3 (1.1) | 4 (1.5) |
| 脱水 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (1.1) |
| 非心臓性胸痛 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (1.1) |
| 胸水 [g] | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 3 (1.1) |
| 腎不全 [d] | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 3 (1.1) |

Source: Table 14.3.1.6.1, 14.3.1.6.2
a　Includes Grade 5
b　A patient with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity
c　Further described in Section 12.3.3.3.7
d　Further described in Section 12.3.3.3.11
e　Further described in Section 12.3.3.3.3
f　Further described in Section 12.3.3.3.6
g　Further described in Section 12.3.3.3.10
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 33］

### （3）　他の重要な有害事象

#### a）　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 72 名（27.1%）に認められた．発現率が 5%超の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった．発現率の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は疾患進行 8 名（3.0%）及び高カルシウム血症 6 名（2.3%）であった．被験者の 1%超に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を重症度別に表 2.7.6.9-26 に要約した．

**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)）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| AE Preferred Term | Maximum Grade | | | | Total Patients N = 266 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 [a] | |
| Patients with 1 or more AE Resulting in Discontinuation [b] | 5 (1.9) | 16 (6.0) | 28 (10.5) | 23 (8.6) | 72 (27.1) |
| 疾患進行 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 7 (2.6) | 8 (3.0) |
| 高カルシウム血症 | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 6 (2.3) |
| 心停止 [c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.5) | 4 (1.5) |
| うっ血性心不全 [c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.5) | 0 (0.0) | 4 (1.5) |
| 呼吸困難 [c] | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 4 (1.5) |
| 肺炎 [d] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 4 (1.5) |
| 脊髄圧迫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 4 (1.5) |
| 血中クレアチニン増加 [e] | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.1) |

Source: Tables 14.3.1.7.1, 14.3.1.7.2

a Includes Grade 5
b This represents the number of patients with an AE, regardless of relationship, with an action taken of study treatment discontinued on the AE case report form.
c Further described in Section 12.3.3.3.10
d Further described in Section 12.3.3.3.7
e Further described in Section 12.3.3.3.11

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 34］

### b） 減量の原因となった有害事象

治験薬の減量の原因となった有害事象は 57 名（21.4%）に認められた．発現率の高かった治験薬の減量の原因となった有害事象は血中クレアチニン増加 11 名（4.1%）であった．被験者の 1%超に認められた治験薬の減量の原因となった有害事象を重症度別に表 2.7.6.9-27 に要約した．

**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)）**

解析対象集団：安全性解析対象集団

| AE Preferred Term | Maximum Grade | | | | Total Patients N = 266 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 [a] | |
| Patients with 1 or More AE Resulting in Dose Reduction [b] | 2 (0.8) | 20 (7.5) | 33 (12.4) | 2 (0.8) | 57 (21.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (0.8) | 9 (3.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 11 (4.1) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 6 (2.3) | 0 (0.0) | 8 (3.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 6 (2.3) |
| 血小板減少症 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 6 (2.3) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 4 (1.5) | 0 (0.0) | 5 (1.9) |
| 好中球減少症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (1.9) | 0 (0.0) | 5 (1.9) |
| 発熱 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (1.1) |

Source: Table 14.1.8, Appendix 16.2.7.2
a　Includes Grade 5
b　This number reflects all patients with any AE leading to dose reduction.
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 36］

### c）　心血管系の有害事象

ECOG Performance Status が 0～2 の患者は本治験への組み入れが可能であったが，過去 6 カ月間に NYHA 分類Ⅲ及びⅣ度のうっ血性心不全，症候性虚血，コントロール不良な伝導異常，又は心筋梗塞を有する場合は除外された．

本治験において最も発現率の高かった臨床的に重大な心血管系の有害事象は呼吸困難 90 名（33.8%）であった．大部分は Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった．Grade 3 の呼吸困難が 8 名に認められ，いずれの事象も回復又は安定化したが，1 名で治験薬の投与を中止した．別の 1 名（被験者番号 3-09-[redacted]）において，併用化学療法（DCEP）の開始後で，Grade 4 の治験薬と関連ないともいえないうっ血性心不全の回復による退院 3 日後に，Grade 5 の呼吸困難が認められた．

次に発現率の高かった臨床的に重大な心血管系の有害事象は，39 名（14.7%）に認められた高血圧，及び 21 名（7.9%）に認められた低血圧であった．この 2 事象の大部分（高血圧 39 名中 18 名，低血圧 21 名中 15 名）は Grade 1 又は 2 であり，ほとんどの事象が非重篤と判断され，治験薬の投与中止に至らなかった．

その他の臨床的に重大な心血管系の有害事象（すなわち，少なくとも 1 名で重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至った事象）が認められた被験者はいずれも 5%未満であった．

臨床的に関連する有害事象を Standard MedDRA Query に基づいてグループ分けしたところ，心不全に関連するグループ用語の発現率は 6.0%であった．このグループ用語には，うっ血性心不全，肺水腫，駆出率減少（Grade 3 のうっ血性心不全を併存する 1 名で報告された

Grade 3 の有害事象），心不全及び急性肺水腫が含まれる．これらの事象は，1 名を除き Grade 3 であり，1 名（被験者番号 3-16-[redacted]）では，Grade 4 のうっ血性心不全及び Grade 5 の疾患進行が認められた．前述の事象に加えて，1 名（被験者番号 3-34-[redacted]）では，有害事象のうっ血性心不全は伴わないが，治験薬と多分関連する重篤な Grade 3 の急性腎不全を伴う，非重篤な Grade 3 の脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇が報告された．別の 1 名（被験者番号 3-20-[redacted]）では，Grade 3 の心室機能不全，並びに心拍数で補正した QT（QTc）延長を伴う心筋虚血（両事象とも Grade 2）が認められ，これらの事象は治験薬の投与中断又は減量により安定化した．61 名（22.9%）に Grade 1 又は 2 の末梢性浮腫が認められ，1 名に Grade 3 の末梢性浮腫が認められた．これらの末梢性浮腫において重篤と判断された事象はなく，また治験薬の投与中止に至った事象もなかった．

虚血性心疾患が示唆される事象について同様にグループ分けしたところ，11 名（4.1%）に各 1 件の事象が認められた．この内訳は，狭心症 3 名，心筋虚血 3 名，心筋梗塞 2 名，並びにトロポニン増加，急性冠動脈症候群及び急性心筋梗塞が各 1 名であった．これらの事象の大部分は（狭心症及び心筋梗塞のすべての事象を含む），非重篤と判断され，治験薬の投与中止に至らなかった．これらの事象の重症度は，以下の 2 名を除き，いずれも Grade 3 以下であった．

- 被験者番号 3-08-[redacted]：本被験者は疾患進行及び Grade 4 の急性冠動脈症候群により死亡した．Grade 4 の急性冠動脈症候群は，治験依頼者により治験薬と関連ないともいえないと判断された．
- 被験者番号 3-16-[redacted]：本被験者では，疾患進行が原因で死亡する前日に，非重篤と判断された Grade 4 のトロポニン増加が認められた．

死亡例 3 名（被験者番号 3-09-[redacted]，3-11-[redacted]，及び 3-15-[redacted]）の主要な死因は心停止であった．また，4 例目（被験者番号 3-16-[redacted]）の死亡は，致死的な疾患進行下における心停止（有害事象として未報告）が原因であった．この致死的な心停止 4 件はいずれも治験依頼者により治験薬と関連ないともいえないと判断された．5 例目（被験者番号 3-15-[redacted]）は，主要な死因として敗血症，副次的な死因として心停止（有害事象として未報告）が報告された．治験担当医師，並びに治験依頼者ともに，本被験者（被験者番号 3-15-[redacted]）における敗血症による死亡，並びに死亡事象の心停止を治験薬と関連なしと判断した．

1 名（被験者番号 3-32-[redacted]）で Grade 4 の心停止が認められたが蘇生に成功した．この事象は Grade 4 の注入に伴う反応を伴っていた．両事象とも，治験薬の永続的な投与中止とともに，入院及び支持療法を行うことで回復した．

臨床的に重大な心血管系の有害事象（重篤又は治験薬の投与中止に至った事象）を表 2.7.6.9-28 に示した．

**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)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| Event Terms | Total Patients [a], N=266, n (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade AE | Grade 3 AE | Grade 4 AE [b] | Related AE [c] | Any Grade SAE | Any Grade AE leading to DC of Study Drug |
| 呼吸困難 | 90 (33.8) | 8 | 1 | 45 | 5 | 4 |
| 高血圧 | 39 (14.7) | 21 | 0 | 21 | 1 | 0 |
| 低血圧 | 21 (7.9) | 6 | 0 | 11 | 4 | 1 |
| うっ血性心不全 | 10 (3.8) | 8 | 1 | 8 | 8 | 4 |
| 心停止 | 4 (1.5) | 0 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| 心房細動 | 5 (1.9) | 2 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| 深部静脈血栓症 | 5 (1.9) | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 肺水腫 | 5 (1.9) | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| 洞性頻脈 | 4 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 心筋虚血 | 3 (1.1) | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 右脚ブロック | 2 (0.8) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 心筋症 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 急性冠動脈症候群 | 1 (0.4) | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 急性肺水腫 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 大動脈弁狭窄 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 不整脈 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 心房粗動 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| うっ血性心筋症 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 心室機能不全 | 1 (0.4) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |

Source: Tables 14.3.1.2, 14.3.1.4.1, 14.3.1.5.2, 14.3.1.6.1, and 14.3.1.7.1, Listing 16.2.7.1
AE=Adverse Event, DC = discontinuation, SAE = Serious adverse event
a　A patient with multiple severity ratings for a given AE was counted only once under the maximum severity
b　Includes Grade 5
c　Possibly or probably related
出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 37］

### （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 2.7.6.19.5 に示した．

## 3）　臨床検査値

### （1）　血清生化学検査

治験薬を投与された全 266 名における血清生化学検査のベースライン値，最高値，最低値，平均値及び最終測定値の要約統計量を［総括報告書（5.3.5.2-6）Table 14.3.5.4］に示した．電解質，肝酵素及び血糖のいずれにも一定の傾向は認められなかった．最も顕著な変化はクレアチニンで認められ，ベースラインの中央値は 97.20 μ mol/L，各被験者の投与期間中の平均値から求めた中央値は 99.961 μ mol/L，最終測定値の中央値は 105.60 μ mol/L であった．CrCl はこの変化に対応してベースラインから減少し，BUN は中程度の上昇を示した．

尿酸は，ベースラインの中央値が 208.20 μmol/L であり，最終測定値の中央値は 321.20 μmol/L に上昇した．血清中尿酸の中央値は，スクリーニング時の 333.10 μmol/L から，第 1 サイクルの 3 日目に最低値の 154.60 μmol/L に低下したが，その後，第 2 サイクルの 1 日目にベースライン値近くまで上昇した（291.50 μmol/L）．尿酸の低下は，治験実施計画書に規定されている，カルフィルゾミブの初回投与の時期に併用されるアロプリノールの予防投与と主に関連すると考えられた．アロプリノールは本治験に参加した大部分の被験者に投与された（治験実施計画書 Amendment 1 及び Amendment 2 では必須とし，治験実施計画書 Amendment 3 以降では任意とした）．全般的にビリルビンの上昇も認められ，ベースラインの中央値は 6.80 μmol/L，各被験者の投与期間中の平均値から求めた中央値は 8.048 μmol/L，最終測定値の中央値は 8.60 μmol/L であった．

**（2） 血液学的検査**

血小板数の中央値は，第 1 サイクル中に減少し，第 1 サイクルの 1 日目の $140.0\times10^9$/L から，8 日目に最低値の $108.0\times10^9$/L に減少し，15 日目は $111.0\times10^9$/L であったが，第 2 サイクルの 1 日目までに $152.0\times10^9$/L に回復した．最低値を周期的に 8 日目に示す傾向は，第 2 サイクル以降も同様に認められた．特記すべき事項として，血小板数の中央値の最低値は Grade 1 の基準値よりも下回ることはなかった．モデル動物を用いた非臨床試験においてもカルフィルゾミブの投与による血小板数の一過性の減少が認められており，このような血小板数の周期的な減少はよく知られているプロテアーゼ阻害剤のクラス効果と考えられた．

好中球数及び単球数は第 1 サイクル中に増加した．好中球数は，第 1 サイクルの 1 日目の $2320.0\times10^6$/L から，15 日目に最高値の $2795.0\times10^6$/L に増加し，第 2 サイクルの 1 日目までに $2625.0\times10^6$/L に減少した．単球数は，第 1 サイクルの 1 日目の $420.0\times10^6$/L から，8 日目及び 15 日目に最高値の $500.0\times10^6$/L に増加し，第 2 サイクルの 1 日目までに $400.0\times10^6$/L に減少した．第 2 サイクル以降に，各サイクルの 8 日目及び 15 日目に末梢単球数の中央値が増加し，各サイクルの 15 日目に好中球数の中央値が増加するという，周期的な好中球増加症及び単球増加症が認められた．好中球数及び単球数がこのように一過性に増加する理由は不明であるが，モデル動物を用いた非臨床試験においてもカルフィルゾミブの投与による好中球数及び単球数の一過性の増加が同様に認められている．デキサメタゾンを併用投与していることが，リンパ球数変化の解釈を困難にしている．その他の血液学的検査項目では，臨床的に意義のある変化又は傾向は示されなかった．

治験薬を投与された全 266 名における血液学的検査のベースライン値，最高値，最低値，平均値及び最終測定値の要約統計量を［総括報告書（5.3.5.2-6）Table 14.3.5.3］に示した．全般的に，血液学的検査値に臨床的に意義のある変化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

#### （1） バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び体温のベースライン値，最低値，最高値，平均値及び最終測定値の要約統計量に臨床的に重要な傾向は認められなかった．脈拍数について，各被験者の投与期間中の平均値から求めた中央値（83.65 bpm）及び最終測定値の中央値（86.0 bpm）は，ベースラインの中央値（81.0 bpm）よりわずかに高かった．拡張期血圧の中央値は，第 1 サイクル中にわずかに低下し，スクリーニング時の 73.0 mmHg から，2 日目に最低値の 70.0 mmHg に低下し（収縮期血圧の低下及び脈拍数の増加と同様のパターン），第 2 サイクルの 1 日目までに 71.0 mmHg に回復した．最低値を周期的に 2 日目に示す傾向は第 2 サイクル以降も同様に認められると考えられるが，被験者が経時的（特に第 6 サイクル以降）に減少するため見解を示すことは困難である．当該時点において，このように血圧の中央値がわずかに低下する臨床的な意義は明らかにされていない．

#### （2） 神経学的所見

治験期間中に，大部分の被験者において神経学的所見は変化しなかった（表 2.7.6.9-29）．筋力低下については，173 名（65.0%）はベースラインの重症度を維持した．8 名（3.0%）で正常から Grade 3 又は 4 への重症度の悪化が報告され，5 名（1.9%）で重症度の改善が報告された．深部腱反射については，141 名（53.0%）はベースラインの重症度を維持し，37 名（13.9%）は 1 段階以上悪化し，12 名（4.5%）は 1 段階以上改善した．錯感覚については，128 名（48.1%）はベースラインの重症度を維持し，42 名（15.8%）は 1 段階以上悪化し，26 名（9.8%）は 1 段階以上改善した．神経障害性疼痛については，152 名（57.1%）はベースラインの重症度を維持し，30 名（11.3%）は 1 段階以上悪化し，15 名（5.6%）は 1 段階以上改善した．各カテゴリーの残りの被験者では，神経学的評価データを未入手であった．

**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)）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| Test | Maximum Baseline Grade | Total | Normal | Maximum Post-Baseline Grade [a] | | | | Missing |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | |
| Muscle Weakness | Normal | 233 | 168 (63.2) | 5 (1.9) | 7 (2.6) | 6 (2.3) | 2 (0.8) | 45 (16.9) |
| | Grade 1 | 10 | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (1.5) |
| | Grade 2 | 4 | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) |
| | Grade 3 | 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | Grade 4 | 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| | Missing | 16 | 10 (3.8) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (1.9) |
| Deep Tendon Reflexes | Normal | 193 | 118 (44.4) | 31 (11.7) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 41 (15.4) |
| | Grade 1 | 43 | 8 (3.0) | 22 (8.3) | 3 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (3.8) |
| | Grade 2 | 6 | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.8) |
| | Grade 3 | 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | Grade 4 | 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| | Missing | 23 | 14 (5.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (3.4) |
| Paraesthesias | Normal | 113 | 59 (22.2) | 26 (9.8) | 3 (1.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 25 (9.4) |
| | Grade 1 | 119 | 23 (8.6) | 60 (22.6) | 12 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 23 (8.6) |
| | Grade 2 | 17 | 0 (0.0) | 3 (1.1) | 8 (3.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (2.3) |
| | Grade 3 | 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | Grade 4 | 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) |
| | Missing | 16 | 5 (1.9) | 4 (1.5) | 2 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (1.9) |
| Neuropathic Pain | Normal | 209 | 139 (52.3) | 19 (7.1) | 6 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 45 (16.9) |
| | Grade 1 | 36 | 14 (5.3) | 12 (4.5) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 5 (1.9) |
| | Grade 2 | 2 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | Grade 3 | 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.4) |
| | Grade 4 | 0 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | Missing | 18 | 10 (3.8) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 7 (2.6) |

a　Patients are counted only once, within the highest post-baseline Grade.

Source: Table 14.3.6.1

出典［総括報告書 5.3.5.2-6（PX-171-003 part 2 (A1)），Table 52］

神経学的評価には，Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity scale questionnaire（FACT/GOG-Ntx）の神経毒性下位尺度に基づく自記式質問票が含まれた．FACT/GOG-Ntx により神経毒性に特異的な 11 の質問項目及び全般的な生活の質（QOL）に関する 4 つの下位尺度（身体的健康感，社会的健康感，精神的健康感，機能的健康感）に関してスコアを算出した．

スコアが高いほど，神経毒性による負荷が小さく，QOL が良好である．各評価項目のベースラインからの変化量の要約統計量を，評価時点ごとに［総括報告書（5.3.5.2-6）Table 14.3.6.2.1］に示した．ベースライン評価及び最終評価を，この両方の評価を受けた 169 名でのベースラインからの変化量とともに，［総括報告書（5.3.5.2-6）Table 14.3.6.2.2］に要約した．Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group（FACT-GOG）評価を完了できなかった主な理由は疾患進行及び死亡であった．

全般的に，QOL 評価結果はほとんど又は全く変化せず，QOL はほとんど又は全く改善及び悪化していないことが示された．身体的健康感及び機能的健康感のベースラインからの変化量の中央値は−1.0 であり，社会的健康感，精神的健康感及びその他の不安のベースラインからの変化量の中央値は 0.0 であった．

神経毒性評価に関して，ベースラインからのわずかな低下が認められた．安全性解析対象集団において，FACT-GOG 総スコア及び FACT-GOG-Ntx 総スコアのベースラインからの変化量の中央値はともに−2.5 であった．いずれの変化量も StD の 1/5 未満であり，臨床的に意義のあるベースラインからの変化は示されなかった．

QOL 評価項目の経時的な交絡因子である，被験者の減少（QOL 最不良の被験者が削除される傾向）及び被験者の健康の初期低下（経時的に QOL が低下する傾向）は互いに反対方向に作用するが，その程度は明らかにされていない．したがって，本解析の限界，並びに QOL の変化量を比較するための無作為化対照群が設定されていないことを考慮すると，結論を出すことはできない．

### （3） 心電図

12 誘導心電図の結果を［総括報告書（5.3.5.2-6）Table 14.3.6.4］に示した．臨床的に意義のあるベースラインからの変化は，有害事象として報告することとした．

治験終了時の心電図データが未入手の被験者数が多いため（42.5%），これらのデータから結論を出すことは難しいと考えられる．

心室興奮時間（QRS）間隔及び QTc 間隔の中央値に顕著な変化は認められず，入手可能なスクリーニング時（254 名）及び治験終了時（152 名）の心電図結果を比較したところ，QRS 間隔の中央値は 90.0 ms から 92.0 ms に延長し，QTc 間隔の中央値は 431.0 ms から 433.0 ms に延長した．

## 5） 安全性の結論

大部分の非血液学的な有害事象は軽症又は中等症であり，大部分の血液学的な有害事象は Grade 3 以下であった．

カルフィルゾミブの長期投与時の忍容性は良好であり，登録された被験者の 15.0%が 12 サイクルの治療を完了した．

発現率の高かった有害事象（30％以上）は，疲労 130 名（48.9％），貧血 122 名（45.9％），悪心 119 名（44.7％），血小板減少症 103 名（38.7％），呼吸困難 90 名（33.8％），下痢 86 名（32.3％）及び発熱 83 名（31.2％）であった．また，発現率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（30%以上）は，疲労 98 名（36.8%）及び悪心 90 名（33.8%）であった．

発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象（10%以上）はいずれも血液学的な事象であったが，これらの事象の大部分は非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった．

重篤な有害事象は 126 名（47.4%）に認められたが，多発性骨髄腫患者によくみられる事象である肺炎 23 名（8.6%）と疾患進行 16 名（6.0%）を除き，発現率が 5%以上の事象はなかった．

カルフィルゾミブの忍容性は良好であり，有害事象により治験薬を投与中止した被験者は 12.4%のみであった．発現率の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は疾患進行 8 名（3.0%）であり，発現率が 5%以上の事象はなかった．直接比較することはできないが，再発性の多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブの臨床試験では，被験者の 4 分の 1 が治験薬との因果関係が否定できない有害事象により治験薬を投与中止した．

ボルテゾミブの成績と異なり，本治験において神経毒性はわずかしか認められなかった．本治験に登録された被験者（ほとんどの被験者はベースライン時に神経障害の合併あり）の 12.4%に神経障害が認められ（ボルテゾミブの成績では 36%），主に軽症又は中等症であった．ボルテゾミブの成績では 8%が投与中止したが，本治験で治験薬の投与中止はなかった．

本治験において 24 名（9.0%）が治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡し，大部分の死亡は治験薬投与開始から短期間で生じた．この死亡例の大部分は，治験登録時の ECOG Performance Status が 2，ベースラインマーカーから示唆される高腫瘍量若しくは高疾患活動性，又はその両方に該当した．大部分の死因は疾患進行 14 名（5.3%）であった．本治験は単群試験のため死亡率について結論を出すことは困難である．本治験の全被験者における OS の中央値は 15.4 カ月（95%CI：12.4～19.2 カ月）であった．直接比較することはできないが，既承認の標準治療を受けた再発及び難治性の多発性骨髄腫患者における OS の中央値は 6～9 カ月と報告されている．

治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例は 9 名（3.4%）であった．うち治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡例は 5 名であり，治験依頼者の判断で 4 名が追加された．

治験薬との因果関係が否定できない死亡で最も多かったのは，心臓関連の有害事象が原因又は関連する死亡 7 名（2.6%）であった．これらの 7 名ではいずれも疾患進行又は心血管系の疾患の既往歴などの臨床的に重大な交絡因子が認められたが，再発性の多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブの臨床試験やカルフィルゾミブとボルテゾミブの非臨床試験で死亡に至った心臓関連の有害事象が認められたことを考慮すると，プロテアソーム阻害剤のクラス効果である可能性も否定はできない．ただし，臨床的に重大な心血管系の疾患は，高齢者の多い多発性骨髄腫患者ではよくみられる合併症である．また，心臓疾患のリスクは慢性貧血，アントラサイクリンなどの薬剤の心毒性及び造血幹細胞移植歴によって上昇することが知られており，これらはいずれも本治験の結果に影響を及ぼした可能性がある．

心肺関連の有害事象（呼吸困難，高血圧及び低血圧）の大部分は Grade 1 又は 2 であり，ほぼすべてが非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった．間質性肺疾患は認められなかった．肺高血圧症は 6 名（2.3%）に認められた（Grade 3 が 1 名，Grade 1 又は 2 が 5 名）．一方，臨床的に重大な心血管系の有害事象として報告された心不全に関連するグループ用語の発現率は 6.0%（大部分は Grade 3），虚血性心疾患に関連するグループ用語の発現率は 4.1%（大部分は Grade 3 以下で非重篤）であった．

感染及び腎機能障害が示唆される有害事象の発現率は，本患者集団を対象とした文献で報告された発現率以下であった．

治験薬の投与中に肝不全が 3 名（1.1%）に認められ，うち 2 名が死亡した．1 例目の死亡に至った肝不全は敗血症に続発して生じた．2 例目の死亡に至った肝不全は治験薬と多分関連ありと判断された．3 例目の非重篤な Grade 2 の肝不全は，重篤な Grade 3 の肺炎の発現後 2 日に認められた．いずれの被験者も交絡因子（疾患進行などの併存，トランスアミナーゼ上昇又は肝毒性が知られている複数の薬剤の併用）を有していた．疾患進行下に認められた Grade 5 の肝不全 1 件は治験薬と多分関連ありと判断されたが，臨床データベースから入手したすべての検査データを解析したところ，この他の被験者は Hy’s law の薬剤性肝障害の定義を満たさなかった．

結論として，高齢で，複数の合併症を有し，複数の抗がん剤による前治療を受けている再発及び難治性の多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブの忍容性は比較的良好であった．

### 2.7.6.9.5 結論

本治験（PX-171-003 part 2 (A1)）では，ボルテゾミブ及びサリドマイド又はレナリドミドのいずれかを含む 2 種類以上のレジメンによる前治療歴があり，少なくとも 1 種類の前治療レジメンに対して反応を示し，直近の治療に対して再発及び難治性を示した，医学的ニーズが満たされていない多発性骨髄腫患者を対象として，カルフィルゾミブの単剤投与を評価し

た．本治験は無作為化比較試験ではないが，承認又は証明されている治療法のない患者を登録して，適切に実施された大規模多施設共同試験である．

本治験には 266 名が登録され，カルフィルゾミブの単剤投与による臨床的に重要な治療効果が示された．

安全性解析対象集団の ORR は 22.9%（95%CI：18.02～28.46%）［有効性解析対象集団の ORR は 23.7%（95%CI：18.67～29.42%）］であり，事前に規定された主要目的達成の境界値を上回った．ORR の正確な両側 95%CI の下限値が 10%を超えることを主要目的達成と定義し，再発及び難治性の多発性骨髄腫患者からなる病期の進んだ集団において臨床的に意義のあるものとして定義した．全登録患者（安全性解析対象集団）の 34 名（12.8%）が MR を達成して CBR は 35.7%（95%CI：29.96～41.79%）であり，また有効性解析対象集団の CBR は 37.0%（95%CI：31.05～43.18%）であった．以上の結果から，複数回再発及び難治性の骨髄腫患者の 1/3 以上において強力で持続的なカルフィルゾミブの効果が認められ，この結果は，再発及び難治性の骨髄腫患者におけるボルテゾミブ単剤投与の効果（ORR：27.5%，CBR：34.7%）と同様に良好なものであった［ただし，当該試験においてボルテゾミブを投与された患者は，前治療数がより少なく（ボルテゾミブ及びレナリドミドによる前治療なし），罹患期間がより短く，患者の 39%にデキサメタゾン（160 mg/週）が併用投与された］．

部分集団別の ORR に基づきカルフィルゾミブの臨床的有用性は部分集団にわたり維持されることが示され，重要な部分集団［神経障害を合併している被験者，腎機能障害を有する被験者，細胞遺伝学検査／FISH に基づく予後不良マーカーを有する被験者，ボルテゾミブに難治性を示した被験者，利用可能なすべての多発性骨髄腫治療薬（ボルテゾミブ，アルキル化剤，アントラサイクリン，IMiD，デキサメタゾン）による前治療を受けた被験者］において臨床的に意義のある差は認められなかった．

全奏効は持続し，DOR の中央値は 7.8 カ月であった．MR も同様に持続し，臨床的有用性（MR 以上）の持続期間の中央値は 8.3 カ月（95%CI：6.5～9.7 カ月）であった．

探索的解析の結果から，臨床的な有効性（ORR 又は CBR）と PFS 及び OS の延長とに関連性が認められた．各カテゴリーの奏効例（MR を達成した被験者を含む）の PFS 及び OS の中央値は非奏効例より長かった．特に MR を達成した被験者で PFS 及び OS の中央値が長かったことは興味深く，再発性で難治性の多発性骨髄腫患者における持続的な MR の臨床的な重要性を報告した文献と一致する．

本治験の全登録患者における OS の中央値は 15.4 カ月（95%CI：12.4～19.2 カ月）であった．直接比較は慎重に行う必要があるが，既承認の標準治療を受けた再発及び難治性の多発性骨髄腫患者における OS の中央値は 6～9 カ月と報告されている．

阻害様式について，プロテアソーム阻害薬は多発性骨髄腫における有効性が証明された治療薬である．骨髄腫患者においてカルフィルゾミブ投与により骨髄由来の CD138+腫瘍細胞及び CD138–細胞に対する強力なプロテアソーム阻害が示された．非臨床モデルにおいて，カルフィルゾミブはボルテゾミブ耐性細胞株にアポトーシスを誘導する．本治験，すなわちほとんどの被験者がプロテアソーム阻害薬による前治療を受けており，大部分の被験者がいずれかの時点でボルテゾミブに難治性を示している治験において，臨床的に意義のある治療効果が認められたことは特筆に値する．本治験におけるボルテゾミブ難治性患者の ORR は 17.3%であった．

最後に，多発性骨髄腫患者を対象とした本治験及び他の第Ⅱ相試験からの併合データを用いた多変量解析により，ORR，DOR，PFS 及び OS に有意な用量－反応が認められたことから，カルフィルゾミブは有効な薬剤であることが示唆される．

本治験では，高齢で，複数の併存疾患を有し，複数の抗がん剤による前治療を受けている多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブの忍容性は比較的良好であった．発現率の高かった有害事象は，疲労，貧血，悪心，血小板減少症，呼吸困難，下痢及び発熱であった．大部分の非血液毒性は軽症又は中等症であり，大部分の血液毒性は Grade 3 以下であった．重篤な有害事象は被験者の 47.4%に認められ，大部分は主として基礎疾患の多発性骨髄腫に関連するか，多発性骨髄腫のよく知られている合併症と関連した．

ボルテゾミブの成績と異なり，本治験において神経毒性はわずかしか認められず，本治験に登録された被験者（ほとんどの被験者はベースラインに神経障害の既往歴あり）の 12.4%に神経障害が認められ，主に軽症又は中等症であり，治験薬の投与中止を必要としなかった．更に，カルフィルゾミブの忍容性は良好であり，有害事象（因果関係を問わない）により治験薬を投与中止した被験者は 12.4%のみであった．

感染及び腎機能障害が示唆される有害事象の発現率は，本患者集団を対象とした文献で報告された発現率以下であった．

第一世代のプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブにおいて，うっ血性心不全の急性発症又は増悪が報告されている．本治験において，同様だが同一でないグループ分けの心不全関連の有害事象（うっ血性心不全，肺水腫，駆出率減少，心不全，急性肺水腫）が 6.0%の被験者に認められ，最も発現率の高かった心不全関連の有害事象はうっ血性心不全（3.8%）であり，大部分が Grade 3 であった．

本治験において 24 名（9.0%）が治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡し，大部分の死亡は治験薬投与開始後 2 サイクル以内に生じた．この死亡例の大部分は，治験登録時の ECOG Performance Status が 2，ベースラインマーカーから示唆される高腫瘍体積若しくは高疾患活動性，又はその両方に該当した．14 名（5.3%）の死因は疾患進行であり，5 名

（1.9%）の死亡は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された．治験依頼者により 9 名（3.4%）の死亡は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．治験薬との因果関係が否定できない死亡で最も多かったのは，7 名（2.6%）に認められた，心臓関連有害事象が原因又は関連する死亡であった．本治験は単群試験のため死亡率（全死亡又は治験薬との因果関係が否定できない死亡）について結論を出すことは困難であり，特に，治験薬との因果関係が否定できない死亡が認められた全被験者が交絡因子（心疾患の複数の危険因子を伴う臨床的に重大な心疾患の既往歴，最近の疾患進行，又はその両方）を有していたことから，結論を出すことが困難である．

本治験において，治験薬の投与中に 3 名に重篤な肝機能系の有害事象が認められ，うち 2 名が死亡し，いずれの被験者も交絡因子（疾患進行などの併存，トランスアミナーゼ上昇又は肝毒性が知られている複数の薬剤の併用）を有していた．1 例目の死亡に至った肝不全は敗血症に続発して生じた．2 例目の死亡に至った肝不全は治験薬と多分関連ありと判断された．3 例目の非重篤な Grade 2 の肝不全は，重篤な Grade 3 の肺炎の発現後 2 日に認められた．疾患進行下に認められた Grade 5 の肝不全 1 件は治験薬と多分関連ありと判断されたが，臨床データベースから入手したすべての検査データを解析したところ，この他の被験者は Hy’s law の薬剤性肝障害の定義を満たさないことが明らかとなった．

結論として，多くの前治療を受けており，有効な代替治療法がほとんど又は全くない，医学的ニーズが満たされていない再発及び難治性の骨髄腫患者に対して，カルフィルゾミブは臨床的に意義のある抗腫瘍活性を示した．

## 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）

### 2.7.6.10.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（PX-171-004 part 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-004 part 1 |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他，計 18 施設（米国 14 施設，カナダ 4 施設） |
| 治験期間 | 最初の被験者のスクリーニング日：2007 年 9 月 24 日<br>最後の被験者の来院完了日：2013 年 1 月 [redacted] 日<br>（ボルテゾミブ既治療コホート最後の被験者の来院完了日：2012 年 11 月 19 日）<br>全生存期間の長期追跡調査を除くデータカットオフ日：2010 年 11 月 30 日<br>（全生存期間の長期追跡調査のデータベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） |
| 開発フェーズ | 第Ⅱ相 |
| 目的 | **主要目的：**<br>1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として，カルフィルゾミブ単剤療法の最良抗腫瘍効果の全奏効率（厳密な完全奏効［sCR］，完全奏効［CR］，非常に良い部分奏効［VGPR］，及び部分奏効［PR］の割合と定義）を評価すること．<br><br>**副次目的：**<br>1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として，安全性，臨床的有用率（全奏効率及び最少奏効［MR］の割合と定義），無増悪期間，奏効期間，無増悪生存期間及び全生存期間を評価すること． |
| 治験デザイン | 多施設共同，非盲検，単群試験 |
| 治験方法 | 本治験は，1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同非盲検単群第Ⅱ相試験であった．<br>試験開始当初は，ボルテゾミブ未治療多発性骨髄腫患者及びボルテゾミブ既治療多発性骨髄腫患者の 2 グループを対象とした．治験実施計画書 Amendment 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降は，ボルテゾミブ未治療患者のみを登録した．<br>本治験に付随して，選ばれた実施医療機関で骨髄及び血液の分析を実施した．<br>本報告（パート 1）ではボルテゾミブ既治療コホートの結果を要約し，ボルテゾミブ未治療コホートの結果は別（パート 2）に報告する．<br><br>28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを静脈内投与した．治験実施計画書 Amendment 3（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までは，全サイクルでカルフィルゾミブを 20 mg/m$^2$ の用量で投与した．治験実施計画書 Amendment 3 の適用後は，ボルテゾミブ未治療コホートに 20/27 mg/m$^2$ 群を追加した．20/27 mg/m$^2$ 群の被験者は，第 1 サイクルで 20 mg/m$^2$ の投与を受けた．すべての投与を受け，第 1 サイクル期間中に忍容性に問題がなければ（減量，投与の延期，中断を要する治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められないことと定義），第 2 サイクルの初回投与以降のすべてのサイクルで 27 mg/m$^2$ に増量した．治験実施計画書 Amendment 3 以前に登録した被験者については，以下のガイドラインに従って増量を認めた． |

**表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 1）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法（続き） | • Amendment 3 の承認時点で第 1 サイクルを完了していなかった被験者については，新たに登録された被験者と同一の漸増ルール及びスケジュールに従って投与を行った．<br>• 第 2 サイクル以降に進んでいた被験者については，20 mg/m$^2$ に対する忍容性（28 日間サイクルのカルフィルゾミブ投与を 1 サイクル以上完了し，増量直前に減量，投与の延期又は中断を要する治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められないこと）を示すことを要件とした．<br>増量は新たなサイクルの開始時のみ許容した．<br><br>治療期間は，安定（SD）以上の被験者に最長 12 サイクルとし，12 サイクルすべてを完了した被験者は継続投与試験（海外第Ⅱ相試験［PX-171-010］）への登録に適格とした． |
| 被験者数 | 計画時：約 155 名の評価可能な患者（ボルテゾミブ既治療コホート及びボルテゾミブ未治療コホート）<br>解析時（ボルテゾミブ既治療コホート）：<br>安全性解析対象集団，有効性解析対象集団：35 名<br>有効性解析対象部分集団：31 名 |
| 対象 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 選択基準 | 疾患関連<br>1. 多発性骨髄腫<br>2. 以下のいずれか又は両方に定義する測定可能病変があること<br>• 血清 M 蛋白 ≥1 g/dL<br>• 尿中 M 蛋白 ≥200 mg/24 h<br>3. 標準的な第一選択療法に対して反応を示した（MR 以上を達成した）患者<br>4. 1～3 回の多発性骨髄腫の前治療を受けた再発又は難治性の患者．難治性とは，治療に対する反応が 25%以下（すなわち，血清蛋白電気泳動［SPEP］，尿蛋白電気泳動［UPEP］，又はその他適切な方法により病変測定された M 蛋白のベースラインからの減少が 25%以下）である，又は治療中若しくは治療後 60 日以内に疾患進行が認められた場合と定義した．導入療法と幹細胞移植は 1 つのレジメンとみなした．<br>患者背景<br>5. 18 歳以上の男女<br>6. 3 カ月を超える生存が期待できること<br>7. 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<br>臨床検査値<br>8. 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 2 倍未満，並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍未満であること<br>9. 尿酸の増加が認められた場合は，投与前に基準値範囲内に回復していること<br>10. 総白血球数が 2000/mm$^3$ 以上，好中球絶対数（ANC）が 1000/mm$^3$ 以上，ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上，及び血小板数が 50000/mm$^3$ 以上であること<br>• 血小板輸血を受けていないこと<br>• スクリーニング時の ANC が，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）の補助投与を 1 週間以上，及びペグ化 G-CSF の補助投与を 2 週間以上実施していない数値であること<br>• 赤血球若しくは血小板輸血，又はエリスロポエチン及びダルベポエチンなどの支持療法を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であるとした． |

**表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 1）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | 11. クレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値及び実測値が 30 mL/min 以上であること．CrCl の算出には Cockcroft-Gault の式（［140－年齢］×体重（kg）/［72×クレアチニン（mg/dL）］）を用いた．女性の場合は，式で得た値に 0.85 を掛けた値とする．<br>12. 血清クレアチニンが 2 mg/dL 以下であること<br>倫理上／その他の条件<br>13. 連邦，地域，及び実施医療機関のガイドラインに従い，書面によるインフォームドコンセントが得られていること<br>14. 妊娠可能な女性の場合は，初回投与前 7 日以内に実施した血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ二重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者であること．閉経後女性（45 歳超で 1 年を超えて月経を認めない）及び不妊手術を受けた女性は妊娠検査の対象外とした．妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性被験者については，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．<br>15. 外来での投与が可能であり，投与を受けた実施医療機関での臨床検査が可能であること |
| 除外基準 | 疾患関連<br>1. IgM 型多発性骨髄腫の患者<br>2. プロテアソーム阻害剤による治療歴のある患者（治験実施計画書 Amendment 2 による）<br>3. 標準的な第一選択療法に対して基本的な抵抗性を有する患者<br>4. 非分泌型多発性骨髄腫（血清 M 蛋白が 1 g/dL 未満及び尿中 M 蛋白が 200 mg/24 h 未満と定義）の患者<br>5. 血清中遊離軽鎖（FLC）法によってのみ病変測定が可能な患者<br>6. 過去 3 週間以内にグルココルチコイド療法（10 mg/day 又はそれに相当する量を超えるプレドニゾンの投与）を受けた患者<br>7. 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<br>8. 形質細胞性白血病の患者<br>9. 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<br>10. 過去 4 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者，及び初回投与前 1 週間以内に局所放射線療法を受けた患者<br>11. 別の治験に参加し，本治験の初回投与がその治療から 3 週間以内である，又はその治験で投与された薬剤の消失半減期（T1/2）の 5 倍の期間内である場合（いずれか期間の長い方）<br>12. 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<br>随伴状態<br>13. 1 日目の前 3 週間以内に大手術を受けた患者<br>14. 過去 6 カ月間に，うっ血性心不全［New York Heart Association（NYHA）分類のⅢ度及びⅣ度］，症候性虚血，従来の治療法でコントロール不能の伝導異常，又は心筋梗塞を発症した患者<br>15. 急性の活動性感染症を発症し，初回投与前 2 週間以内に全身性の抗生物質，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬の投与を受けた患者<br>16. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が確認されている若しくは疑われる患者，又は血清学的検査で HIV 陽性の患者<br>17. 活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者<br>18. 過去 3 年間に血液がん以外の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く．a）適切に治療された皮膚基底細胞がん又は皮膚有棘細胞がん，b）子宮頸部上皮内がん，c）Gleason 分類の Grade 6 未満の前立腺がんで，前立腺特異抗原が安定しているもの<br>19. 治験薬と関連のある骨髄異形成症候群の患者 |

**表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 1）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | 20. 本治験開始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<br>21. アロプリノールに禁忌のある患者<br>22. 肺，心臓，又は腎臓の機能に障害があることなどにより，本治験で必要とされる経口補液及び静脈内補液が禁忌である患者<br>23. アミロイドーシスである又は疑われる患者<br>24. 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<br>25. 治験責任医師の見解により，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，臨床的に重大な疾患又は状態を有する患者<br>倫理上／その他の条件<br>26. 妊娠している又は授乳中の女性<br>27. 治療を妨げる可能性のある重篤な精神疾患又は内科的疾患を有する患者 |
| 被験薬<br>用量及び製造番号 | 注射用カルフィルゾミブは，20 mg のカルフィルゾミブ遊離塩基（2 mg/mL）を含有する 10 mL の凍結溶液として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された．<br>ロット番号：[redacted] |
| 投与方法 | 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを 2～10 分間かけて静脈内投与した． |
| 治療期間 | SD 以上を達成した被験者は，合計最長 12 サイクル |
| 対照療法 | 該当なし |
| 前治療及び併用療法 | 第 1 サイクル及び最初の用量漸増（27 mg/m$^2$）サイクルの各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．デキサメタゾンの投与中止後のカルフィルゾミブ投与後に，治験薬との因果関係が否定できない発熱，悪寒及び／又は呼吸困難が認められた場合には，カルフィルゾミブの次の投与前にデキサメタゾン 4 mg の経口又は静脈内投与を再開することとした． |
| 評価基準 | 有効性：<br>有効性の主要評価項目<br>• 最良抗腫瘍効果の全奏効率（血清 M 蛋白，尿中 M 蛋白又はその両方に基づく sCR，CR，VGPR，PR を達成した被験者の割合）<br>– SPEP（又は IgA 定量［SPEP で正確なデータが得られないか，SPEP が利用できない場合］）及び UPEP による免疫グロブリン定量で，試験登録時の血清 M 蛋白が 1 g/dL 以上の被験者及び／又は尿中 M 蛋白が 200 mg/24 h 以上の被験者を，全奏効率の主要解析の対象とした．<br>– 血清中 FLC 測定を用いた非侵襲的手法によってのみ疾患の評価が可能な被験者（全被験者の 10%未満と予測された）は，有効性の主要解析から除外したが，副次解析には含めた．<br>– 効果の判定は，独立評価委員会（IRC）により多発性骨髄腫の International Uniform Response Criteria に従って実施された．<br>有効性の副次評価項目<br>• 臨床的有用率（治療期間を通して IRC 判定による sCR，CR，VGPR，PR，MR を達成した被験者の割合）．<br>• 無増悪生存期間（治療開始から IRC 判定による進行（PD）又は死亡［死因を問わない］までの時間）．以下の被験者については最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．1）PD が記録される前に追跡不能となった被験者，2）生存しており，データカットオフ日前に PD が記録されなかった被験者．治験実施計画書に規定されていない新規の多発性骨髄腫治療をデータカットオフ前に行い，新規治療の開始前に PD 又は死亡が確認されない場合は，新規治療の開始前に行った最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした． |

**表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 1）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価基準（続き） | • 無増悪期間（治療開始から IRC 判定による PD までの時間）．以下の被験者については最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．1）PD が記録される前に追跡不能となった被験者，2）PD が記録される前に死亡した被験者，3）生存しており，データカットオフ日前に PD が記録されなかった被験者．治験実施計画書に規定されていない新規の多発性骨髄腫治療をデータカットオフ前に行い，新規治療の開始前に PD が確認されない場合は，新規治療の開始前に行った最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．<br>• 全生存期間（治療開始から死亡［死因を問わない］までの時間）．データカットオフ時点で生存している被験者又は追跡不能の被験者については被験者の生存が最後に確認された日で追跡調査を打ち切ることとした．<br>• 奏効期間（PR 以上の最初の所見から IRC 判定による PD 又は死亡［死因を問わない］までの時間）．奏効期間は無増悪生存期間と同じ定義によって追跡調査を打ち切ることとし，奏効を示したすべての被験者を対象として算出した．<br>安全性：<br>安全性評価項目<br>有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図 |
| 統計的手法 | ボルテゾミブ未治療コホート及びボルテゾミブ既治療コホートについて個別に解析し，報告した．本報告（パート 1）ではボルテゾミブ既治療コホートの結果を記載する．<br>有効性の主要評価項目（全奏効率）は，以下の 3 つの集団で解析した．<br>• 有効性解析対象部分集団：血清 M 蛋白，尿中 M 蛋白又はその両方により評価が可能な被験者を対象とし，血清中 FLC 法でのみ疾患評価が可能な被験者は除外した．カルフィルゾミブを 1 回以上投与され，ベースライン時及び投与後 1 回以上の疾患評価を受けた被験者<br>第 2 サイクルの 1 日目以前に治験薬との関連が否定できない毒性により投与を中止した場合は，投与後の疾患評価が得られていても有効性解析対象集団に含めた．<br>• 有効性解析対象集団：有効性解析対象部分集団に加え，血清中 FLC 法でのみ疾患評価が可能であった被験者（全被験者の 10%に制限）を含めた．<br>• 安全性解析対象集団：本治験に登録され，カルフィルゾミブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者．<br>全奏効率の主解析は，有効性解析対象部分集団を対象とし，副次解析は，有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団を対象とした．<br>全奏効率の点推定値及びその Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（CI）を算出した．効果の判定は，IRC 及び実施医療機関の治験責任医師のほかに，実施医療機関から提供されたデータを用いて治験依頼者も行った．IRC による最良抗腫瘍効果判定が主解析のデータソースとして用いられた．<br>副次評価項目のうち，臨床的有用率は有効性解析対象部分集団，有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団を対象とし，無増悪生存期間，無増悪期間，全生存期間，奏効期間は有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団を対象とした．<br>無増悪期間，無増悪生存期間，全生存期間及び奏効期間の分布は Kaplan-Meier 法を用いて要約した．全奏効率とベースライン時の特定予後因子との関連性についての探索的解析を，奏効率とその Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI をサブグループごとに算出することにより実施した． |

**表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 1）（続き 5）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計的手法（続き） | 安全性評価項目は，安全性解析対象集団を対象とした．治療下に発現した有害事象（初回投与から最終投与後 30 日，又は治験実施計画書に規定されていない新規の多発性骨髄腫治療開始日のいずれか早い方までに発現した有害事象．以下，有害事象）を評価した．有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 を用いてコード化した．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 3.0 に従って判定した．有害事象は，発現頻度，器官別大分類及び基本語，重症度並びに治験薬との因果関係を要約し，表を作成した．臨床検査値は，投与後のベースラインからの変化を評価した． |

**表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 1）**

| Visit/Procedure | Screening Day -14 to 0 | Cycles 1–2 | | | | | | Cycles 3–12 | | | End of Study/ Withdrawal[a] (30 days postdose) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Day 1 | Days 2 and 9 | Day 8 | Day 15 | Day 16 | Days 3, 7, 10 | Day 1 | Days 2, 9, 16 | Days 8, 15 | |
| Written informed consent | X | | | | | | | | | | |
| Entry criteria | X | | | | | | | | | | |
| Medical history | X[b] | | | | | | | | | | |
| Previous treatment history | X | | | | | | | | | | |
| Height, weight, & BSA | X | X | | | | | | X[c] | | | X |
| Neurologic questionnaire/assessment | X | | | | | | | X | | | X |
| Routine physical examination | X | X | | | | | | X | | | X |
| Directed physical examination[d] | | | | X | X | | | | | | |
| Vital signs[e] | | | | | | | | | | | |
| ECG | X | | | | | | | | | | X |
| Pregnancy test[f] | X | | | | | | | | | | |
| Urinalysis[g] | X[g] | | | | | | | | | | X |
| Serum chemistry (full panel)[h] | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X |
| Serum chemistry (abbreviated panel)[h] | | | | | | | | | | X[h] | |
| Coagulation | X | | | | | | | | | | |
| Hematology[i] | X | X | | X | X | | | X | | X[i] | X |
| β-2 microglobulin | X | | | | | | | | | | |
| Allopurinol[j] | X | X[j] | X[j] | X[j] | X[j] | X[j] | X[j] | | | | |
| Oral hydration[k] | X | | | | | | | | | | |
| IV hydration[l] | | X | | X[l] | X | X[l] | | | | | |
| Carfilzomib dosing | | X | X | X | X | X | | X | X | X | |

(cont'd)

**表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 1）（続き）**

| Visit/Procedure | Screening Day -14 to 0 | Cycles 1–2 | | | | | | Cycles 3–12 | | | End of Study/ Withdrawal[a] (30 days postdose) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Day 1 | Days 2 and 9 | Day 8 | Day 15 | Day 16 | Days 3, 7, 10 | Day 1 | Days 2, 9, 16 | Days 8, 15 | |
| Disease response laboratories | X | X[m] | | | X[n] | | | X | | | X[o] |
| Bone marrow biopsy, aspirate and cytogenics/FISH[p] | X | | | | | | | | | | |
| Skeletal survey[q] | X | | | | | | | | | | X |
| Plasmacytoma evaluation[r] | X | | | | | | | | | | X |
| PDn studies[s] | X | | X[s] | | | | | | | | |
| PK studies[t] | | X | | X | X | | | | | | |
| AEs[u] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant medications[u] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |

BSA = body surface area; ECG = electrocardiogram; FISH = Fluorescence in situ hybridization; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; PDn = pharmacodynamic.

[a] Early withdrawal was defined as any patient that did not complete 12 full cycles of treatment. All End of Study Assessments were required to be performed before initiation of any other treatment.

[b] Medical history, including prior cancer surgery/radiotherapy, transplant and neuropathy history.

[c] Neurological questionnaire and assessment required only during Screening and on Day 1 of Cycles 3, 5, 7, 9, and 11 and at the End of Study assessments.

[d] Based on patient interview; if clinically indicated a symptom directed physical examination was performed.

[e] Blood pressure, pulse rate, and temperature within 1 hour before dose on treatment days.

[f] For women of childbearing potential only. Serum test within 7 days of first dose of study drug.

[g] Includes 24-hour urine for CrCl at Screening.

[h] Electrolytes and chemistries, including serum sodium, potassium, calcium, chloride, bicarbonate, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, glucose, total protein, albumin, total bilirubin, alkaline phosphatase, uric acid, LDH, ALT, AST, phosphorous, and magnesium, collected before each administration of carfilzomib on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 during Cycles 1 and 2, and Days 3, 10 and 17 thereafter. If clinically indicated, full chemistries were performed on Days 3, 10, and 17 during Cycle 2. Results of laboratory studies were required to be reviewed and deemed acceptable before administering carfilzomib doses during Cycles 1 and 2. During Cycles 3-8, Days 8 and 15, only an abbreviated chemistry panel (sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, magnesium, creatinine, glucose, and calcium) was required. During Cycles 9-12, chemistry was not required on Days 8 and 15.

[i] Including hemoglobin, hematocrit, WBC count with differential (absolute lymphocytes, absolute monocytes, ANC, absolute eosinophils, absolute basophils), RBC count, and platelets prior before administration of carfilzomib on Days 1, 8 and 15 during Cycles 1 and 2. Results were required to be reviewed and deemed acceptable before administering the carfilzomib doses during Cycles 1 and 2. During Cycles 3-12, on Days 1 and 15 only.

[j] Administered as 300 mg orally, twice daily (600 mg daily), beginning at least 48 hours before the first dose of carfilzomib (beginning on Day -2, Cycle 1), continuing for 2 days after the first dose (Day 1 and Day 2); thereafter as 300 mg orally daily, continuing through Day 17 of Cycle 1. If risk factors for TLS no longer existed, allopurinol could be discontinued. In patients considered to be still at risk for TLS at completion of Cycle 1, allopurinol was continued into Cycle 2, if clinically indicated. The allopurinol dose was adjusted based on renal function, if indicated, according to its package insert. Patients who did not tolerate allopurinol, eg, development of rash, were discussed on a case-by-case basis with the Medical Monitor.

[k] Six to 8 cups of liquid per day, starting 48 hours before the first dose of carfilzomib (beginning Day -2, Cycle 1).

[l] Normal saline (or other IV formulation) 250-500 mL before and after each carfilzomib dose during Cycle 1 (Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16). If LDH or uric acid is elevated at Cycle 2, Day 1, then IV hydration could be repeated for Cycle 2.

[m] Not required during Cycle 1.

[n] Not required during Cycle 2.

[o] SFLC draw was required for all patients at Screening and End of Study. An unscheduled SFLC draw was required for any patient that achieved an objective response (MR or better).

[p] Bone marrow biopsy and aspirate documenting percent marrow involvement, metaphase cytogenetic study, and FISH study, were performed at Screening. The Screening studies were not required if previously done within 30 days of consent.

[q] Skeletal survey was not required if previously done within 30 days of consent. 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.

[r] If present at baseline, plasmacytoma(s) were monitored throughout the study, as clinically appropriate.

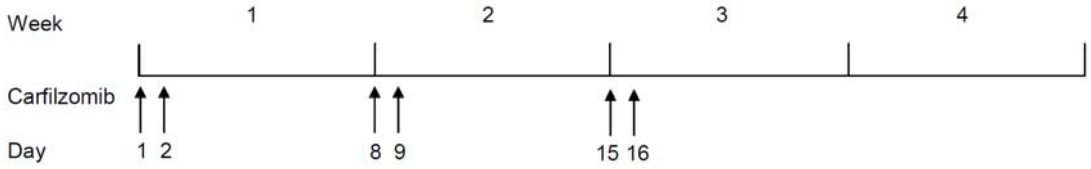
[s] PDn studies: baseline bone marrow and whole blood samples were collected from selected patients (consenting to participate in the sub-study) before the first dose of carfilzomib during Screening procedures and to 3 hours after the Cycle 1, Day 2 dose. An additional blood sample was drawn 15 minutes after the Cycle 1, Day 2 dose for PK analysis. These studies are not performed on Day 9.

[t] Optional and performed at selected centers. Samples were collected pre-dose and within 15 minutes following the dose on Cycle 1, Day 1, within 30 minutes following the Cycle 1, Day 8 dose and between 30 minutes to 1 hour following the Cycle 2, Day 15 dose.

[u] AEs were recorded from time of consent until 30 days after the last dose of study drug or initiation of a new anti-cancer therapy. Concomitant medications were recorded from 14 days before Day 1. If there was any change in the patient's concomitant medications during the study, it was to be recorded on the CRF.

出典［総括報告書 5.3.5.2-7（PX-171-004 part 1），Table 4］

**図 2.7.6.10-1　治療サイクル（PX-171-004 part 1）**




出典［総括報告書 5.3.5.2-7（PX-171-004 part 1），Figure 1］

### 2.7.6.10.2　　治験対象被験者

#### 1）　被験者の内訳

本報告（パート 1）では，ボルテゾミブ既治療コホートの結果を要約し，ボルテゾミブ未治療コホートの結果は別（パート 2）に報告する．

ボルテゾミブ既治療の多発性骨髄腫患者 35 名を登録し，本剤を投与した．治験実施計画書で可能とした最長 12 サイクルの投与を 9 名（25.7%）が受けた．このうち 1 名は単一患者試験で 11 カ月投与を続けたのち，継続試験（海外第Ⅱ相試験［PX-171-010］）で更に 11 サイクルの投与を受けた．

12 サイクルの投与を完了する前に 26 名（74.3%）が投与を中止した．中止理由は，疾患進行 16 名（45.7%），有害事象 6 名（17.1%），その他 3 名（8.6%），及び同意撤回 1 名（2.9%）であった．

その他の中止理由は，ほぼ完全寛解，医師による判断，及び被験者の意思による治験中止であった．

ボルテゾミブ既治療コホートに登録された 35 名が安全性及び有効性解析対象集団に含まれた．

有効性の主要評価項目の主解析の解析対象集団として 31 名が有効性解析対象部分集団に含まれた．

#### 2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（40～77 歳），65 歳未満は 21 名（60.0%）であった．女性は 17 名（48.6%）であった．大部分は白人 23 名（65.7%）であったものの，本治験でのアフリカ系アメリカ人 7 名（20.0%）の割合の高さは，アフリカ系アメリカ人に多発性骨髄腫患者の発現頻度が比較的高いことと一致していた．その他の民

族は，アジア人／太平洋諸島系 3 名（8.6%），ヒスパニック 1 名（2.9%），その他（インド人 1 名，2.9%）であった．

これらの被験者は代表的な進行性多発性骨髄腫患者集団であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0 レジメン（1～13 レジメン），過去に投与された抗骨髄腫治療薬の数の中央値（範囲）は 8.0 種類（3～38 種類），罹患期間の中央値（範囲）は 3.60 年（1.2～13.2 年）であった．被験者全員はボルテゾミブによる治療歴があった．被験者のうち 27 名（77.1%）が免疫調節薬，28 名（80.0%）が幹細胞移植による治療歴があった．

**3） 治験薬の投与状況**

投与日数の中央値（範囲）は 100.0 日（9～352 日），本剤の投与サイクル数の中央値（範囲）は 4 サイクル（1～12 サイクル）であった．10 サイクル以上投与を継続したのは 11 名（31.4%）であり，規定した最長サイクル数である 12 サイクルを 8 名（22.9%）が完了した．このうち 1 名は，オニキス社が実施した継続投与試験（海外第Ⅱ相試験［PX-171-010］）で本剤の投与を継続した．1 回あたりの投与量の中央値は 20.00 mg/m$^2$ であった．本剤の累積投与量の中央値（範囲）は 440.0 mg/m$^2$（80～1504 mg/m$^2$）であった．

約半数の被験者 16 名（45.7%）は，用量の減量や中断をすることなく規定の投与スケジュールで投与を受けた．20 mg/m$^2$ から 15 mg/m$^2$ に減量した被験者は 4 名（11.4%）であり，有害事象によるものであった．

### 2.7.6.10.3 有効性の結果

**1） 最良抗腫瘍効果**

有効性解析対象部分集団の最良抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.10-3 に示した．

有効性解析対象部分集団における全奏効率は 16.1%（95%CI：5.45～33.73%）であった．内訳は，CR が 1 名，VGPR が 1 名，PR が 3 名であった．

有効性解析対象集団（血清中 FLC 法でのみ疾患評価が可能な被験者 4 名を含む）における全奏効率は 17.1%（95%CI：6.56～33.65%）であり，有効性解析対象部分集団の全奏効率と同様であった．

安全性解析対象集団は有効性解析対象集団と同一であり，したがって安全性解析対象集団の全奏効率も有効性解析対象集団の全奏効率と同一であった．

**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）**

**解析対象集団：有効性解析対象部分集団**

| Variable | Carfilzomib (N = 31) [n (%)] |
|---|---|
| Response Category | |
| Complete Response | 1 (3.2) |
| Very Good Partial Response | 1 (3.2) |
| Partial Response | 3 (9.7) |
| Minimal Response | 5 (16.1) |
| Stable Disease | 12 (38.7) |
| Progressive Disease | 8 (25.8) |
| Not Evaluable | 1 (3.2) |
| Overall Response | |
| sCR + CR + VGPR + PR | 5 (16.1) |
| 95% CI [a] | (5.45 - 33.73) |
| Clinical Benefit Rate | |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR | 10 (32.3) |
| 95% CI[a] | (16.68 - 51.37) |

Source: Table 14.2.1.3
CI = confidence interval.
[a] Exact 95% CI

出典［総括報告書 5.3.5.2-7（PX-171-004 part 1），Table 12］

**2）　臨床的有用率，奏効期間，無増悪期間，無増悪生存期間，全生存期間**

臨床的有用率を表 2.7.6.10-4 に示した.

有効性解析対象部分集団における臨床的有用率（MR を示した被験者を含む）は 32.3%（95%CI：16.68～51.37%）であり，有効性解析対象集団と安全性解析対象集団における臨床的有用率（31.4%）と同様であった.

カルフィルゾミブの用量を 20 $mg/m^2$ から 27 $mg/m^2$ へ増量したのは 3 名であり，増量を行った時期は第 10～11 サイクルであった（最良抗腫瘍効果は，長期 SD 2 名，VGPR 1 名）.

**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）**

| Population | Total [n (%)] |
|---|---|
| Response Evaluable Subset Population (N) | 31 |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR | 10 (32.3) |
| 95% CI[a] | (16.68 - 51.37) |
| Response Evaluable Population (N) | 35 |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR | 11 (31.4) |
| 95% CI[a] | (16.85 - 49.29) |
| Safety Population (N) | 35 |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR | 11 (31.4) |
| 95% CI[a] | (16.85 - 49.29) |

Source: Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, and Table 14.2.1.3
[a] Exact 95% CI

出典［総括報告書 5.3.5.2-7（PX-171-004 part 1），Table 16］

データカットオフ（2010 年 11 月 30 日）時点で，奏効を達成した 6 名中 4 名の被験者に PD は認められず（IRC による判定），奏効期間の中央値を推定することはできなかった．2 名の奏効期間は，それぞれ，1.5 カ月及び 10.6 カ月であった．IRC ではなく治験責任医師により PD と判定された 3 名の被験者の奏効期間は，それぞれ，7.3，10.9，及び 11.5 カ月であった．これらの被験者は IRC による最終評価で PD ではないと判定され，奏効期間はそれぞれ，7.3，15.1 及び 11.5 カ月とされた．1 名は，16.7 カ月後（6 カ月の追跡調査来院時点）でも奏効が持続していた．

無増悪期間の中央値は 4.6 カ月（95%CI：1.9～11.1 カ月）であった．

無増悪生存期間の中央値は無増悪期間と同じ（4.6 カ月；95%CI：2.1～11.1 カ月）であった．

2012 年 11 月 19 日時点で 11 名（31.4%）が死亡しており，Kaplan-Meier 法の推定に基づく全生存期間の中央値は 45.6 カ月（95%CI：28.4 カ月～推定不可）であった．

### 2.7.6.10.4　　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/J version 8.1 を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の重症度は，NCI-CTCAE version 3.0 を用いて判定した．

#### （1）　有害事象の要約

有害事象の概要を表 2.7.6.10-5 に示した．

被験者 35 名すべてに有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた．Grade 3 以上の有害事象は 20 名（57.1%），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 14 名（40.0%）に認められた．重篤な有害事象は 12 名（34.3%），投与中止に至った有害事象は 8 名（22.9%）に認められた．

**表 2.7.6.10-5　有害事象の概要（PX-171-004 part 1）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| Patients Reporting | Carfilzomib (N = 35) (n [%]) |
|---|---|
| At least 1 AE | 35 (100.0) |
| At least 1 treatment-related AE | 35 (100.0) |
| At least 1 Grade 3 or higher AE | 20 (57.1) |
| At least 1 treatment-related Grade 3 or higher AE | 14 (40.0) |
| At least 1 SAE | 12 (34.3) |
| AE leading to discontinuation of study drug[a] | 8 (22.9) |

Source: Table 14.3.1.1

[a] Two patients had AEs with an "action taken regarding study drug" of "treatment permanently discontinued" but were subsequently determined to have discontinued from study treatment because of progressive disease. These patients were 4-10-[redacted] (bone lesion; Listing 16.2.1 and Listing 16.2.7.2) and 4-19-[redacted] (disease progression, hypercalcemia, and aspiration pneumonia).

出典［総括報告書 5.3.5.2-7（PX-171-004 part 1），Table 24］

**（2）　有害事象の分析**

ボルテゾミブ既治療コホートにおけるすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度を表 2.7.6.18.10-1 に示した．更に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.18.10-2 に示した．

発現頻度が 30%を超えた有害事象は，疲労 22 名（62.9%），悪心 21 名（60.0%），嘔吐 15 名（42.9%），下痢及び呼吸困難が各 13 名（37.1%），貧血，血中クレアチニン増加及び上気道感染が各 12 名（34.3%），及び血小板減少症 11 名（31.4%）であった．疲労は 1 名を除き Grade 1 又は Grade 2 であった．同様に，発現頻度が高かった胃腸障害（悪心，嘔吐，下痢）の有害事象も主に Grade 1 又は Grade 2 であった．

発現頻度が 30%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，悪心 18 名（51.4%），疲労 17 名（48.6%），血中クレアチニン増加 12 名（34.3%），並びに下痢及び嘔吐が各 11 名（31.4%）であった．

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が 20 名（57.1%）に 1 件以上発現した．発現頻度の高かった Grade 3 以上の有害事象は，血液およびリンパ系障害（血小板減少症，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症），感染症および寄生虫症（肺炎，喉頭蓋炎，上気道感染），呼吸

困難，高カルシウム血症及び高血圧であった．2 件の Grade 4 の血小板減少症は血小板輸血を必要とするものであったが，いずれも出血との関連は認められなかった．これら 2 件のほかに，治験薬との因果関係が否定できないと判断された Grade 4 の有害事象はなかった．

更に，Grade 3 の血小板減少症が 5 名に発現し，このうち 1 名では Grade 2 の喀血も認められた．貧血により 11 名が 1 回以上の赤血球輸血を受けた．Grade 3 の好中球減少症のために 3 名が投与の延期，中断又は用量減量を必要とし，いずれの被験者も G-CSF 製剤を投与された．

Grade 3 以上の非血液毒性の有害事象で 2 名以上に発現した事象は，肺炎，上気道感染，呼吸困難，喉頭蓋炎，高カルシウム血症及び高血圧であり，肺炎は 3 名，その他は各 2 名に認められた．

**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**

治療期間中及び治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった．

**（2） その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象は 12 名（34.3%）に発現した．発現頻度の高かった重篤な有害事象は感染症関連の合併症で被験者の 20%に認められたが，当該患者集団での発現が想定される事象であった．発現頻度の高かった重篤な有害事象は，Grade 3 の肺炎 3 名（8.6%），Grade 4 の高カルシウム血症及び Grade 1 の発熱が各 2 名（5.7%）であった．治験責任医師がカルフィルゾミブと関連ないともいえない又は多分関連ありと判断した重篤な有害事象は，5 名に認められた 9 件の重篤な有害事象であり，呼吸困難，うっ血性心不全，低血圧が各 1 名，気道感染，血中クレアチニン増加及び発熱が 1 名，急性腎不全，肺炎及び血小板減少症が 1 名であった．

**（3） 他の重要な有害事象**

投与中止に至った有害事象は 8 名（22.9%）に発現した．有害事象を主たる理由として投与を中止した被験者は 6 名（17.1%）であった．このうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 4 名（11.4%）に認められた（Grade 2 の発疹，蕁麻疹，喘鳴及び労作性呼吸困難が 1 名，心疾患の既往歴を有する被験者における Grade 3 のうっ血性心不全が 1 名，Grade 1 の血中クレアチニン増加及び Grade 2 の高血圧が 1 名，Grade 4 の血小板減少症，Grade 3 の急性腎不全及び肺炎が 1 名）．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象により 4 名（11.4%）が 15 mg/m$^2$ に減量した．内訳は，Grade 2 の血中クレアチニン増加が 3 名，Grade 3 の好中球減少症が 1 名であった．

特定の有害事象（本治験の開始後に得られた安全性情報の全体像を基にレトロスペクティブに定義された）には，心機能，消化器系，血液，肝機能，肺機能，腎機能及び末梢性神経障害関連の有害事象が含まれたが，大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった．Grade 3 の事象について以下に要約する．

- Grade 3 の心不全が 2 名に認められ，このうち 1 名は本事象により投与を中止した．この 2 名のうち 1 名は，アントラサイクリンによる前治療歴，上室性洞性頻脈及び血清トリグリセリド増加の既往歴を有し，肺炎を併発していた．もう 1 名は，NYHA 分類Ⅱ度のうっ血性心不全，高血圧及び高コレステロール血症に対して積極的な治療を受けていたものの，本治験登録時に呼吸困難が認められた．患者集団［被験者 29 名（82.9%）は本治験登録時に心血管系の併存症を有していた］の年齢の中央値を考慮すると，本治験で認められた心機能の有害事象の発現頻度は，特筆すべきものではなかった．
- 本治験の登録時に末梢性神経障害を有する被験者は 19 名（54.3%）であったが，治療下に発現した末梢性神経障害は 5 名（14.3%）のみであった．これら 5 名の被験者には末梢性神経障害の既往歴があり，また，5 名中 4 名は，スクリーニング時に神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパチーを有していた．Grade 3 の末梢性ニューロパシーが 1 件認められたが，持続期間はわずか 2 日間で再発することはなく，用量を変更せずに試験を継続した．この Grade 3 の末梢性ニューロパシーと Grade 2 のニューロパシー1 件はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断され，その他 3 件の末梢性神経障害（ニューロパシー，末梢性ニューロパシー及び末梢性感覚ニューロパシー）は Grade 1 であり，治験薬と関連なしと判断された．Grade 4 の末梢性神経障害及び重篤な有害事象としての末梢性神経障害は認められなかった．末梢性神経障害の有害事象のために投与を中止した被験者はなかった．
- Grade 3 の腎障害（Grade 3 の血中クレアチニン増加及び Grade 3 の急性腎不全）が 2 名に認められた．このうち 1 名は 15 mg/m$^2$ に減量し，その後，安全に 20 mg/m$^2$ へ再増量し，もう 1 名は肺炎及び血小板減少症を伴う腎障害のために本治験を中止した．
- Grade 3 の肺障害が認められたのは 3 名であった（呼吸困難 2 名，胸水 1 名）．Grade 3 の肺障害にはすべての事象で合併症が認められ，1 名では既存の心疾患に対する服薬不遵守がみられた．
- 腫瘍崩壊症候群は認められなかった．

### 3） 臨床検査値

血中尿素窒素，CrCl，AST，ALT，総ビリルビン及び血液学的パラメータにみられた臨床検査値異常は，概して Grade 1 又は Grade 2 であった．一過性の血小板減少症が多くみられたが，血小板数は概ね 28 日間の投与サイクルの 6 回目の投与後に最低値に達し，次のサイクル開始までに完全に回復した．

### 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（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温），身体的所見，体重，神経学的評価及び心電図に，ベースラインからの臨床的に重要な変化はみられなかった．

## 2.7.6.10.5 薬力学の結果

カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を投与された 10 名の被験者から骨髄サンプルを採取し，プロテアソーム CT-L 活性測定，及びサブユニット含有量を分析する ProCISE アッセイをおこなった．被験者数が限られていたため，投与後に採取したサンプルはプロテアソーム CT-L 活性測定にのみ用いた．骨髄サンプルのプロテアソーム CT-L 活性測定は，全血及び PBMC のサンプルと同様の方法で実施した［5.3.4.2-3，5.3.4.2-4，5.3.4.2-5］．

骨髄サンプルは Mayo Clinic（Scottsdale, AZ）で処理し，CD138$^+$骨髄種細胞を施設の標準手順書に従って分離した．8 例の CD138$^+$細胞（ベースライン 6 例，第 1 サイクル 2 日目 5 例）と 10 例の CD138$^-$細胞（ベースライン 7 例，第 1 サイクル 2 日目 5 例）を分析した．プロテアソームサブユニット含有量については，ベースライン時の CD138$^+$細胞（骨髄腫細胞）及び CD138$^-$細胞（正常細胞）の Beta5（構成プロテアソーム）及び LMP7（免疫プロテアソーム）を測定した．

2 日目のプロテアソーム CT-L 活性は，ベースラインと比較すると，CD138$^+$細胞で 90%低く CD138$^-$細胞で 86%低かった．このことは，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ を投与された被験者の骨髄でプロテアソームが阻害され，正常細胞及び腫瘍細胞で同程度のプロテアソームが阻害されていることを示唆した．プロテアソーム CT-L 活性は，ベースラインの CD138$^+$細胞では，CD138$^-$細胞と比べて 24%低かった．このことは，正常細胞に比べ腫瘍細胞中ではプロテアソーム活性の定常状態が若干低いことを示唆した．

CD138$^+$細胞中のプロテアソームサブユニット含有量は，構成プロテアソームが 20%，免疫プロテアソームが 80%であり，CD138$^-$細胞も同程度であった．2 名の被験者がベースライン及び 2 日目の CD138$^+$細胞を採取されたが，いずれもカルフィルゾミブの投与後にプロ

テアソームが阻害された．この 2 例はベースラインと比べて 70.7%及び 96.9%の阻害であり，上で示したコホートの平均値と同程度であった．

2 名の被験者から CD138$^-$細胞を採取し，1 名はカルフィルゾミブの投与後にプロテアソーム CT-L 阻害を示したが，1 名は阻害を示さなかった．また，3 名の被験者から CD138$^+$細胞を採取し，2 名はカルフィルゾミブの投与後にプロテアソーム CT-L 阻害を示したが，1 名は阻害を示さなかった．

カルフィルゾミブは多発性骨髄腫患者に投与されると骨髄組織に分布し，CD138$^+$腫瘍細胞及び CD138$^-$細胞内のプロテアソームを強力に阻害することを示した．本試験でみられたプロテアソーム阻害作用は，全血及び PBMC でみられたプロテアソーム阻害作用と同程度であり，血中薬力学が腫瘍細胞中の標的を阻害していることを示す良好な代替マーカーであることを示した．

### 2.7.6.10.6 結論

ボルテゾミブによる治療歴があり，前治療レジメン数の中央値が 3 レジメン，過去に投与された抗骨髄腫治療薬の数の中央値が 8 種類の多発性骨髄腫患者 35 名からなる本治験の患者集団において，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ の単剤投与は抗骨髄腫作用を示した（血清 M 蛋白又は尿中 M 蛋白で評価した骨髄腫患者の全奏効率は 16.1%であった）．奏効は概ね持続した（奏効例のうち 1 名を除き 5 名が 6 カ月以上の持続）．発現頻度の高かった有害事象（疲労，悪心，嘔吐，下痢，呼吸困難）は主に Grade 1 又は Grade 2 であり，総じて支持療法で管理可能であり，投与の延期や用量減量の頻度は低かった．カルフィルゾミブと関連ないともいえない又は多分関連ありと判断された有害事象は 4 名（11.4%）に発現し，本治験の中止に至った．既存の神経障害の悪化又は新たな神経障害の発現はわずかであり，カルフィルゾミブの初回投与から長期にわたる投与が妨げられることはなかった．全体的に，進行性多発性骨髄腫患者 35 名を対象とした治療で，カルフィルゾミブ 20 mg/m$^2$ のリスク・ベネフィットプロファイルは許容できることが示された．

## 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）

### 2.7.6.11.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（PX-171-004 part 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | An Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Carfilzomib in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma |
| 治験実施計画書番号 | PX-171-004 part 2 |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他，計 19 施設（米国 15 施設，カナダ 4 施設） |
| 治験期間 | 最初の被験者のスクリーニング日：2007 年 9 月 24 日<br>最後の被験者の来院完了日：2013 年 1 月 [redacted] 日<br>全生存期間の長期追跡調査を除くデータカットオフ日：2010 年 11 月 30 日<br>（全生存期間の長期追跡調査のデータベースロック日：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日） |
| 開発フェーズ | 第 II 相 |
| 目的 | **主要目的：**<br>1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として，カルフィルゾミブ単剤療法の最良抗腫瘍効果の全奏効率（厳密な完全奏効［sCR］，完全奏効［CR］，非常に良い部分奏効［VGPR］，及び部分奏効［PR］の割合と定義）を評価すること．<br>**副次目的：**<br>1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として，安全性，臨床的有用率（全奏効率及び最少奏効［MR］の割合と定義），奏効期間，無増悪期間，無増悪生存期間，及び全生存期間を評価すること． |
| 治験デザイン | 多施設共同，非盲検，単群試験 |
| 治験方法 | 本治験は，1～3 回の前治療を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同非盲検単群第 II 相試験であった．<br>試験開始当初は，ボルテゾミブ未治療多発性骨髄腫患者及びボルテゾミブ既治療多発性骨髄腫患者の 2 グループを対象とした．治験実施計画書 Amendment 2（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降は，ボルテゾミブ未治療患者のみを登録した．<br>本治験に付随して，選ばれた実施医療機関で骨髄及び血液の分析を実施した．<br>本報告（パート 2）ではボルテゾミブ未治療コホートの最終結果を要約し，ボルテゾミブ既治療患者の結果は別（パート 1）に報告する．<br><br>28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを静脈内投与した．治験実施計画書 Amendment 3（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までは，全サイクルでカルフィルゾミブを 20 mg/m$^2$ の用量で投与した．治験実施計画書 Amendment 3 の適用後は，ボルテゾミブ未治療コホートに 20/27 mg/m$^2$ 群を追加した．20/27 mg/m$^2$ 群の被験者は，第 1 サイクルで 20 mg/m$^2$ の投与を受けた．すべての投与を受け，第 1 サイクル期間中に忍容性に問題がなければ（減量，投与の延期，中断を要する治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められないことと定義），第 2 サイクルの初回投与以降のすべてのサイクルで 27 mg/m$^2$ に増量した．治験実施計画書 Amendment 3 以前に登録した被験者については，以下のガイドラインに従って増量を認めた．<br>• Amendment 3 の承認時点で第 1 サイクルを完了していなかった被験者については，新たに登録された被験者と同一の漸増ルール及びスケジュールに従って投与を行った．<br>• 第 2 サイクル以降に進んでいた被験者については，20 mg/m$^2$ に対する忍容性（28 日間サイクルのカルフィルゾミブ投与を 1 サイクル以上完了し，増量直前に減量，投与の延期又は中断を要する治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められないこと）を示すことを要件とした． |

**表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 2）（続き 1）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法（続き） | 治療期間は，安定（SD）以上の被験者に最長 12 サイクルとし，12 サイクルすべてを完了した被験者は継続投与試験（海外第Ⅱ相試験［PX-171-010］）への登録に適格とした． |
| 被験者数 | 計画時：約 155 名の評価可能な患者（ボルテゾミブ既治療コホート及びボルテゾミブ未治療コホート）<br>解析時（ボルテゾミブ未治療コホート）：<br>安全性解析対象集団：129 名<br>有効性解析対象集団：126 名<br>有効性解析対象部分集団：119 名 |
| 対象 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 |
| 選択基準 | 疾患関連<br>1. 多発性骨髄腫<br>2. 以下のいずれか又は両方に定義する測定可能病変があること<br>• 血清 M 蛋白 ≥1 g/dL<br>• 尿中 M 蛋白 ≥200 mg/24 h<br>3. 標準的な第一選択療法に対して反応を示した（MR 以上を達成した）患者<br>4. 1～3 回の多発性骨髄腫の前治療を受けた再発又は難治性の患者．難治性とは，治療に対する反応が 25%以下である，又は治療中若しくは治療後 60 日以内に疾患進行が認められた場合と定義した．導入療法と幹細胞移植は 1 つのレジメンとみなした．<br>患者背景<br>5. 18 歳以上の男女<br>6. 3 カ月を超える生存が期待できること<br>7. 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<br>臨床検査値<br>8. 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 2 倍未満，並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍未満であること<br>9. 尿酸の増加が認められた場合は，投与前に基準値範囲内に回復していること<br>10. 総白血球数が 2000/$mm^3$ 以上，好中球絶対数（ANC）が 1000/$mm^3$ 以上，ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上，及び血小板数が 50000/$mm^3$ 以上であること<br>• 血小板輸血を受けていないこと<br>• スクリーニング時の ANC が，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）の補助投与を 1 週間以上，及びペグ化 G-CSF の補助投与を 2 週間以上実施していない数値であること<br>• 赤血球若しくは血小板輸血，又はエリスロポエチン及びダルベポエチンなどの支持療法を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であるとした．<br>11. クレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値及び実測値が 30 mL/min 以上であること．CrCl の算出には Cockcroft-Gault の式（［140－年齢］×体重（kg）/［72×クレアチニン（mg/dL）］）を用いた．女性の場合は，式で得た値に 0.85 を掛けた値とする．<br>12. 血清クレアチニンが 2 mg/dL 以下であること<br>倫理上／その他の条件<br>13. 連邦，地域，及び実施医療機関のガイドラインに従い，文書によるインフォームドコンセントが得られていること |

**表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 2）（続き 2）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 選択基準（続き） | 14. 妊娠可能な女性の場合は，初回投与前 7 日以内に実施した血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ二重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者であること．閉経後女性（45 歳超で 1 年を超えて月経を認めない）及び不妊手術を受けた女性は妊娠検査の対象外とした．妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性被験者については，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．<br>15. 外来での投与が可能であり，投与を受けた実施医療機関での臨床検査が可能であること |
| 除外基準 | 疾患関連<br>1. IgM 型多発性骨髄腫の患者<br>2. プロテアソーム阻害剤による治療歴のある患者（治験実施計画書 Amendment 2 による）<br>3. 標準的な第一選択療法に対して基本的な抵抗性を有する患者<br>4. 非分泌型多発性骨髄腫（血清 M 蛋白が 1 g/dL 未満及び尿中 M 蛋白が 200 mg/24 h 未満と定義）の患者<br>5. 血清中遊離軽鎖（FLC）法によってのみ病変測定が可能な患者<br>6. 過去 3 週間以内にグルココルチコイド療法（10 mg/day 又はそれに相当する量を超えるプレドニゾンの投与）を受けた患者<br>7. 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<br>8. 形質細胞性白血病の患者<br>9. 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<br>10. 過去 4 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者，及び初回投与前 1 週間以内に局所放射線療法を受けた患者<br>11. 別の治験に参加し，本治験の初回投与が，その治療から 3 週間以内である，又はその治験で投与された薬剤の消失半減期（T1/2）の 5 倍の期間内である場合（いずれか期間の長い方）<br>12. 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<br>随伴状態<br>13. 1 日目の前 3 週間以内に大手術を受けた患者<br>14. 過去 6 カ月間にうっ血性心不全［New York Heart Association （NYHA）分類のⅢ度及びⅣ度］，症候性虚血，従来の治療法でコントロール不能の伝導異常，又は心筋梗塞を発症した患者<br>15. 急性の活動性感染症を発症し，初回投与前 2 週間以内に全身性の抗生物質，抗ウイルス薬，又は抗真菌薬の投与を受けた患者<br>16. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が確認されている若しくは疑われる患者，又は血清学的検査で HIV 陽性の患者<br>17. 活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者<br>18. 過去 3 年間に血液がん以外の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く．a）適切に治療された皮膚基底細胞がん又は皮膚有棘細胞がん，b）子宮頸部上皮内がん，c）Gleason 分類の Grade 6 未満の前立腺がんで，前立腺特異抗原が安定しているもの<br>19. 治験薬と関連のある骨髄異形成症候群の患者<br>20. 本治験開始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<br>21. アロプリノールに禁忌のある患者<br>22. 肺，心臓，又は腎臓の機能に障害があることなどにより，本治験で必要とされる経口補液及び静脈内補液が禁忌である患者<br>23. アミロイドーシスである又は疑われる患者<br>24. 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<br>25. 治験責任医師の見解により，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，臨床的に重大な疾患又は状態を有する患者<br>倫理上／その他の条件<br>26. 妊娠している又は授乳中の女性 |

**表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 2）（続き 3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準（続き） | 27. 治療を妨げる可能性のある重篤な精神疾患又は内科的疾患を有する患者 |
| 被験薬<br>用量及び製造番号 | 注射用カルフィルゾミブは，20 mg のカルフィルゾミブ遊離塩基（2 mg/mL）を含有する 10 mL の凍結溶液として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された．<br>ロット番号：[redacted] |
| 投与方法 | 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを 2～10 分間かけて静脈内投与した． |
| 治療期間 | SD 以上を達成した被験者は，合計最長 12 サイクル |
| 対照療法 | 該当なし |
| 前治療及び併用療法 | 第 1 サイクル及び最初の用量漸増（27 mg/m$^2$）サイクルの各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．デキサメタゾンの投与中止後のカルフィルゾミブ投与後に，治験薬との因果関係が否定できない発熱，悪寒及び／又は呼吸困難が認められた場合には，カルフィルゾミブの次の投与前にデキサメタゾン 4 mg の経口又は静脈内投与を再開することとした． |
| 評価基準 | 有効性：<br>有効性の主要評価項目<br>• 全奏効率（血清 M 蛋白，尿中 M 蛋白又はその両方に基づく sCR，CR，VGPR，PR を達成した被験者の割合）<br>- 血清蛋白電気泳動（SPEP）（又は IgA 定量［SPEP で正確なデータが得られないか，SPEP が利用できない場合］）及び尿蛋白電気泳動（UPEP）による免疫グロブリン定量で，試験登録時の血清 M 蛋白が 1 g/dL 以上の被験者及び／又は尿中 M 蛋白が 200 mg/24 h 以上の被験者を，全奏効率の主要解析の対象とした．<br>- 血清中 FLC 測定を用いた非侵襲的手法によってのみ疾患の評価が可能な被験者は，有効性の主要解析から除外したが，副次解析には含めた．<br>- 効果の判定は，独立評価委員会（IRC）により多発性骨髄腫の International Uniform Response Criteria に従って実施された．<br>有効性の副次評価項目<br>• 臨床的有用率（治療期間を通じて sCR，CR，VGPR，PR，MR を達成した被験者の割合）．<br>• 無増悪生存期間（治療開始から進行（PD）又は死亡［死因を問わない］までの時間）．以下の被験者については最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．1）PD が記録される前に追跡不能となった被験者，2）生存しており，データカットオフ前に PD が記録されなかった被験者．治験実施計画書に規定されていない新規の多発性骨髄腫治療をデータカットオフ前に行い，新規治療の開始前に PD 又は死亡が確認されない場合は，新規治療の開始前に行った最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．<br>• 無増悪期間（治療開始から PD までの時間）．以下の被験者については最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．1）PD が記録される前に追跡不能となった被験者，2）PD が認められる前に死亡した被験者，3）生存しており，データカットオフ日前に PD が記録されなかった被験者．治験実施計画書に規定されていない新規の多発性骨髄腫治療をデータカットオフ前に行い，新規治療の開始前に PD が確認されない場合は，新規治療の開始前に行った最後の疾患評価のための来院で追跡調査を打ち切ることとした．<br>• 全生存期間（治療開始から死亡［死因を問わない］までの時間）．データカットオフの時点で生存している被験者又は追跡不能の被験者については被験者の生存が最後に確認された日で追跡調査を打ち切ることとした． |

**表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PX-171-004 part 2）（続き 4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価基準（続き） | • 奏効期間（PR 以上の最初の所見から PD 又は死亡［死因を問わない］までの時間）．奏効期間は無増悪生存期間と同じ定義によって追跡調査を打ち切ることとし，奏効を示したすべての被験者を対象として算出した．<br>安全性：<br>安全性評価項目<br>有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図 |
| 統計的手法 | ボルテゾミブ未治療コホート及びボルテゾミブ既治療コホートについて個別に解析し，報告した．本報告（パート 2）ではボルテゾミブ未治療コホートの結果を記載する．<br>有効性の主要評価項目（全奏効率）は，以下の 3 つの集団で解析した．<br>• 有効性解析対象部分集団：血清 M 蛋白，尿中 M 蛋白又はその両方により評価が可能な被験者を対象とし，血清中 FLC 法でのみ疾患評価が可能な被験者は除外した．カルフィルゾミブを 1 回以上投与され，ベースライン時及び投与後 1 回以上の疾患評価を受けた被験者<br>第 2 サイクルの 1 日目以前に治験薬との関連が否定できない毒性により投与を中止した場合は，投与後の疾患評価が得られていても有効性解析対象集団に含めた．<br>• 有効性解析対象集団：有効性解析対象部分集団に加え，血清中 FLC 法でのみ疾患評価が可能であった被験者（全被験者の 10%に制限）を含めた．<br>• 安全性解析対象集団：本治験に登録され，カルフィルゾミブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者．<br>全奏効率の主解析は，有効性解析対象部分集団を対象とし，副次解析は，有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団を対象とした．<br>全奏効率の点推定値及びその Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（CI）を算出した．効果の判定は，IRC 及び実施医療機関の治験責任医師のほかに，実施医療機関から提供されたデータを用いて治験依頼者も行った．IRC による最良抗腫瘍効果判定が主解析のデータソースとして用いられた．<br>副次評価項目のうち，臨床的有用率は有効性解析対象部分集団，有効性解析対象集団及び安全性評価解析対象集団を対象とし，無増悪生存期間，無増悪期間，全生存期間，奏効期間は有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団を対象とした．<br>無増悪期間，無増悪生存期間，全生存期間，及び奏効期間の分布は Kaplan-Meier 法を用いて要約した．全奏効率とベースライン時の特定予後因子との関連性についての探索的解析を，奏効率とその Clopper-Pearson の正確な 95%CI をサブグループごとに算出することにより実施した．<br><br>安全性評価項目は，安全性解析対象集団を対象とした．治療下に発現した有害事象（初回投与から最終投与後 30 日，又は治験実施計画書に規定されていない新規の多発性骨髄腫治療開始日のいずれか早い方までに発現した有害事象．以下，有害事象）を評価した． 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 を用いてコード化した．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 3.0 に従って判定した．有害事象は，発現頻度，器官別大分類及び基本語，重症度並びに治験薬との因果関係を要約し，表を作成した．臨床検査値は，投与後のベースラインからの変化を評価した． |

**表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 2）**

| Visit/ Procedure | Screening | Cycles 1-2 | | | | | | Cycles 3-12 | | | End of Study/ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day -14 to 0 | Day 1 | Days 2 & 9 | Day 8 | Day 15 | Day 16 | Days 3, 7, & 10 | Day 1 | Days 2, 9, & 16 | Days 8 & 15 | Withdrawal[a] (30 days postdose) |
| Written informed consent | X | | | | | | | | | | |
| Entry criteria | X | | | | | | | | | | |
| Medical history | X[b] | | | | | | | | | | |
| Previous treatment history | X | | | | | | | | | | |
| Height, weight, & BSA | X | X | | | | | | X[c] | | | X |
| Neurological questionnaire/assessment | X | | | | | | | X | | | X |
| Routine physical examination | X | X | | | | | | X | | | X |
| Directed physical examination[d] | | | | X | X | | | | | | |
| Vital signs[e] | | | | | | | | | | | |
| ECG | X | | | | | | | | | | X |
| Pregnancy test[f] | X | | | | | | | | | | |
| Urinalysis[g] | X[g] | | | | | | | | | | X |
| Serum chemistry (full panel)[h] | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X |
| Serum chemistry (abbreviated panel)[h] | | | | | | | | | | X[h] | |
| Coagulation | X | | | | | | | | | | |
| Hematology[i] | X | X | | X | X | | | X | | X[i] | X |
| β-2 microglobulin | X | | | | | | | | | | |
| Allopurinol[j] | X | X[j] | X[j] | X[j] | X[j] | X[j] | X[j] | | | | |
| Oral hydration[k] | X | | | | | | | | | | |

**表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 2）（続き 1）**

| Visit/ Procedure | Screening | Cycles 1-2 | | | | | | Cycles 3-12 | | | End of Study/ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Day -14 to 0 | Day 1 | Days 2 & 9 | Day 8 | Day 15 | Day 16 | Days 3, 7, & 10 | Day 1 | Days 2, 9, & 16 | Days 8 & 15 | Withdrawal[a] (30 days postdose) |
| IV hydration[l] | | X | | X[l] | X | X[l] | | | | | |
| Carfilzomib dosing | | X | X | X | X | X | | X | X | X | |
| Disease response laboratories | X | X[m] | | | X[n] | | | X | | | X[o] |
| Bone marrow biopsy, aspirate and cytogenics/FISH[p] | X | | | | | | | | | | |
| Skeletal survey[q] | X | | | | | | | | | | X |
| Plasmacytoma evaluation[r] | X | | | | | | | | | | X |
| Pharmacodynamics studies[s] | X | | X[s] | | | | | | | | |
| PK studies[t] | | X | | X | X | | | | | | |
| Adverse events[u] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant medications[u] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |

BSA = body surface area; ECG = electrocardiogram; FISH = fluorescence in situ hybridization; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic.

[a] Early withdrawal was defined as any patient that did not complete 12 full cycles of treatment. All End of Study Assessments were required to be performed before initiation of any other treatment.

[b] Medical history, including prior cancer surgery/radiotherapy, transplant and neuropathy history.

[c] Neurological questionnaire and assessment required only during Screening and on Day 1 of Cycles 3, 5, 7, 9, and 11 and at the End of Study assessments.

[d] Based on patient interview; if clinically indicated a symptom directed physical examination was performed.

[e] Blood pressure, pulse rate, and temperature within 1 hour before dose on treatment days.

[f] For women of childbearing potential only. Serum test within 7 days of first dose of study drug.

[g] Includes 24-hour urine for creatinine clearance at Screening.

[h] Electrolytes and chemistries, including serum sodium, potassium, calcium, chloride, bicarbonate, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, glucose, total protein, albumin, total bilirubin, alkaline phosphatase, uric acid, LDH, ALT, AST, phosphorous, and magnesium, collected before each administration of carfilzomib on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 during Cycles 1 and 2, and Days 3, 10 and 17 thereafter. If clinically indicated, full chemistries were performed on Days 3, 10, and 17 during Cycle 2. Results of laboratory studies were required to be reviewed and deemed acceptable before administering carfilzomib doses during Cycles 1 and 2. During Cycles 3-8, Days 8 and 15, only an abbreviated chemistry panel (sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, magnesium, creatinine, glucose, and calcium) was required. During Cycles 9-12, chemistry was not required on Days 8 and 15.

**表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（PX-171-004 part 2）（続き 2）**

[i] Including hemoglobin, hematocrit, WBC count with differential (absolute lymphocytes, absolute monocytes, ANC, absolute eosinophils, absolute basophils), RBC count, and platelets prior before administration of carfilzomib on Days 1, 8 and 15 during Cycles 1 and 2. Results were required to be reviewed and deemed acceptable before administering the carfilzomib doses during Cycles 1 and 2. During Cycles 3-12, on Days 1 and 15 only.

[j] Administered as 300 mg orally, twice daily (600 mg daily), beginning at least 48 hours before the first dose of carfilzomib (beginning on Day -2, Cycle 1), continuing for 2 days after the first dose (Day 1 and Day 2); thereafter as 300 mg orally daily, continuing through Day 17 of Cycle 1. If risk factors for TLS no longer existed, allopurinol could be discontinued. In patients considered to be still at risk for TLS at completion of Cycle 1, allopurinol was continued into Cycle 2, if clinically indicated. The allopurinol dose was adjusted based on renal function, if indicated, according to its package insert. Patients who did not tolerate allopurinol, e.g., development of rash, were discussed on a case-by-case basis with the medical monitor.

[k] Six to 8 cups of liquid per day, starting 48 hours before the first dose of carfilzomib (beginning Day -2, Cycle 1).

[l] Normal saline (or other IV formulation) 250-500 mL before and after each carfilzomib dose during Cycle 1 (Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16). If LDH or uric acid is elevated at Cycle 2, Day 1, then IV hydration could be repeated for Cycle 2.

[m] Not required during Cycle 1.

[n] Not required during Cycle 2.

[o] SFLC draw was required for all patients at Screening and End of Study. An unscheduled SFLC draw was required for any patient that achieved an objective response (MR or better).

[p] Bone marrow biopsy and aspirate documenting percent marrow involvement, metaphase cytogenetic study, and FISH study, were performed at Screening. The Screening studies were not required if previously done within 30 days of consent.

[q] Skeletal survey was not required if previously done within 30 days of consent. 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.

[r] If present at baseline, plasmacytoma(s) were monitored throughout the study, as clinically appropriate.

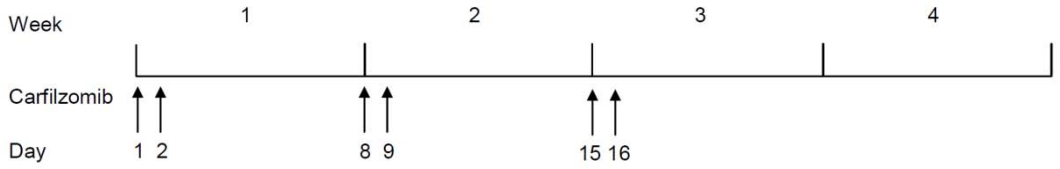
[s] Pharmacodynamic studies: baseline bone marrow and whole blood samples were collected from selected patients (consenting to participate in the sub-study) before the first dose of carfilzomib during Screening procedures and to 3 hours after the Cycle 1, Day 2 dose. An additional blood sample was drawn 15 minutes after the Cycle 1, Day 2 dose for PK analysis. These studies are not performed on Day 9.

[t] Optional and performed at selected centers. Samples were collected predose and within 15 minutes following the dose on Cycle 1, Day 1, within 30 minutes following the Cycle 1, Day 8 dose and between 30 minutes to 1 hour following the Cycle 2, Day 15 dose.

[u] AEs were recorded from time of consent until 30 days after the last dose of study drug or initiation of a new MM therapy. Concomitant medications were recorded from 14 days before Day 1. If there was any change in the patient's concomitant medications during the study, it must be recorded on the CRF.

出典［総括報告書 5.3.5.2-8（PX-171-004 part 2），Table 4］

**図 2.7.6.11-1　治療サイクル（PX-171-004 part 2）**




出典［総括報告書 5.3.5.2-8（PX-171-004 part 2），Figure 1］

### 2.7.6.11.2　　治験対象被験者

#### 1）　被験者の内訳

本報告（パート 2）では，ボルテゾミブ未治療コホートの結果を要約し，ボルテゾミブ既治療コホートの結果は別（パート 1）に報告する．

ボルテゾミブ未治療の多発性骨髄腫患者 129 名を登録し，本剤を投与した．治験実施計画書 Amendment 3 の適用前に 59 名が 20 mg/m$^2$ 群に登録され，20 mg/m$^2$ で投与を受けた．治験実施計画書 Amendment 3 の適用後に 70 名が 20/27 mg/m$^2$ 群に登録され，20/27 mg/m$^2$ で投与を受け，第 2～5 サイクルの初回投与で 27 mg/m$^2$ に増量した．

被験者 129 名のうち，46 名（20 mg/m$^2$ 群：17 名［28.8％］，20/27 mg/m$^2$ 群：29 名［41.4％］）がカルフィゾミブの 12 サイクルを完了した．

12 サイクル完了前に 83 名（20 mg/m$^2$ 群：42 名［71.2％］，20/27 mg/m$^2$ 群：41 名［58.6％］）が投与中止した．中止理由は，疾患進行（20 mg/m$^2$ 群：24 名［40.7％］，20/27 mg/m$^2$ 群：24 名［34.3％］），有害事象（20 mg/m$^2$ 群：13 名［22.0％］，20/27 mg/m$^2$ 群：7 名［10.0％］），その他（20 mg/m$^2$ 群：3 名［5.1％］，20/27 mg/m$^2$ 群：4 名［5.7％］），及び同意撤回（20 mg/m$^2$ 群：2 名［3.4％］，20/27 mg/m$^2$ 群：6 名［8.6％］）であった．

ボルテゾミブ未治療コホートに登録された 129 名が安全性解析対象集団に，126 名が有効性解析対象集団に，119 名が有効性解析対象部分集団に含まれた．

#### 2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者全体の年齢の中央値（範囲）は 65.0 歳（38～85 歳）であり，20 mg/m$^2$ 群と 20/27 mg/m$^2$ 群で同様であった．20 mg/m$^2$ 群では 20/27 mg/m$^2$ 群と比べて女性の割合と ECOG Performance Status が 0 の被験者の割合が高く，20/27 mg/m$^2$ 群では 20 mg/m$^2$ 群と比べてアフリカ系アメリカ人の割合が高かった．

前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0 レジメン（1～4 レジメン）であり，過去に使用された抗骨髄腫治療薬の数の中央値（範囲）は 6.0 種類（1～15 種類）であった．全身性の

前治療は，コルチコステロイド 125 名（96.9%），アルキル化剤 105 名（81.4%），免疫調節薬 119 名（サリドマイド又はレナリドミドのいずれか，又はその両方，92.2%），及びアントラサイクリン 30 名（23.3%）などであった．94 名（72.9%）の被験者が幹細胞移植を 1 回以上受けていた．

### 3） 治験薬の投与状況

投与日数の中央値（範囲）は 170.0 日（1～631 日），本剤の投与サイクルの中央値（範囲）は 7.0 サイクル（1～21 サイクル）であった．10 サイクル以上投与を継続したのは 54 名（41.9%）であり，治験実施計画書で規定された最長 12 サイクルを完了したのは 46 名（35.7%）であった．計 38 名が継続投与試験（海外第Ⅱ相試験［PX-171-010］）に登録した．カルフィゾミブの 1 回あたりの投与量の平均値は 20 mg/m$^2$ 群が 20.0 mg/m$^2$，20/27 mg/m$^2$ 群が 25.65 mg/m$^2$（相対用量強度の中央値はそれぞれ 91.80%及び 95.10%）であり，累積投与量の中央値は，それぞれ 740.0 mg/m$^2$ 及び 893.0 mg/m$^2$ であった．有害事象により用量を減量した被験者は，20 mg/m$^2$ 群で 10 名（16.9%）及び 20/27 mg/m$^2$ 群で 5 名（7.1%）であった．15 mg/m$^2$ を下回る減量をした被験者はいなかった．20 mg/m$^2$ 群の 2 名が 15 mg/m$^2$ に減量した後 20 mg/m$^2$ に再増量し，そのうち 1 名はその後 27 mg/m$^2$ に増量した．20/27 mg/m$^2$ 群の 3 名は 27 mg/m$^2$ に増量した後 20 mg/m$^2$ に減量したが，その後 27 mg/m$^2$ に再増量した．

## 2.7.6.11.3 有効性の結果

### 1） 全奏効率

有効性解析対象部分集団での最良抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.11-3 に示した．

有効性解析対象部分集団での全奏効率は，全体で 47.1%（95%CI：37.8～56.4%）であり，20 mg/m$^2$ 群 39.6%（95%CI：26.5～54.0%），20/27 mg/m$^2$ 群 53.0%（95%CI：40.3～65.4%）であった．

20 mg/m$^2$ 群及び 20/27 mg/m$^2$ 群の全奏効率は，有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団で類似していた．

**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）**

**解析対象集団：有効性解析対象集団**

| Variable | Dose Level | | Total |
|---|---|---|---|
| | 20 mg/m$^2$ (n = 53) [n (%)] | 20/27 mg/m$^2$ (n = 66) [n (%)] | (N = 119) [n (%)] |
| Response Category | | | |
| Complete Response | 2 (3.8) | 1 (1.5) | 3 (2.5) |
| Very Good Partial Response | 8 (15.1) | 18 (27.3) | 26 (21.8) |
| Partial Response | 11 (20.8) | 16 (24.2) | 27 (22.7) |
| Minimal Response | 10 (18.9) | 8 (12.1) | 18 (15.1) |
| Stable Disease | 11 (20.8) | 10 (15.2) | 21 (17.6) |
| Progressive Disease | 7 (13.2) | 11 (16.7) | 18 (15.1) |
| Not Evaluable[a] | 4 (7.5) | 2 (3.0) | 6 (5.0) |
| Overall Response Rate | | | |
| sCR + CR + VGPR + PR | 21 (39.6) | 35 (53.0) | 56 (47.1) |
| 95% CI[b] | (26.5–54.0) | (40.3–65.4) | (37.8–56.4) |

Source: Table 14.2.1.3

CR = complete response; PR =partial response; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response.

[a] For purposes of ORR calculation, these patients are treated as non-responders

[b] Exact 95% CI

出典［総括報告書 5.3.5.2-8（PX-171-004 part 2），Table 12］

**2） 臨床的有用率，奏効期間，無増悪期間，無増悪生存期間，全生存期間**

臨床的有用率の結果を表 2.7.6.11-4 に示した．

有効性解析対象部分集団において最良抗腫瘍効果が MR であった被験者は 18 名（15.1%）であった．

**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）**

| Population | Dose Level | | Total [ |
|---|---|---|---|
| | 20 mg/m$^2$ | 20/27 mg/m$^2$ | |
| Response Evaluable Subset Population (N) | 53 | 66 | 119 |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR (n [%]) | 31 (58.5) | 43 (65.2) | 74 (62.2) |
| 95% CI[a] | (44.1 – 71.9) | (52.4 – 76.5) | (52.8 – 70.9) |
| Response Evaluable Population (N) | 59 | 67 | 126 |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR (n [%]) | 35 (59.3) | 43 (64.2) | 78 (61.9) |
| 95% CI [a] | (45.7 – 71.9) | (51.5 – 75.5) | (52.8-4 – 70.4) |
| Safety Population (N) | 59 | 70 | 129 |
| sCR + CR + VGPR + PR + MR (n [%]) | 35 (59.3) | 43 (61.4) | 78 (60.5) |
| 95% CI[a] | (45.7 – 71.9) | (49 – 72.8) | (51.5 – 69) |

Source: Tables 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3
CR = complete response; MR = minimal response; PR = partial response; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response.
[a] Exact 95% CI

出典［総括報告書 5.3.5.2-8（PX-171-004 part 2），Table 15］

本治験で奏効を示した被験者に進行イベント又は死亡が少なかったため，DOR の中央値は，有効性の最終解析時（全生存期間を除く）に確実な推定値を得ることはできなかった．IRC による抗腫瘍効果評価のためのデータカットオフ（2011 年 4 月 22 日）時点で，奏効を示した被験者の半数以上（67.2%）が，1 年以上の奏効期間を得ていたと推定され，20/27 mg/m$^2$ 群では奏効を示した被験者の 77.7%が 1 年以上の奏効期間を得ていたと推定された．

無増悪期間の中央値は，20 mg/m$^2$ 群で 8.3 カ月（95%CI：6.0～12.3 カ月）であった．20/27 mg/m$^2$ 群では，無増悪期間の中央値は未到達であったが，その 95%CI の下限値は 11.3 カ月であった．

PFS の中央値は無増悪期間の中央値と極めて類似していた．IRC により PD が確認される前に 4 名が死亡した．

ボルテゾミブ未治療コホート全体の 9 カ月間無増悪生存率は 55.5%（95%CI：45.6～64.3%）であり，帰無仮説は否定された（過去の第Ⅲ相試験データより，既存対照群である 1～3 回の前治療後にボルテゾミブの投与を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 322

名における 9 カ月間無増悪生存率は 40%であった：Richardson et al 2005）．用量群別のサブグループ解析では，20/27 mg/m$^2$ 群の 9 カ月間無増悪生存率は 64.2%であったが，20 mg/m$^2$ 群では 44.8%であり，20/27 mg/m$^2$ レジメンが優れていることが示唆された．

OS の中央値は全体で 39.3 カ月（95%CI：34 カ月～推定不可）であった．20/27 mg/m$^2$ 群の全生存期間の中央値は 37.3 カ月（95%CI：31.5 カ月～推定不可）であったが，20 mg/m$^2$ 群の全生存期間の中央値は推定不可であった（95%CI の下限値は 33.4 カ月）．本治験でのイベント数の少なさや追跡調査打ち切り率の高さから，全生存期間の中央値についての解釈には限界がある（全生存期間の最終解析のためのデータベースロック［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］時点で，全被験者の 59.5%が全生存期間の追跡調査を打ち切られ，20 mg/m$^2$ 群では更に高く，67.8%の被験者が追跡調査を打ち切られた）．

### 2.7.6.11.4 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/J ver 8.1 を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の重症度は，NCI CTCAE Version 3.0 を用いて判定した．

#### （1） 有害事象の要約

有害事象の概要を表 2.7.6.11-5 に示した．

被験者 129 名すべてに有害事象が認められ，119 名（92.2%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた．Grade 3 以上の有害事象は 92 名（71.3%），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 71 名（55.0%）に認められた．重篤な有害事象は 45 名（34.9%），投与中止に至った又は一因となった有害事象は 26 名（20.2%）に認められた．治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 4 名（3.1%）であった．

**表 2.7.6.11-5　有害事象の概要（PX-171-004 part 2）**

**解析対象集団：安全性解析対象集団**

| | No. (%) of Patients | | |
|---|---|---|---|
| | 20 mg/m$^2$ (n = 59) | 20/27 mg/m$^2$ (n = 70) | Total (N = 129) |
| With at least 1 AE | 59 (100.0) | 70 (100.0) | 129 (100.0) |
| With at least 1 treatment-related AE | 54 (91.5) | 65 (92.9) | 119 (92.2) |
| With at least 1 Grade 3 or higher AE | 36 (61.0) | 56 (80.0) | 92 (71.3) |
| With at least 1 treatment-related Grade 3 or higher AE | 29 (49.2) | 42 (60.0) | 71 (55.0) |
| With at least 1 SAE | 18 (30.5) | 27 (38.6) | 45 (34.9) |
| With AE leading to discontinuation of study drug | 14 (23.7) | 12 (17.1) | 26 (20.2) |
| Who died within 30 days of last dose of study drug | 1 (1.7) | 3 (4.3) | 4 (3.1) |

Source: Table 14.3.1.1
AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

出典［総括報告書 5.3.5.2-8（PX-171-004 part 2），Table 25］

**（2）　有害事象の分析**

ボルテゾミブ未治療コホートにおける有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度を表 2.7.6.18.11-1 に示した．更に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.18.11-2 に示した．

発現頻度が 30%を超えた有害事象は，疲労 80 名（62.0%），悪心 63 名（48.8%），貧血 54 名（41.9%），呼吸困難 50 名（38.8%），咳嗽及び発熱が各 44 名（34.1%），頭痛 42 名（32.6%），下痢及び上気道感染が各 40 名（31.0%），並びに血小板減少症及び好中球減少症が各 39 名（30.2%）であった．ほとんどの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．20 mg/m$^2$ 群と比較して 20/27 mg/m$^2$ 群で発現頻度が高かった有害事象は，筋痙縮（20 mg/m$^2$ 群：10.2%，20/27 mg/m$^2$ 群：25.7%，すべて Grade 1 又は Grade 2）であった．

発現頻度が 30%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，疲労 58 名（45.0%），悪心 54 名（41.9%），貧血 40 名（31.0%）であった．

Grade 3 以上の有害事象は，20 mg/m$^2$ 群で 61.0%，20/27 mg/m$^2$ 群で 80.0%に認められた．Grade 3 以上の疲労が 20 mg/m$^2$ 群で 7 名（11.9%），20/27 mg/m$^2$ 群で 1 名（1.4%）に認められた．Grade 3 の下痢及び Grade 3 の嘔吐が 20 mg/m$^2$ 群及び 20/27 mg/m$^2$ 群で各 1 名に発現した．これらの事象はいずれも短期間のものであり，処置や治療を必要とせずに消失した．Grade 3 の悪心は認められなかった．両群を比較して，発現頻度の差が 10%を超える Grade 3 以上の有害事象はなかった．

2 名以上に発現した Grade 4 の有害事象は，血小板減少症 8 名（6.2%），高尿酸血症 3 名（2.3%），並びにリンパ球減少症，急性腎不全，発熱性好中球減少症，肺塞栓症及び血中尿酸増加が各 2 名（1.6%）であった．治療下に発現した Grade 4 の血小板減少症 8 名のうち 3 名が 1 回以上の血小板輸血を受け，2 名に出血（Grade 2 の斑状出血及び Grade 1 の鼻出血）が認められた．

本治験の登録時に被験者の 52%が末梢性神経障害を有していたが，治療下で発現した末梢性神経障害は 22 名（17.1%）であった．

20 mg/m$^2$ 群と 20/27 mg/m$^2$ 群とを比較した結果，明らかに用量依存的な事象は認められなかった．

**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**

治療期間中及び治験薬の最終投与後 30 日以内に 4 名（20 mg/m$^2$ 群 1 名，20/27 mg/m$^2$ 群 3 名）が死亡した．Grade 5 の有害事象は，多臓器不全，心障害，急性腎不全，及び有害事象として報告された疾患進行であった．これらの死亡に至った有害事象のうち，2 件（腫瘍崩壊症候群発症中の多臓器不全［20 mg/m$^2$ 群］，血栓及び失神の既往歴を有する被験者の心障害［20/27 mg/m$^2$ 群］）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された．Day 10 に死亡した 20/27 mg/m$^2$ 群の被験者の死因は「急性腎不全（疾患進行）」と記録され，治験薬と関連ありそうにないと判断されたが，本被験者の死亡にカルフィルゾミブが寄与した可能性は否定できない．

**（2） その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象を発現した被験者は，45 名（34.9%）であり，20 mg/m$^2$ 群で 18 名（30.5%），20/27 mg/m$^2$ 群で 27 名（38.6%）であった．発現頻度の高かった重篤な有害事象は，肺炎（細菌性肺炎及びヘモフィルス菌性肺炎を含む）14 名（20 mg/m$^2$ 群 6 名［10.2%］，20/27 mg/m$^2$ 群 8 名［11.4%］），急性腎不全 5 名（20 mg/m$^2$ 群 2 名［3.4%］，20/27 mg/m$^2$ 群 3 名［4.3%］），うっ血性心不全 4 名（20 mg/m$^2$ 群 2 名［3.4%］，20/27 mg/m$^2$ 群 2 名［2.9%］），及び発熱 4 名（20 mg/m$^2$ 群 1 名［1.7%］，20/27 mg/m$^2$ 群 3 名［4.3%］）であった．治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は，22 名（20 mg/m$^2$ 群 12 名［20.3%］，20/27 mg/m$^2$ 群 10 名［14.3%］）に 44 件発現した．

### （3） 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は，20 mg/m$^2$ 群で 13 名（22.0%），20/27 mg/m$^2$ 群で 7 名（10.0%）に認められた．また，20 mg/m$^2$ 群の 1 名及び 20/27 mg/m$^2$ 群の 5 名に，投与中止の一因（主たる理由ではなく）となる有害事象が認められた．全体で 2 名以上に認められた投与中止に至った又は一因となった有害事象は，肺炎（20 mg/m$^2$ 群：2 名［3.4%］，20/27 mg/m$^2$ 群：1 名［1.4%］），呼吸困難（20 mg/m$^2$ 群：1 名［1.7%］，20/27 mg/m$^2$ 群：2 名［2.9%］），血中クレアチニン増加（20 mg/m$^2$ 群：1 名［1.7%］，20/27 mg/m$^2$ 群：1 名［1.4%］），うっ血性心不全（20 mg/m$^2$ 群：1 名［1.7%］，20/27 mg/m$^2$ 群：1 名［1.4%］），及び急性腎不全（20/27 mg/m$^2$ 群：2 名［2.9%］）であった．投与中止に至った及び一因となった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，20 mg/m$^2$ 群：10 名（16.9%），20/27 mg/m$^2$ 群：6 名（8.6%）に発現した．

血小板減少症により 3 名が投与の延期，中断，又は用量減量を要した．20 mg/m$^2$ 群で 14 名，20/27 mg/m$^2$ 群で 27 名が赤血球輸血を 1 回以上受けた．Grade 2 又は Grade 3 の好中球減少症により 12 名（各群 6 名）が投与の延期，中断，又は用量減量を要し，20 mg/m$^2$ 群で 6 名，20/27 mg/m$^2$ 群で 12 名がフィルグラスチム及び／又は他の G-CSF 製剤の投与を受けた．

### 3） 臨床検査値

特に顕著な臨床検査値の異常が認められたのは，治験薬との因果関係が否定できない血小板減少症のみであり，投与サイクルの 6 回目の投与後には最低値に達し，ほとんどは次のサイクル開始までに完全に回復した．

### 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（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）にカルフィルゾミブの投与に関連する臨床的に重要な変化はみられなかった．

体重にベースラインからの大きな変化はみられなかった．

神経学的所見では，治療下に発現した錯感覚が多くみられた．ベースライン時に神経障害性疼痛のなかった少数の被験者において，治療下に Grade 1（7 名，5.4%）又は Grade 2（4 名，3.1%）の神経障害性疼痛が認められた．ベースライン時に正常な深部腱反射であった被験者 116 名のうち，治療下に Grade 1 又は Grade 2 の反射減弱を示した被験者は，それぞれ，9 名（7.0%）及び 3 名（2.3%）であった．

治療下にみられた心電図所見は，いずれの被験者も臨床的に重大なものではなかった．

### 2.7.6.11.5 結論

ボルテゾミブによる治療歴がなく，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本治験の有効性解析対象部分集団（蛋白電気泳動により疾患評価が可能）において，カルフィルゾミブでの治療による全奏効率は 20 mg/m$^2$ 群で 39.6％（95％CI：26.5～54.0％），20/27 mg/m$^2$ 群で 53.0％（95％CI：40.3～65.4％）であった．20/27 mg/m$^2$ の用量及び投与スケジュールは全奏効率の改善傾向を示したが，2 つの用量群の登録は同時ではなく無作為比較ではないため，結果については慎重に判断すべきである．カルフィルゾミブの 20/27 mg/m$^2$ レジメンで認められた全奏効率（53.0％）は，1～3 レジメンでの抗骨髄腫療法の前治療歴のある多発性骨髄腫患者集団を対象として検討された他の単剤療法と比較して優れている（ボルテゾミブで 38％及びデキサメタゾン単剤療法で 18％［Richardson 2005］；ボルテゾミブで 41％［Orlowski 2007］；レナリドミド単剤療法で 26％［Richardson 2009］）．

全体的にカルフィルゾミブの忍容性は良好で，有害事象が主たる理由で投与を中止した被験者は，129 名中 20 名（15.5％）であった．有害事象は支持療法や適宜の用量減量，中断，又は投与を延期することにより概ね効果的に管理された．

これらの結果に基づき，ボルテゾミブ未治療で 1～3 レジメンでの抗骨髄腫療法の前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において，カルフィルゾミブは重要で臨床的に意味のある抗腫瘍作用を有することが示された．