2.7.6.12 Phase 2 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function（PX-171-005 試験）（参考資料）

2.7.6.12.1 試験方法の概要

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（PX-171-005）

項目	内容
治験の標題	Phase 2 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function
治験実施計画書番号	PX-171-005
治験実施医療機関	[redacted] 他　計 5 施設（米国）
治験期間	最初の被験者のスクリーニング日：2008 年 11 月 [redacted] 日 最後の被験者の登録日：2010 年 1 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2012 年 11 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	**主要目的：** ● 多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブの薬物動態に対する腎機能障害の程度による影響を血漿中クリアランス（CL）を用いて評価する **副次目的：** ● カルフィルゾミブの安全性及び忍容性を心電図 QT 間隔（QT）／心拍数で補正した QT（QTc）間隔延長の発現率も含めて全投与群において評価する ● 腎機能障害の程度が異なる多発性骨髄腫患者におけるカルフィルゾミブの CL を除く薬物動態パラメータの推定値を評価する ● カルフィルゾミブ及びその代謝物の腎排泄を評価する ● 無増悪期間（TTP），奏効期間（DOR），全奏効率（ORR），及び臨床的有用率（CBR）の推定によりカルフィルゾミブの有効性を評価する
試験デザイン	非盲検，非対照，多施設共同，単群試験
治験方法	腎機能障害の程度が異なる多発性骨髄腫患者を 5 群に分けて評価した．第 1～4 群については，ベースライン時に 24 時間尿を採取してクレアチニン・クリアランス（CrCl）を測定し，CrCl の結果に基づき被験者を割り付けた．第 5 群については，慢性血液透析の要件に基づき被験者を割り付けた． ● **第 1 群：**CrCl が 80 mL/min を超える患者（正常；予定した N=12） ● **第 2 群：**CrCl が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下の患者（軽度；予定した N=6） ● **第 3 群：**CrCl が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満の患者（中等度；予定した N=6） ● **第 4 群：**CrCl が 30 mL/min 未満の患者（高度；予定した N=6） ● **第 5 群：**慢性血液透析を受けている患者（透析；予定した N=6） 注：第 1～4 群については 24 時間尿の採取が不完全であったため，実際には Cockcroft-Gault 式を用いて血清クレアチニンから CrCl を推定し，割り付けを行った．
被験者数	薬物動態主要解析の対象として 36 名を予定した．50 名が登録及び投与され，このうち適正な薬物動態データを有する 35 名を薬物動態解析の対象とした．投与を受けた 50 名全員を安全性解析の対象とした．
対象	再発及び難治性多発性骨髄腫患者
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． 1. 連邦，地域，及び施設内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 2. 18 歳以上の男女 3. 多発性骨髄腫の患者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PX-171-005）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	4. 2 レジメン以上の前治療（自家幹細胞移植を含む導入療法と維持療法は 1 つのレジメンとみなした）を受けた後に再発又は疾患進行（PD）が認められ，1 つ以上のレジメンに対して最低でも最少奏効を達成していること 5. 以下に定義する測定可能病変を 1 つ以上有すること ● 血清 M 蛋白が 0.5 g/dL 以上 ● 尿中 M 蛋白が 200 mg/24 h 以上 ● 血清中遊離軽鎖（FLC）法：血清中 FLC 比に異常が認められる場合は，血清中 FLC が 10 mg/dL 以上であること 6. 3 カ月を超える生存が期待できること 7. 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0，1，又は 2 であること 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，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 9. 総白血球数 2000/mm^3 以上 10. 好中球絶対数 1000/mm^3 以上 11. ヘモグロビン 7 g/dL 以上 ● 赤血球（RBC）輸血，又はエリスロポエチン若しくはダルベポエチンによる支持療法を施設内のガイドラインに従って受けることは可能とした 12. 血小板数 30000/mm^3 以上 13. 妊娠可能な女性は，治験薬の初回投与前 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試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 歳を超える年齢で 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 14. 妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性は，有効なバリア避妊法を試験期間中及び最終投与後 3 カ月間実施すること
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． 1. 治験薬の初回投与前 14 日以内に，プレドニゾン 20 mg/day 以上に相当する量のグルココルチコイド療法を受けた患者 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 3. 形質細胞性白血病の患者 4. 治験薬の初回投与前 14 日以内に上記の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，及び治験薬の初回投与前 6 週間以内に抗体療法を受けた患者 5. 治験薬の初回投与前 3 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者，及び治験薬の初回投与前 1 週間以内に局所放射線療法を受けた患者 6. 治験薬の初回投与前 14 日以内に別の治験に参加した患者 7. 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 8. 妊婦又は授乳婦 9. 治験薬の初回投与前 3 週間以内に大手術を受けた患者 10. 治験薬の初回投与前 3 カ月間にうっ血性心不全（New York Heart Association 分類でⅢ～Ⅳ度），症候性虚血，伝導異常，又は心筋梗塞を発症した患者 11. コントロール不能の高血圧を有する患者 12. 急性の活動性感染症を最近発症し，治験薬の初回投与前 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受けた患者 13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染である又は疑われる患者，及び HIV 血清陽性の患者 14. A 型，B 型，又は C 型肝炎の活動性感染患者 15. 過去 3 年間に他の悪性腫瘍疾患を発症した患者．ただし，以下を除く． a）適切に治療された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 7 未満の前立腺がんで，前立腺特異抗原値が安定しているもの

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PX-171-005）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	16. 治験担当医師の見解により，治験実施計画書の遵守又は同意を行うための能力を妨げる可能性のある臨床的に重大な内科的／精神疾患又は状態を有する患者 17. 初回投与時及び／又は登録前 14 日以内に，重大な神経障害（Grade 3 若しくは Grade 4，又は疼痛を伴う Grade 2）が認められた患者 18. 肺機能又は心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 19. 定期的な胸腔穿刺を要する胸水又は定期的な穿刺を要する腹水を有する患者 20. デキサメタゾン又はアロプリノールの投与が禁忌である患者 21. 治験薬の初回投与前 1 週間以内に，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）の投与を受けた患者 22. 治験薬の初回投与前 2 週間以内にペグ化 G-CSF の投与を受けた患者 23. 治験薬の初回投与前 7 日以内に RBC 輸血又は血小板輸血を受けた患者 24. 心アミロイドーシスである又は疑われる患者 25. 骨髄異形成症候群の患者 26. 腹膜透析を受けている患者
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは，凍結乾燥粉末として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された．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，10%（w/v）のスルホブチルエーテル - β - シクロデキストリン（Captisol®）を含有する 10 mM のクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.5）中にカルフィルゾミブ遊離塩基が 2 mg/mL の濃度で含まれていた． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]
投与方法	**カルフィルゾミブ** 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約 10 mL/min の速度で 2～10 分かけて，最長 12 サイクルまで静脈内投与した．血液透析を受けている被験者については，カルフィルゾミブ投与日が透析日と重なった場合は，透析後にカルフィルゾミブを投与した． 第 1 サイクルにおけるカルフィルゾミブの開始用量は全投与群で 15 mg/m^2 とした．第 1 サイクルにおいて 15 mg/m^2 に忍容性を示した場合（第 1 サイクルにおいて，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められないこと又は減量を要する Grade 3 若しくは Grade 4 の有害事象が認められないことと定義）には，第 2 サイクルで 20 mg/m^2 に増量可とした．第 2 サイクルにおいて 20 mg/m^2 に忍容性を示した場合には，第 3 サイクル以降で，更に 27 mg/m^2 への増量を認めた． 予定どおりに実施しなかったカルフィルゾミブの投与については補わないこととした．予定した投与日が休日の場合など，予定を 1 日変更することは可とした．カルフィルゾミブの投与が予定より 2 日以上遅れることが予想される場合は，事前にメディカルモニターと協議することとした．可逆性の有害事象が発現した被験者については，カルフィルゾミブを 1 段階（27 mg/m^2 から 20 mg/m^2 へ，20 mg/m^2 から 15 mg/m^2 へ，15 mg/m^2 から 11 mg/m^2 へ）減量することを認めた．毒性が持続又は再発した場合は，メディカルモニターと協議した上で，更に 1 段階減量するか，又は週 1 回 3 週間投与した後に 1 週間の休薬期間を置く投与スケジュールに変更することを認めた．減量は 11 mg/m^2 までとした． **アロプリノール及び補液** カルフィルゾミブの投与前には十分な補液を行った．更に，腫瘍崩壊症候群（TLS）のリスクを有する患者には，アロプリノール又は同等の代替予防薬の投与を認めた．補液及びアロプリノール又は同等の代替薬の用量は，ベースライン時の腎機能障害及びその他の医学的状態によって調整することとした． **デキサメタゾン** 第 1 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目のカルフィルゾミブ投与前に，デキサメタゾン 4 mg を経口又は静脈内投与した．デキサメタゾン中止後（第 2 サイクル以降）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，次のカルフィルゾミブ投与前にデキサメタゾン投与を再開した．

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PX-171-005）（続き 3）

項目	内容
投与方法（続き）	第 2 サイクルの抗腫瘍効果の評価後に部分奏効（PR）以上を達成しなかった場合，又は第 4 サイクルの抗腫瘍効果の評価後に完全奏効（CR）を達成しなかった場合は，その後の全サイクルのカルフィルゾミブ投与前にデキサメタゾン 20 mg を治療量として経口又は静脈内投与することを認めた．デキサメタゾン 20 mg の投与をレジメンに追加した患者は，デキサメタゾン 4 mg の前投与を中止した．
治療期間	PD 又は許容できない毒性が認められるまで，28 日サイクルで投与を行った．2 サイクルの投与後に，最良抗腫瘍効果が安定（SD）以上であった被験者は，更に 10 サイクル（計 12 サイクル）の投与を継続できることとした．PD 又は許容できない毒性が認められずに 12 サイクルを完了した被験者は，継続投与試験［第 II 相試験（PX-171-010）］に登録できることとした．
対照療法 用量及び製造番号	該当なし
評価基準	**薬物動態評価項目：** 本治験の主要評価項目は，第 1 サイクルの 1 日目における，CrCl とカルフィルゾミブの CL との相関の回帰直線の傾きであった．薬物動態に関する副次評価項目は以下であった． ● 第 1 サイクルの 1 日目における，CrCl とカルフィルゾミブの最高血漿中濃度（Cmax），及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）との相関の回帰直線の傾き ● カルフィルゾミブの腎排泄率 ● 特定の代謝物の腎排泄率 ● カルフィルゾミブの血漿中蛋白結合率 **安全性評価項目：** ● 治療下に発現した有害事象（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を含む）の発現率及び重症度 ● バイタルサイン，身体所見，特定の臨床検査値，及び 12 誘導心電図（ECG）で測定した QT/QTc 間隔のベースラインからの変化 **有効性評価項目：** 以下の有効性評価を実施した．ORR，CBR，DOR，及び TTP **その他の評価項目：** ● 第 1 サイクルの 1，2，8 日目，及び第 2 サイクルの 1 日目における，全血中及び末梢血単核球細胞（PBMC）中のプロテアソーム阻害の程度 ● プロテアソーム阻害と有効性評価項目との相関 ● ベースライン時の骨髄穿刺液から分離した CD138 陽性細胞におけるプロテアソーム活性の程度と奏効との関連 ● Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale questionnaire（FACT/GOG-Ntx）の神経毒性に関する下位尺度の合計スコアのベースラインからの変化 ● FACT/GOG-Ntx の生活の質に関する尺度の合計スコアのベースラインからの変化 ● 無増悪生存期間（PFS）（カルフィルゾミブの初回投与から確定した PD の初回確認又は死亡までの期間と定義） ● 奏効までの期間（TTR）（初回投与から確定した PR 以上の初回確認までの時間と定義）

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PX-171-005）（続き 4）

項目	内容
統計的手法	薬物動態パラメータ（Cmax，AUC，及び CL）に対する CrCL の影響を検討した．第 1～4 群の第 1 サイクルの 1 日目の薬物動態パラメータを用量補正し，CrCL との関係について線形混合効果モデルを用いて検討した．更に，第 1 サイクルの 1 日目の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）を用量補正後自然対数変換し，腎機能障害の程度（第 1～5 群）を固定効果，個人効果を変量効果とした分散分析を実施した．腎機能障害群（第 2～5 群）を試験群に，正常腎機能群（第 1 群）を対照群に設定し，算術平均値の差及びその 90%信頼区間を算出し，それぞれ指数変換することで幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した．幾何平均値の比の 90%信頼区間について，事前に規定した範囲（AUC：80～125%，Cmax：70～143%）と比較し，腎機能障害の程度が薬物動態パラメータに与える影響を評価した． 安全性評価項目（中央判定による ECG データを含む）及び有効性評価項目は，投与群別に記述統計量を示した．治療下に発現した有害事象は投与群別及び解析対象集団採用例全体について要約した．すべての有効性解析は，治験担当医師が判定した抗腫瘍効果を用いて実施した．ORR 及び CBR の推定値及びその両側 95%信頼区間（正確法）を算出した．イベント発生までの時間の評価（DOR，TTP，及び PFS）は Kaplan-Meier 法を用いて解析した．

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PX-171-005）

Visit	Screening	Cycles 1–2							Cycles 3–12						End of Study/Early Withdrawal[1]
	Day -14 to -1	Day 1	Day 2	Days 3, 10, 17	Day 8	Day 9	Day 15	Day 16	Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 16	Within 30 days of last dose
Written informed consent	X														
Inclusion/exclusion criteria	X														
Medical history	X														
Previous treatment history	X														
Complete physical examination	X														X
Routine physical evaluation		X			X		X		X		X		X		
Height, weight, & BSA[2]	X	X							X						X
Neurological assessment/ questionnaire[3]	X								X						X
Blood pressure, pulse rate, and oral temperature[4]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test[5]	X														
12-lead ECG[6]	X	X					X								X
Urinalysis	X														X
Bone marrow aspirate and biopsy, cytogenetics, and FISH analyses[7]	X														

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PX-171-005）（続き 1）

Visit	Screening	Cycles 1–2							Cycles 3–12						End of Study/Early Withdrawal[1]
	Day -14 to -1	Day 1	Day 2	Days 3, 10, 17	Day 8	Day 9	Day 15	Day 16	Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 16	Within 30 days of last dose
Disease response assessment labs[8]	X	X					X		X						X
Skeletal survey[9]	X														X
Plasmacytoma evaluation[10]	X														X
PK sampling		X[11]	X[12]				X[11]	X[12]							
Plasma protein binding[13]		X					X								
Pharmacodynamic sampling[14]		X	X[15]		X[15]										
Serum chemistry[16]	X	X	X	X[17]	X	X	X	X	X	X[18]	X	X[18]	X	X[18]	X
Haematology[19]	X	X			X		X		X		X		X		X
Coagulation tests	X														
β2-microglobulin	X														
Allopurinol[20]	X	X	X	X	X	X	X	X							
Oral Hydration[21]	X														
IV Hydration[22]		X	X		X	X	X	X							
Dexamethasone dosing[23]		X	X		X	X	X	X	X						
Carfilzomib Dosing		**X**	**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	
24-hour urine collection (Groups 1-4)		X					X								
Adverse events and concomitant medications[24]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PX-171-005）（続き 2）

[1] Early withdrawal was defined as not completing 12 full cycles of treatment in the absence of progression. End of study assessments were required before initiation of other anti-myeloma treatment.

[2] Body surface area (calculate per standard of practice for institution)

[3] At screening and Day 1 of Cycles 3, 5, 7, 9 and 11 and end of study.

[4] Blood pressure, pulse rate and temperature within 1 hour prior to dose.

[5] Serum pregnancy test within 3 days before first dose of study drug.

[6] Screening and end of study ECG done locally. Central ECGs on Cycle 1, Days 1 and 15 and Cycle 2, Day 15. On each collection day, triplicate ECGs were obtained predose and 5 minutes and 15 minutes, and 1, 2, 4, and 24 hours postdose.

[7] For determination of percent myeloma cell involvement. Bone marrow aspirate was obtained for cytogenetic and fluorescent in situ hybridization (FISH) studies. Repeat bone marrow aspirate was performed to confirm achievement of sCR or CR.

[8] Blood for serum protein electrophoresis (SPEP), serum immunofixation, serum Ig levels, and SFLC levels and 24 hour urine collection for urine protein electrophoresis (UPEP) and urine immunofixation. Patients with negative serum and urine M proteins were required to have SFLC levels measured at each time point. At Screening, Cycle 1, Day 15, Cycles 2-12, Day 1 (± 3 day window), and End of Study.

[9] Not required if previously done within 30 days of consent.

[10] Subjects with plasmacytomas at baseline were monitored throughout the study, as clinically appropriate.

[11] Collected before dosing, at the end of the injection, 5, 15, 30, and 60 minutes, and 1.5, 2, 4, 6 and 24 hours postdose.

[12] Predosing only. (These are the 24 hour collections from the previous day.)

[13] Cycle 1, Days 1 and 15 and Cycle 2, Day 15 at the end of and at 5 minutes after the end of infusion.

[14] Blood collected before and 1 hour after dosing.

[15] Cycle 1 only.

[16] Uric acid, sodium, potassium, calcium, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen (BUN), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, chloride, bicarbonate, glucose, total protein, albumin, total bilirubin, ALT, aspartate transaminase (AST), phosphorous, and magnesium before dosing.

[17] On Days 3, 10, and 17, review results of serum electrolytes and chemistries (sodium, potassium, calcium, phosphate, BUN, creatinine, uric acid, and LDH) before administration of carfilzomib. If risk factors for TLS persisted or if clinically indicated after Cycle 1, monitoring of serum chemistries before carfilzomib administration was continued through Cycle 2.

[18] Full chemistry panel required on Cycle 3 and beyond on Days 2, 9, and 16 when patients escalate dose from 15 mg/m^2 to 20 mg/m^2 and from 20 mg/m^2 to 27 mg/m^2. Only required for the first cycle of dose escalation.

[19] Complete blood count (CBC) and platelets before carfilzomib administration on Days 1, 8, and 15 during Cycles 1 and 2.

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PX-171-005）（続き 3）

[20] For subjects at risk for TLS, initiate allopurinol 300 mg, orally twice daily (or equivalent alternative) beginning at least 48 hours before the first dose of carfilzomib and continuing for 2 days after, then 300 mg orally, once daily through Day 17). In subjects at continued risk for TLS at completion of Cycle 1, allopurinol or equivalent alternative was continued into Cycle 2. The allopurinol or equivalent alternative dose was adjusted based on renal function for subjects in Groups 4 and 5, according to its package insert. Subjects who did not tolerate allopurinol (e.g., development of rash) were discussed on a case-by-case basis with the medical monitor.

[21] Six to 8 cups of liquid per day, starting 48 hours before the first dose of carfilzomib.

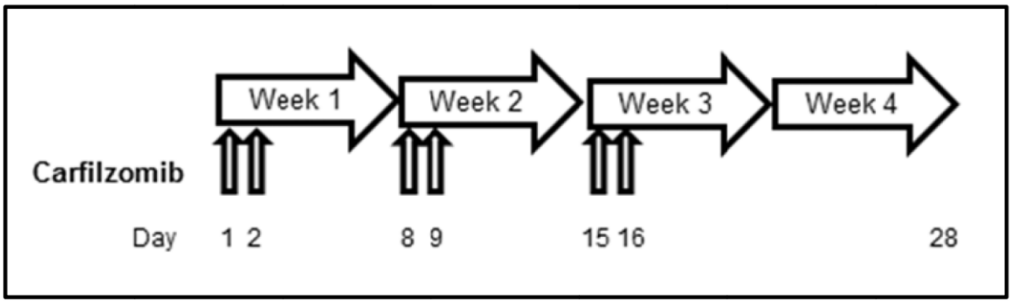
[22] Normal saline (or other IV formulation), 250–500 mL, before and after each carfilzomib dose during Cycle 1. If LDH and uric acid were elevated at Cycle 2, Day 1, the IV hydration was repeated for Cycle 2.

[23] Oral or IV dexamethasone premedication predose, Cycle 1. Premedication could be continued through subsequent cycles or modified based upon clinical and laboratory findings.

[24] All AEs were recorded from time of consent through 30 days after the last dose of study drug or initiation of any new anti-cancer therapy. Concomitant medications, including changes from baseline, were recorded from 14 days before Day 1.

出典［総括報告書 5.3.5.2-9（PX-171-005）， Table 5］

図 2.7.6.12-1　治療サイクル（PX-171-005）



出典［総括報告書 5.3.5.2-9（PX-171-005），Figure 1］

2.7.6.12.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

本治験に 50 名（第 1～5 群にそれぞれ 12 名，12 名，10 名，8 名，及び 8 名）の被験者を登録した．カルフィルゾミブの投与を全 12 サイクル完了した被験者は 10 名（20.0%）であり，40 名（80.0%）が投与を中止した．完了例はそれぞれ，第 1 群で 4 名（33.3%），第 2 群で 0 名（0.0%），第 3 群で 2 名（20.0%），第 4 群で 2 名（25.0%），及び第 5 群で 2 名（25.0%）であった．主な投与中止理由は「病勢進行のため」であり，全体で 24 名（48.0%）であった．第 1～5 群で「病勢進行のため」に中止した被験者は，それぞれ 3 名（25.0%），10 名（83.3%），4 名（40.0%），5 名（62.5%），及び 2 名（25.0%）であった．全体で 11 名（22.0%）が「有害事象のため」，4 名（8.0%）が「同意撤回のため」，1 名（2.0%）が「その他の理由のため」に中止した．

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者 50 名のうち，登録時に 12 名（24.0%）が正常な腎機能（推定 CrCl が 80 mL/min を超える），12 名（24.0%）が軽度の腎機能障害（推定 CrCl が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下），10 名（20.0%）が中等度の腎機能障害（推定 CrCl が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満），及び 8 名（16.0%）が高度の腎機能障害（推定 CrCl が 30 mL/min 未満，血液透析は実施していない）を有しており，8 名（16.0%）が血液透析を受けていた．スクリーニング時における血清クレアチニンの中央値は，正常な腎機能を有する被験者で 81.30 μM/L（0.92 mg/dL），透析を受けている被験者で 425.65 μM/L（4.82 mg/dL）であった．年齢の中央値の範囲は，第 5 群の 56.5 歳から第 4 群の 75 歳までであった．ベースライン時で ECOG Performance Status が 2 である被験者は，第 4 群で 5 名（62.5%）と他の投与群（0.0～37.5%）より多かった．

女性より男性が多く（男性 28 名［56.0%］，女性 22 名［44.0%］），ほとんどの被験者は白人（36 名［72.0%］）又はアフリカ系アメリカ人（11 名［22.0%］）であった．

血清蛋白電気泳動，尿中蛋白電気泳動，又は併用による測定可能病変を有する被験者は 41 名（82%），血清中 FLC のみによる測定可能病変を有する被験者は 6 名（12.0%）であった．上記の方法で測定可能病変が確認されなかった被験者は 3 名（6%）であった．多発性骨髄腫の最初の診断からの期間の中央値は，第 5 群の 3.15 年から第 4 群の 11.1 年までの範囲であった．

およそ半数（44.0%）の被験者に形質細胞による 50%以上の骨髄浸潤が認められた．被験者 50 名のうち 34 名（68.0%）が細胞遺伝学的検査又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）法による検査で正常又は良好，11 名（22.0%）が不良，5 名は不明又は未実施であった．血清 β2 ミクログロブリンの上昇は糸球体濾過量の減少と同様に多発性骨髄腫の否定的な予後因子であるが，血清 β2 ミクログロブリンの中央値は，第 1 群及び第 2 群の 3.0 mg/L から第 5 群の 25.85 mg/L までの範囲であった．国際病期分類基準による病期が 3 の被験者は，第 4 群及び第 5 群では全員であり，第 1 群では 0 名，第 2 群では 2 名（16.7%）であった．

およそ 3 分の 2 の被験者はベースライン時の末梢性神経障害が Grade 1 であり，3 分の 1 弱の被験者は Grade 2 であった．4 名（8.0%）の被験者には末梢性神経障害が認められなかった．Grade 2 の神経障害は，より重症の腎機能障害を有する被験者に多く認められる（全体で 15 名のうち 10 名が第 3～5 群）傾向があった．

すべての被験者が 1 回以上の既往歴を有しており，ほとんどの被験者が腎機能障害の既往歴を有していた．49 名（98%）に神経障害，3 名（6.0%）にうっ血性心不全の既往が認められた．

多発性骨髄腫の前治療のレジメン数は 1～15 レジメンであり，中央値は 5 レジメンであった．ほとんどすべての被験者（96%）が前治療として 1 レジメン以上のボルテゾミブを投与されており，大多数の被験者は免疫調節剤及びアルキル化剤を 1 レジメン以上投与されていた．37 名（74.0%）がレナリドミド及びサリドマイドの両方の併用投与を受けたことがあり，34 名（68.0%）が造血幹細胞移植を 1 回以上受けていた．すべての被験者がステロイドの投与を受けていた．前治療の薬剤に投与群による差はみられなかった．

3） 治験薬の投与状況

全投与群の治療期間の中央値（範囲）は 121 日間（9～478 日間）であり，投与群別では第 3 群の 58 日間から第 4 群の 297 日間まで広範囲であった．第 3 群の 4 名（40%）の被験者が第 2 サイクルの開始前にカルフィルゾミブの投与を中止したため，第 3 群の治療期間の

中央値が短縮された．投与サイクル数の中央値（範囲）は 5 サイクル（1～17 サイクル）であった．カルフィルゾミブの投与回数の中央値（範囲）は 25 回（4～90 回）であった．投与量の中央値は 19.7 mg/m^2 であった．体表面積で補正した投与量の平均値及び中央値は全群で同様であった．

全被験者 50 名がカルフィルゾミブ 15 mg/m^2 で投与を開始した．そのうち 40 名（80.0%）の被験者が 20 mg/m^2 に，28 名（56.0%）の被験者がその後に 27 mg/m^2 に増量した．

投与を 1 回以上スキップした被験者は 26 名（52.0%）であった．

治験期間中のいずれかのサイクルで有害事象による減量を 1 回以上行った被験者は 12 名（24.0%）であったが，有害事象による減量の頻度は全投与群で差がなかった．第 4 群の 1 名（被験者番号：5-34-[redacted]）は有害事象により 2 段階の減量を実施し，他の 1 名（被験者番号：5-28-[redacted]）は 15 mg/m^2 より低用量に減量したまま増量しなかった．

投与を 1 回以上延期した被験者は 20 名（40.0%）であり，18 名が有害事象を理由とするものであった．5 名（10.0%）の被験者は，有害事象を理由に 4 名，静脈内投与失敗を理由に 1 名，1 回以上投与を中断した．

第 2 サイクル以降のいずれかの時点で 28 名の被験者が低用量のデキサメタゾン（カルフィルゾミブ投与の前投与として 20～40 mg）の投与を開始した．1～16 サイクルにわたるデキサメタゾンの累積曝露量は中央値 300 mg，範囲 20～1440 mg であった．

2.7.6.12.3 有効性の結果

1） 薬物動態の結果

種々の腎機能を有する非日本人の再発及び難治性多発性骨髄腫患者に，28 日間を 1 サイクルとして 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを 1 日 1 回，2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目，第 2 サイクルの 15 日目の薬物動態を評価した．投与量は 15 mg/m^2 とし，第 1 サイクルで忍容であった患者の第 2 サイクルは 20 mg/m^2 とした．本治験では血漿中及び尿中カルフィルゾミブ濃度に加え，カルフィルゾミブの血漿中蛋白結合率を評価した．また，血漿中に存在量の多い代謝物 M14，M15 及び M16 の血漿中濃度，尿中に存在量の多い代謝物 M14 及び M15 の尿中濃度を評価した．なお，これら代謝物にプロテアソーム阻害活性はなかった．

第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-3 に示した．Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL について，腎機能障害患者と腎機能正常患者との間に明らかな違いは認められなかった．1 日目のカルフィルゾミブの Cmax，AUClast，AUCinf 及び CL に対する CrCl の影響について，線形混合効果モデルを用いて検討した．その結果，すべてのパラメータについて回帰モデルの傾きに有意性は認められず

（p ＞ 0.05），カルフィルゾミブの薬物動態パラメータに対する CrCl の影響は認められなかった．血漿中カルフィルゾミブ濃度は腎機能障害の程度に依らず静脈内投与後速やかに低下した．高度腎機能障害群の 15 日目の消失半減期（T1/2）は 1 日目あるいは他の腎機能障害群と比較して大きな値であったが，本データは 1 例のデータであり，この被験者において投与 24 時間後の定量値が予期せず得られたことが原因と考えられた．尿中排泄率はすべての投与群で 1%未満であった．1 日目と 15 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による蓄積は認められなかった．

表 2.7.6.12-3　非日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 15 mg/m^2 の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（有効性解析対象集団）（PX-171-005）

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

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a) N = 8（正常），N = 9（軽度），N = 5（中等度），N = 5（高度），N = 8（血液透析）
b) N = 7（正常），N = 8（軽度），N = 5（中等度），N = 4（高度），N = 6（血液透析）
c) N = 6（正常），N = 6（軽度），N = 3（中等度），N = 4（高度），N = 5（血液透析）
d) N = 5（正常），N = 5（軽度），N = 3（中等度），N = 1（高度），N = 5（血液透析）
e) N = 8（正常），N = 8（軽度），N = 7（中等度），N = 5（高度）
f) N = 7（正常），N = 6（軽度），N = 5（中等度），N = 4（高度）
出典［PK Report 5.3.3.2-3（TR-0479-171）］

第 1 サイクルの 1 日目における腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）の比較結果を表 2.7.6.12-4 に示した．幾何平均値の比の 90%信頼区間は 100 を含んだ.

表 2.7.6.12-4　第 1 サイクルの 1 日目における腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の薬物動態パラメータの比較（PX-171-005）

解析対象集団：有効性解析対象集団

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

最少二乗幾何平均比とその 90%信頼区間（%）

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

出典［PK Report 5.3.3.2-3（TR-0479-171）］

第 2 サイクルの 15 日目の 20 mg/m^2 投与群における薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-5 に示した．腎機能障害の程度による明らかな薬物動態パラメータへの影響は認められなかった．

表 2.7.6.12-5　非日本人の多発性骨髄腫患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m^2 の投与量で 2～10 分かけて静脈内投与したとき（第 2 サイクルの 15 日目）のカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ（PX-171-005）

解析対象集団：有効性解析対象集団

薬物動態パラメータ	評価日	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	高度腎機能障害	血液透析
Cmax (ng/mL)	15 日目 a)	4246.7 (1598.46)	3098.6 (1701.10)	3079.0 (2408.10)	4435.0 (3853.73)	3492.5 (1001.05)
Tmax (h)	15 日目 a)	0.03330 (0.0167, 0.167)	0.05000 (0.00, 0.117)	0.05000 (0.0500, 0.117)	0.08330 (0.0833, 0.0833)	0.03330 (0.0333, 0.0500)
AUClast (ng·h/mL)	15 日目 a)	355.7 (66.54)	257.2 (108.67)	319.4 (188.78)	529.7 (381.49)	347.1 (106.34)
AUCinf (ng·h/mL)	15 日目 b)	345.5 (67.77)	268.8 (114.85)	-	542.0 (372.84)	390.8 (161.07)
T1/2 (h)	15 日目 b)	0.9466 (0.88710)	1.2041 (1.07503)	-	6.567 (3.6675)	0.7318 (0.22864)
CL (L/h)	15 日目 b)	123.41 (28.442)	160.17 (99.138)	-	81.69 (47.065)	100.07 (24.958)
Vd (L)	15 日目 b)	164.33 (139.991)	247.21 (204.021)	-	898.4 (878.10)	101.54 (6.658)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a) N = 6（正常），N = 7（軽度），N = 3（中等度），N = 2（高度），N = 4（血液透析）
b) N = 5（正常），N = 6（軽度），N = 0（中等度），N = 2（高度），N = 2（血液透析）
出典［PK Report 5.3.3.2-3（TR-0479-171）］

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

第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目における M14，M15，及び M16 の薬物動態パラメータを求めた．

M14，M15，及び M16 はカルフィルゾミブの静脈内投与後速やかに生成し，Tmax はそれぞれ 0.32～1.5 時間，0.28～0.53 時間及び 0.10～0.17 時間であった．腎機能正常患者の 1 日目における M14 及び M15 の尿中排泄率は 33.1 及び 1.93%であった．M14 及び M15 の AUC は腎機能障害の程度に応じて増加し，尿中排泄率は腎機能障害の程度に応じて低下したことから，腎排泄は M14 及び M15 の重要な排泄経路であることが示唆された．M16 の AUC は

腎機能障害の影響を受けなかった．M14，M15，及び M16 の 1 日目と 15 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による影響は認められなかった．

2） 有効性の結果

本治験に登録された被験者 50 名のうち，47 名（94%）が抗腫瘍効果に関する評価可能集団と判断された．

- ORR（厳密な完全奏効［sCR］＋CR＋非常に良い部分奏効［VGPR］＋PR）は 25.5%（47 名中 12 名；95%信頼区間：13.9～40.3%）であった．奏効が認められた被験者 12 名全員の最良抗腫瘍効果は PR であった．投与群別の ORR は第 1 群の 18.2%から第 5 群の 37.5%までの範囲であった．
- CBR は 31.9%（47 名中 15 名；95%信頼区間：19.1～47.1%）であった．奏効を達成した被験者は，腎機能別の 5 群すべてに認められた．第 2 サイクル以降のいずれかの時点で低用量のデキサメタゾン（カルフィルゾミブ投与の前投与として 20～40 mg）の投与を開始した 28 名の被験者のうち 8 名に奏効が認められた．
- TTR の中央値は 3.3 カ月（範囲：0.49～5.78 カ月）であった．DOR の中央値は 7.9 カ月（95%信頼区間：6.5～27.4 カ月）であった．TTP の中央値は 4.6 カ月（95%信頼区間：2.8～7.6 カ月）であった．
- PFS の中央値は 4.4 カ月（95%信頼区間：2.8～7.5 カ月）であった．

薬力学的評価の結果：

23 名の被験者から全血及び PBMC のサンプルを採取し，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［5.3.4.2-3］に示した．

カルフィルゾミブ 15mg/m^2 の初回投与後の全血及び PBMC 中のプロテアソーム CT-L 活性阻害は，腎機能の程度が異なるすべてのコホートで同程度であった（表 2.7.6.12-6 及び図 2.7.6.12-2）．全血の阻害率の平均値は，腎機能が正常，軽度障害，中等度障害，重度障害及び慢性透析中の被験者でそれぞれ 80.2%，82.9%，73.1%，83.5%及び 80.5%であり，PBMC ではそれぞれ 82.1%，86.9%，78.7%，85.2%及び 82.9%であった．さらに，免疫プロテアソーム活性サブユニットである LMP2（17.1%～37.8%）及び MECL1（28.1%～57.4%）の阻害がすべてのコホートで認められたが，構成サブユニットである Beta1 及び Beta2 は阻害がわずかに（5%以内）みられたか又は全く認められなかった．

全血では，カルフィルゾミブによる不可逆的なプロテアソーム阻害作用及び除核赤血球中のプロテアソーム代謝回転数が少ないために，プロテアソーム活性の回復は認められなかった．

PBMC では，初回投与の 24 時間後にプロテアソーム活性の回復がわずかにみられた．ほとんどのコホートにおける第 1 サイクル第 8 日目の投与前，及びすべてのコホートにおける第 2 サイクル第 1 日目の投与前には，プロテアソーム活性のほぼ完全な回復が認められた．また，第 2 サイクルの第 1 日目におけるカルフィルゾミブ投与 1 時間後のプロテアソーム CT-L 阻害の程度は，すべてのコホートにおいて，第 1 サイクルの第 1 日目で認められたものと同程度であった（73.1%～86.9%）．

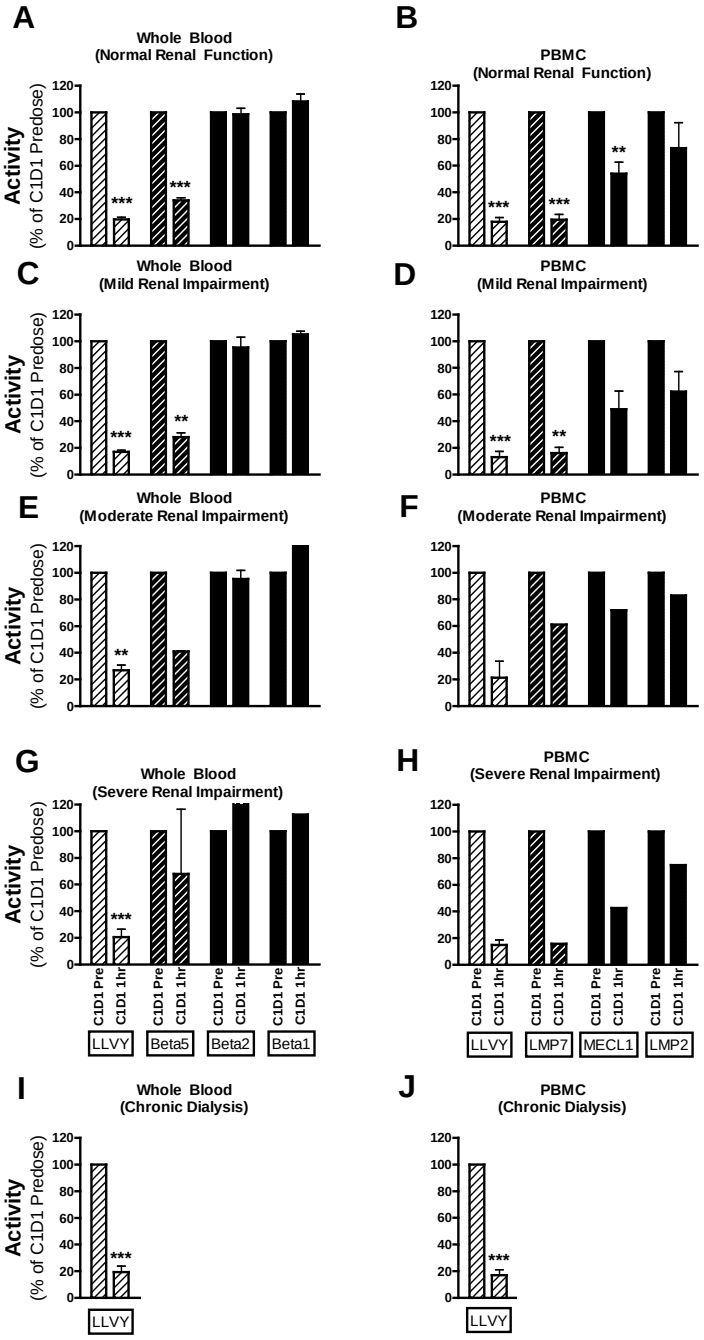
以上の結果，血液透析被験者や腎機能正常被験者を含む腎機能障害の程度が異なる被験者において，カルフィルゾミブの薬力学的プロファイルに明らかな違いは認められなかった．本試験における薬力学的反応の特徴（全血中の濃度とサイクル間の累積阻害量，全血中のわずかな回復及び有核組織中の完全又はほぼ完全な回復）は非臨床動物モデルでみられたカルフィルゾミブの薬力学的解析結果と整合していた．

表 2.7.6.12-6　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性阻害率（ベースラインに対する第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後の阻害率，%）（PX-171-005 試験）

Cohort	Whole Blood											
	CT-L			Beta5			Beta2			Beta1		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
Normal Renal Function	**80.2**	1.6	6	**66.0**	2.0	6	**1.5**	4.5	6	**-8.3**	5.6	6
Mild Impairment	**82.9**	1.2	4	**71.8**	3.3	3	**4.5**	7.7	3	**-5.2**	2.3	3
Moderate Impairment	**73.1**	3.9	3	**58.9**	0.4	2	**4.6**	6.4	2	**-33.6**	33.6	2
Severe Impairment	**83.5**	2.5	6	**66.1**	14.4	2	**-7.9**	8.6	2	**-69.7**	57.1	2
Chronic Dialysis	**80.5**	4.3	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cohort	PBMCs											
	CT-L			LMP7			MECL1			LMP2		
	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
Normal Renal Function	**82.1**	3.2	6	**80.5**	3.9	5	**46.1**	8.6	5	**26.8**	19.2	5
Mild Impairment	**86.9**	4.2	4	**84.0**	4.4	3	**51.0**	13.6	3	**37.8**	15.0	3
Moderate Impairment	**78.7**	12.2	2	**38.7**	0.0	1	**28.1**	0.0	1	**17.1**	0.0	1
Severe Impairment	**85.2**	3.9	6	**84.1**	0.0	1	**57.4**	0.0	1	**25.2**	0.0	1
Chronic Dialysis	**82.9**	4.3	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Source:　TR-0476-171, Table 3.
Abbreviations:　CT-L = chymotrypsin-like activity with fluorogenic substrate, succinyl-leucine-leucine-valine-tyrosine-7-amino-4-methylcoumarin; N = number; PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; SEM = standard error of the mean.
出典［PD Report 5.3.4.2-3（TR-0476-171），Table 3］

図 2.7.6.12-2　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性（ベースライン及び第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後）（PX-171-005 試験）



Source:　TR-0476-171, Figure 1.
CT-L specific proteasome activity was measured in whole blood (A, C, E, G, I) and PBMCs (B, D, F, H, J) prior to and 1 hour after the first dose of 15 mg/m^{2}carfilzomib (Cycle 1 Day 1) using LLVY-AMC substrate.　Subunit-specific activity was measured using ProCISE. Data are presented as mean activity (± SEM) relative to Cycle 1Day 1 pre-dose samples.
* = P<0.05; ** = P<0.01; *** = P<0.001 by two-tailed t-test compared to Cycle 1 Day 1 pre-dose samples.
出典［PD Report 5.3.4.2-3（TR-0476-171），Figure 1］

2.7.6.12.4 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．有害事象の重症度は，National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）version 3.0 に従って判定した．

（1） 有害事象の要約

安全性解析対象集団での有害事象の要約を投与群別に表 2.7.6.12-7 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が否定できない有害事象の MedDRA SOC 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.6.18.12-1 及び表 2.7.6.18.12-2 に示した．

50 名全員に有害事象が認められた．Grade 3 以上の有害事象が認められた被験者は 49 名（98.0%）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44 名（88.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象を含めて，有害事象の発現率に投与群間で差はなかった．重篤な有害事象を発現した被験者は 37 名（74.0%）であり，発現率は第 1 群及び第 2 群と比較して第 3～5 群で高かった．

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 22 名（44.0%）であり，そのうち 8 名は PD が有害事象として報告された．

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 7 名（14.0%；第 2 群及び第 4 群で各 1 名，第 5 群で 5 名）であり，死亡の原因は 6 名が疾患進行，1 名が細菌性肺炎の合併症であった．

表 2.7.6.12-7　有害事象の要約（PX-171-005）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Group 1 (N = 12)	Group 2 (N = 12)	Group 3 (N = 10)	Group 4 (N = 8)	Group 5 (N = 8)	Total (N = 50)
Subjects with at least 1 TEAE [n (%)]	12 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	50 (100.0)
Subjects with at least 1 treatment-related AE[a] [n (%)]	10 (83.3)	10 (83.3)	9 (90.0)	8 (100.0)	7 (87.5)	44 (88.0)
Subjects with at least 1 ≥ Grade 3 AE [n (%)]	11 (91.7)	12 (100.0)	10 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	49 (98.0)
With at least 1 treatment-related ≥ Grade 3 AE [n (%)]	8 (66.7)	7 (58.3)	7 (70.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	36 (72.0)
With at least 1 SAE [n (%)]	5 (41.7)	8 (66.7)	10 (100.0)	6 (75.0)	8 (100.0)	37 (74.0)
With TEAE leading to discontinuation of study drug [n (%)]	3 (25.0)	5 (41.7)	6 (60.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	22 (44.0)
Who died within 30 days of last dose of study drug [n (%)]	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (62.5)	7 (14.0)

Source: Table 14.3.1.1

Note: Subjects may be counted in more than 1 row.

[a] Treatment-related are those AEs with possible or probable relationship to study drug.

出典［総括報告書 5.3.5.2-9（PX-171-005），Table 31］

（2）　有害事象の分析

a）　全有害事象

被験者の 20%以上に認められた血液毒性の有害事象は，貧血 30 名（60.0%），血小板減少症 23 名（46.0%），及びリンパ球減少症 16 名（32.0%）であり，ほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった．被験者の 20%以上に認められた非血液毒性の有害事象は，疲労 32 名（64.0%），下痢 23 名（46.0%），悪心 22 名（44.0%），呼吸困難 21 名（42.0%），便秘 19 名（38.0%），低カリウム血症 18 名（36.0%），低マグネシウム血症 16 名（32.0%），末梢性浮腫 14 名（28.0%），発熱 14 名（28.0%），背部痛 12 名（24.0%），血中クレアチニン増加，疾患進行，頭痛，疼痛，及び肺炎が各 11 名（22.0%），腹痛，咳嗽，高血糖，及び上気道感染が各 10 名（20.0%）であり，ほとんどは Grade 1 又は Grade 2 であった．

少なくとも 1 件の感染症が 34 名（62.0%）に認められた．主なものは肺炎，上気道感染，及びインフルエンザであり，それぞれ 22.0，20.0，及び 10.0%であった．ほかに単純ヘルペス及び帯状疱疹が各 2 名（4.0%）に認められた．

低カリウム血症が認められた 18 名（36.0%）及び低マグネシウム血症が認められた 16 名（32.0%）の被験者は，ほとんどが Grade 1 であり，治験薬の投与中止に至った事象はなかった．

b） Grade 3 以上の有害事象

被験者の 20%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象はすべて血液毒性であり，貧血 20 名（40.0%），血小板減少症 17 名（34.0%），及びリンパ球減少症 11 名（22.0%）であった．想定された結果ではあるが，第 3～5 群で血清クレアチニン増加や急性腎不全といった腎機能障害関連の有害事象がより多く認められた．

c） 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

被験者 50 名中 44 名（88.0%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 件以上認められた．発現率が高かったものは，血液毒性では貧血 19 名（38.0%），血小板減少症 18 名（36.0%），及びリンパ球減少症 11 名（22.0%）であり，非血液毒性では疲労 23 名（46.0%），下痢 13 名（26%），及び悪心 12 名（24.0%）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

投与中止後 30 日以内に死亡した被験者は 7 名（14.0%）であった．死亡の原因は 6 名が疾患進行（そのうち 1 名は Grade 5 の脊髄圧迫を併発），1 名が細菌性肺炎であった．

治験薬の最終投与後 30 日を超えて死亡した被験者は 10 名であり，4 名が疾患進行，1 名が敗血症の合併症，1 名が末期腎疾患の合併症，4 名は原因不明であった．原因不明の 4 名はいずれも最終投与後 150 日を超えて死亡した．

（2） その他の重篤な有害事象

被験者 50 名中 37 名（74%）に重篤な有害事象が認められた．被験者の 10%以上に認められたものは肺炎 10 名（20%）及び疾患進行 7 名（14%）であった．重篤な有害事象は，腎機能が正常な被験者より腎機能障害を有する被験者に多くみられた（第 1～5 群それぞれ；42，67，100，75，及び 100%）が，第 2～5 群に特異的な有害事象は認められなかった．

主な治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として，感染症が 4 名（肺炎 2 名，ウイルス性気管支炎 1 名，及び敗血症 1 名），うっ血性心不全が 2 名，血栓性の有害事象が 2 名（深部静脈血栓症 1 名及び肺塞栓症 1 名）に認められた．因果関係が否定できない重篤な有害事象 20 件のうち 18 件は消失したが，1 件（うっ血性心不全）は消失せずに投与中止となり，1 件（敗血症）は死亡の転帰であった．

（3） 他の重要な有害事象

・ 全被験者 50 名中 22 名（44.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた．発現率の高かった順に疾患進行 8 名（16.0%），腎不全 3 名（6.0%），精神状態変化 2 名（4.0%），及び呼吸不全 2 名（4.0%）であった．その他の有害事象は各 1 名であった．

・ 特定の有害事象として腫瘍崩壊症候群，腎不全，肝不全，及び心不全を定義した．これらは生命を脅かす及び／又は高度の回復不能な臓器損傷を引き起こす可能性があり，カルフィルゾミブの毒性としても認識されていることから，本剤との因果関係が否定できない有害事象と考えられた．本治験で腫瘍崩壊症候群は認められなかった．7 名（14.0%）に腎機能の悪化を伴う重篤な有害事象が認められ，2 名が腎不全，4 名が急性腎不全，1 名が血中クレアチニン増加であった．7 名中 4 名は第 1 サイクルに発現した．腎機能の悪化は，中等度の腎機能障害を有する第 3 群及び高度の腎機能障害を有する第 4 群で多く認められた．7 件すべての重症度は Grade 3 であった．治験薬の投与中止に至った 3 件に関して，中止に至った主な理由は骨髄腫の進行と報告された．7 件のうち 2 件は治験期間中に消失した．また，追加で 1 名に Grade 3 の血中クレアチニン増加 1 件が，重篤な有害事象である Grade 5 のシュードモナス性の敗血症とともに報告された．

本治験で肝不全は認められなかった．重篤な心不全が 4 名（8.0%）に発現した．2 名はベースライン時に虚血性心不全の要因である高度の腎機能障害を有する被験者（第 4 群）であった．別の 1 名はベースライン時にうっ血性心不全の既往歴を有し，更に別の 1 名は肺性高血圧とともに右心室不全を有する被験者であった．4 名中 2 名は治験薬と関連ありと判定された．2 名が投与中止に至り，2 名が転帰安定の確認後に投与継続となった．

・ 49 名（98.0%）はベースライン時に神経障害の既往歴を有した．治療下に発現した神経障害は 10 名（20.0%）に認められ，概ね Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上は 1 名のみであった．ほとんどの神経障害は治験薬との関連ありと判定されたが，投与の変更はなかった．神経障害の発現日は 1～372 日と広範囲であった．Grade 3 の神経障害が 1 名の被験者において治験開始 1 日目に発現した．

神経障害性疼痛 9 名（18%），感覚減退 9 名（18%），錯感覚 2 名（4%），及び反射減弱 1 名（2%）又は反射消失 2 名（4%）も認められた．Grade 3 の感覚減退が 2 件みられたことを除いて，すべて Grade 1 又は Grade 2 であった．ほとんどが治験薬と関連ありと判定され，投与中止に至ったものは感覚減退の 1 件だけであった．

・ 本治験において 12 名の被験者で 13 件の出血性の有害事象が認められた．被験者番号 5-18-[redacted] に 2 件の明らかな粘膜出血が発現した．3 件（Grade 1 の血腫，Grade 1 の結腸出血，及び Grade 1 の処置後出血）を除くすべての事象に一時的な血小板減少又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長が併発していた．血小板障害関連の出血素因として尿毒症が頻発する．

3） 臨床検査値

血清生化学検査のうち，スクリーニング時，並びに第 1～3 サイクルの 1 日目及び 15 日目の血清クレアチニンは，治験薬投与による腎毒性の影響の指標となり，第 2 サイクル以降の治験薬増量の影響を評価する指標となった．いずれの投与群でも，第 1～3 サイクルの治験薬投与と血清クレアチニンとの間に明らかな傾向は認められなかった．肝機能検査（ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，及び総ビリルビン）で特異的な傾向はいずれの投与群でも認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（血圧，脈拍，及び体温），身長，体重，神経学的評価，及び ECG 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．

2.7.6.12.5 結論

血液透析患者を含めて腎機能障害を有する被験者において，カルフィルゾミブの CL に腎機能障害の影響は認められなかった．被験者数が少なく，薬物動態の変動性が大きいため，腎機能の正常な被験者と腎機能障害を有する被験者との間で，AUC 及び Cmax が同等であることを立証することはできなかった．

腎機能障害を有する被験者において多くみられた腎機能悪化関連の重篤な有害事象を除き，腎機能障害を有する被験者と腎機能の正常な被験者で観察された安全性の結果に大きな差は認められなかった．また，本治験の対象集団である，多量の薬物による前治療歴があり，程度の異なる腎機能障害を有する再発及び難治性多発性骨髄腫患者において認められた有害事象の種類，発現率，及び重症度は，カルフィルゾミブの既知の安全性情報と一致するものであった．

本治験に組み入れられた多量の薬物による前治療歴のある再発及び難治性多発性骨髄腫患者において，腎機能別のすべての投与群で抗腫瘍効果が認められた．ORR 及び DOR による有効性の評価は，266 名の再発及び難治性多発性骨髄腫患者（高度の腎機能障害を有する被

験者は除く）にカルフィルゾミブを投与した海外第Ⅱ相試験（PX-171-003A1）と同様であった.

腎機能障害を有する多発性骨髄腫患者は骨髄腫関連の死亡率が高く治療選択肢が限られているが，本治験で得られた安全性及び薬物動態に関するデータは，これらの患者におけるカルフィルゾミブの使用を支持するものであった．本治験の結果から，透析患者を含めた軽度～高度の腎機能障害を有する被験者に対して，腎機能の正常な多発性骨髄腫患者で効果及び十分な忍容性がみられた用量のカルフィルゾミブの投与が可能であることが示唆された.

2.7.6.13 Phase 1b Multicenter Dose Escalation Study of Carfilzomib with Lenalidomide and Dexamethasone for Safety and Activity in Relapsed Multiple Myeloma（PX-171-006）（評価資料）

2.7.6.13.1 試験方法の概要

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要（PX-171-006）

項目	内容
治験の標題	Phase 1b Multicenter Dose Escalation Study of Carfilzomib with Lenalidomide and Dexamethasone for Safety and Activity in Relapsed Multiple Myeloma
治験実施計画書番号	PX-171-006
治験実施医療機関	[redacted] 他 計 11 施設（米国 10 施設及びカナダ 1 施設）
治験期間	最初の被験者のスクリーニング日：2008 年 5 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2013 年 5 月 [redacted] 日 データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I b 相
目的	**主要目的：** ● 再発の多発性骨髄腫（MM）患者に対してカルフィルゾミブをレナリドミド及び低用量デキサメタゾンと併用投与したときの安全性及び最大耐量（MTD）を決定すること **副次目的：** ● カルフィルゾミブをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの有効性を評価すること ● カルフィルゾミブの薬物動態（PK）を検討すること
試験デザイン	非盲検，多施設共同，用量漸増試験
治験方法	本治験は，非盲検，多施設共同，用量漸増第 I b 相試験であり，再発の MM 患者を対象としてカルフィルゾミブをレナリドミド及び低用量デキサメタゾンと併用投与した．本治験は用量漸増パートと用量拡大パートで構成された．28 日間を 1 サイクルとし，進行（PD）又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した． 第 1～12 サイクルでは，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ（15，20，又は 20/27 mg/m^2）を，1～21 日目にレナリドミド（10，15，20，又は 25 mg）を，1，8，15 及び 22 日目に低用量デキサメタゾン（40 mg）を投与した．第 13 サイクル以降では，8 日目と 9 日目のカルフィルゾミブ投与を省略可能とした． なお，低用量デキサメタゾン投与日以外のカルフィルゾミブ投与日（2，9，及び 16 日目）に，カルフィルゾミブ注入に伴う副作用を防御又は軽減するため，デキサメタゾン 4 mg の経口又は静脈内投与を可能とした． 用量漸増パートでは，カルフィルゾミブ，レナリドミド，及び低用量デキサメタゾン併用投与下でのカルフィルゾミブ及びレナリドミドの MTD を決定するため，逐次コホート（コホート 1～6）に被験者を登録した．MTD は，1 つのコホートで 33%以上の被験者に治験薬との因果関係が否定できない用量制限毒性（DLT）が認められる用量と定義した．DLT は第 1 サイクルで評価した．各コホートに最低 3 名を登録することとし，当該コホートで 3 名中 1 名に DLT が発現した場合，登録数を 6 名まで拡大することとした． 用量拡大パートでは，より多くの安全性情報を得るため，低用量デキサメタゾン併用投与下でカルフィルゾミブ及びレナリドミドの MTD 又は治験実施計画書に規定した最大投与量（MPD）を，拡大コホート（コホート 7）の被験者に投与した．

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PX-171-006）（続き 1）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法（続き）</td><td>用量漸増パート（逐次コホート）の投与量
<table>
<tr><th colspan="3">Primary Dose Cohorts</th><th colspan="3">Contingent Dose Cohorts</th></tr>
<tr><th>Cohort</th><th>Carfilzomib (mg/m^2)</th><th>Lenalidomide (mg)</th><th>Cohort</th><th>Carfilzomib (mg/m^2)</th><th>Lenalidomide (mg)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>15</td><td>10</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2</td><td>15</td><td>15</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3</td><td>15</td><td>20</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20</td><td>20</td><td>4b[b]</td><td>20</td><td>15</td></tr>
<tr><td>5</td><td>20</td><td>25</td><td>5b[b]</td><td>20/27[a]</td><td>15</td></tr>
<tr><td>6</td><td>20/27[a]</td><td>25</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
a 第 1 サイクルの 1 日目及び 2 日目はカルフィルゾミブ 20 mg/m^2 を投与し，それ以降はカルフィルゾミブ 27 mg/m^2 を投与した．
b コホート 4b はコホート 4 の忍容性が認められなかった場合に実施した．コホート 5b はコホート 4b の忍容性が認められた場合（DLT が認められた被験者が 33%未満）に実施した．</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：約 70 名（用量漸増パート約 40 名，用量拡大パート 30 名）
投与時：84 名（用量漸増パート 40 名，用量拡大パート 44 名）</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>再発の MM 患者</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>疾患関連
● 症候性 MM
● 1～3 回の前治療歴のある再発又は進行性の MM 患者
● レナリドミド，ボルテゾミブ，及び／又はサリドマイドによる前治療歴があること
● レナリドミド又はボルテゾミブによる治療歴がある場合，その治療開始から 3 カ月間に疾患進行が認められていないこと，及びレナリドミドに対する不耐性のために投与を中止していないこと（ボルテゾミブ不耐性の患者は登録可能）
● 以下のいずれかによって測定が可能な病変であること
○ 血清 M 蛋白≥ 0.5 g/dL
○ 尿中 Bence-Jones 蛋白≥ 200 mg/24h
○ 定期的な血清 M 蛋白測定における血清蛋白電気泳動で正確なデータが得られないと思われる場合（免疫グロブリン［Ig］A 型 MM など）は免疫グロブリン定量値が上昇していること
● 骨髄腫の進行及び再発，直近の前治療の開始日及び終了日，並びにすべての前治療に対する最良抗腫瘍効果の記録が残されていること
患者背景
● 18 歳以上の男女
● 3 カ月を超える生存が期待できること
● 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 であること
臨床検査値
● 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，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
● 好中球絶対数が 1,000/mm^3 以上，ヘモグロビンが 8 g/dL 以上，及び血小板数が 50,000/mm^3 以上（骨髄の 50%超が骨髄腫に侵されている場合は 30×10^9/L 以上）であること
○ スクリーニング時の好中球絶対数が，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 の補助投与のない場合の数値であること
○ 赤血球又は血小板輸血を施設のガイドラインに従って受けることは可能とした
○ スクリーニング時の血小板数は，血小板輸血から 2 週間以上経過した数値であること</td></tr>
</table>

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PX-171-006）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	• クレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値又は実測値が 50 mL/min 以上であること．CrCl の算出には Cockcroft-Gault の式など一般的な計算式を用いることとした． **倫理上／その他の条件** • 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 • 妊娠可能な女性の場合，妊娠検査を受けることに同意した患者 • 妊娠可能な女性の場合，初回投与前に実施した血清又は尿妊娠検査の結果が陰性であり，かつ 2 種類の避妊法をレナリドミド投与開始前 4 週間からレナリドミド投与終了後 4 週間まで実施することに同意した患者 • 妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性の場合，有効な避妊法をレナリドミド投与開始からレナリドミド投与終了後 4 週間まで実施することに同意した患者 • 男性の場合，レナリドミド投与期間中精子提供を行わないことに同意した患者 • レナリドミド投与のため，RevAssist 又は RevAid プログラムに参加することに同意した患者 • 試験来院スケジュール及び他の治験実施計画書の規定を遵守する能力があり，治験実施医療機関において外来治療及び臨床検査を受けることが可能な患者 • アスピリン又は他の抗凝血剤の投与に同意した患者
除外基準	**疾患関連** • 非分泌型又は分泌減少型 MM（血清 M 蛋白< 0.5 g/dL，尿中 Bence-Jones 蛋白< 200 mg/24h，又は血清遊離軽鎖のみから診断された場合） • すべての前治療に対して，持続的な最少奏効（MR；M 蛋白の 25%以上の減少が 6 週間以上持続）を達成しなかった患者 • 初回投与前 3 週間以内に，コルチコステロイド（4 mg/day 以上のデキサメタゾン又は 20 mg/day 以上のプレドニゾンに相当）の投与を受けた患者 • ベースライン前 28 日間以内に，他の治験薬を使用した患者 • 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 • 形質細胞性白血病の患者 • ワルデンストローム・マクログロブリン血症の患者 • 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 • 初回投与前 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 • 本治験開始後に放射線療法が計画されている患者 • 別の治験薬の治験に参加し，本治験の初回投与がその参加から 3 週間以内，又はその薬剤の消失半減期の 5 倍の期間内である場合（いずれか期間の長い方） **随伴状態** • 妊娠中又は授乳中の患者 • ホウ素又はマンニトールに対しアレルギーのある患者 • 初回投与前 3 週間以内に大きな手術を受けた患者 • 過去 6 カ月間にうっ血性心不全（New York Heart Association による分類の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 • コントロール不良の高血圧 • 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 • 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，並びに活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PX-171-006）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	• 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，前立腺特異抗原値が安定しているもの • 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 • 試験開始時に重大なニューロパシー（Grade 3 又は 4 のニューロパシー若しくは疼痛を伴う Grade 2 のニューロパシー）が認められた患者 • プロトンポンプ阻害薬や抗凝血剤を使用していることなどにより，本治験で使用される併用薬が禁忌である患者 • 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 • アミロイドーシスである又は疑われる患者 • 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 • 過去にカルフィルゾミブの投与を受けたことのある患者
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは，20 mg のカルフィルゾミブを含有する凍結溶液又は凍結乾燥製剤（溶解時 2 mg/mL）として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[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，割り付けたコホートによって 15，20，又は 20/27 mg/m^2 の用量でカルフィルゾミブを投与した． 第 13 サイクル以降は 8，9 日目の投与を省略可能とした． カルフィルゾミブは 10 分かけて静脈内投与した．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．
治療期間	28 日間を 1 サイクルとし，PD 又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した（試験開始当初は最長投与期間を定めており，治験実施計画書で規定された全サイクルを完了した被験者は継続投与試験 PX-171-010 でカルフィルゾミブの投与を継続可能としていたが，治験実施計画書の改定により，本治験においても PD 又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続できることとした）．
対照療法 用量及び製造番号	該当なし
治療及び併用療法	第 1 サイクル 1 日目の 14 日前から治験終了時までに使用したすべての薬剤及び治療は，症例報告書に記録することとした（ビタミン類，サプリメント及び血液製剤の投与を含む）． 本治験ではいくつかの併用薬の使用を義務付け，治験実施計画書に規定した（シプロフロキサシン［又は細菌感染を予防するための同等の予防的抗生剤］，バラシクロビル［又は水痘帯状疱疹の再燃を予防するための同等の抗ウイルス薬］，プロトンポンプ阻害薬［毎日］，及びアスピリン［毎日］）．腫瘍組織量が多く腫瘍崩壊症候群のリスクのある被験者に対しては，治験担当医師の判断でアロプリノールを処方することとした． 承認済みのビスフォスフォネート，赤血球及び血小板輸血，並びに緩和的放射線療法は併用可能とした．また，必要に応じて制吐薬及び止瀉薬も投与可能とした．好中球減少症が発現した場合は骨髄増殖因子製剤も併用可能としたが，予防的に投与することは禁止した． 他の治験薬及び抗腫瘍作用を有する他の薬剤の使用は禁止した．がんの治療目的以外のコルチコステロイド（1.50 mg/日以上に相当する量のデキサメタゾン，又は 10 mg/日以上に相当する量のプレドニゾン）の連日の使用は禁止した．
評価基準	**主要評価項目** • カルフィルゾミブ，レナリドミド，及びデキサメタゾンを併用投与した際の安全性及び忍容性 • デキサメタゾンと併用投与した場合のカルフィルゾミブ及びレナリドミドの MTD．MTD が確認されなかった場合は MPD

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PX-171-006）（続き 4）

項目	内容
評価基準（続き）	**安全性評価項目** 有害事象，重篤な有害事象，及び有害事象と治験薬との因果関係の評価により安全性及び忍容性を検証した．有害事象情報は，同意取得日から最終投与日の 30 日後まで収集した．バイタルサイン及び身体所見（神経学的検査を含む）のベースラインからの変動についても記録した．神経学的検査には，Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale questionnaire（FACT/GOG-Ntx）を用いた． 血清生化学検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査，及び 12 誘導心電図は各治験実施医療機関で実施した． **有効性評価項目** • 全奏効率（ORR）：International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria（IMWG-URC）に基づく，厳密な完全奏効（sCR），完全奏効（CR），非常に良い部分奏効（VGPR），又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合 • 臨床的有用率（CBR）：IMWG-URC に基づく sCR，CR，VGPR 又は PR を達成した被験者の割合，若しくは European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）criteria に基づく MR を達成した被験者の割合 • 病勢コントロール率（DCR）：8 週間以上の安定（SD），又はそれを超える最良抗腫瘍効果を示した被験者の割合 • 無増悪生存期間（PFS）：治療開始日から PD（確定）の初回判定日又は死亡（死因を問わない）までの期間（いずれか早い方） • 無増悪期間（TTP）：治療開始日から PD（確定）の初回判定日までの期間 • 奏効期間（DOR）：PR 以上の最初の効果が確定した日から PD（確定）の初回判定日又は死亡（死因を問わない）までの期間（いずれか早い方） • 奏効までの期間（TTR）：治療開始日から PR 以上の最初の効果が確定するまでの期間 • 臨床的有用性が得られるまでの期間：治療開始日から MR 以上の最初の効果が確認されるまでの期間 **薬物動態評価項目** • カルフィルゾミブの血漿中 PK パラメータ • カルフィルゾミブの媒介による全血中及びヒト末梢血単核細胞中プロテアソーム阻害 本治験の PK の結果は別途報告予定である．
統計的手法	**安全性** 安全性解析対象集団はいずれかの治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団とした．有害事象を発現した被験者の割合をコホート別，治験薬との因果関係別，及び重症度別に要約した．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．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 に基づき分類した．臨床検査値については，ベースライン値からの変化量の要約統計量を算出し，シフトテーブルを作成した．また，臨床的に意義のある臨床検査異常値を一覧表にした．バイタルサイン，心電図所見，及び FACT/GOG-Ntx スコアのベースラインからの変化についてはコホート別に要約統計量を算出した．

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PX-171-006）（続き 5）

項目	内容
統計的手法（続き）	**有効性** 有効性解析対象集団は，ベースライン値があり投与開始後 1 回以上有効性評価が行われた被験者，又はベースライン値があり治験薬と因果関係のある有害事象により投与開始後の有効性評価が行われる前に治験を中止した被験者の集団とした．有効性は，IMWG-URC（MR については EBMT criteria）に基づき評価した．治験責任医師は治験を中止した被験者の最良抗腫瘍効果を治療期間中の評価に基づき判断した．一方，治験依頼者は検証済みの計算アルゴリズムを用いて，新たな治療を開始する前に行われた評価に基づきすべての被験者の最良抗腫瘍効果を評価した．計算アルゴリズムを用いた治験依頼者の社内評価は有効性評価の主要なデータソースとして用いられた． ORR，CBR，及び DCR について，点推定値及び Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間（CI）を算出した．PFS，TTP，及び DOR について，Kaplan-Meier プロット（中央値の推定値及び両側 95%CI を含む）を作成した．PFS 及び TTP について，逆 Kaplan-Meier 法により追跡期間の中央値及び 95%CI を推定した．TTR 及び臨床効果までの期間について，中央値及び範囲を含む記述統計量を算出した．

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（PX-171-006）

Assessment	Screening	Cycle 1							Cycles 1–2	Cycles 2–12							Cycles 13 and higher					End of Study/ Early Withdrawal[a]
Day	-14 to -1	1	2	8	9	15	16	22	3, 10, 17	1	2	8	9	15	16	22	1	2	15	16	22	Within 30 days of study drug discontinuation
Informed consent	X																					
Inclusion/exclusion criteria	X																					
Medical history[b]	X																					
Treatment history	X																					
Complete physical examination	X	X		X[c]		X[c]				X		X[c]		X[c]			X		X[c]			X
Height, weight, and body surface area	X	X								X							X					X
Neurologic questionnaire	X									X[d]							X[d]					X
Neurological exam	X									X[d]							X[d]					X
Blood pressure, pulse, temperature[e]	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X
12-lead ECG, including QTc interval	X																					X
Complete blood count[f]	X	X		X		X				X		X		X			X		X			X
Serum chemistry[g]	X	X	X	X	X	X	X		X[h]	X	X	X	X	X	X		X		X			X
Coagulation tests[i]	X																					
Urinalysis	X																					X
24-hr urine[j]	X																					
Pregnancy test[k]	X	X		X		X		X		X				X[k]			X		X[k]			X
Bone marrow aspirate and biopsy, cytogenetics, and FISH analyses[l]	X																					
Quantitative Immunoglobulins	X					X				X							X					X

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（PX-171-006）（続き 1）

Assessment	Screening	Cycle 1							Cycle 1–2	Cycles 2–12							Cycles 13 and higher					End of Study/ Early Withdrawal[a]
Day	-14 to -1	1	2	8	9	15	16	22	3, 10, 17	1	2	8	9	15	16	22	1	2	15	16	22	Within 30 days of study drug discontinuation
β2-microglobulin	X																					
Skeletal survey[m]	X																					
Plasmacytoma evaluation[n]	X																					X
SPEP	X					X[o]				X							X					X
UPEP	X					X[o]				X							X					X
Serum FLC analysis	X	X			X	X				X							X					
Carfilzomib plasma level		X[p]		X[p]										X[p] C2								
Whole blood pharmacodynamic assay[q]		X	X	X						X C2												
Oral hydration[r]	X																					
Intravenous hydration[s]		X	X	X	X	X	X															
Carfilzomib IV infusion for approximately 10 minutes		X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		
Observe 1 hour post carfilzomib dose		X	X	X	X	X	X			X[t] C2												
Lenalidomide oral dose[u]		X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		
Dexamethasone oral or IV dose[v]		X		X		X		X		X		X		X		X	X[u]		X[u]		X	
Adverse events[w]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications[x]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

aPTT: activated partial thromboplastin time; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; C: cycle; CRF: case report form; ECG: electrocardiogram; FISH: fluorescence in situ hybridization; FLC: free light chain; INR: international normalized ratio; IV: intravenous; LDH: lactate dehydrogenase; PT: prothrombin time; QTc: corrected QT (interval);SPEP: serum protein electrophoresis; TLS: tumor lysis syndrome; UPEP: urine protein electrophoresis.

[a] All End of Study assessments must have been performed prior to initiation of any other treatment.

[b] Medical history, including prior cancer surgery/radiotherapy, transplant and neuropathy history.

[c] Complete physical examination was required at Screening and Day 1 of each cycle. Symptom-directed physical examination was permitted on the other days.

[d] Neurologic examination and questionnaire were done at Screening and on Day 1 of Cycles 3, 5, 7, 9, 11, 13, and 15.

[e] Blood pressure (systolic/diastolic), pulse rate, and temperature within 1 hour prior to dosing.

[f] Complete blood cell count prior to treatment, including hemoglobin, hematocrit, red blood cell count, white blood cell count with differential, and platelet count. Studies may have been done within 24 hours prior to treatment for convenience. Results must have been reviewed prior to dosing.

[g] Full serum chemistry panel prior to treatment including sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, creatinine, glucose, total protein, albumin, calcium, total bilirubin, alkaline phosphatatase, uric acid, lactate dehydrogenase, ALT, AST, phosphorous, and magnesium. Studies were to be done within 24 hours prior to treatment for convenience. Results must have been reviewed prior to dosing during Cycles 1 and 2 for all time points, on Days 1, 8, and 15 for Cycles 3 to 12, and on Days 1 and 15 for Cycles 13 and higher. Days 3, 10, and 17 chemistries were to be assessed during Cycle 2, if clinically indicated.

[h] Serum chemistries and electrolytes were collected if risk factors for TLS persisted or if clinically indicated after Cycle 1.

[i] Coagulation tests, including PT, aPTT, and INR.

[j] 24-hour urine collection for creatinine, creatinine clearance, total protein, UPEP, and urine protein immunofixation.

[k] Females of childbearing potential must have had consecutive negative serum or urine pregnancy tests, with a sensitivity of at least 50 mIU/mL within 10-14 days (US/RevAssist) or 25mIU/mL within 7 – 14 days (Canada/RevAid) and within 24 hours prior to starting lenalidomide therapy. Then, repeat weekly during the first 4 weeks of treatment. Then, pregnancy testing was to be repeated every 4 weeks in females with regular menstrual cycles. If menstrual cycles were irregular, the pregnancy testing should have occurred every 2 weeks.

[l] Bone marrow aspirate and biopsy for quantitation of percent myeloma cell involvement. Bone marrow aspirate sample for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization (FISH) studies (both performed in the local laboratory or in a central reference laboratory). Repeated bone marrow aspirate when appropriate to confirm achievement of sCR or CR.

[m] 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.

[n] All subjects were required to have a plasmacytoma evaluation at Screening and End of Study visits. If present at baseline, the plasmacytoma(s) must have been monitored throughout the study using the same assessment method, as clinically appropriate and in accordance with the study protocol.

[o] For subjects being monitored by UPEP - 24-hour urine collection for creatinine, creatinine clearance, total protein, UPEP, and urine protein immunofixation. Subjects with baseline urine protein ≥ 200 mg/24 hours must have had a UPEP to confirm PR or better. Blood for M-protein levels measured by SPEP or quantitative immunoglobulins (for those subjects in whom SPEP was felt to be unreliable).

[p] Blood samples to measure plasma carfilzomib levels were collected on Cycle 1 Day 1, pre-dose, within 15 minutes post-carfilzomib administration, and an additional sample from 15 minutes – 3 hours post-carfilzomib administration. On Cycle 1, Day 8 and Cycle 2, Day 15, samples were collected up to 15 minutes post- carfilzomib administration and from 15 minutes to 3 hours post-carfilzomib administration. The exact start and stop times of the carfilzomib infusion and the exact times of blood sample collection must have been recorded on the appropriate CRF.

[q] Whole blood samples for pharmacodynamic assays were collected on Cycle 1 Day 1, Cycle 1 Day2, Cycle 1 Day 8, and Cycle 2 Day 1 predose and 60 minutes postdose. The exact start and stop times of the carfilzomib administration and the exact times of blood sample collection must have been recorded on the appropriate CRF.

[r] Oral hydration: (6 to 8 cups of liquid per day) starting 48 hours prior to the first dose of carfilzomib (–Day 2 and –Day 1, Cycle 1).

[s] Intravenous hydration: 250 to 500 mL of normal saline (or other IV fluid) 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 intravenous hydration was to be repeated for Cycle 2.

[t] Cycle 2 only.

[u] Lenalidomide was to be taken at approximately the same time each day on Days 1–21 of each cycle. On days of carfilzomib administration, lenalidomide was to be taken a minimum of 4 hours after the carfilzomib dose.

[v] Dexamethasone 40 mg orally or intravenously. Dexamethasone was to be administered 30 minutes to 4 hours preceding the carfilzomib infusion on Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle. Dexamethasone 4 mg orally or intravenously may have also been administered prior to carfilzomib administration at the investigator's discretion on Days 2, 9, and 16 as prophylaxis for carfilzomib infusion-related signs and symptoms.

[w] Adverse events were collected from the day of informed consent through 30 days following the last dose of study treatment.

[x] Concomitant medications recorded from 14 days before Cycle 1, Day 1 through 30 days after last study treatment. If there was any change in the subject's concomitant medications during the study, it must have been recorded on the CRF.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006）， Table 5］

2.7.6.13.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-3 に示した.

合計 84 名の MM 患者が，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法による治療を受けた．40 名が用量漸増パート（コホート 1～6）に登録され，44 名が用量拡大パート（コホート 7）に登録された.

本治験では MTD に達しなかったため，MPD（カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 及びレナリドミド 25 mg/day）が投与された，用量漸増パートのコホート 6 及び用量拡大パートのコホート 7 を併せて，MPD グループとした.

データベースロック時点で 84 名中 3 名（3.6%）の被験者が試験を継続中であった．最も多い投与中止理由は PD であり，43 名（51.2%）が PD のため中止した.

全般的に，MPD グループと全被験者の間の被験者の内訳に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.6.13-3 被験者の内訳（PX-171-006）

Characteristic	MPD Group n (%)	Total Subjects n (%)
Screened	52	100
Enrolled	52	84
Treated	52 (100.0)	84 (100.0)
Continuing on study drug	2 (3.8)	3 (3.6)
Discontinued study drug	50 (96.2)	81 (96.4)
Reasons treatment discontinued		
Progressive disease[a]	26 (50.0)	43 (51.2)
AE[a]	10 (19.2)	15 (17.9)
Withdrew Consent	1 (1.9)	4 (4.8)
Completed treatment per protocol[b]	0	2 (2.4)
Other	13 (25.0)	17 (20.2)

Source: Table 14.1.1 and 14.1.3
AE: adverse event; MPD: maximum planned dose.
[a] Two subjects in the MPD group originally reported an AE as the primary reason for end of treatment. Subsequent review of data listings for these subjects revealed that treatment discontinuation was due to progressive disease reported as an AE. The correct results are reflected in this table and the corresponding text.
[b] The maximal number of cycles subjects could receive per protocol was capped at 12 (Original Protocol), 16 (under Amendments 1 and 2), and 18 (under Amendment 3); the treatment cap was removed under Amendment 4.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 8］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

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 2.7.6.13-4 に示した.

全被験者の年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：43～86 歳）であった．女性より男性の被験者が多く登録された（男性 57.1%，女性 42.9%）．多くの被験者が白人であり（76.2%），次に多い人種はアフリカ系アメリカ人（10.7%）であった．ほとんどの被験者の ECOG Performance Status は 0 又は 1 であった．ECOG Performance Status が 0 の被験者が，全被験者と比較して MPD グループで多かった点を除き（MPD グループ 48.1%，全被験者 39.3%），MPD グループと全被験者の間の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.6.13-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（PX-171-006）

Characteristic	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Age (years)		
N	52	84
Mean (StD)	62.8 (10.35)	61.9 (9.86)
Median	63.0	61.5
Min, Max	44, 86	43, 86
Age group, n (%)		
< 65 years	32 (61.5)	55 (65.5)
≥ 65 years	20 (38.5)	29 (34.5)
Gender, n (%)		
Female	21 (40.4)	36 (42.9)
Male	31 (59.6)	48 (57.1)
Ethnicity, n (%)		
Caucasian	41 (78.8)	64 (76.2)
Hispanic	5 (9.6)	7 (8.3)
African American	3 (5.8)	9 (10.7)
Asian/Pacific islander	2 (3.8)	3 (3.6)
Other	1 (1.9)	1 (1.2)
ECOG Performance Score, n (%)		
0	25 (48.1)	33 (39.3)
1	23 (44.2)	46 (54.8)
2	4 (7.7)	5 (6.0)

Source: Table 14.1.4
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MPD: maximum planned dose; StD: standard deviation.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 9］

ベースライン時の疾患の概要を表 2.7.6.13-5 に示した.

全被験者の最初の診断からの期間の中央値は 3.1 年（範囲：0～22 年）であった．52 名（61.9%）の被験者が IgG 型，19 名（22.6%）の被験者が IgA 型の MM であった．骨髄への形質細胞の浸潤が 50%未満であったのは 56 名（66.7%），50%以上であったのは 27 名（32.1%）であった．遺伝細胞学的検査又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）解析で予後良好（normal/favorable）であったのは 57 名（67.9%），予後不良（poor prognosis）であったのは 22 名（26.2%）であった．がんのステージ分類では，36 名（42.9%）が Stage Ⅱ，10 名（11.9%）が Stage Ⅲであった.

全般的に，MPD グループと全被験者の間のベースライン時の疾患の概要に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.6.13-5　ベースライン時の疾患の概要（PX-171-006）

Characteristic	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Time from initial diagnosis of MM (yrs)		
N	51	83
Mean (StD)	4.0 (3.20)	4.2 (3.77)
Median	3.1	3.1
Min, Max	0, 16	0, 22
Measurable disease category, n (%)		
SPEP only	34 (65.4)	53 (63.1)
SPEP and UPEP	7 (13.5)	16 (19.0)
UPEP only	11 (21.2)	15 (17.9)
Heavy chain, n (%)		
IgG	29 (55.8)	52 (61.9)
IgA	13 (25.0)	19 (22.6)
Negative[a]	7 (13.5)	10 (11.9)
Other Ig	3 (5.8)	3 (3.6)
Plasma cell involvement in bone marrow, n (%)		
< 50%	36 (69.2)	56 (66.7)
≥ 50%	15 (28.8)	27 (32.1)
Unknown	1 (1.9)	1 (1.2)
Cytogenetics or FISH, n (%)		
Normal/favorable	40 (76.9)	57 (67.9)
Poor prognosis	11 (21.2)	22 (26.2)
Unknown or not done	1 (1.9)	5 (6.0)
International Staging System, n (%)		
I	20 (38.5)	35 (41.7)
II	23 (44.2)	36 (42.9)
III	7 (13.5)	10 (11.9)
Missing	2 (3.8)	3 (3.6)

Source: Table 14.1.5

FISH: fluorescence in situ hybridization; Ig: immunoglobulin; MM: multiple myeloma; MPD: maximum planned dose; StD: standard deviation; SPEP: serum protein electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis.

[a] Some subjects with disease measureable by UPEP only had detectable free light chain without heavy chain detected.

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

MM に対する前治療の概要を表 2.7.6.13-6 に示した.

全被験者の前治療レジメン数の中央値は 2.0（範囲：1～5）であった．直近の前治療に対して難治性であった被験者は 33 名（39.3%）であった．レナリドミドに対し難治性であっ

た被験者は 30 名（35.7%），ボルテゾミブに対し難治性であった被験者は 16 名（19.0%），レナリドミドとボルテゾミブ両方に対して難治性であった被験者は 9 名（10.7%）であった．

MPD グループの被験者は全被験者と比較して前治療が多く，前治療レジメン数の中央値は 3.0（範囲：1～5）であった．レナリドミド，ボルテゾミブ，又はレナリドミド及びボルテゾミブ両方に対し難治性であった被験者は全被験者と比較して MPD グループで多かった．

表 2.7.6.13-6　多発性骨髄腫に対する前治療の概要（PX-171-006）

Characteristic	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Number of prior regimens		
N	52	84
Mean (StD)	2.5 (0.94)	2.4 (0.98)
Median	3.0	2.0
Min, Max	1, 5	1, 5
Prior treatments, n (%)		
Steroid	50 (96.2%)	82 (97.6)
Lenalidomide or thalidomide	47 (90.4)	75 (89.3)
Bortezomib	42 (80.8)	65 (77.4)
Alkylating agent	37 (71.2)	61 (72.6)
Lenalidomide	38 (73.1)	59 (70.2)
Bortezomib and lenalidomide or thalidomide	38 (73.1)	59 (70.2)
Bortezomib and lenalidomide	31 (59.6)	49 (58.3)
Transplant	29 (55.8)	54 (64.3)
Thalidomide	24 (46.2)	39 (46.4)
Anthracycline	20 (38.5)	29 (34.5)
Lenalidomide and thalidomide	15 (28.8)	23 (27.4)
Immumotherapy	2 (3.8)	5 (6.0)
Refractory to prior treatment [a], n (%)		
Refractory to last regimen	20 (38.5)	33 (39.3)
Refractory to lenalidomide	23 (44.2)	30 (35.7)
Refractory to bortezomib	13 (25.0)	16 (19.0)
Refractory to bortezomib and lenalidomide	8 (15.4)	9 (10.7)

Source: Table 14.1.8
MPD: maximum planned dose; StD: standard deviation.
[a] Refractory defined as achieving < MR or progression during therapy

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 11］

3） 治験薬の投与状況

カルフィルゾミブの投与状況を表 2.7.6.13-7 に示した.

全被験者で，投与サイクル数（開始されたサイクル）の中央値は 8.5（範囲：1～55），投与期間の中央値は 218.5 日であった．対して，MPD グループでの曝露量は若干高く，投与サイクル数の中央値は 9.5（範囲：1～45），投与期間の中央値は 254.0 日であった．MPD グループで病状コントロールの向上により長期間の投与が可能となったことが示唆された．また，12 サイクル以上開始した被験者は 30 名（35.7%），18 サイクル以上開始した被験者は 21 名（25.0%），40 サイクル以上開始した被験者は 5 名（6.0%）であった.

表 2.7.6.13-7　カルフィルゾミブの投与状況（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Dose Cohort[a]								
	Cohort 1 (n = 6)	Cohort 2 (n = 6)	Cohort 3 (n = 8)	Cohort 4 (n = 6)	Cohort 5 (n = 6)	Cohort 6 (n = 8)	Cohort 7 (n = 44)	MPD Group (N = 52)	All Subjects (N = 84)
Cycles initiated									
Mean (StD)	6.5 (6.28)	12.0 (11.26)	20.6 (18.33)	6.8 (6.74)	6.7 (5.57)	15.6 (13.46)	13.1 (12.97)	13.5 (12.95)	12.6 (12.66)
Median	4.5	9.5	13.5	4.0	5.0	15.0	8.5	9.5	8.5
Min, Max	1, 18	1, 30	1, 55	1, 18	1, 17	1, 44	1, 45	1, 45	1, 55
Number of carfilzomib infusions									
Mean (StD)	32.5 (31.23)	56.7 (51.57)	95.9 (81.34)	35.5 (32.75)	34.2 (26.26)	82.1 (75.11)	62.3 (57.57)	65.3 (60.17)	60.9 (58.28)
Median	21.0	48.0	69.0	23.0	30.0	76.5	45.5	51.5	46.0
Min, Max	6, 88	4, 133	2, 254	6, 83	2, 79	6, 246	2, 192	2, 246	2, 254
Cumulative dose of carfilzomib (mg/m^2)									
Mean (StD)	487.5 (468.40)	898.0 (831.80)	1841.6 (1995.96)	710.0 (654.92)	700.8 (518.53)	2097.5 (2047.55)	1625.7 (1529.29)	1698.3 (1605.26)	1426.5 (1496.09)
Median	315.0	720.0	1035.0	460.0	609.0	1941.0	1214.5	1322.5	944.5
Min, Max	90, 1320	60, 2043	30, 6186	120, 1660	40, 1587	148, 6628	40, 5170	40, 6628	30, 6628
Cumulative dose of carfilzomib (mg)									
Mean (StD)	1003.1 (1019.61)	1647.4 (1396.25)	3460.0 (3694.33)	1480.7 (1455.52)	1353.8 (1146.65)	4101.8 (3879.35)	3096.2 (2993.67)	3250.9 (3123.47)	2733.8 (2881.67)
Median	679.4	1584.0	2253.9	916.2	1160.5	3846.0	2238.6	2435.6	1882.7
Min, Max	159, 2921	112, 3361	64, 11722	222, 3652	68, 3476	324, 12570	60, 10796	60, 12570	60, 12570
Treatment duration (days)									
Mean (StD)	167.5 (183.15)	334.8 (329.51)	579.5 (527.41)	190.3 (199.29)	176.5 (174.13)	439.9 (398.31)	365.9 (383.85)	377.3 (383.05)	350.8 (372.00)
Median	99.5	261.0	377.0	109.0	135.0	402.0	227.5	254.0	218.5
Min, Max	16, 506	16, 870	2, 1542	16, 520	2, 503	16, 1263	2, 1256	2, 1263	2, 1542

表 2.7.6.13-7　カルフィルゾミブの投与状況（PX-171-006）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Dose Cohort[a]								
	Cohort 1 (n = 6)	Cohort 2 (n = 6)	Cohort 3 (n = 8)	Cohort 4 (n = 6)	Cohort 5 (n = 6)	Cohort 6 (n = 8)	Cohort 7 (n = 44)	MPD Group (N = 52)	All Subjects (N = 84)
Relative dose intensity (%)[b]									
Mean (StD)	92.5 (8.70)	86.1 (17.99)	105.0 (27.17)	86.9 (9.90)	99.0 (14.75)	91.1 (15.76)	87.3 (15.79)	87.9 (15.69)	90.4 (17.00)
Median	95.8	84.9	95.6	86.3	98.9	91.6	87.2	88.3	91.5
Min, Max	80, 100	67, 115	86, 167	76, 100	79, 125	71, 119	48, 135	48, 135	48, 167

Source: Table 14.1.9.1

MPD: maximum planned dose; StD: standard deviation.

[a] Cohort 1 = carfilzomib 15 mg/m^2; Cohort 2 = carfilzomib 15 mg/m^2; Cohort 3 = carfilzomib 15 mg/m^2; Cohort 4 = carfilzomib 20 mg/m^2; Cohort 5 = carfilzomib 20 mg/m^2; Cohorts 6 and 7 = carfilzomib 20/27 mg/m^2.

[b] Relative dose intensity = actual dose intensity/planned dose intensity. Actual dose intensity/planned dose intensity is actual/intended cumulative dose divided by actual/protocol-specified treatment duration.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006）， Table 20］

カルフィルゾミブの用量変更の要約を表 2.7.6.13-8 に示した.

有害事象のためカルフィルゾミブの減量をした被験者は 4 名のみ（すべて MPD グループ）であった.

表 2.7.6.13-8　カルフィルゾミブの用量変更（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Infusion interrupted at least once, n (%)		
No	50 (96.2)	82 (97.6)
Yes	2 (3.8)	2 (2.4)
Dose reduced at least once due to AE, n (%)		
No	48 (92.3)	80 (95.2)
Yes	4 (7.7)	4 (4.8)
Number of dose reductions due to AE		
0	48 (92.3)	80 (95.2)
1	3 (5.8)	3 (3.6)
≥ 2	1 (1.9)	1 (1.2)
Dose delayed at least once, n (%)		
No	16 (30.8)	29 (34.5)
Yes	36 (69.2)	55 (65.5)
Dose(s) missed at least once, n (%)		
No	18 (34.6)	30 (35.7)
Yes	34 (65.4)	54 (64.3)

Source: Table 14.1.10.1
AE: adverse event; MPD: maximum planned dose.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006）, Table 21］

2.7.6.13.3 有効性の結果

本治験に登録され治験薬を投与された 84 名のうち，投与開始後に有効性評価が行われなかった 1 名を除いた 83 名を有効性解析対象集団とした.

1） 最良抗腫瘍効果，全奏効率，臨床的有用率，及び病勢コントロール率

最良抗腫瘍効果，ORR，CBR，及び DCR の結果を表 2.7.6.13-9 に示した.

カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法は非常に有効であった．有効性解析対象集団 83 名中 PR 以上を達成した被験者は 58 名であり，そのうち 34 名は VGPR 以上であった．CR 以上を達成した被験者 4 名のうち，3 名が MPD グループであった.

有効性解析対象集団全体の ORR は 69.9%（95%CI：58.8，79.5），CBR は 77.1%（95% CI：66.6，85.6），DCR は 85.5%（95%CI：76.1，92.3）であった．CBR 及び DCR は，MPD グループと有効性解析対象集団全体の間に違いはみられなかった（CBR：78.4%及び 77.1%，DCR：84.3%及び 85.5%）．一方，ORR は有効性解析対象集団全体と比較して MPD グループで高かった（69.9%及び 78.4%）.

表 2.7.6.13-9　最良抗腫瘍効果，ORR，CBR，及び DCR（PX-171-006）

解析対象集団：有効性解析対象集団

	Dose Cohort [a]								
	Cohort 1 (n = 6)	Cohort 2 (n = 6)	Cohort 3 (n = 8)	Cohort 4 (n = 6)	Cohort 5 (n = 6)	Cohort 6 (n = 8)	Cohort 7 (n = 43)	MPD Group (N = 51)	All Subjects (N = 83)
Response category, n (%)									
Stringent complete response (sCR)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (4.7)	2 (3.9)	3 (3.6)
Complete response (CR)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	1 (1.2)
Very good partial response (VGPR)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (37.5)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (25.0)	17 (39.5)	19 (37.3)	30 (36.1)
Partial response (PR)	1 (16.7)	0	2 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (62.5)	13 (30.2)	18 (35.3)	24 (28.9)
Minimal response (MR)	0	2 (33.3)	1 (12.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	6 (7.2)
Stable disease (SD)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	0	3 (7.0)	3 (5.9)	7 (8.4)
Progressive disease (PD)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	4 (9.3)	5 (9.8)	6 (7.2)
Not evaluable[b]	0	1 (16.7)	1 (12.5)	0	1 (16.7)	0	3 (7.0)	3 (5.9)	6 (7.2)
Overall response rate (ORR), n (%)[c]	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (75.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	7 (87.5)	33 (76.7)	40 (78.4)	58 (69.9)
95% CI [d]	11.8–88.2	0.4–64.1	34.9–96.8	22.3–95.7	22.3–95.7	47.3–99.7	61.4–88.2	64.7–88.7	58.8–79.5
Clinical benefit rate (CBR), n (%)[c]	3 (50.0)	3 (50.0)	7 (87.5)	6 (100.0)	5 (83.3)	7 (87.5)	33 (76.7)	40 (78.4)	64 (77.1)
95% CI [d]	11.8–88.2	11.8–88.2	47.3–99.7	54.1–100.0	35.9–99.6	47.3–99.7	61.4–88.2	64.7 – 88.7	66.6–85.6
Disease control rate (DCR), n (%)[c]	5 (83.3)	5 (83.3)	7 (87.5)	6 (100.0)	5 (83.3)	7 (87.5)	36 (83.7)	43 (84.3)	71 (85.5)
95% CI [d]	35.9–99.6	35.9–99.6	47.3–99.7	54.1–100.0	35.9–99.6	47.3–99.7	69.3–93.2	71.4–93.0	76.1–92.3

Source: Table 14.2.1.1

CBR: clinical benefit rate; CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; MPD: maximum planned dose; MR: minimal response; ORR: overall response rate; PR: partial response; sCR: stringent complete response; VGPR: very good partial response; SD: stable disease.

[a] Cohort 1 = carfilzomib 15 mg/m^2, lenalidomide 10 mg; Cohort 2 = carfilzomib 15 mg/m^2, lenalidomide 15 mg; Cohort 3 = carfilzomib 15 mg/m^2, lenalidomide 20 mg; Cohort 4 = carfilzomib 20 mg/m^2, lenalidomide 20 mg; Cohort 5 = carfilzomib 20 mg/m^2, lenalidomide 25 mg; Cohorts 6 and 7 = carfilzomib 20/27 mg/m^2, lenalidomide 25 mg

[b] Not evaluable: Subject did not remain on study long enough for a confirmed response to be assessed.

[c] Overall response rate (ORR) was defined by the proportion of response-evaluable subjects with any of the following as their best overall response: sCR, CR, VGPR, or PR. Clinical benefit rate (CBR) was defined as the ORR with the addition of MR. Disease control rate (DCR) was defined as the CBR with the addition of subjects with SD lasting ≥ 8 weeks.

[d] 95% Clopper-Pearson exact binomial CI.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 14］

2） 奏効期間

PR 以上を達成した被験者の DOR を表 2.7.6.13-10 に，DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-1 に示した．

DOR の中央値は，MPD グループが 22.1 カ月（95%CI：9.5，38.0），有効性解析対象集団全体が 18.8 カ月（95%CI：9.7，33.4）であり，効果には持続性が認められた．

なお，カルフィルゾミブ，レナリドミド，及びデキサメタゾン併用療法の効果は高く，7 名の被験者（うち MPD グループ 6 名）は，PR 以上を達成した後，自家幹細胞移植等の他の治療に移行することにしたため追跡調査を打ち切って DOR を解析した．

表 2.7.6.13-10　DOR（PX-171-006）

解析対象集団：有効性解析対象集団

	MPD Group (N = 51)	All Subjects (N = 83)
Number with objective response	40	58
Median duration of response (months) [a, b]	22.1	18.8
95% CI	9.5–38.0	9.7–33.4
Event-free rate (%)		
≥ 2 months	39 (100.0)	57 (100.0)
≥ 4 months	35 (92.2)	50 (91.1)
≥ 6 months	31 (84.1)	41 (77.9)
≥ 9 months	21 (72.5)	31 (70.0)
≥ 12 months	14 (57.6)	21 (57.9)

Source: Table 14.2.2.1

CI: confidence interval; CR: complete response; MPD: maximum planned dose; PR: partial response; sCR: stringent complete response; VGPR: very good partial response.

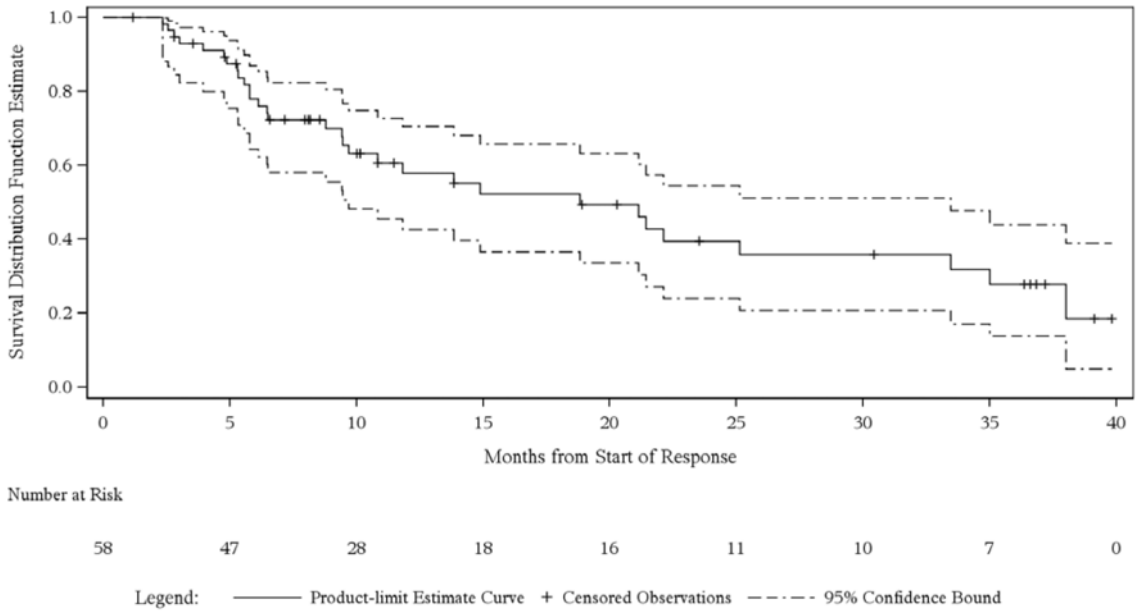
[a] Duration of response was calculated for subjects whose confirmed best overall response was sCR, CR, VGPR, or PR.

[b] Median/percentiles and their 95% CIs were estimated using the Kaplan-Meier method.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 15］

図 2.7.6.13-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団



出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Figure 2］

3）　無増悪生存期間及び無増悪期間

PFS を表 2.7.6.13-11 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-2 に示した．また，TTP を表 2.7.6.13-12 に，TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.13-3 に示した．

MPD グループの PFS 及び TTP の中央値は，いずれも 15.4 カ月（95%CI：9.9，34.1）であった．有効性解析対象集団全体の PFS 及び TTP の中央値は，それぞれ 14.6 カ月（95%CI：7.9，23.7）及び 14.8 カ月（95%CI：9.9，23.7）であった．

なお，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の効果は高く，7 名の被験者（うち MPD グループ 6 名）は自家幹細胞移植等の他の治療に移行することにしたため，PD となる前に追跡調査を打ち切って PFS 及び TTP を解析した．

表 2.7.6.13-11　PFS（PX-171-006）

解析対象集団：有効性解析対象集団

	MPD Group (N = 51)	All Subjects (N = 83)
Progression-free survival status, n (%)		
Progressed/died	27 (52.9)	47 (56.6)
Censored	24 (47.1)	36 (43.4)
Median progression-free survival (months) [a]	15.4	14.6
95% CI	9.9–34.1	7.9–23.7
Duration of follow-up (months) [a]	24.4	24.4
95% CI	10.6–37.3	12.7–37.7

Source: Table 14.2.4.1

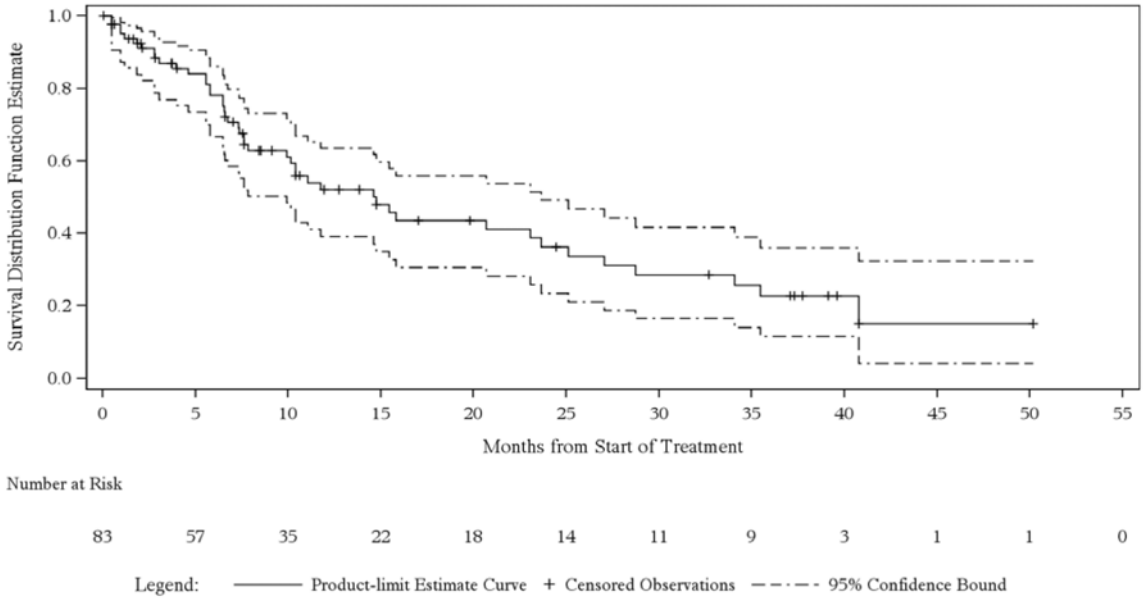
CI: confidence interval; MPD: maximum planned dose.

[a] Median, percentiles, and 95% CIs were estimated using the Kaplan-Meier method (reverse Kaplan-Meier for calculation of follow-up duration).

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 16］

図 2.7.6.13-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-006）

解析対象集団：有効性解析対象集団



出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Figure 3］

表 2.7.6.13-12　TTP（PX-171-006）

解析対象集団：有効性解析対象集団

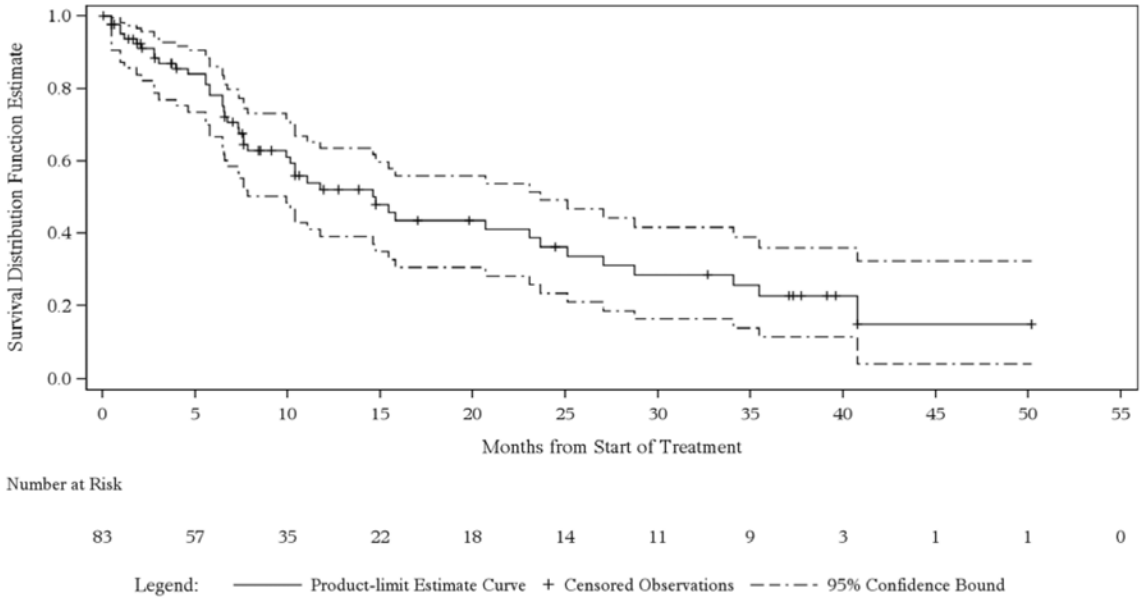
	MPD Group (N = 51)	All Subjects (N = 83)
Progression status, n (%)		
Progressed	27 (52.9)	45 (54.2)
Censored	24 (47.1)	38 (45.8)
Median time to progression (months) [a]	15.4	14.8
95% CI	9.9–34.1	9.9–23.7
Duration of follow up (months) [a]	24.4	24.4
95% CI	10.6–37.3	11.9–37.3

Source: Table 14.2.3.1
CI: confidence interval; MPD: maximum planned dose.
[a] Median, percentiles, and 95% CIs were estimated using the Kaplan-Meier method (reverse Kaplan-Meier for calculation of duration of follow-up).

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 17］

図 2.7.6.13-3　TTP の Kaplan-Meier 曲線（PX-171-006）

解析対象集団：有効性解析対象集団



出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Figure 4］

4）　奏効までの期間，及び臨床的有用性が得られるまでの期間

TTR 及び臨床的有用性が得られるまで期間を表 2.7.6.13-13 に示した.

効果には即効性があり，TTR の中央値は，MPD グループ及び有効性解析対象集団全体のいずれにおいても 0.95 カ月であった．臨床的有用性が得られるまでの期間の中央値は，MPD グループ及び有効性解析対象集団全体で，それぞれ 0.49 カ月及び 0.53 カ月であった．

表 2.7.6.13-13　TTR，及び臨床的有用性が得られるまでの期間（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	MPD Group (N = 52)	All Subjects (N = 84)
Time to response (months) [a]		
N	40	58
Median	0.95	0.95
Min, Max	0.5, 4.6	0.5, 29.9
Time to clinical benefit (months) [b]		
N	40	64
Median	0.49	0.53
Min, Max	0.5, 2.1	0.5, 15.0

Source: Table 14.2.5
MPD: maximum planned dose; PR: partial response; MR: minimal response.
[a] Time to response was defined as the time from the start of study treatment to the first evidence of confirmed response (PR or higher).
[b] Time to clinical benefit was defined as the time from the start of study treatment to the first evidence of confirmed MR or better.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 18］

5）　部分集団解析

MPD グループに対して部分集団解析を行い，結果を［総括報告書（5.3.5.2-10）Table 14.2.1.3，Table 14.2.2.3，Table 14.2.3.3，及び Table 14.2.4.3］に示した．

前治療歴が少なく，他のリスク因子（細胞遺伝学的異常，国際病期分類基準［ISS］Stage Ⅱ又はⅢ，若しくは血清β2-ミクログロブリン≥ 2.5 mg/L）のない被験者は，ORR，DOR，TTP，及び PFS に関する評価で良い結果を示した．

前治療に対する反応性別の部分集団解析結果を表 2.7.6.13-14 に示した．

レナリドミドに対し難治性の被験者（23 名）の ORR は，ボルテゾミブに対し難治性の被験者（13 名）と同程度であったが（レナリドミド難治性群 69.6%及びボルテゾミブ難治性群 69.2%，以下同順），DOR，TTP，及び PFS の中央値は，ボルテゾミブに対し難治性の被験者と比較して短かった（DOR：10.8 カ月及び 22.1 カ月，TTP 及び PFS：7.9 カ月及び 15.4 カ月）．予備的な解析であるものの，これらの結果は，カルフィルゾミブ，レナリドミド及

びデキサメタゾンの併用療法が，ボルテゾミブに対し難治性の被験者に対して特に有効であることを示している．レナリドミドによる治療歴のない被験者（14 名）は，予測どおり最も良い結果を示し，ORR は 85.7%，PFS 中央値は解析時点で評価不能であった．

表 2.7.6.13-14　前治療に対する反応性別の部分集団解析（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Lenalidomide Naïve (n = 14)	Lenalidomide Refractory (n = 23)[c]	Bortezomib Refractory (n =13)[c]
Overall response rate, n (%)	12 (85.7)	16 (69.6)	9 (69.2)
95% CI[a]	57.2 – 98.2	47.1 – 86.8	38.6 – 90.9
Median duration of response (months)	NE	10.8	22.1
95% CI[b]	5.3 – NE	6.1 – NE	5.8 – 35.0
Median time to progression (months)	NE	7.9	15.4
95% CI[b]	7.3 – NE	6.6 – 34.1	1.2 – 27.0
Median progression-free survival (months)	NE	7.9	15.4
95% CI[b]	7.3 – NE	6.6 – 34.1	1.2 – 27.0

Source: Table 14.2.1.3, Table 14.2.2.3, Table 14.2.3.3, Table 14.2.4.3
CI: confidence interval; NE: not estimable.
[a] 95% Clopper-Pearson exact binomial CI.
[b] Kaplan-Meier method.
[c] Refractory defined as achieving < MR or progression during therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 19］

2.7.6.13.4　　安全性の結果

1）　有害事象

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

（1）　有害事象の要約

有害事象の概要を表 2.7.6.13-15 に示した．

すべての被験者が有害事象を発現した．大部分の事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であったが，ほぼすべての被験者である 80 名（95.2%）が Grade 3 以上の有害事象を発現しており，45 名（53.6%）の被験者が重篤な有害事象を発現した．有害事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した被験者は，全被験者中 14 名（16.7%），MPD グループでは 10 名（19.2%）であった．78 名（92.9%）の被験者が因果関係の否定できない有害事象を発現し

た．治験期間中に 3 名（3.6%）の被験者が死亡した．死亡原因は，2 名が疾患進行，1 名が自然死／原疾患であった．

表 2.7.6.13-15　有害事象の概要（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Adverse event category, n (%)[a]	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Any AE	52 (100.0)	84 (100.0)
Treatment-related AE[b]	51 (98.1)	78 (92.9)
Grade ≥ 3 AE	49 (94.2)	80 (95.2)
Grade ≥ 3 treatment-related AE	46 (88.5)	68 (81.0)
SAE	28 (53.8)	45 (53.6)
AE leading to discontinuation of 1 or more study drugs	21 (40.4)	32 (38.1)
AE leading to discontinuation of carfilzomib	10 (19.2)	14 (16.7)
Died within 30 days of last dose of study drug	3 (5.8)	3 (3.6)

Source: Table 14.3.1.1
AE: adverse event; MPD: maximum planned dose; SAE: serious adverse event.
[a] Subjects could have been counted in more than 1 category.
[b] Related to carfilzomib, lenalidomide, and/or dexamethasone.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 26］

（2）　有害事象の分析

a）　用量制限毒性を発現した被験者に関する解析

DLT 基準に合致する有害事象を発現した被験者はコホート 6 の 1 名のみであり（好中球減少症，Grade 4），本治験で投与した用量では MTD に達しなかった．よって，コホート 7（用量拡大パート）の被験者は，MPD であるカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2，レナリドミド 25 mg 及びデキサメタゾン 40 mg の投与を受けた．

b）　有害事象の項目別発現頻度

有害事象の MedDRA 基本語（PT）別発現頻度をコホート別に表 2.7.6.18.13-1 に示した．

最も発現率の高い有害事象は血液学的有害事象であり，被験者集団が血液学的異常を以前から併発している進行性 MM 患者であることを反映したものであった．30%超の被験者に発現した血液学的有害事象は，好中球減少症 38 名（45.2%），リンパ球減少症 34 名（40.5%），貧血 32 名（38.1%），及び血小板減少症 29 名（34.5%）であった．

30%超の被験者に発現した血液学的有害事象以外の有害事象は，疲労 55 名（65.5%），下痢 47 名（56.0%），咳嗽 35 名（41.7%），上気道感染 34 名（40.5%），発熱 33 名（39.3%），筋痙縮 31 名（36.9%），呼吸困難 30 名（35.7%），末梢性浮腫 28 名（33.3%），背部痛 27 名（32.1%），不眠症 26 名（31.0%），及び悪心 26 名（31.0%）であった.

c） 因果関係の否定できない有害事象の項目別発現頻度

カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンとの因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.18.13-2 に示し，そのうち 10%超の被験者に発現したカルフィルゾミブとの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.13-16 に示した.

カルフィルゾミブとの因果関係を否定できない有害事象のうち，20%超の被験者に発現した事象は，好中球減少症 30 名（35.7%），疲労 29 名（34.5%），リンパ球減少症 28 名（33.3%），下痢 24 名（28.6%），血小板減少症 22 名（26.2%），貧血 18 名（21.4%），及び悪心 18 名（21.4%）であった．カルフィルゾミブとの因果関係を否定できないと判定された有害事象のほとんどは，他の 2 剤とも関連ありと判定された.

表 2.7.6.13-16　10%超の被験者に発現したカルフィルゾミブとの因果関係を否定できない有害事象（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Preferred Term, n (%)[a,b]	Carfilzomib	
	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Subjects with at least 1 treatment-related AE	50 (96.2)	76 (90.5)
好中球減少症	18 (34.6)	30 (35.7)
疲労	23 (44.2)	29 (34.5)
リンパ球減少症	25 (48.1)	28 (33.3)
下痢	17 (32.7)	24 (28.6)
血小板減少症	14 (26.9)	22 (26.2)
貧血	10 (19.2)	18 (21.4)
悪心	14 (26.9)	18 (21.4)
白血球減少症	9 (17.3)	14 (16.7)
呼吸困難	9 (17.3)	13 (15.5)
筋痙縮	5 (9.6)	12 (14.3)
末梢性ニューロパシー	9 (17.3)	12 (14.3)
低リン酸血症	10 (19.2)	11 (13.1)
発熱	8 (15.4)	11 (13.1)
低カリウム血症	7 (13.5)	10 (11.9)
便秘	6 (11.5)	9 (10.7)
上気道感染	4 (7.7)	9 (10.7)
嘔吐	5 (9.6)	9 (10.7)

Source: Table 14.3.1.5.2.2.1
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MPD: maximum planned dose.
[a] Adverse events were coded using MedDRA (version 8.1).
[b] Subjects were counted once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 29］

d） 有害事象の Grade 別発現頻度

5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.13-17 に示した.

本治験で最も発現率の高い有害事象は血液学的有害事象であった．30%超の被験者に発現した血液学的有害事象（好中球減少症，リンパ球減少症，貧血，及び血小板減少症）のうち，Grade 3 以上のリンパ球減少症及び好中球減少症は，いずれも 32 名（38.1%）の被験者に発現し，Grade 3 以上の血小板減少症及び貧血は，それぞれ 21 名（25.0%）及び 16 名（19.0%）の被験者に発現した.

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

表 2.7.6.13-17　5%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Preferred Term, n (%)a,b	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Subjects with at least 1 AE ≥ Grade 3[c]	49 (94.2)	80 (95.2)
リンパ球減少症	25 (48.1)	32 (38.1)
好中球減少症	17 (32.7)	32 (38.1)
血小板減少症	10 (19.2)	21 (25.0)
低リン酸血症	13 (25.0)	18 (21.4)
貧血	10 (19.2)	16 (19.0)
高血糖	4 (7.7)	11 (13.1)
白血球減少症	6 (11.5)	11 (13.1)
低ナトリウム血症	5 (9.6)	9 (10.7)
低カリウム血症	5 (9.6)	8 (9.5)
疲労	6 (11.5)	6 (7.1)
肺炎	5 (9.6)	6 (7.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.7)	5 (6.0)
下痢	3 (5.8)	5 (6.0)
ヘモグロビン減少	4 (7.7)	5 (6.0)

Source: Table 14.3.1.4.2
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MPD: maximum planned dose.
[a] Adverse events were coded using MedDRA (version 8.1).
[b] Subjects were counted once for each preferred term.
[c] Grade 5 AEs were reported in 2 subjects; both deaths were considered unrelated to study treatment. Subject 6-28-[redacted] died due to complications related to disease progression after study treatment was discontinued for 9 days, and Subject 6-78-[redacted] died due to natural causes ('died in his sleep'), with underlying disease noted as a secondary cause of death. A third death occurred on study (Subject 6-27-[redacted]) that was not recorded as a Grade 5 AE. This subject died due to complications related to disease progression after study treatment was discontinued for 28 days.

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 28］

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

治療期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 3 名（3.6%）であり，いずれも MPD グループであった．死亡原因は，2 名が疾患進行，1 名が自然死／原疾患であった．疾患進行で死亡した 2 名は，治験薬投与中止からそれぞれ 28 日後，及び 9 日後に死亡した．自然死／原疾患により死亡した 1 名は，高濃度λ型遊離軽鎖の 7[redacted] 歳女性であり，

第 1 サイクルの 3 日目の睡眠中に死亡した．1 日目，2 日目の治療に対しては忍容性を示していた．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類（SOC）別及び PT 別発現頻度をコホート別に表 2.7.6.13-18 に示した．

45 名（53.6%）の被験者が重篤な有害事象を発現した．ほとんどの事象は原疾患の自然経過によるものであった．

11 名（13.1%）に発現した 14 件の重篤な有害事象は，カルフィルゾミブとの因果関係を否定できないと判定され，そのうち 4 名（4.8%）は当該事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した．カルフィルゾミブとの因果関係を否定できないと判定された重篤な有害事象は，結腸狭窄の 1 件を除きすべて回復した．結腸狭窄を発現した被験者は疾患進行に伴う合併症により死亡しており，死亡時に結腸狭窄が未回復であった．

表 2.7.6.13-18　重篤な有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（PX-171-006）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Number (%) of Subjects								
System Organ Class Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=6)	Cohort 3 (N=8)	Cohort 4 (N=6)	Cohort 5 (N=6)	Cohort 6 (N=8)	Cohort 7 (N=44)	MPD Group (N=52)	Total (N=84)
Number of Subjects with at Least One TEAE[2]	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (75.0)	22 (50.0)	28 (53.8)	45 (53.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.5)	3 (5.8)	4 (4.8)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.3)	2 (3.8)	2 (2.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	1 (2.3)	3 (5.8)	5 (6.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
洞不全症候群	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (5.8)	5 (6.0)
胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (3.8)	2 (2.4)
結腸狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

[1] Investigator reported adverse event terms were coded using MedDRA dictionary (version 8.1).
[2] Subjects were counted only once for each system organ class and each preferred term.
Reference: Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.13-18　重篤な有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（PX-171-006）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Number (%) of Subjects								
System Organ Class Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=6)	Cohort 3 (N=8)	Cohort 4 (N=6)	Cohort 5 (N=6)	Cohort 6 (N=8)	Cohort 7 (N=44)	MPD Group (N=52)	Total (N=84)
全身障害および投与局所様態	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)	4 (7.7)	9 (10.7)
疾患進行	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (3.6)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (3.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	7 (15.9)	11 (21.2)	18 (21.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (25.0)	3 (6.8)	5 (9.6)	7 (8.3)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	3 (3.6)
顎膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
蜂巣炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
RS ウイルス肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

[1] Investigator reported adverse event terms were coded using MedDRA dictionary (version 8.1).
[2] Subjects were counted only once for each system organ class and each preferred term.
Reference: Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.13-18　重篤な有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（PX-171-006）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Number (%) of Subjects								
System Organ Class Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=6)	Cohort 3 (N=8)	Cohort 4 (N=6)	Cohort 5 (N=6)	Cohort 6 (N=8)	Cohort 7 (N=44)	MPD Group (N=52)	Total (N=84)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (5.8)	4 (4.8)
転倒	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
多発性骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	2 (2.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.3)	2 (3.8)	4 (4.8)
病的骨折	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	3 (3.6)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
乳癌第 4 期	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)

[1] Investigator reported adverse event terms were coded using MedDRA dictionary (version 8.1).
[2] Subjects were counted only once for each system organ class and each preferred term.
Reference: Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.13-18　重篤な有害事象の MedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度（PX-171-006）（続き 3）

	Number (%) of Subjects								
System Organ Class Preferred Term[1]	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=6)	Cohort 3 (N=8)	Cohort 4 (N=6)	Cohort 5 (N=6)	Cohort 6 (N=8)	Cohort 7 (N=44)	MPD Group (N=52)	Total (N=84)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.5)	3 (5.8)	3 (3.6)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (3.8)	2 (2.4)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.5)	3 (5.8)	4 (4.8)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
喉頭腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)
血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.9)	1 (1.2)

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

Reference: Listing 16.2.7.3

出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 14.3.1.6］

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

カルフィルゾミブ，レナリドミド，又はデキサメタゾンの投与中止に至った有害事象のMedDRA SOC 別及び PT 別発現頻度を［総括報告書（5.3.5.2-10）Table 14.3.1.7.1］に示した．

MPD グループの 21 名（40.4%），全体で 32 名（38.1%）の被験者が，有害事象によりカルフィルゾミブ，レナリドミド，又はデキサメタゾンの投与を中止した．

カルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度を表 2.7.6.13-19 に示した．

MPD グループの 10 名（19.2%），全体で 14 名（16.7%）の被験者が，有害事象によりカルフィルゾミブの投与を中止した．ほとんどの被験者は，各有害事象が単独で発現したことによりカルフィルゾミブの投与を中止していた．

表 2.7.6.13-19　カルフィルゾミブの投与中止に至った有害事象の MedDRA PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-006）

Preferred Term, n (%)[a,b]	MPD Group (N = 52)	Total Subjects (N = 84)
Subjects with at least 1 AE	10 (19.2)	14 (16.7)
好中球減少症	0	2 (2.4)
血小板減少症	1 (1.9)	2 (2.4)
急性心筋梗塞	1 (1.9)	1 (1.2)
心筋梗塞	1 (1.9)	1 (1.2)
腹痛	1 (1.9)	1 (1.2)
下痢	0	1 (1.2)
胃腸出血	1 (1.9)	1 (1.2)
死亡	1 (1.9)	1 (1.2)
顔面浮腫	1 (1.9)	1 (1.2)
疲労	1 (1.9)	1 (1.2)
インフルエンザ	1 (1.9)	1 (1.2)
敗血症	0	1 (1.2)
尿路感染	0	1 (1.2)
脱水	0	1 (1.2)
脳血管発作	1 (1.9)	1 (1.2)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (1.9)	1 (1.2)
喉頭腫瘤	0	1 (1.2)
発疹	1 (1.9)	1 (1.2)
塞栓症	1 (1.9)	1 (1.2)
血栓症	1 (1.9)	1 (1.2)

Source: Table 14.3.1.7.2
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MPD: maximum planned dose.
[a] Adverse events were coded using MedDRA (version 8.1).
[b] Subjects were counted once for each preferred term.
出典［総括報告書 5.3.5.2-10（PX-171-006），Table 30］

b） 特定の有害事象

特定の有害事象として，神経障害に関連した有害事象，腎疾患に関連した有害事象，腫瘍崩壊症候群，心疾患に関連した有害事象，肝障害に関連した有害事象，及び血栓塞栓性疾患に関連した有害事象を定義し，これらを評価した．

ニューロパシーは治療を限定する合併症ではなかったが，本治験の被験者集団はニューロパシーの既往を有する被験者の割合が高く，72 名（85.7%）に発現していた．ニューロパシー性の有害事象を発現したのは 18 名（21.4%）（MPD グループでは 14 名［26.9%］）の

みであった．Grade 3 の末梢性運動ニューロパシー（カルフィルゾミブ及びレナリドミドとの因果関係を否定できないと判定）によるレナリドミドの投与中止が MPD グループの被験者に 1 件認められたものの，それ以外の事象は Grade 1 又は 2 であった．なお，当該被験者はその後 Grade 2 の末梢性感覚ニューロパシーを発現し，治験中止となった．本治験において，重篤と判定されたニューロパシーに関連した有害事象は発現しなかった．

腎疾患は MM の患者で一般的であるが，腎疾患に関連した有害事象はほとんど発現せず，投与中止に至った事象もなかった．腎不全又は急性腎不全を発現した被験者は 7 名（8.3%）（うち MPD グループ 4 名［7.7%］）であった．このうち 4 名（4.8%）に発現した事象は Grade 1 又は 2 であり，カルフィルゾミブとの因果関係を否定できない有害事象と判定された事象を発現したのは 2 名（2.4%）のみ（いずれも Grade 1 腎不全）であった．4 名の被験者は，いずれも治験薬の用量を変更することなく治験を継続した．7 名中残りの 3 名（3.6%）は Grade 3 の事象を発現し，このうち 2 名（2.4%）に発現した事象は重篤な有害事象であったが，疾患進行によるものと判定された．これらの事象は，治験薬の用量に関係なく発現しているものと思われた．

腫瘍崩壊症候群は認められなかった．

被験者集団に高齢者が多いことから予測されるとおり，心疾患に関連した有害事象は比較的よくみられた事象であった．心疾患に関連した有害事象（心臓障害 SOC）は 21 名（25.0%）の被験者に報告され，そのうち MPD グループは 14 名（26.9%）であった．最も発現率の高い心疾患関連の有害事象は，徐脈，頻脈，及び動悸などの脈拍数異常であったが，臨床的続発症は確認されなかった．Grade 3 以上の心疾患関連の有害事象を発現した被験者は 6 名（7.1%）であった．重篤な心疾患関連の有害事象を発現した被験者は 5 名（6.0%）であり，そのうちカルフィルゾミブとの因果関係を否定できないと判定された事象は，洞不全症候群 1 件であった．洞不全症候群を発現した被験者は治験を継続した．

本治験で肝不全などの臨床的に意義のある肝障害関連の有害事象の発現は認められず，肝酵素に関する有害事象が発現したのみであった．肝酵素上昇のうち最も高い重症度は Grade 3 であり，7 名（8.3%）の被験者（うち MPD グループ 3 名［5.8%］）に ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は総ビリルビンの上昇が認められた．

血栓塞栓性疾患に関連した有害事象を発現した被験者は 9 名（10.7%）（うち MPD グループ 7 名［13.5%］）であり，レナリドミドを投与された患者での予測範囲内であった．なお，9 名のうち，8 名（9.5%）は，予防的又は治療のため抗凝固剤の投与を受けていた．血栓塞栓性疾患に関連した有害事象のうち，カルフィルゾミブとの因果関係を否定できないと判定された事象はなかった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

死亡，その他の重篤な有害事象及びいくつかの重要な有害事象の叙述を 2.7.6.19.6 に示した.

3） 臨床検査値

（1） 血液生化学検査

各血液生化学検査値の来院日ごとの推移を総括報告書（5.3.5.2-10）Table 14.3.5.2.1～Table 14.3.5.2.19 に，要約を Table 14.3.5.4 に，シフトテーブルを Table 14.3.5.6 及び Table 14.3.5.7 に示した.

治験期間を通じて，注目すべき血液生化学検査値（クレアチニン，肝酵素［ALT，AST，及び総ビリルビン］，電解質［リン］，及びグルコース）に一定の変化傾向は認められなかった.

（2） 血液学的検査

各血液学的検査値の来院日ごとの推移を［総括報告書（5.3.5.2-10）Table 14.3.5.1.1～Table 14.3.5.1.10］に，要約を［Table 14.3.5.3］に，シフトテーブルを［Table 14.3.5.5］に示した.

血小板数の変動に一貫した傾向がみられた．ベースライン値の 187.7×10^9/L から，8 日目 134.4×10^9/L，15 日目 129.7×10^9/L と徐々に減少し，第 2 サイクルの 1 日目には 215.8×10^9/L に回復した．この一過性の減少は第 2 サイクル以降にも認められ，プロテアソーム阻害剤による治療に起因する血小板数の周期的な変動と考えられた.

また，投与期間が長くなり治験薬の累積曝露量が上昇するにつれて，血球減少症（血小板数，絶対好中球数，リンパ球，及びヘモグロビン）が悪化する傾向が認められたものの，PD を伴わない血球減少症は標準治療に従った支持療法により管理され，ほとんどの被験者で大幅な用量変更の必要はなかった.

（3） 臨床検査値の有害事象

Grade 3 以上の臨床検査値異常は 72 名（85.7%）の被験者に発現した．臨床検査値に関する重篤な有害事象は 5 名（6.0%）の被験者に発現した（貧血 2 件，好中球減少症 2 件，高カルシウム血症 1 件，血小板減少症 1 件）.

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

収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍数，体温，並びに心電図の要約統計量では，臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった．バイタルサイン及び身体所見に関する，臨床的に意義のある個々の被験者の変動は有害事象として集計した．

5） 安全性の結論

カルフィルゾミブ（最大 20/27 mg/m^2），レナリドミド（最大 25 mg），及び低用量デキサメタゾン（40 mg）の併用療法の忍容性は良好であった．有害事象は予測可能かつ管理可能であり，治験期間中に新規又は予測不能な傾向は認められなかった．

2.7.6.13.5 薬力学の結果

プロテアソーム活性測定のために，全血サンプルを 16 名，PBMC サンプルを 14 名の被験者から採取した．

カルフィルゾミブの初回投与後，プロテアソーム CT-L 活性阻害は，全血及び PBMC ともに，すべてのコホート（1，2 及び 6）で同程度であった（表 2.7.6.13-20 及び図 2.7.6.13-4）．全血における阻害率は 81.3～88.0%，PBMC では 82.7～88.5%の範囲であった．さらに，コホート 1 及びコホート 2 の全血を ProCISE アッセイで分析したところ，Beta5 阻害はそれぞれ 69.2%及び 74.3%，LMP7 阻害はそれぞれ 82.1%及び 84.7%であった．全血では，Beta2（11%以内）及び Beta1（6%以内）のごくわずかな阻害がみられた．PBMC では，コホート 1 及びコホート 2 で，MECL1 阻害がそれぞれ 42.3%及び 52.2%，LMP2 阻害がそれぞれ 40.5%及び 42.4%であった．

全血では，カルフィルゾミブによる不可逆的なプロテアソーム阻害作用及び除核赤血球中のプロテアソーム代謝回転数が少ないために，プロテアソーム活性の回復は認められなかった．

PBMC では，初回投与の 24 時間後にごくわずかにプロテアソーム活性の回復がみられたが，カルフィルゾミブによるプロテアソーム阻害は持続していた．PBMC 内のプロテアソーム活性の完全回復又はほぼ完全な回復は，第 1 サイクルの第 2 日目から第 8 日目及び第 8 日目から第 2 サイクルの初回投与日まで認められた．

第 2 サイクルの初回投与後，カルフィルゾミブを投与して 1 時間後のプロテアソーム CT-L 活性阻害率（76.8～94.9%）は，すべてのコホートの 15 mg/m^2 及び 20 mg/m^2 を投与された被験者において，第 1 サイクルの第 1 日目にみられたものと同程度であった．第 1 サイクルの第 1 日目，第 2 日目，第 8 日目，及び第 2 サイクルの第 1 日目に，免疫プロテアソームのサブユニットである LMP2（27.8～65.7%）及び MECL1（34.3～62.9%）が PBMC に認めら

れた．用量とサイクルにおける阻害率，回復の程度及び回復までの期間は，カルフィルゾミブ 15 mg/m^2 を投与されたコホート 1 及びコホート 2 の被験者（レナリドミドの用量は異なる）から採取したサンプルと同程度であった．

以上の結果から，デキサメタゾンとレナリドミドの併用が，カルフィルゾミブの薬力学には影響を及ぼさないことが示唆された．

表 2.7.6.13-20　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性阻害率（ベースラインに対する第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後の阻害率，%）（PX-171-006）

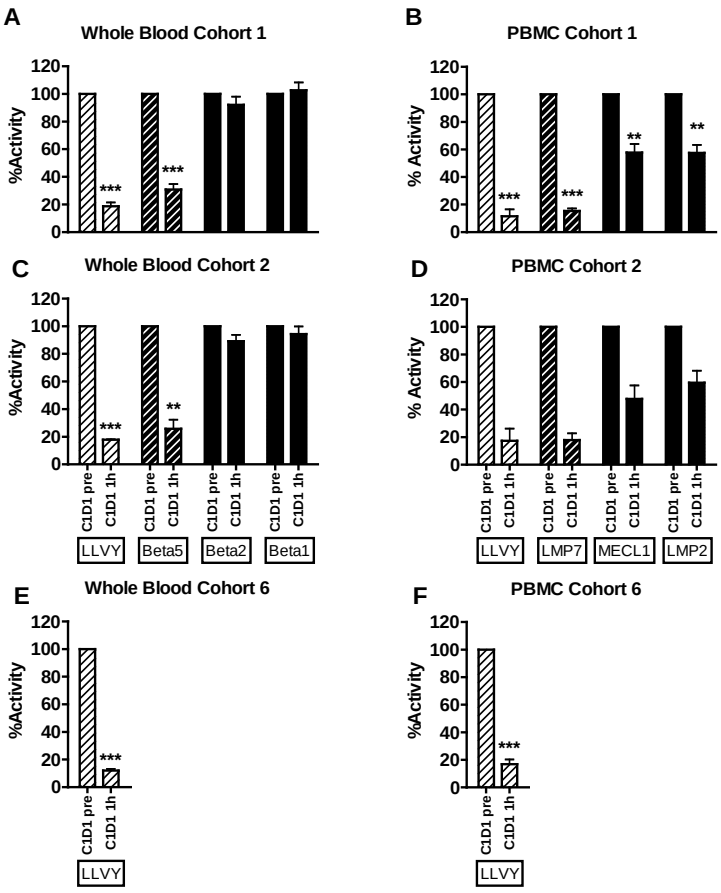
Whole Blood												
	CT-L			Beta5			Beta2			Beta1		
Cohort	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
Cohort 1	**81.3**	2.7	5	**69.2**	4	5	**7.9**	5.9	5	**-2.7**	5.6	5
Cohort 2	**82.1**	0.2	3	**74.3**	6.8	3	**10.9**	4.7	3	**5.7**	5.5	3
Cohort 6	**88.0**	1.3	8	**—**	—	—	**—**	—	—	**—**	—	—
PBMCs												
	CT-L			LMP7			MECL1			LMP2		
Cohort	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
Cohort 1	**88.5**	5.0	4	**84.7**	1.9	4	**42.3**	6.2	4	**42.4**	5.8	4
Cohort 2	**82.7**	9.0	2	**82.1**	4.8	2	**52.2**	9.8	2	**40.5**	8.7	2
Cohort 6	**83.1**	3.4	8	**—**	—	—	**—**	—	—	**—**	—	—

Source:　TR-0477-171, Table 3.

Abbreviations:　CT-L = chymotrypsin-like activity using a fluorogenic substrate, succinyl-leucine-leucine-valine-tyrosine-7-amino-4-methylcoumarin; N = number; PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; SEM = standard error of the mean.

出典［総括報告書 5.3.4.2-4（TR-0477-171），Table 3］

図 2.7.6.13-4　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性（ベースライン及び第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後）（PX-171-006 試験）



Source:　TR-0477-171, Figure 1.
CT-L specific proteasome activity was measured in whole blood (A, C, E) and PBMCs (B, D, F) prior to and one hour after the first dose of 15 mg/m^2 carfilzomib for Cohorts 1 and 2 and 20 mg/m^2 carfilzomib for Cohort 6 (Cycle 1 Day 1) using LLVY-AMC substrate.　Subunit-specific activity was measured using ProCISE.　Data are presented as mean activity (± SEM) relative to Cycle 1 Day 1 pre-dose samples.
* = P<0.05; ** = P<0.01; *** = P<0.001 by two-tailed paired t-test compared with Cycle 1 Day 1 pre-dose samples.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（TR-0477-171），Figure 1］

2.7.6.13.6　　結論

カルフィルゾミブ，レナリドミド，及び低用量デキサメタゾンの併用療法の忍容性はすべての用量で良好であった．本治験でカルフィルゾミブ及びレナリドミドは MTD に到達せず，用量拡大パートで投与された用量は，MPD であるカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2，レナリドミド 25 mg/日，及びデキサメタゾン 40 mg/週であった．

有害事象は予測可能かつ管理可能であり，予測不能な安全性上の徴候は認められなかった．有害事象の全体像は，血栓塞栓性疾患（レナリドミドの予測される副作用）の発現頻度上昇を除き，カルフィルゾミブ単剤療法の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験でみられたものと同様であった．

カルフィルゾミブ，レナリドミド，及びデキサメタゾンの併用療法は，レナリドミド及び／又はボルテゾミブに対して難治性の患者を含む再発の MM 患者の集団に対して，即効性に優れ，かつ持続的な効果を示し，MPD を投与された被験者の ORR は 78.4%，PFS の中央値は 15.4 カ月であった．

2.7.6.14 Phase Ib/II, Multicenter Open-label Study of the Safety and Activity of Carfilzomib in Subjects with Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma or Lymphoma（PX-171-007）（参考資料）

2.7.6.14.1 試験方法の概要

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要（PX-171-007）

項目	内容
治験の標題	Phase Ib/II, Multicenter Open-label Study of the Safety and Activity of Carfilzomib in Subjects with Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma or Lymphoma
治験実施計画書番号	PX-171-007
治験実施医療機関	[redacted] 他　計 5 施設（米国）
治験期間	最初の被験者のスクリーニング日：2007 年 9 月 [redacted] 日 データカットオフ日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日
開発フェーズ	第Ⅰb／Ⅱ相
目的	主要目的： ● 第Ⅰb 相（急速投与及び持続投与）：再発の固形がん患者，再発及び／又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者，並びに難治性リンパ腫患者を対象にカルフィルゾミブの安全性及び忍容性を評価すること ● 第Ⅱ相（急速投与）：再発の固形がん患者を対象に 4 サイクルのカルフィルゾミブ投与後の全奏効率（ORR）を推定すること 注意：治験実施計画書では，カルフィルゾミブの 2 つの投与方法を「急速投与」及び「持続投与」と表記したが，より的確に表現するために，CTD では上記のほかにそれぞれ「2～10 分間の静脈内投与」及び「30 分間の静脈内投与」を適宜使用した． 副次目的： ● 治験期間を通しての ORR を評価すること ● 奏効期間（DOR）を評価すること ● 無増悪生存期間（PFS）及び無増悪期間（TTP）を評価すること ● 固形がん患者及び MM 患者におけるカルフィルゾミブの薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータを明らかにすること ● 一部の治験実施医療機関で集中的な 12 誘導心電図モニタリングを実施し，固形がん患者及び MM 患者における QT／心拍数で補正した QT（QTc）間隔の延長の有無を評価すること
治験デザイン	非盲検，多施設共同
治験方法	本治験は非盲検多施設共同第Ⅰb／Ⅱ相試験であり，従来療法後に再発した固形がん，MM（Amendment 2 で追加），又はリンパ腫（Amendment 3 で追加）の成人患者を対象に，カルフィルゾミブ単剤投与の安全性及び有効性を評価するために実施された．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 2～10 分間で静脈内投与又は 30 分間で静脈内投与（Amendment 2 以降に登録した被験者）し，評価した． データカットオフ時点（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）で，2～10 分間の静脈内投与を行う固形がんコホートへの登録が完了しており，本中間報告では，カルフィルゾミブを 2～10 分間静脈内投与した第Ⅰb 相及び第Ⅱ相の固形がんコホート 79 名の安全性及び薬物動態の結果を要約した．この患者集団の有効性及び薬力学的な結果については別に報告する．カルフィルゾミブを 30 分間の静脈内投与で漸増投与したコホート（固形がん患者，MM 患者，及びリンパ腫患者別の 3 コホート）の結果についても別に報告する．

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	第Ⅰb 相は，28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを最大 10 分間で急速投与したときの最大耐量（MTD）を決定するため，固形がん患者を各 3 名からなる逐次コホートに組み入れた．以下の 3 段階の用量を設定した． ● 20 mg/m^2（一貫して 20 mg/m^2 を投与する） ● 20/27 mg/m^2（第 1 サイクルの 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m^2 を投与し，以降は 27 mg/m^2 を投与する） ● 20/36 mg/m^2（第 1 サイクルの 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m^2 を投与し，以降は 36 mg/m^2 を投与する） MTD は，最初の 28 日間に用量制限毒性（DLT）を示した被験者が 33%未満であるときの最高用量と定義した．本治験の結果，2～10 分間の静脈内投与の MTD は 20/36 mg/m^2 と決定したことから，種々のがん腫におけるカルフィルゾミブの安全性及び薬物動態を更に特徴付けるために，第Ⅰb 相のコホートを拡大して追加の被験者を 15 名まで登録できることとした．疾患の評価は，各被験者の疾患の評価に適した標準的な方法及び基準を用いて実施した．カルフィルゾミブの最終投与の 6 カ月後に，被験者の疾患の状態と生存状況を追跡調査した． 第Ⅱ相は，Simon の 2 段階デザインによるカルフィルゾミブ単剤投与の非盲検試験として実施した．2～10 分間の静脈内投与に関して，投与量は第Ⅰb 相で決定した MTD（20/36 mg/m^2）を用いた．第Ⅱ相の第 1 ステージでは，非小細胞肺がん（NSCLC），小細胞肺がん（SCLC），卵巣がん，腎がん，及びその他の固形がんの 5 つの固形がんコホートにそれぞれ 14 名を登録した．「その他の固形がん」コホート以外の固形がんコホートについては，1 名以上に部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）が認められれば第 2 ステージに移行できることとした．第 2 ステージでは各コホートに 16 名まで追加登録できることとした．しかしながら，2～10 分間の静脈内投与パートの固形がんコホートで第 2 ステージへ移行したコホートはなかった．
被験者数	計画時：最大 160～180 名 解析時：データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）で，2～10 分間の静脈内投与を行う固形がんコホートへの登録が完了しており，第Ⅰb 相で 14 名，第Ⅱ相で 65 名が投与を受けた．第Ⅱ相で Simon の 2 段階デザインによる第 2 ステージに移行したコホートはなかった．
対象	再発の固形がん患者，MM 患者，又はリンパ腫患者
選択基準	注意：安全性及び薬物動態に関する本中間報告で対象とする被験者はすべて固形がん患者であり，最初の治験実施計画書又は Amendment 1 に基づいて登録したものである．Amendment 2 で MM の適格基準が追加され，Amendment 3 でリンパ腫の適格基準が追加された．以下に Amendment 3 の組み入れ基準を記載する． 以下の組み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． 疾患関連 第Ⅰb 相（急速投与及び持続投与）： 固形がん： ● 進行性固形がんが組織学的に確認されていること ● 1～3 レジメンの前治療歴があること ● X 線により測定可能な病変が 1 つ以上認められること（従来のコンピュータ断層撮影［CT］スキャンでは最大径 2 cm 以上，スパイラル CT スキャンでは最大径 1 cm 以上，Response Evaluation Criteria In Solid Tumors［RECIST］基準による），又は治験責任医師の見解に基づき，測定可能な病変を確実かつ継続的に測定できる患者については，Onyx Pharmaceuticals Inc.（以下，オニキス社）のメディカルモニターの承認を得た上で登録できること

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	MM： ● 2 レジメン以上の前治療歴がある再発及び／又は難治性の MM 患者 ● 以下のうち 1 つ以上の指標によって測定可能な病変であること ○ 血清 M 蛋白 ≥1 g/dL ○ 尿中 M 蛋白 ≥200 mg/24h ○ 血清中遊離軽鎖（FLC）：血清中 FLC 比に異常が認められる場合は，FLC が 10 mg/dL 以上であること リンパ腫： ● リンパ腫が組織学的又は細胞学的に確認されていること ● 最初の診断時に緩徐進行性非ホジキンリンパ腫であることが確定し（濾胞性リンパ腫，小リンパ球性リンパ腫，リンパ形質細胞様リンパ腫，脾臓周辺帯リンパ腫を含む），緩徐進行性から侵襲性のサブタイプへ変化した症例であること（Friedberg BBMT 1999），又はマントル細胞リンパ腫が疑われる患者 ● リツキシマブ（単剤療法又は併用療法）による前治療歴があり，リツキシマブに対して難治性であるか（反応なし又は治療終了後 6 カ月以内の進行と定義），又はリツキシマブの継続投与を忍容できない患者 ● 化学療法による前治療歴が，最大 4 つの特有のレジメン*（禁忌がなければ自家幹細胞移植を含む）までである患者 * 特有のレジメンとは新規の組み合わせ又は薬剤と定義し，R-CHOP 療法による再治療又は R-CHOP 療法に含まれる薬剤同士の異なる組み合わせは 1 つの特有のレジメンとみなさない ● リンパ腫の拡大コホートに登録する患者については，測定可能な病変であること（Cheson et al 1999）を条件とした 第Ⅱ相（急速投与）： ● 進行性固形がんが組織学的に確認されていることのほかに，以下の基準を設けた. ○ NSCLC：転移に対する前治療で，白金製剤を用いた化学療法に対して奏効が認められなかった回数が 1～3 回であること ○ SCLC：前治療で化学療法に対して奏効が認められなかった回数が 1～3 回であること ○ 卵巣がん：転移に対する前治療で，白金製剤を用いた化学療法に対して奏効が認められなかった回数が 1～4 回であること ○ 腎がん：転移に対する前治療で，化学療法に対して奏効が認められなかった回数が 2 回以上であること ○ その他の固形がん：転移又は再発に対する前治療で 1 回以上の化学療法に対して奏効が認められず，標準治療が無効又は治療法がないこと ○ X 線による測定可能な病変が 1 つ以上認められること（従来の CT スキャンでは最大径 2 cm 以上，スパイラル CT スキャンでは最大径 1 cm 以上，RECIST 基準による），又は治験責任医師の見解に基づき，評価可能な病変を確実かつ継続的に測定できる患者については，オニキス社のメディカルモニターの承認を得た上で登録できること 患者背景 ● 18 歳以上の男女 ● 3 カ月を超える生存が期待できること ● 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 であること

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）（続き 3）

項目	内容
選択基準（続き）	臨床検査値 ● 適正な肝機能を有すること．すなわち，ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下，及びアラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以下であること ● 好中球絶対数（ANC）1000/mm^3 以上，ヘモグロビンは，固形がんでは 8.0 g/dL 以上，MM では 7.0 g/dL 以上，血小板数は，固形がんでは 100000/mm^3 以上，MM では 30000/mm^3 以上であること ○ スクリーニング前 1 週間以上，血小板輸血を受けていない患者 ○ 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 ○ 赤血球輸血，又はエリスロポエチン若しくはダルベポエチンによる支持療法を治験実施医療機関のガイドラインに従って受けることは可能とした ● クレアチニン・クリアランス（CrCl）の算出値又は実測値が 20 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×クレアチニン値（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．CrCl の算出値が 20 mL/min を下回る患者については，オニキス社のメディカルモニターの承認が事前に得られた場合にのみ登録を認めた 倫理上／その他の条件 ● 連邦，地域，及び治験実施医療機関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 ● 妊娠可能な女性の場合，初回投与前 3 日以内に実施した血清又は尿妊娠検査の結果が陰性であり，かつ 2 種類の避妊法を治験期間中及び最終投与後 3 カ月間実施することに同意した患者．閉経後女性（45 歳超で 1 年を超えて月経を認めない女性）及び不妊手術を受けた女性はこの条件の対象外とした．妊娠可能な女性と性交渉をもつ男性の場合，有効なバリア避妊法を治験期間中及び最終投与後 3 カ月間実施することとした
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． 疾患関連 ● 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，又は初回投与前 6 週間以内に抗体療法を受けた患者 ● 初回投与前 3 週間以内に放射線療法又は免疫療法を受けた患者（抗体療法については初回投与まで 6 週間の間隔を置くこととした），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 ● 脳転移の既往歴のある患者は登録可能としたが，治療を完了し，活動性の中枢神経系疾患が初回投与前 4 週間以上認められないこととした ● リンパ腫については，幹細胞移植療法を受けた患者（自家幹細胞移植は投与前 8 週間以内，同種幹細胞移植は投与前 16 週間以内）．同種幹細胞移植を受けた患者については，中等度～高度の移植片対宿主病（Filipovich et al 2005 の定義による）が認められないこと ● 中枢神経系リンパ腫が認められる患者 ● 初回投与前 3 週間以内に別の試験治療に参加した患者 ● 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 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）（続き 4）

項目	内容
除外基準（続き）	合併症 ● 初回投与前 3 週間以内に大手術を受けた患者 ● うっ血性心不全（New York Heart Association 分類のⅢ度及びⅣ度），症候性の虚血，従来の治療法でコントロール不能の伝導異常の患者，又は初回投与前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した患者 ● 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必要とする急性の活動性感染症を発症した患者 ● 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 ● 活動性肝炎（A 型，B 型，又は C 型）の患者 ● 初回投与時に重大な神経障害（Grade 3 若しくは Grade 4 の神経障害，又は疼痛を伴う Grade 2 の神経障害）が認められた患者 ● 定期的な胸腔穿刺を要する胸水又は定期的な穿刺を要する腹水を有する患者 ● 肺，心臓，又は腎臓の機能に障害があることにより，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リスクの高い*患者 * 腫瘍崩壊症候群（TLS）のリスクが高いこと．詳細は治験実施計画書 6.3.1 項に記載した（5.3.5.2-11） 倫理上／その他の条件 ● 妊娠中又は授乳中の患者 ● 治験担当医師の見解により，治験実施計画書の遵守又は同意するための能力を妨げる可能性のある，臨床的に重大な精神状態又は内科的状態を有する患者
被験薬 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凍結溶液又は凍結乾燥製剤（溶解時 2 mg/mL）として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された． ロット番号（2～10 分間の静脈内投与パート）：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]
投与方法	中間報告の評価対象例には，28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に，カルフィルゾミブを 2～10 分間で静脈内投与した． 第 1 サイクルのカルフィルゾミブ投与前に，全被験者にデキサメタゾンを投与した（第Ⅰb／Ⅱ相で固形がん患者に 2～10 分間で静脈内投与する場合は 4 mg）．その後は，カルフィルゾミブの投与に伴い発熱又は悪寒が認められた場合に必要に応じて投与した．更に，TLS のリスクがある被験者には，第 1 サイクルであらかじめアロプリノールを投与し（−2～2 日目は 300 mg を 1 日 2 回，その後は第 1 サイクル終了まで 300 mg を 1 日 1 回），経口補液及び静脈内補液を行った．その後のサイクルにおいても，TLS のリスクがあると思われる被験者に対しては予防措置を継続した．
治療期間	被験者は 28 日サイクルのカルフィルゾミブ投与を 2 サイクル以上受けることとした．2 サイクル後に安定（SD）以上が認められた被験者は，最長 12 サイクルまで，又は疾患進行若しくは許容できない毒性が認められるまで投与を継続できるものとした．Amendment 2 で，疾患進行又は許容できない毒性が認められなければ 13 サイクル以上の投与を継続できるものとした．
対照療法	該当なし
併用療法	第 1 サイクルのカルフィルゾミブ投与前に，デキサメタゾン 4 mg を経口又は静脈内投与した．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や悪寒が認められた場合は，それ以降すべてのカルフィルゾミブ投与前にデキサメタゾン 4 mg を前投与した． 第 1 及び第 2 サイクルのすべてのカルフィルゾミブ投与前に，アロプリノール及び補液により尿酸を正常範囲内に保つこととした．また，TLS のリスクのあるすべての被験者（腫瘍直径 5 cm 超，ベースライン時の乳酸脱水素酵素又は尿酸が高値，及び腫瘍の分裂速度が速い）は，アロプリノール及び補液を予防的に投与した．

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）（続き 5）

項目	内容
評価基準	有効性の主要評価項目 ● 第Ⅰb 相（急速投与及び持続投与）： MTD（MTD は，各コホートで 1 サイクル［28 日間）の投与後に DLT を示した被験者が 33%未満であるときの最高用量と定義した） ● 第Ⅱ相（急速投与）： 固形がん：腫瘍計測（CT 及びフルオロデオキシグルコースを用いた陽電子放射断層撮影［FDG-PET］，第Ⅰb 相の急速投与のみ）及び腫瘍マーカー（CA-125 など）によって判定した，4 サイクル投与後の ORR（CR＋PR＋SD）．RECIST の定義に従い，ORR には CR，PR，及び SD を含めた 有効性の副次評価項目 ● 治験期間を通じての最良 ORR ● DOR は，PR 以上の最初の所見（すなわち，PR が確定する前の最初の所見）から疾患進行までの時間と定義した．疾患進行以外の原因によって死亡した場合は追跡調査を打ち切ることとした ● 2，4，6，9，12 カ月時点の PFS 率．PFS は，治療開始から疾患進行又は死亡までの時間と定義した．PFS は評価可能な被験者について算出した ● PFS の中央値 ● TTP の中央値．TTP は，治療開始から疾患進行までの時間と定義した．疾患進行が認められなかった被験者については，追跡調査の最後の日又は死亡日で打ち切りとした ● 固形がん患者及び MM 患者における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］など）及び薬力学的パラメータ ● 腫瘍生検による探索的な薬力学的評価 ● 一部の治験実施医療機関で集中的な 12 誘導心電図モニタリングを実施し，固形がん患者及び MM 患者における QT／QTc 間隔の延長の有無を評価した． 安全性評価項目 ● すべての有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度，重症度，並びに持続期間 ● 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化 ● 心電図：一部の治験実施医療機関において，固形がん患者群及び MM 患者群を対象として心電図（RR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，PR 間隔，ST 波，及び T 波）の 3 回連続測定を実施し，平均値を求めた．QT 間隔については，Bazett 法により心拍数で補正した QT（QTcB）及び Fridericia 法により心拍数で補正した QT（QTcF）を算出した．
統計的手法	安全性 安全性は，神経学的症状，臨床検査値の変化，バイタルサイン，身体所見，及び心電図所見などの有害事象によって評価した．有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 8.1 に従ってコード化した．有害事象は重症度別，治験薬との因果関係別，器官別大分類（SOC）別／項目別に発現頻度を算出した．臨床検査項目は，要約統計量を算出し，シフトテーブルを作成した． 2～10 分間の静脈内投与に関する中間報告では，第Ⅰb 相と第Ⅱ相のデータを別に記載した．必要に応じ，第Ⅰb 相のデータは用量別に要約し，第Ⅱ相のデータはがん腫ごとに要約した．中間報告の時点で，本治験の 2～10 分間の静脈内投与パートの安全性データは，第Ⅰb 相及び第Ⅱ相ともに最終的なものと考える．

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PX-171-007）（続き 6）

項目	内容
統計的手法（続き）	薬物動態 第 1，3，及び 5 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した．1 及び 16 日目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（CI）を算出した．傾きの 95%CI が 1 を含んだ場合，用量比例性を棄却しないこととした．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した．薬物動態パラメータを用量補正後自然対数変換し，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分散分析を実施した．投与日の影響が統計的に有意でない場合（$p > 0.05$），1 及び 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した．

表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（PX-171-007）

Visit	Screening	Cycle 1	Cycle 1	Cycle 1	Cycle 1	Cycle 1	Cycle 2-N	Cycle 2-N	Cycle 2-N	Cycle 2-N	Cycle 2-N	Cycle 2, 4, 6, 9, 12, and Every 3 Cycles until Study Withdrawal[15]	End of Study/ Early Withdrawal[16]
	Day -14 to -1	Day 1	Day 2, 9	Day 8	Day 15	Day 16	Day 1	Day 2, 9	Day 8	Day 15	Day 16	Day 17-28	Within 30 days of last dose of study drug
Written Informed Consent	X												
Inclusion/Exclusion Criteria	X												
Medical History	X												
Previous Treatment History	X												
Complete Physical Examination	X	X					X						X
Height, Weight, & Body Surface Area[5]	X	X					X						X
Neurologic Questionnaire	X						X (MM)[21]					X [21]	X
Neurological Assessment	X						X (MM)[21]					X[21]	X
Blood Pressure, Pulse Rate, and Oral Temperature[1]	X	X[2]	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X		X
12-Lead Electrocardiogram	X	X[20]	X[20]		X[20]	X[20]							X
Urinalysis[3]	X												X
Full Serum Chemistry including Uric Acid[4]	X	X	X	X	X	X	X		X	X			X
CBC with Differential + Platelets[18]	X	X	X	X	X	X	X		X	X			X
Coagulation Tests	X												
Pregnancy Test[6]	X												
Dexamethasone (Orally or IV)[17]		X	X	X	X	X							
Carfilzomib Dosing[19]		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**		
Solid Tumor: Radiographic tumor measurements[7]	X											X	X
Solid Tumor (Phase 1b, 2- to 10-minute IV injection): FDG-PET scan	X											X[8]	X[8]
Solid Tumor: Tumor markers[9]	X											X	X
Plasma concentration of carfilzomib (PK)[10]		X				X					X		
Blood for pharmacodynamics assay[11]		X	X	X			X						
Urine concentration of carfilzomib[12] (Phase 1b, 2- to 10-minute IV injection only)		X				X	X				[X]		
Adverse Events and Concomitant Medications[13]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1 Blood pressure, pulse rate, and temperature were to be measured within 1 hour prior to dose.
2. Cycle 1, Day 1 and Day 2, blood pressure, pulse rate, and temperature were to be measured within 1 hour prior to dose and at 1 hour post-dose.
3. Patients with urine positive for protein (> than 1+) had to collect a 24-hour urine sample for creatinine and protein.
4. Full chemistry panel *including uric acid* (sodium, potassium, calcium, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen (BUN), lactate dehydrogenase, creatinine, chloride, bicarbonate, glucose, total protein, albumin, total bilirubin, ALT, AST, phosphorous, magnesium) before dosing. Creatinine clearance was measured or calculated. For patients determined to be at risk for TLS, during Cycle 1 only, serum electrolytes and chemistries were obtained and reviewed, including serum Na, K, Ca, PO_4, BUN, creatinine, LDH and uric acid prior to each administration of carfilzomib. If risk factors for TLS persist after Cycle 1, Day 3 monitoring of serum chemistries was continued through Cycle 2 and beyond.
5. Body Surface Area (calculate per standard of practice for institution).
6. Serum or urine pregnancy test was to be done within 3 days prior to first dose in females of childbearing potential only.
7. *Patients with Solid Tumors only*: Tumor measurement by CT chest/abdomen/pelvis was required. The same method of assessment and the same technique was to be used to characterize each identified and reported lesion at baseline and during follow-up. Lumbar puncture and/or CT/MRI of the head were to be performed in those patients with prior history of CNS involvement. MRI of the spine was performed in those patients with prior history of spinal metastasis or symptoms suggestive of CNS involvement by tumor. Follow-up radiographic evaluations were performed for any procedures performed at baseline visit.
8. *Patients with Solid Tumors only*: (2- to 10-minute IV injection Phase 1b only) FDG-PET did not have to be repeated if previously negative at baseline.
9. *Patients with Solid Tumors only:* Tumor markers appropriate for disease, eg, CA-125, PSA, CEA. The same method of assessment and the same technique was to be used to characterize each identified and reported lesion at baseline and during follow-up.
10. *Solid Tumor and Myeloma Patients only:* PK plasma samples to measure carfilzomib and metabolites were collected on Cycle 1 on Day 1 and Cycle 2 on Day 16 at specified time points depending on whether the patient received the 2- to 10-minute IV injection or the 30-minute IV injection.
11. *Solid Tumor and Myeloma Patients only:* Pharmacodynamic blood samples for pharmacodynamics assays were collected on Cycle 1, Day 1, 2, 8, and Cycle 2, Day 1 at: pre-dose and at 1 hour post end of injection.
12. (2- to 10-minute IV injection Phase 1b only) Urine samples were evaluated for levels of carfilzomib and potential metabolites on Cycles 1, 3, and 5, on Days 1 and 16 at 2 time periods: 0 to 2 and 2 to 4 hours post end of injection. The entire volume of urine expelled during that time was recorded and two 5 mL aliquots of urine were collected and frozen.
13. All AEs from time of consent through 30 days post-last dose of study drug or initiation of a new anticancer therapy were recorded. Concomitant medications from 14 days prior to Day 1 were recorded. If there was any change in the patient's concomitant medications during the study, it was recorded on the CRF.
14. Infusion MTD sub-study: Tumor biopsy was to be done at screening and on Cycle 1 Day 2 OR Cycle 1 Day 9, within 1 to 4 hours after the end of infusion. Blood sample was to be collected at screening and on the biopsy day (Cycle 1 Day 2 or Cycle 1 Day 9) at 15 minutes after the end of injection (plasma for PK analysis) and within 1 to 4 hours end of injection (whole blood for pharmacodynamic analysis).
15. All patients were to receive at least 2 planned cycles of carfilzomib. Patients with SD or better after 2 cycles could continue treatment. Treatment was administered in 28-day cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Patients that continued past 12 cycles repeated disease response assessments every 3 cycles until study withdrawal.
16. All End of Study Assessments were required to be performed within 30 days following the patient's last administration of study drug and prior to initiation of any other treatment.
17. Dexamethasone was given prior to each carfilzomib dose during Cycle 1. Dexamethasone pre-dose was to continue through Cycle 2, if fever was observed post-dose, Cycle 2 Day 1 or thereafter, associated with the dose of study drug.
18. Complete blood count (CBC) and platelets were obtained and reviewed prior to each administration of carfilzomib on Days 1, 8 and 15 during Cycles 1 and 2. Results were required to be reviewed and deemed acceptable prior to administering the carfilzomib doses during Cycles 1 and 2.
19. For patients at high risk for TLS, refer to oral and IV hydration was administered.
20. Screening and End of Study ECGs were done locally. For patients with solid tumors and MM, central ECGs are done on Cycle 1, Days 1 and 15 only, in triplicate, collected prior to dosing (t=0), at post dose: 5 minutes and 20 minutes, and 1 hr, 2 hr, 4 hr, and 24 hr (C1D2 pre-dose and C1D16 pre-dose).
21. Neurological Assessment and FACT/GOG-NTX are required every other cycle between days 17-28 for patients with solid tumor and lymphoma; Day 1 of every cycle for patients with MM.

出典［総括報告書 5.3.5.2-11（PX-171-007）, Table 6］

2.7.6.14.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験の第Ⅰb 相に登録された被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に，第Ⅱ相に登録された被験者の内訳を表 2.7.6.14-4 に示した．

第Ⅰb 相 14 名，第Ⅱ相 65 名の合計 79 名の固形がん患者を本治験の 2～10 分間の静脈内投与パートに組み入れた．カルフィルゾミブを 2～10 分間で静脈内投与された被験者の大半が，12 サイクルを完了する前に治験を中止した（第Ⅰb 相 13 名［92.9%］，第Ⅱ相 63 名［96.9%］）．中止の理由は，疾患進行（第Ⅰb 相 9 名［64.3%］，第Ⅱ相 42 名［64.6%］），有害事象（第Ⅰb 相 2 名［14.3%］，第Ⅱ相 7 名［10.8%］），同意撤回（第Ⅰb 相 1 名［7.1%］，第Ⅱ相 4 名［6.2%］），及びその他（第Ⅰb 相 1 名［7.1%］，第Ⅱ相 10 名［15.4%］）であった．「その他」の中止理由の詳細は，疾患進行 5 名（6.3%），医師の判断 4 名（5.1%），臨床的有用性が認められないこと 2 名（2.5%）であった．

表 2.7.6.14-3 第Ⅰb 相の被験者の内訳（PX-171-007）

Characteristic	Dose Level			Total
	20 mg/m² (N=3)	20/27 mg/m² (N=4)	20/36 mg/m² (N=7)	(N=14)
Study Drug Disposition				
Discontinued Study Drug Early	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (85.7)	13 (92.9)
Completed 12 Cycles of Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
Reason Study Drug Discontinued Early				
Progressive Disease	1 (33.3)	3 (75.0)	5 (71.4)	9 (64.3)
Adverse Event	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (14.3)
Withdrew Consent	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Other	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Adverse Events Resulting in Study Drug Discontinuation[a]				
Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)
Pneumonia aspiration	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

Source: Table 14.1.1.2.1

[a] Patients may be counted in more than 1 row.

出典［総括報告書 5.3.5.2-11（PX-171-007），Table 9］

表 2.7.6.14-4　第Ⅱ相の被験者の内訳（PX-171-007）

Characteristic	Tumor Type					Total (N=65)
	NSCLC (N=15)	SCLC (N=9)	Ovarian (N=15)	Renal (N=10)	Other (N=16)	
Study Drug Disposition						
Discontinued Study Drug Early	14 (93.3)	9 (100.0)	14 (93.3)	10 (100.0)	16 (100.0)	63 (96.9)
Completed 12 Cycles of Study Drug	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
Reason Study Drug Discontinued Early						
Progressive Disease	8 (53.3)	8 (88.9)	8 (53.3)	8 (80.0)	10 (62.5)	42 (64.6)
Adverse Event	3 (20.0)	1 (11.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (12.5)	7 (10.8)
Withdrew Consent	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (10.0)	1 (6.3)	4 (6.2)
Other	2 (13.3)	0 (0.0)	4 (26.7)	1 (10.0)	3 (18.8)	10 (15.4)
Adverse Events Resulting in Study Drug Discontinuation [a]						
Cardiac failure congestive	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Hyponatraemia	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Infusion related reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.5)
Malignant pleural effusion	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Neuritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Pneumonia	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Septic shock	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Spinal cord compression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (1.5)

Source: Table 14.1.1.2.2

[a] Patients may be counted in more than 1 row.

出典［総括報告書 5.3.5.2-11（PX-171-007），Table 10］

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 79 名のうち 44 名（55.7%）は女性であった．年齢の中央値は 61 歳（範囲：36～87 歳）で，30 名（38.0%）は治験登録の時点で 65 歳以上であった．被験者の約半数に神経障害の既往歴があり，大部分は Grade 1 であった．ECOG Performance Status は 0 又は 1 であり，0 が 35 名（44.3%），1 が 41 名（51.9%）であった．

第Ⅰb 相に登録された被験者のがん腫の内訳は，SCLC が 3 名（21.4%），NSCLC／腺がんが 2 名（14.3%）であり，他の被験者はそれぞれ異なる種類のがん腫を有していた．第Ⅱ相では，がん腫別に各コホートに組み入れて評価することとし，NSCLC 15 名（23.1%），卵巣がん 15 名（23.1%），腎がん 10 名（15.4%），SCLC 9 名（13.8%），その他の固形がん 16 名（24.6%）が登録された．

第Ⅰb 相及び第Ⅱ相ともに，2～10 分間の静脈内投与パートの被験者にはいずれも前治療後に疾患の進行がみられ，直近の進行からの期間の中央値は 1 カ月であった．また，本治験

の患者集団は多量の薬物による前治療歴を有しており，化学療法による前治療レジメン数の中央値は 3 であった.

3） 治験薬の投与状況

2～10 分間で静脈内投与したときのカルフィルゾミブ開始用量は，第Ⅰb 相の 3 名が 20 mg/m^2，4 名が 20/27 mg/m^2，7 名が 20/36 mg/m^2 であり，第Ⅱ相の 65 名は 20/36 mg/m^2 で投与を開始した.

第Ⅰb 相の投与期間の中央値は 44 日（範囲：2～366 日）で，カルフィルゾミブの投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった．第Ⅱ相の投与期間の中央値も 44 日（範囲：2～338 日）であり，カルフィルゾミブの投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった.

全体的に，投与期間と用量は異なるがん腫の被験者間で類似していた．ただし例外として，第Ⅱ相の腎がんの被験者は 10 名中 5 名（50%）が 4～9 サイクルの治療を受けたのに対し，NSCLC，SCLC，及び卵巣がんの被験者で 4～9 サイクルの治療を受けたのはそれぞれ 20.0%，11.0%，6.7%であった．なお，第Ⅱ相での投与 1 回あたりの用量の中央値は 4 つのがん腫で類似しており，カルフィルゾミブの累積投与量の中央値は 656.0 mg（範囲：68.0～5394.4 mg）であった.

2.7.6.14.3 有効性の結果

中間報告書には記載していない.

2.7.6.14.4 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA version 8.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の重症度は，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.

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.14-5 に示した.

すべての被験者が有害事象を発現し，全体で 68 名（86.1%）の被験者が治験薬との因果関係が否定できない有害事象を 1 件以上発現した．重篤な有害事象は 33 名（41.8%）の被験者に発現した.

表 2.7.6.14-5　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-007）

Variable	Phase 1b (N = 14) n (%)	Phase 2 (N = 65) n (%)	Total (N = 79) n (%)
With at Least One TEAE	14 (100.0)	65 (100.0)	79 (100.0)
With at Least One Treatment-Related TEAE [a]	10 (71.4)	58 (89.2)	68 (86.1)
With at Least One Grade 3 or Higher TEAE	8 (57.1)	44 (67.7)	52 (65.8)
With at Least One Treatment-Related Grade 3 or Higher TEAE[a]	2 (14.3)	20 (30.8)	22 (27.8)
With at Least One Serious TEAE	6 (42.9)	27 (41.5)	33 (41.8)
With TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	4 (28.6)	8 (12.3)	12 (15.2)
Who Died within 30 Days of Last Dose of Study Drug	0 (0.0)	4 (6.2)	4 (5.1)

Source: Table 14.3.1.2.1

[a] Treatment-related are those AEs with possible or probable relationship to study drug.

出典［総括報告書 5.3.5.2-11（PX-171-007），Table 24］

（2）　有害事象の分析

a）　用量制限毒性を発現した被験者に関する解析

第Ⅰb 相では，14 名の固形がん患者が 2～10 分間の静脈内投与を受けた．本治験は 3＋3 用量漸増デザインを用いており，20/27 mg/m^2 投与群及び 20/36 mg/m^2 投与群で DLT が評価不能な被験者が存在したためそれぞれ 1 名を置き換え，投与例数は 20 mg/m^2 投与群 3 名，20/27 mg/m^2 投与群 4 名，20/36 mg/m^2 投与群 7 名となった．よって，DLT 評価例数は 20 mg/m^2 投与群 3 名，20/27 mg/m^2 投与群 3 名，20/36 mg/m^2 投与群 6 名であった．

各投与群で確認された毒性は MTD の基準を下回るものであった．20 mg/m^2 投与群，20/27 mg/m^2 投与群，及び 20/36 mg/m^2 投与群で DLT が発現したのはそれぞれ 3 名中 0 名，3 名中 0 名，6 名中 1 名であり，DLT は 20/36 mg/m^2 投与群で発現した Grade 3 の疲労 1 件のみであった．MTD には到達しなかったものの，薬力学的観点から 20/36 mg/m^2 投与群の 20/36 mg/m^2 を第Ⅱ相の用量に決定した（20/36 mg/m^2 投与時に，MM に対し推奨用量のボルテゾミブを投与したときと比較してより強力なプロテアソーム阻害が確認されたため）．

b）　有害事象の項目別発現頻度

第Ⅰb 相の有害事象の MedDRA SOC 及び基本語（PT）別発現頻度を投与量別に表 2.7.6.18.14-1 に示した．また，第Ⅰb 相における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 別発現頻度を表 2.7.6.18.14-3 に示した．

第Ⅰb 相の 2～10 分間の静脈内投与パートで最も多くみられた SOC 別の有害事象（全体での発現頻度が 50%超）は，全身障害および投与局所様態 10 名（71.4%），胃腸障害 8 名

（57.1%），精神障害 8 名（57.1%），代謝および栄養障害 7 名（50.0%），筋骨格系および結合組織障害 7 名（50.0%），神経系障害 7 名（50.0%）であった．

最も多くみられた PT 別の有害事象は，神経系（頭痛 6 名［42.9%］），全身性（疲労 5 名［35.7%］，無力症 4 名［28.6%］，背部痛 4 名［28.6%］，発熱 3 名［21.4%］），臨床検査値関連（低カリウム血症 5 名［35.7%］），消化器系（下痢 4 名［28.6%］，悪心 4 名［28.6%］，嘔吐 4 名［28.6%］，便秘 3 名［21.4%］），骨髄抑制性（リンパ球減少症 4 名［28.6%］，貧血 2 名［14.3%］，血小板減少症 2 名［14.3%］）及び精神系（不眠症 3 名［21.4%］）であった．

第Ⅱ相の有害事象の MedDRA SOC 及び PT 別発現頻度をがん腫別に表 2.7.6.18.14-2 に示した．また，第Ⅱ相における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA SOC 別発現頻度を表 2.7.6.18.14-4 に示した．

第Ⅱ相で最も多くみられた SOC 別の有害事象（全体での発現頻度が 50%超）は，全身障害および投与局所様態 57 名（87.7%），胃腸障害 50 名（76.9%），代謝および栄養障害 44 名（67.7%），筋骨格系および結合組織障害 42 名（64.6%），呼吸器，胸郭および縦隔障害 42 名（64.6%），神経系障害 36 名（55.4%）であった．

最も多くみられた PT 別の有害事象は，全身性（疲労 38 名［58.5%］，悪寒 18 名［27.7%］，発熱 18 名［27.7%］，背部痛 15 名［23.1%］），消化器系（悪心 28 名［43.1%］，下痢 18 名［27.7%］，嘔吐 18 名［27.7%］，腹痛 14 名［21.5%］），代謝／栄養関連（食欲不振 26 名［40.0%］），呼吸器系（呼吸困難 24 名［36.9%］）及び骨髄抑制性（貧血 17 名［26.2%］）であった．がん腫別の有害事象プロファイルに臨床的に明らかな差異は認められなかったが，卵巣がん患者では消化器系の有害事象（悪心，嘔吐，及び腹痛）が多い傾向があった．

c） 有害事象の Grade 及び因果関係に関する分析

第Ⅰb 相で Grade 3 以上の有害事象が最も高頻度で認められたのは最高用量の 20/36 mg/m^2 投与群であり，7 名中 5 名に発現した．Grade 5 の有害事象は発現せず，Grade 4 の有害事象は 20/36 mg/m^2 投与群に発現した下痢 1 件であった．Grade 3 以上の有害事象のうち，20/36 mg/m^2 投与群の 2 名（被験者番号 7-23-[redacted] 及び 7-23-[redacted]）に発現した有害事象が，治験薬との因果関係が否定できないと判定された．被験者番号 7-23-[redacted] は，Grade 3 の疲労（DLT），Grade 4 の下痢，及び Grade 3 の失神を発現し，下痢及び失神のため治験を中止した．被験者番号 7-23-[redacted]は，第 2 サイクルの 1 日目に可逆性の Grade 3 のリンパ球減少症及び Grade 3 の注入部位反応が認められ，入院に至った（カルフィルゾミブの初回投与時に，

デキサメタゾン 4 mg の前投与は行わなかった）．第 I b 相で Grade 3 以上の腎毒性を発現した被験者は認められなかった．

第Ⅱ相で Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者は 44 名（67.7%），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を発現した被験者は 20 名（30.8%）であった．Grade 5 の有害事象は 5 名（7.7%）に発現したが，いずれも疾患進行又は疾患進行による肝腎不全であった．Grade 4 の有害事象は 7 名（10.8%）に発現し，このうち 3 名（4.6%）が治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した（貧血，敗血症性ショックを伴う市中肺炎，及び血小板数減少）．Grade 3 の有害事象は 33 名（50.8%）に発現し，最も多くみられた Grade 3 の有害事象（第Ⅱ相の被験者の 5%以上に発現）は，リンパ球減少症及び疲労であり，リンパ球減少症は 10 名（15.4%），疲労は 4 名（6.2%）に発現した．Grade 3 のリンパ球減少症を発現した 10 名のうち 6 名は治験薬との因果関係が否定できないと判定されたが，用量変更又は投与中止に至ったものはなかった．Grade 3 の疲労を発現した 4 名は，いずれも治験薬との因果関係なしと判定された．第Ⅱ相の 2～10 分間の静脈内投与で認められた Grade 3 以上の有害事象について，がん腫と有害事象の種類又は頻度との間に明らかな関係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

第 I b 相の 2～10 分間の静脈内投与パートで，カルフィルゾミブの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった．

第Ⅱ相で Grade 5 の有害事象を発現した被験者は 5 名（7.7%）であり、そのうち最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 4 名（6.2%）であった．Grade 5 の有害事象の内訳は，4 名が疾患進行，1 名が肝腎不全（疾患進行による肝腎不全）であり，いずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判定された．Grade 5 の肝腎不全を発現した被験者（7-29-[redacted]）は Grade 3 の高ビリルビン血症及び左腎水腎症の既往歴を有し，報告によると 11 日目に発現した肝腎不全群のために 17 日目に死亡した．しかし，肝不全の診断を裏付ける肝機能検査値はなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

第 I b 相で重篤な有害事象を発現した被験者は，20 mg/m^2 投与群及び 20/27 mg/m^2 投与群で各 1 名，20/36 mg/m^2 投与群で 4 名であった．そのうち，20/36 mg/m^2 投与群の第 2 サイク

ルで発現した 2 件の重篤な有害事象が治験薬との因果関係が否定できないと判定された（Grade 3 の注入部位反応及び Grade 4 の下痢）．

第Ⅱ相で重篤な有害事象を発現した被験者は，NSCLC 患者が 8 名（53.3%），SCLC 患者が 5 名（55.6%），卵巣がん患者が 4 名（26.7%），腎がん患者が 3 名（30.0%），その他の固形がん患者が 7 名（43.8%）であった．そのうち 8 名が治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のうち，2 名以上に認められた事象は Grade 3 の急性腎不全 2 名のみであった．その他の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，Grade 3 のうっ血性心不全，Grade 3 の深部静脈血栓症，Grade 3 の低ナトリウム血症，Grade 2 の注入部位反応，Grade 4 の市中肺炎並びに敗血症性ショック，及び Grade 3 の発疹であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 治験薬の投与中止，休薬，又は減量に至った有害事象

有害事象のために治験を中止した被験者は，第Ⅰb 相と第Ⅱ相を合わせて 9 名（11.4%）であり，そのうち 5 名（6.3%）が治験薬との因果関係が否定できない有害事象のために治験を中止した．

第Ⅰb 相では 2 名（14.3%）が有害事象によって治験を中止し，治験中止に至った有害事象は Grade 3 の嚥下性肺炎，及び Grade 4 の下痢であった．このうち Grade 4 の下痢は治験薬と関連性ありと判定された．

第Ⅱ相では 7 名（10.8%）が有害事象によって治験を中止した．治験中止に至った有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定できないと判定されたのは 4 件であった（Grade 2 の注入部位反応，Grade 3 の低ナトリウム血症，Grade 3 のうっ血性心不全，及び敗血症性ショックを伴う Grade 4 の市中肺炎）．中止に至ったものの治験薬との因果関係なしと判定された有害事象は，Grade 3 の脊髄圧迫，Grade 3 のニューロパシー，及び Grade 3 の悪性胸水であった．

なお，有害事象のために治験を中止した被験者は上記の 9 名であったが，加えて，第Ⅰb 相の 2 名，及び第Ⅱ相の 1 名が有害事象のため治験薬の投与を中止した．これらの 3 名が発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はすべて治験薬との因果関係なしと判定され，いずれの被験者も疾患進行により治験中止に至った．

第Ⅰb 相でカルフィルゾミブの投与を休薬した被験者は 4 名（28.6%）であり，そのうち有害事象のために休薬した被験者は 3 名（21.4%）であった．カルフィルゾミブを中断した被験者，及び有害事象のために減量した被験者はいなかった．

第Ⅱ相でカルフィルゾミブの投与を休薬した被験者は 21 名（32.3%）であり，そのうち有害事象のために休薬した被験者は 19 名（29.2%）であった．

第Ⅱ相で有害事象のために減量した被験者は 8 名（12.3%）であり，このうち 2 名は 2 度の減量を必要とした．減量の原因となった有害事象はすべて腎機能検査値の異常（血清クレアチニン増加，糸球体濾過率低下，又は CrCl 減少）によるものであった．有害事象の重症度は，2 名が Grade 1，6 名が Grade 2 であった．これらの被験者はいずれも治験を中止したが，中止理由は疾患進行であり，腎機能検査値の異常のために治験を中止した被験者はなかった（本治験の最初の治験実施計画書で［Amendment 2 まで継続］，クレアチニン値が 2 mg/dL を超えた場合又は算出した糸球体濾過率が 30 mL/min 以下の場合は，カルフィルゾミブを休薬することを規定していた）．

b） 神経障害に関連した有害事象

MedDRA PT の「ニューロパシー」，「末梢性ニューロパシー」，「末梢性感覚ニューロパシー」，及び「末梢性運動ニューロパシー」を神経障害に関連した有害事象と定義して検討した．

第Ⅰb 相で発現した神経障害に関連した有害事象は，Grade 1 の末梢性ニューロパシーのみであり，治験薬と関連あるかもしれないと判定された．

第Ⅱ相では，Grade 3 のニューロパシーが 1 名に，Grade 1 の末梢性感覚ニューロパシーが 4 名に認められ，このうち治験薬との因果関係が否定できないと判定された事象は Grade 1 の末梢性感覚ニューロパシー1 件であった．本症状は 4～15 日目に認められたが，治験期間中に消失した．Grade 3 のニューロパシーは，疼痛管理用ポンプを留置したことに起因すると考えられる神経障害症状であった．

また，上記のほかに，感覚鈍麻が 11 名（16.9%）に，錯感覚が 6 名（9.2%）に，神経障害性疼痛が 1 名（1.5%）に認められた．このうち 2 件（Grade 1 の感覚鈍麻及び Grade 1 の錯感覚）は治験薬と関連あるかもしれないと判定されたが，いずれも回復した．

3） 臨床検査値

（1） 臨床検査値の推移

血液生化学検査に関して一定の変化傾向は認められなかった．血液学的検査に関しては，血小板数の周期的な減少がみられた．各サイクルの 15 日目の投与前に最低値に達し，その

後，次のサイクルの 1 日目の投与前までに完全に回復した．15 日目の血小板数の中央値は Grade 2（< 50×10^9/L）以上を維持した．

（2） 個々の臨床検査値異常

臨床検査結果に基づく Grade 3 以上の異常はほとんどみられなかった．第Ⅱ相の被験者 65 名中 11 名（16.9%）に血中クレアチニン増加が認められたが，腎疾患に関連した Grade 3 以上の臨床症状が認められたのは 2 名（いずれも急性腎不全）であり，両被験者とも速やかに回復した．また，いずれの被験者も毒性の一因となった可能性のある合併症を有していた．他の血液生化学検査及び凝固検査に関して臨床的に意義のある毒性は認められなかった．

第Ⅱ相の被験者 65 名中 10 名（15.4%）に Grade 3 のリンパ球減少症が認められたが，このほかに Grade 3 以上の血液学的検査値に関する毒性で 4%を超える被験者に認められた事象はなかった．リンパ球減少症によって用量変更又は投与中止に至った被験者はなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（体温，脈拍数，及び収縮期／拡張期血圧）について，臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった．

身体所見に関する臨床的に意義のある所見は有害事象として報告した．

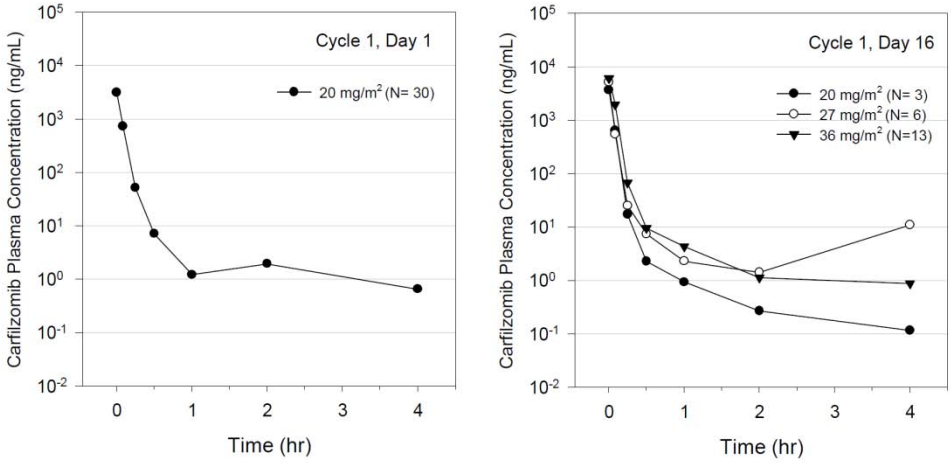
カルフィルゾミブの投与による臨床的に意義のある心電図パラメータの変化は認められなかったが，1 名の被験者で，カルフィルゾミブの初回及び 3 回目の投与の 2 分後及び 1 時間後に，QTcB の平均値の上昇がみられた．一部の被験者を対象に実施した集中的な心電図モニタリングのデータは，別に報告する．

2.7.6.14.5 薬物動態の結果

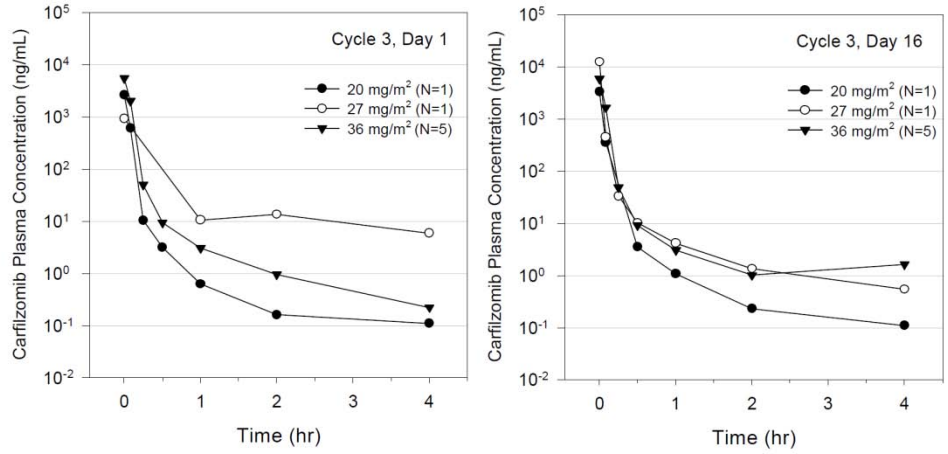
固形がん患者にカルフィルゾミブを 2～10 分間で静脈内投与したときの第 1，3，5 サイクル 1 及び 16 日目の血漿中カルフィルゾミブ濃度推移を図 2.7.6.14-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-6～表 2.7.6.14-8 に示した．

血漿中カルフィルゾミブ濃度は静脈内投与後速やかに低下し，T1/2 は 0.47～1.1 時間であった．第 1，3，5 サイクルの 1 及び 16 日目の薬物動態パラメータは同程度の値であり，反復投与による影響は認められなかった．

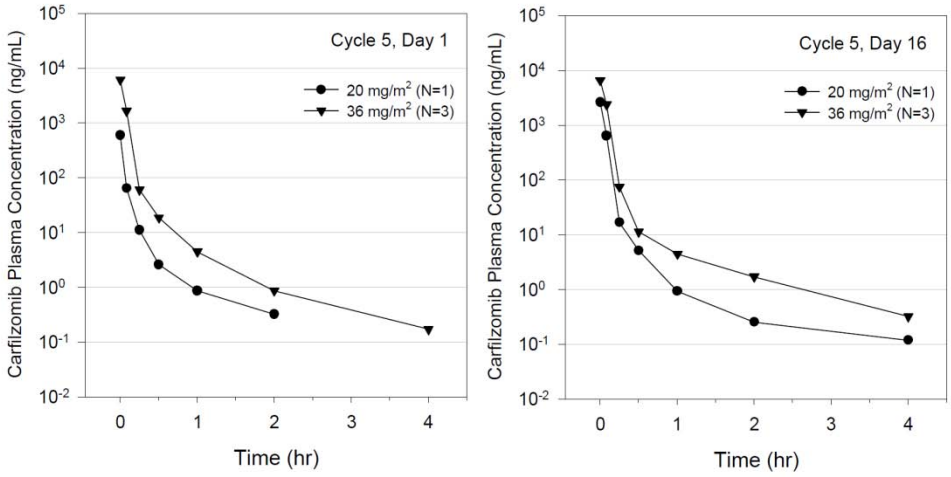
図 2.7.6.14-1　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m^2，20/27 mg/m^2 又は 20/36 mg/m^2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 1，3，5 サイクル 1 及び 16 日目における血漿中カルフィルゾミブ濃度推移



Source: Tables 14.1.1.1.1.1, 14.1.1.1.1.2, 14.1.1.2.1.1, and 14.1.1.3.1.1



Source: Tables 14.1.1.1.2.1, 14.1.1.1.2.2, 14.1.1.2.2.1, 14.1.1.2.2.2, 14.1.1.3.2.1, and 14.1.1.3.2.2



Source: Tables 14.1.1.1.3.1, 14.1.1.1.3.2, 14.1.1.3.3.1, and 14.1.1.3.3.2

出典［PK Report 5.3.3.2-4（TR-0475-171），p.33，34］

表 2.7.6.14-6　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m2，20/27 mg/m^2 又は 20/36 mg/m^2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 1 サイクル 1 及び 16 日目における薬物動態パラメータ

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

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

[a)] 20，20/27，20/36 mg/m^2 群の併合データ

[b)] N=23（1 日目），N=3（16 日目，20 mg/m^2），N=4（16 日目，27 mg/m^2），N=10（16 日目，36 mg/m^2）

出典［PK Report 5.3.3.2-4（TR-0475-171），p.63，65，70，71，90，91，102，103］

表 2.7.6.14-7　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m2，20/27 mg/m2 又は 20/36 mg/m2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 3 サイクル 1 及び 16 日目における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20 mg/m^2		20/27 mg/m^2		20/36 mg/m^2	
	1 日目 20 mg/m^2 (N=1)	16 日目 20 mg/m^2 (N=1)	1 日目 27 mg/m^2 (N=1)	16 日目 27 mg/m^2 (N=1)	1 日目 36 mg/m^2 (N=5)	16 日目 36 mg/m^2 (N=4)
Cmax (ng/mL)	2710.0	3370.0	945.0	12600.0	5586.0 (2365.57)	5985.0 (2256.05)
Tmax (h)	0.05000	0.05000	0.08330	0.05000	0.03330 (0.0333, 0.100)	0.04165 (0.0333, 0.0667)
AUClast (ng·h/mL)	239.6	289.3	137.0	913.8	597.2 (141.33)	663.3 (301.58)
AUCinf [a)] (ng·h/mL)	-	289.4	-	914.6	597.5 (141.51)	451.5 (287.12)
T1/2 [a)] (h)	-	0.9486	-	1.071	0.6293 (0.29847)	0.5764 (0.41605)
CL [a)] (L/h)	-	96.74	-	57.95	125.34 (33.978)	205.86 (152.844)
Vss [a)] (L)	-	6.256	-	2.885	10.139 (4.3880)	19.053 (20.2454)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a)] N=0（1 日目，20 mg/m^2），N=1（16 日目，20 mg/m^2），N=0（1 日目，27 mg/m^2），N=1（16 日目，27 mg/m^2），N=5（1 日目，36 mg/m^2），N=2（16 日目，36 mg/m^2）
出典［PK Report 5.3.3.2-4（TR-0475-171），p.74，75，78，79，94，95，98，99，106，107，110，111］

表 2.7.6.14-8　固形がん患者にカルフィルゾミブを 20 mg/m2，20/27 mg/m2 又は 20/36 mg/m2 の投与量で 2～10 分間で静脈内投与したときの第 5 サイクル 1 及び 16 日目における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20 mg/m^2		20/36 mg/m^2	
	1 日目 20 mg/m^2 (N=1)	16 日目 20 mg/m^2 (N=1)	1 日目 36 mg/m^2 (N=3)	16 日目 36 mg/m^2 (N=3)
Cmax (ng/mL)	598.0	2650.0	6186.7 (2035.05)	6666.7 (2674.65)
Tmax (h)	0.1167	0.03330	0.03330 (0.0333, 0.0500)	0.03330 (0.0333, 0.0500)
AUClast (ng·h/mL)	70.88	267.9	608.5 (242.78)	737.9 (121.84)
AUCinf (ng·h/mL)	71.12	268.1	608.9 (242.76)	768.5 [a)] (155.84)
T1/2 (h)	0.5298	1.072	0.5438 (0.38616)	0.9818 [a)] (0.06997)
CL (L/h)	393.7	104.4	139.27 (85.665)	91.67 [a)] (37.910)
Vss (L)	47.57	7.162	9.960 (6.1662)	6.190 [a)] (1.4066)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a)] N=2
出典［PK Report 5.3.3.2-4（TR-0475-171），p.82，83，86，87，114，115，118，119］

カルフィルゾミブの 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 2.7.6.14-9 に示した.

各薬物動態パラメータの 1 及び 16 日目の傾きの 95%CI は 1 を含んだ．更に，投与日が各薬物動態パラメータに与える影響について分散分析を用いて評価した結果，投与日は統計的に有意な影響を与えなかったことから（$p > 0.05$），1 及び 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．各薬物動態パラメータの 1 及び 16 日目の併合データの傾きの 95%CI は 1 を含んでおり，薬物動態パラメータは 20～36 mg/m^2 の範囲において用量に比例して増加した.

表 2.7.6.14-9　パワーモデルを用いた回帰分析によるカルフィルゾミブの Cmax，AUClast 及び AUCinf の用量比例性評価

薬物動態パラメータ	切片	傾き	傾きの 95%CI
1 日目			
Cmax (ng/mL)	3.109	1.276	(0.42, 2.13)
AUClast (ng·h/mL)	0.564	1.357	(0.60, 2.11)
AUCinf (ng·h/mL)	-0.731	1.679	(0.83, 2.53)
16 日目			
Cmax (ng/mL)	5.933	0.641	(0.12, 1.16)
AUClast (ng·h/mL)	2.616	0.887	(0.36, 1.41)
AUCinf (ng·h/mL)	2.287	0.971	(0.38, 1.56)
1 及び 16 日目併合			
Cmax (ng/mL)	3.494	1.204	(0.74, 1.67)
AUClast (ng·h/mL)	0.933	1.277	(0.86, 1.69)
AUCinf (ng·h/mL)	0.132	1.475	(0.97, 1.98)

出典［PK Report 5.3.3.2-4（TR-0475-171），p.35，36］

2.7.6.14.6　　薬力学の結果

21 名の固形がん患者（2～10 分間の静脈内投与）及び 15 名の固形がん又は多発性骨髄腫患者（30 分間の静脈内投与）から血液サンプルを採取した．

薬力学的測定については，第 1 及び 2 サイクルの 1 日目にカルフィルゾミブの投与前及び投与 1 時間後のサンプルを用いた．全血及び PBMC のプロテアソーム活性測定データは，表 2.7.6.14-10 及び図 2.7.6.14-2 に示した．すべての薬力学解析及び結果の詳細は［5.3.4.2-5］に示した．

固形がんを有する被験者（2～10 分間の静脈内投与）

カルフィルゾミブ 20 mg/m^2 を初回投与した後のすべての被験者において，プロテアソーム CT-L 活性阻害率は全血で 79.2～87.9%，PBMC で 81.5～82.7%であった．ProCISE アッセイで測定すると，全血の Beta5 阻害率は 70.2～77.9%，LMP7 阻害率は 82.7～83.6%の範囲であった．全血で Beta2（20%以内）及び Beta1（10%以内）ではごくわずかな阻害がみられたが，PBMC では MECL1 活性は 41.0%減少して 49.4%，LMP2 活性は 25.8%減少して 32.0%の阻害率となった．

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．第 2 サイクル開始時には，PBMC におけるプロテアソーム活性の完全回復又はほぼ完全な回復が認められた．

第 2 サイクルで 20 mg/m^2 を投与された固形がん患者において，LMP7，LMP2，及び MECL1 の阻害レベルは第 1 サイクルの 1 日目の値と同程度であった．27 mg/m^2 又は 36 mg/m^2 を投与された被験者では，20 mg/m^2 と同程度の LMP7 阻害レベルが認められたが，MECL1 阻害及び LMP2 阻害では，第 1 サイクルの第 1 日目の値（20 mg/m^2）と比べて高かった．

固形がん又は多発性骨髄腫を有する被験者（30 分間の静脈内投与）

カルフィルゾミブ 20 mg/m^2 又は 36 mg/m^2 の初回投与後，投与 1 時間後のプロテアソーム活性阻害率は 20 mg/m^2 を 2～10 分かけて静脈内投与したときの阻害率と同程度であった（20 mg/m^2 及び 36 mg/m^2 でプロテアソーム CT-L 活性阻害がそれぞれ 69.1～85.0%及び 73.5～86.9%，LMP2 及び MECL1 阻害がそれぞれ 30.2～33.6%及び 50.3～54.3%）．45 mg/m^2 のカルフィルゾミブを 30 分間投与し，1 時間後のプロテアソーム活性阻害率は，36 mg/m^2 を 2～10 分かけて静脈内投与したときの阻害率と同程度であった（CT-L 及び Beta5 活性がそれぞれ 89.3%及び 83.9%であった）．しかし，PBMC のプロテアソーム活性阻害率は上昇した（LMP7 が 95.1%，LMP2 が 53.8%，MECL1 が 77.5%）．30 分かけて静脈内投与した後のプロテアソーム活性阻害レベルは，同用量で 2～10 分かけて静脈内投与した場合と同程度であった．

以上の結果，検討した 2 つの用量レベル（20 mg/m^2 及び 36 mg/m^2）では，2～10 分及び 30 分の静脈内投与を比較し，同程度のプロテアソーム活性阻害であった．用量間で重なりがあるものの，カルフィルゾミブの用量とプロテアソーム活性阻害には関連性がみられた．36 mg/m^2 から 45 mg/m^2 までの用量では，CT-L，Beta5，及び LMP7 のプロテアソーム活性は 95%以上阻害された．

表 2.7.6.14-10　プロテアソーム活性阻害（ベースラインに対する第 1 サイクル第 1 日目投与 1 時間後の阻害率，%）

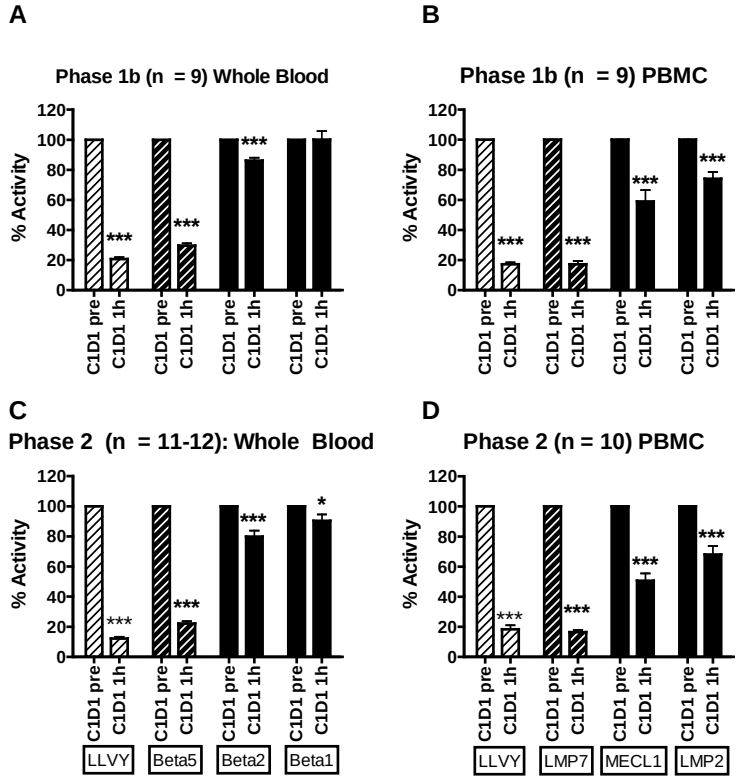
Whole Blood												
	CT-L			Beta5			Beta2			Beta1		
Trial	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
Phase 1b	**79.2**	1.1	9	**70.2**	1.5	9	**13.9**	1.9	9	**–0.1**	5.7	9
Phase 2	**87.9**	1.2	12	**77.9**	1.5	11	**20.1**	3.9	12	**9.6**	4.2	12
PBMCs												
	CT-L			LMP7			MECL1			LMP2		
Trial	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N	Mean	SEM	N
Phase 1b	**82.7**	1.3	9	**82.7**	2.1	9	**41.0**	7.5	9	**25.8**	4.4	9
Phase 2	**81.5**	1.3	9	**83.6**	2.1	9	**49.4**	7.5	9	**32.0**	4.4	9

Source:　TR-0478-171, Table 3.

Abbreviations:　CT-L = chymotrypsin-like activity using a fluorogenic substrate, succinyl-leucine-leucine-valine-tyrosine-7-amino-4-methylcoumarin; N = number; PBMC = peripheral blood mononuclear cell; SEM = standard error of the mean.

出典［PD Report 5.3.4.2-5（TR-0478-171），Table 3］

図 2.7.6.14-2　全血及び PBMC におけるプロテアソーム活性阻害（20 mg/m2 投与後）



Source:　TR-0478-171, Figure 1.

Chymotrypsin-like specific proteasome activity was measured in whole blood (A, C) and PBMCs (B, D) prior to and 1 hour after the first dose of 20 mg/m^{2}carfilzomib (Cycle 1 Day 1) using LLVY-AMC substrate.　Subunit-specific activity was measured using ProCISE.Data are presented as mean activity (± SEM) relative to Cycle 1 Day 1 predose samples.

* = P < 0.05; ** = P < 0.01; *** = P < 0.001 by two-tailed t-test compared to Cycle 1 Day 1 predose samples.

出典［PD Report 5.3.4.2-5（TR-0478-171），Figure 1］

2.7.6.14.7　　結論

本治験（第Ⅰb 相［用量漸増パート］14 名，第Ⅱ相 65 名）で，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を中止した被験者は 5 名（6.3%）であり，カルフィルゾミブ単剤投与の忍容性は概して良好であった．

カルフィルゾミブ 20/36 mg/m^2 を投与した第Ⅱ相全体で，治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は 65 名中 20 名（30.8%）であり，Grade 3 以上の有害事象は投与中止後速やかに回復した．以上から，進行性固形がん患者に対してデキサメタゾンの前投与後にカルフィルゾミブ 20/36 mg/m^2 を 2～10 分間で静脈内投与した場合の忍容性は良好と判断できる．

20/36 mg/m^2 より高い用量を 2～10 分間で静脈内投与したときの忍容性は検討していないが，本治験では最大 20/70 mg/m^2 を 30 分間で静脈内投与して評価を行っている．3 つの異な

る患者群のコホート（固形がん，MM，及び非ホジキンリンパ腫）を対象とした 30 分間の静脈内投与の結果は，別に報告する．

カルフィルゾミブの AUC 及び Cmax は 1 日目と 16 日目で同程度の値であり，反復投与による統計的に有意な影響は認められなかった．これらの結果により，本治験で用いた投与方法で再発の固形がん患者にカルフィルゾミブを投与した場合の各投与日の薬物動態は，いずれも同様となることが示された．

1 及び 16 日目の薬物動態パラメータを併合してカルフィルゾミブの用量比例性の検討を実施した結果，カルフィルゾミブの AUC 及び Cmax は 20～36 mg/m^2 の範囲において用量に比例して増加した．

2.7.6.15　第Ⅰ相試験　再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する多施設共同非盲検試験（ONO-7057-05）（評価資料）

2.7.6.15.1　試験方法の概要

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05）

項目	内容
治験実施計画書標題	ONO-7057 第Ⅰ相試験　再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する多施設共同非盲検試験（治験実施計画書番号：ONO-7057-05）
治験実施計画書番号	ONO-7057-05
治験実施医療機関	[redacted]　[redacted]　他　計 9 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （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相
目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与したときの安全性及び忍容性を確認する．また，有効性及び ONO-7057 の薬物動態を検討する．
治験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本試験は ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与したときの安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を多施設共同非盲検試験で検討する． 第 1～12 サイクル： 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に ONO-7057 20/27 mg/m^2 を約 10 分かけて静脈内投与する．第 1 サイクルの 1 及び 2 日目には 20 mg/m^2 を投与し，第 1 サイクルの 8，9，15，16 日目及び第 2 サイクル以降は 27 mg/m^2 を投与する． 28 日間を 1 サイクルとし，1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与する．第 1 サイクル 1 及び 16 日目（ONO-7057 の薬物動態用採血の実施日）は，ONO-7057 投与の 1 時間前にレナリドミドを投与する． 28 日間を 1 サイクルとし，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与する．デキサメタゾンの投与日が ONO-7057 の投与日と同日の場合，ONO-7057 投与の 4 時間前～30 分前に投与する． 第 13～18 サイクル： 28 日間を 1 サイクルとし，1，2，15 及び 16 日目に ONO-7057 27 mg/m^2 を約 10 分かけて静脈内投与する． 28 日間を 1 サイクルとし，1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与する． 28 日間を 1 サイクルとし，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与する．デキサメタゾンの投与日が ONO-7057 の投与日と同日の場合，ONO-7057 投与の 4 時間前～30 分前に投与する．
被験者数（計画時及び解析時）	被験者数（計画時及び解析時） 計画時：26 名（忍容性評価：6 名） 解析時：26 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 2. 20 歳以上（同意取得時） 3. 第 1 サイクル 28 日目の検査・観察が終了するまで原則として入院が可能な患者（第 2 サイクル以降は入院・外来不問） 4. 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 の患者 5. 3 カ月以上の生存が期待される患者

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	6. 妊娠する可能性のある女性[#1]（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）の場合，同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間の二重避妊[#2] に同意した患者 7. 男性の場合，治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも 3 カ月間の二重避妊[#2] に同意した患者 #1：妊娠する可能性のある女性とは，初潮を経験しており，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず，閉経していない女性すべてが含まれる．閉経後の定義は，特筆すべき理由がないにもかかわらず，12 カ月以上連続して無月経であることとする．経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす． #2：避妊については，男性患者又は相手男性の精管切除あるいはコンドーム，女性患者又は相手女性の卵管結紮，避妊ペッサリー，子宮内避妊器具あるいは経口避妊薬のうち，いずれか 2 つによる二重避妊に同意する必要がある． 8. これまでの経過中に症候性多発性骨髄腫と診断され，初回治験薬投与前 14 日以内に実施した検査で以下に示す測定可能病変が 1 つ以上確認されている患者 －　血清 M 蛋白 0.5 g/dL 以上 －　尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上 9. 多発性骨髄腫に対する前治療歴が 1 回以上の患者で直近の治療において再発又は進行[#3] が認められている患者 #3：国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）による治療効果判定国際統一基準に従う． 10. 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 11. 十分な肝機能を保持しており，臨床検査値が下記の基準を満たす患者 －　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）［AST（GOT）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）［ALT（GPT）］値が施設正常値上限の 3.0 倍未満 －　血中ビリルビン値が施設正常値上限の 2.0 倍未満 12. 臨床検査値が下記の基準を満たす患者 －　白血球数が 2000/mm^3 以上 －　好中球数が 1000/mm^3 以上 －　血小板数が 50000/mm^3 以上 －　ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上 ただし，白血球数及び好中球数は検査前 7 日以内（検査日を含む）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，血小板数及びヘモグロビン値については検査前 7 日以内（検査日を含む）に輸血を受けていない検査値とする． 13. Cockcroft-Gault 式（下式参照）によるクレアチニン・クリアランス推定値が 50 mL/分以上の患者（女性の場合は下式に 0.85 を乗じる） CrCl＝｛体重（kg）×（140－年齢）｝／｛72×クレアチニン値（mg/dL）｝
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 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 3. 形質細胞白血病（循環血中の形質細胞が標準分類法で 2.0×10^9/L を超える）を有する患者 4. 骨髄異形成症候群を有する患者

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	5. 初回治験薬投与前 21 日以内に抗悪性腫瘍薬を用いた化学療法［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）及び研究目的の化学療法も含む］を受けた患者 6. 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 7. 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 8. 初回治験薬投与前 14 日以内にデキサメタゾン換算で 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 9. 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又は初回治験薬投与前 7 日以内に局所放射線療法を受けた患者 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 11. 初回治験薬投与前 14 日以内に抗生物質，抗ウイルス薬又は抗真菌薬の全身投与を受けた活動性感染症を有する患者 12. 初回治験薬投与前 28 日以内に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）を受けた患者（ただし，抗体製剤の場合は初回治験薬投与前 90 日以内とする） 13. レナリドミド又はデキサメタゾンによる治療に忍容性のない患者 14. レナリドミド又はデキサメタゾンに禁忌の患者 15. 過去に ONO-7057 を投与されたことがある患者 16. Captisol®（ONO-7057 を溶解するために用いられるシクロデキストリン誘導体）に対するアレルギーの既往がある患者 17. 被験者登録時及び初回治験薬投与開始日のいずれかにおいて顕著な神経障害（グレード 3～4 の神経障害又は疼痛を伴うグレード 2 以上の神経障害）を有する患者 18. 同種幹細胞移植を受けたことのある患者 19. 重篤なアレルギーの既住がある患者 20. 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又は初回治験薬投与前 14 日以内の胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査において両側性に間質の異常陰影を認める患者 21. うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会クラス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（ただし，臨床的に治療を要しない場合は，伝導異常があっても組入れ可能とする） 22. 既存の肺，心臓又は腎臓の機能障害などにより，本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 23. 血清ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 抗体検査，B 型肝炎ウイルス表面（HB_S）抗原検査又は C 型肝炎ウイルス抗体検査のいずれかが陽性の患者．また，HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は B 型肝炎ウイルスコア抗体検査のいずれかが陽性かつ B 型肝炎ウイルスデオキシリボ核酸定量が検出感度以上の患者 24. 重篤なアミロイドーシス（心アミロイドーシス又は腸管アミロイドーシスなど）が判明している又はその疑いがある患者 25. 穿刺が必要な胸水又は腹水を認める患者 26. 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 27. 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 28. 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 29. 妊娠中，授乳中若しくは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

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	30. 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，以下の患者は組入れ可能とする． －　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 －　子宮頸部上皮内がんの患者 －　前立腺がんの患者で，前立腺特異抗原値が 3 年間安定している患者 31. 活動性の重複がんを合併している患者 32. 他の治験に参加中の患者又は他の日本未発売薬（治験薬又は個人輸入薬剤）の投与を受けている患者 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 用量，投与方法及びロット番号	ONO-7057 は 20/27 mg/m^2，レナリドミドは 25 mg，デキサメタゾンは 40 mg とする．ONO-7057 は 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． ロット番号：[redacted]，[redacted]
治療期間	最大 18 サイクル（1 サイクルは 28 日間）
評価項目	安全性： 有害事象，副作用，一般臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図，継続投与期への移行率及び忍容性評価基準に該当した有害事象 有効性： 全奏効率，全生存期間，無増悪生存期間，無増悪期間，奏効期間，最良抗腫瘍効果，臨床的有用率及び病勢コントロール率 薬物動態： 血漿中 ONO-7057 濃度及び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）及び定常状態分布容積（Vss）］
治験スケジュール	表 2.7.6.15-2～表 2.7.6.15-4 参照
統計的手法	1.　解析対象集団 安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とする．なお，忍容性評価における解析対象集団は，忍容性評価対象集団（TOL）とする．有効性評価項目における解析対象集団は，Full Analysis Set（FAS）とする．薬物動態における解析対象集団は，薬物動態解析対象集団とする． 2.　安全性の解析 1）有害事象，副作用及び死亡者数 有害事象・副作用発現者数，Grade 3 以上の有害事象・副作用発現者数，重篤な有害事象・副作用発現者数，ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾン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，集計を行う． 2）有害事象の分類 （1）有害事象，副作用の器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の発現頻度について集計を行う．また，ONO-7057 との因果関係が否定できない有害事象，レナリドミドとの因果関係が否定できない有害事象，及びデキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象についてもそれぞれ SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行う． （2）有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について Grade 別，発現時期別の集計を行う． （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集計を行う． （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集計を行う．

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	（5）ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾン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集計を行う．また，ONO-7057 投与中止の原因となった有害事象，副作用，レナリドミド投与中止の原因となった有害事象，副作用，デキサメタゾン投与中止の原因となった有害事象，副作用についてもそれぞれ SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行う． （6）ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行う．また，ONO-7057 の休薬又は減量の原因となった有害事象，副作用，レナリドミドの休薬又は減量の原因となった有害事象，副作用，デキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象，副作用についてもそれぞれ SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行う． （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集計を行う． 3）継続投与期への移行率 継続投与期に移行した割合を算出する． 4）忍容性評価基準に該当した有害事象 継続投与期への忍容性評価基準に該当した有害事象が発現した場合，該当する被験者ごとに忍容性評価基準に該当した有害事象を一覧表に表示する． 5）一般臨床検査 （1）臨床検査値のうち連続量の項目は各サイクル／評価時期での実測値における要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成する．なお，各時点において対象被験者数が 3 名未満の場合は，その時点での要約統計量は表示しない． （2）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分布を作成する． （3）有害事象共通用語基準（CTCAE）により Grade 分類可能な検査項目について，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． 6）バイタルサイン 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，各時点において対象被験者数が 3 名未満の場合は，その時点の要約統計量は表示しない． 7）12 誘導心電図 （1）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，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，各時点において対象被験者数が 3 名未満の場合は，その時点の要約統計量は表示しない． （2）QT 間隔及び QTc（QTcF，QTcB）は，各サイクル／評価時期における頻度分布を算出する． 8）安全性評価項目に対するサブグループ解析 Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現率に対してサブグループ解析を行う．また，特定の有害事象の発現頻度に対してサブグループ解析を行う．

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ONO-7057-05）（続き 5）

項目	内容
統計的手法（続き）	3.　有効性の解析 1）全奏効率 全奏効率及び Clopper-Pearson 法に基づくその 90%信頼区間を算出する． 2）全生存期間，無増悪生存期間，無増悪期間，奏効期間 各評価項目に対して，Kaplan-Meier 曲線を表示する．また，Kaplan-Meier 法を用いて各評価項目の中央値及びその 90%信頼区間を推定する． 3）最良抗腫瘍効果 頻度分布を算出する． 4）臨床的有用率，病勢コントロール率 各評価項目に対して，割合及び Clopper-Pearson 法に基づくその 90%信頼区間を算出する． 5）M 蛋白量の変化率 各評価時点の変化率について被験者ごとの推移図を作成する． 6）有効性評価項目に対するサブグループ解析 全奏効率に対して，層別因子によるサブグループ解析を行う．サブグループごとに全奏効率及び Clopper-Pearson 法に基づくその 90%信頼区間を算出する． 4.　薬物動態の解析 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．

表 2.7.6.15-2　スクリーニング期，第 1 サイクル（ONO-7057-05）

時期 / 評価項目	スクリーニング		第 1 サイクル												最終[1] 来院	中止時
	-30～-1 日目	-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	21 日目	22 日目	28 日目	最終投与後 30 日目 ±14 日	±14 日
文書同意取得	●[2]															
患者背景		●														
身長及び体重		●														
バイタルサイン[3]（血圧，脈拍数，体温及び呼吸数）		●	●	●		●	●		●	●					●	●
経皮的酸素飽和度		●	●			●			●					●[4]	●	●
12 誘導心電図[5]		●	●							●					●	●
妊娠検査		●[6]													●	●
β_2 ミクログロブリン検査		●														
染色体検査		●														
ONO-7057 投与			●	●		●	●		●	●						
レナリドミド投与[7]			←													
デキサメタゾン投与			●			●			●				●			
生化学的検査[8]		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●	●
血液学的検査[9]（血球数算定及び血液像）		●	●	●		●	●		●	●					●	●
凝固検査		●													●	●
尿検査		●	●											●[4]	●	●
免疫学的検査（KL-6 及び SP-D）		●												●[4]	●	●
M 蛋白同定		●												●[10]	●[11]	
M 蛋白量		●												●[10]	●[11]	
血清遊離軽鎖（SFLC）		●														
骨髄検査[12]		●													●[11]	
フローサイトメトリー検査[12]		●														
骨 X 線検査[12]		●														

表 2.7.6.15-2　スクリーニング期，第 1 サイクル（ONO-7057-05）（続き）

時期 / 評価項目	スクリーニング		第 1 サイクル												最終[1] 来院	中止時
	-30～-1 日目	-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	21 日目	22 日目	28 日目	最終投与後 30 日目 ±14 日	±14 日
抗腫瘍効果														●[10]	●[11]	
最良抗腫瘍効果															●	
薬物動態用採血[13]			●							●						
胸腹骨盤単純 CT 検査		●													●	●
胸部 X 線検査[12]		●												●[4]	●	●
心エコー検査[12]		●													●	●
有害事象			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
併用療法			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
転帰[14]			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→

1. 最終投与後 30 日以内に他の抗がん治療が開始された場合，他の抗がん治療開始前までに実施する．
2. すべてのスクリーニング検査の前に実施する．また，同意取得後 30 日以内に治験薬投与を開始する．
3. 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 時間後に測定する．
   第 1 サイクル 2 日目，8 日目，9 日目，15 日目及び 16 日目：投与前及び投与開始 1 時間後に測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行う．
4. 28 日目～次サイクル 1 日目の治験薬投与前に実施する．
5. 第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目：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 時間後及び 24 時間後に実施する．
6. 妊娠可能な女性を対象に，第 1 サイクル 1 日目の 7 日前から第 1 サイクル 1 日目までのいずれかの日に実施する．
7. 第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目（ONO-7057 の薬物動態用採血の実施日）は，ONO-7057 の投与 1 時間前にレナリドミドを投与する．
8. 第 1 サイクル 1 日目，2 日目，8 日目，9 日目，15 日目及び 16 日目は投与前に簡易項目の結果を確認し，グレード 2 以上の電解質異常（Na，K，Cl，Ca 及び P）が認められた場合はグレード 1 以下まで補正した上で投与を行う（高 Ca 血症は除く）．
9. 投与前に採血し，検査結果を確認した上で投与の可否を判断する．
10. 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．
11. PD 中止の場合は任意とする．
12. 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．
13. 薬物動態評価を実施する被験者のみ，第 1 サイクル 1 日目及び 16 日目の治験薬投与前，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 時間後に，ONO-7057 濃度測定用の血漿を採取する．
14. 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．

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.15-3　第 2～12 サイクル（ONO-7057-05）

評価項目＼時期	第 2～12 サイクル												必要時	最終[1]来院	中止時
	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	21 日目	22 日目	28 日目		最終投与後 30 日目 ±14 日	±14 日
体重[3]	●														
バイタルサイン[4]（血圧，脈拍数，体温及び呼吸数）	●			●			●							●	●
経皮的酸素飽和度				●			●					●[5]		●	●
12 誘導心電図[6]	●													●	●
妊娠検査														●	●
ONO-7057 投与	●	●		●	●		●	●							
レナリドミド投与	←	―	―	―	―	―	―	―	―	→					
デキサメタゾン投与	●			●			●				●				
生化学的検査[7]	●	●	○	●	●	○	●	●	○					●	●
血液学的検査[8]（血球数算定及び血液像）	●			●			●							●	●
凝固検査														●	●
尿検査												●[5]		●	●
免疫学的検査（KL-6 及び SP-D）												●[5]		●	●
M 蛋白同定												●[9]		●[10]	
M 蛋白量												●[9]		●[10]	
血清遊離軽鎖（SFLC）													●[11]		
骨髄検査													●[12]	●[10]	
フローサイトメトリー検査													●[11]		
骨 X 線検査													●		
抗腫瘍効果												●[9]		●[10]	
最良抗腫瘍効果														●	

表 2.7.6.15-3　第 2～12 サイクル（ONO-7057-05）（続き）

時期 / 評価項目	第 2～12 サイクル												必要時	最終[1] 来院	中止時
	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	21 日目	22 日目	28 日目		最終投与後 30 日目 ±14 日	±14 日
胸腹骨盤単純 CT 検査												●[9,13]		●	●
胸部 X 線検査												●[5]		●	●
心エコー検査														●	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			→
併用療法	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			→
転帰[14]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			→

1. 最終投与後 30 日以内に他の抗がん治療が開始された場合，他の抗がん治療開始前までに実施する．
2. 第 2 サイクル以降の 1 日目は前サイクル開始後 29～36 日目に実施する．
3. 各サイクル 1 日目の治験薬投与前に測定する．
4. 第 2 サイクル以降の 1 日目，8 日目及び 15 日目：投与前及び投与開始 1 時間後に測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行う．
5. 28 日目～次サイクル 1 日目の治験薬投与前に実施する．
6. 第 2 サイクル以降の 1 日目：投与前に実施する．
7. 第 2 サイクルの 1 日目，2 日目，8 日目，9 日目，15 日目及び 16 日目は投与前に簡易項目の結果を確認し，グレード 2 以上の電解質異常（Na，K，Cl，Ca 及び P）が認められた場合はグレード 1 以下まで補正した上で投与を行う（高 Ca 血症は除く）．腫瘍崩壊症候群のリスクのある被験者のみ担当医の判断で第 2 サイクル 3 日目，10 日目及び 17 日目に簡易項目を実施する．第 3 サイクル以降は 1 日目，8 日目，15 日目及び 16 日目の投与前までに実施する．
8. 投与前に採血し，検査結果を確認した上で投与の可否を判断する．
9. 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．
10. PD 中止の場合は任意とする．
11. sCR の可能性がある場合に適宜実施する．
12. 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．
13. 第 2，4，6，8，10 及び 12 サイクルに実施する．
14. 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．

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 9.5.1.1-2］

表 2.7.6.15-4　第 13～18 サイクル（ONO-7057-05）

評価項目＼時期	第 13～18 サイクル								必要時	最終[1]来院	中止時
	1 日目[2]	2 日目	8 日目	15 日目	16 日目	21 日目	22 日目	28 日目		最終投与後 30 日目 ±14 日	±14 日
体重[3]	●										
バイタルサイン[4]（血圧，脈拍数，体温及び呼吸数）	●			●						●	●
経皮的酸素飽和度				●				●[5]		●	●
12 誘導心電図[6]	●									●	●
妊娠検査										●	●
ONO-7057 投与	●	●		●	●						
レナリドミド投与	←	―	―	―	―	→					
デキサメタゾン投与	●		●	●			●				
生化学的検査[7]	●			●	●					●	●
血液学的検査[8]（血球数算定及び血液像）	●			●						●	●
凝固検査										●	●
尿検査								●[5]		●	●
免疫学的検査（KL-6 及び SP-D）								●[5]		●	●
M 蛋白同定								●[9]		●[10]	
M 蛋白量								●[9]		●[10]	
血清遊離軽鎖（SFLC）									●[11]		
骨髄検査									●[12]	●[10]	
フローサイトメトリー検査									●[11]		
骨 X 線検査									●		
抗腫瘍効果								●[9]		●[10]	
最良抗腫瘍効果										●	
胸腹骨盤単純 CT 検査								●[9,13]		●	●

表 2.7.6.15-4　第 13～18 サイクル（ONO-7057-05）（続き）

時期 / 評価項目	第 13～18 サイクル								必要時	最終[1] 来院	中止時
	1 日目[2]	2 日目	8 日目	15 日目	16 日目	21 日目	22 日目	28 日目		最終投与後 30 日目 ±14 日	±14 日
胸部 X 線検査								●[3]		●	●
心エコー検査										●	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用療法	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
転帰[14]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

1. 最終投与後 30 日以内に他の抗がん治療が開始された場合，他の抗がん治療開始前までに実施する．
2. 第 13 サイクル以降の 1 日目は前サイクル開始後 29～36 日目に実施する．
3. 各サイクル 1 日目の治験薬投与前に測定する．
4. 第 13 サイクル以降の 1 日目及び 15 日目：投与前及び投与開始 1 時間後に測定する．臨床上必要であれば更に追加測定を行う．
5. 28 日目～次サイクル 1 日目の治験薬投与前に実施する．
6. 第 13 サイクル以降の 1 日目：投与前に実施する．
7. 第 13 サイクル以降の 1 日目，15 日目及び 16 日目の投与前までに実施する．
8. 投与前に採血し，検査結果を確認した上で投与の可否を判断する．
9. 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．
10. PD 中止の場合は任意とする．
11. sCR の可能性がある場合に適宜実施する．
12. 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．
13. 第 14，16 及び 18 サイクルに実施する．
14. 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．

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 9.5.1.1-3］

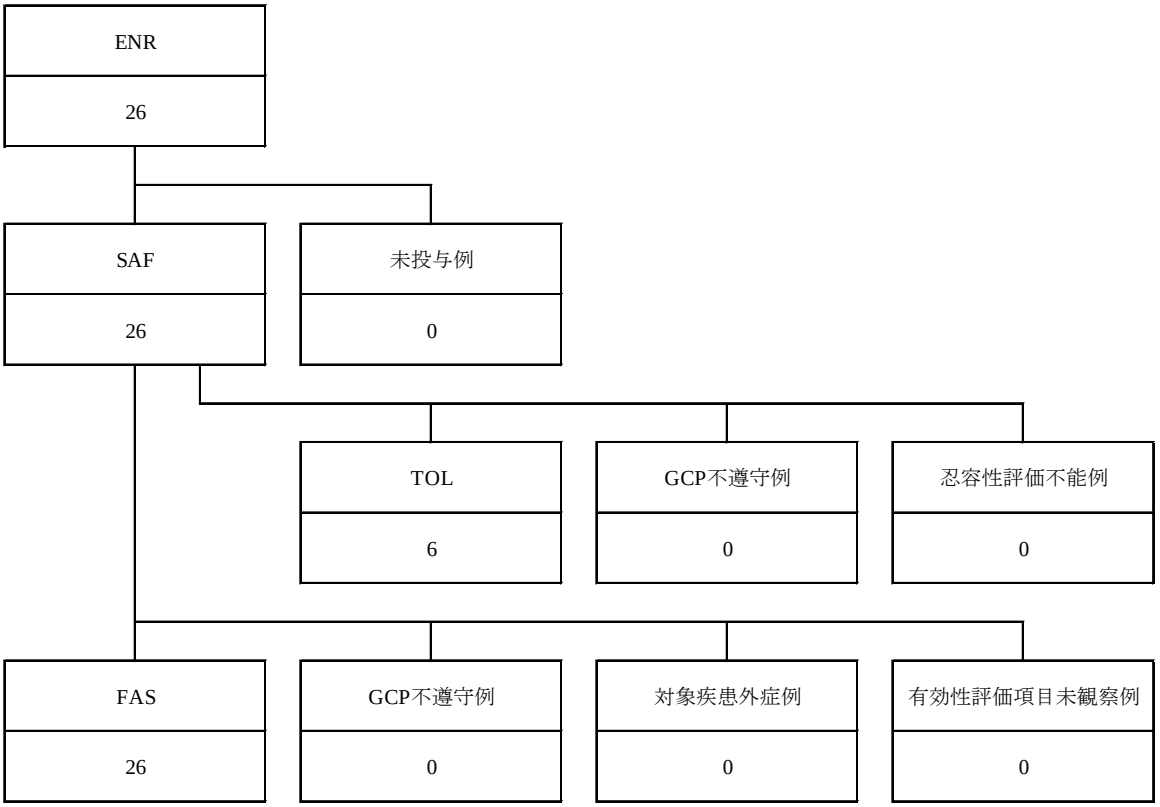
2.7.6.15.2 治験対象被験者

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．被験者の分類を図 2.7.6.15-1 に，投与中止理由の内訳を表 2.7.6.15-5 に示した．

本試験では 26 名が登録され，すべての被験者に ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンが投与された．このうち 1 名（3.8%）が投与を中止し，投与中止理由は，「有害事象発現により継続困難と判断されたため」であった．

図 2.7.6.15-1 被験者の分類（ONO-7057-05）



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

表 2.7.6.15-5　投与中止理由の内訳（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

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

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

2）　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を表 2.7.6.15-6 に示した.

性別は男性 13 名（50.0%），女性 13 名（50.0%），年齢の平均値は 63.3 歳であった. ECOG Performance Status は 0 が 16 名（61.5%），1 が 9 名（34.6%），2 が 1 名（3.8%）であった. ISS による病期は 1 が 11 名（42.3%），2 が 10 名（38.5%），3 が 5 名（19.2%）であった. 神経障害を有する被験者は 12 名（46.2%）であり，程度は Grade 1 が 10 名（40.0%），Grade 2 が 2 名（8.0%）であった. 前治療回数の中央値は 4.0 回であり，1 回が 5 名（19.2%），2 回が 4 名（15.4%），3 回が 3 名（11.5%），4 回以上が 14 名（53.8%）であった. 予後不良の染色体異常［t（4；14）転座，t（14；16）転座，若しくは del（17）短腕欠失が陽性，若しくは G バンド法で異常所見があった場合］を有する被験者は，16 名（61.5%）であった.

表 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd
対象者数		26
性別	男性	13 (50.0)
	女性	13 (50.0)
年齢（歳）	<65	14 (53.8)
	>=65	12 (46.2)
	<75	25 (96.2)
	>=75	1 (3.8)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	63.3 ± 9.3
	中央値	64.0
	最小値 ～ 最大値	38 ～ 81
身長（cm）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	158.93 ± 8.13
	中央値	157.25
	最小値 ～ 最大値	145.0 ～ 173.7
体重（kg）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	58.59 ± 11.26
	中央値	59.25
	最小値 ～ 最大値	37.1 ～ 84.4
体表面積（m^2）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	1.603 ± 0.186
	中央値	1.610
	最小値 ～ 最大値	1.25 ～ 2.01
多発性骨髄腫の診断日から 初回投与開始日までの期間（日）	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	2050.2 ± 1794.9
	中央値	1552.0
	最小値 ～ 最大値	520 ～ 8855
ECOG Performance Status	0	16 (61.5)
	1	9 (34.6)
	2	1 (3.8)

（ ）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 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05）（続き 1）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
既往歴	有	17	(65.4)
	無	9	(34.6)
合併症	有	26	(100.0)
	無		
神経障害の有無	有	12	(46.2)
（投与開始時）	無	14	(53.8)
神経障害の程度	Grade 0	13	(52.0)
（投与開始時）[a)]	Grade 1	10	(40.0)
	Grade 2	2	(8.0)
	欠測	1	
病期分類（Durie-Salmon）	ＩA	3	(11.5)
	ＩB		
	ⅡA	7	(26.9)
	ⅡB		
	ⅢA	15	(57.7)
	ⅢB	1	(3.8)
病期分類（ISS）	1	11	(42.3)
	2	10	(38.5)
	3	5	(19.2)
前治療回数（回）	1	5	(19.2)
	2	4	(15.4)
	3	3	(11.5)
	>=4	14	(53.8)
	対象者数	26	
	平均値 ± 標準偏差	4.2 ± 2.8	
	中央値	4.0	
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 10	
多発性骨髄腫の治療歴	有	23	(88.5)
（ボルテゾミブ）	無	3	(11.5)
ボルテゾミブによる治療回数（回）	0	3	(11.5)
	1	12	(46.2)
	>=2	11	(42.3)

（ ）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 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05）（続き 2）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
多発性骨髄腫の治療歴	有	16	(61.5)
（レナリドミド）	無	10	(38.5)
多発性骨髄腫の治療歴	有	8	(30.8)
（サリドマイド）	無	18	(69.2)
多発性骨髄腫の治療歴	有	24	(92.3)
（アルキル化剤）	無	2	(7.7)
多発性骨髄腫の治療歴	有	26	(100.0)
（コルチコステロイド）	無		
多発性骨髄腫の治療歴	有	13	(50.0)
（アントラサイクリン系抗生物質製剤）	無	13	(50.0)
多発性骨髄腫の治療歴	有	14	(53.8)
（移植）	無	12	(46.2)
多発性骨髄腫の治療歴	有	2	(7.7)
（放射線治療）	無	24	(92.3)
多発性骨髄腫の治療歴	有		
（手術）	無	26	(100.0)
多発性骨髄腫の治療歴	有	11	(42.3)
（その他）	無	15	(57.7)
β_2ミクログロブリン（mg/l）	<3.5	16	(61.5)
	3.5 - <5.5	9	(34.6)
	>=5.5	1	(3.8)
	対象者数	26	
	平均値 ± 標準偏差	3.12 ± 1.28	
	中央値	3.00	
	最小値 ～ 最大値	1.4 ～ 5.6	
予後不良の染色体異常[b)]	有	16	(61.5)
	無	10	(38.5)
	判定不能		

（ ）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 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05）（続き 3）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd	
t（4；14）転座	陰性	18	(69.2)
	陽性	8	(30.8)
	判定不能		
t（14；16）転座	陰性	24	(92.3)
	陽性	2	(7.7)
	判定不能		
t（11；14）転座	陰性	21	(80.8)
	陽性	5	(19.2)
	判定不能		
del（17）短腕欠失	陰性	22	(84.6)
	陽性	4	(15.4)
	判定不能		
Gバンド法	異常所見なし	19	(73.1)
	異常所見あり	7	(26.9)
	判定不能		
M蛋白の型	IgGκ型	17	(65.4)
	IgGλ型	2	(7.7)
	IgAκ型	4	(15.4)
	IgAλ型		
	IgDκ型		
	IgDλ型		
	IgEκ型		
	IgEλ型		
	BJPκ型	3	(11.5)
	BJPλ型		
骨病変	有	21	(80.8)
	無	5	(19.2)

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

表 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd
血清遊離軽鎖（κ/λ比）	<0.26	1 (4.2)
	0.26 - 1.65	2 (8.3)
	>1.65	21 (87.5)
	欠測	2
形質細胞比（%）	対象者数	25
	平均値 ± 標準偏差	18.42 ± 18.01
	中央値	14.00
	最小値 ～ 最大値	0.6 ～ 63.8
形質細胞腫	有	2 (7.7)
	無	24 (92.3)
ヘモグロビン（g/dL）	<10.5	10 (38.5)
	>=10.5	16 (61.5)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	10.92 ± 1.84
	中央値	11.00
	最小値 ～ 最大値	7.9 ～ 15.2
好中球数（/mm^3）	<1500	8 (30.8)
	>=1500	18 (69.2)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	2272.9 ± 1052.5
	中央値	2062.8
	最小値 ～ 最大値	991 ～ 4867
リンパ球数（/mm^3）	<800	2 (7.7)
	>=800	24 (92.3)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	1346.3 ± 402.4
	中央値	1259.0
	最小値 ～ 最大値	780 ～ 2274

（ ）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 2.7.6.15-6　人口統計学的特性及び他の基準値（ONO-7057-05）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目	分類	CRd
血小板数（$10^4/mm^3$）	<15	10 (38.5)
	>=15	16 (61.5)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	16.47 ± 6.46
	中央値	15.90
	最小値 ～ 最大値	3.6 ～ 30.3
クレアチニンクリアランス（mL/min）	<50	4 (15.4)
	50 - <80	9 (34.6)
	>=80	13 (50.0)
	対象者数	26
	平均値 ± 標準偏差	81.109 ± 29.028
	中央値	79.771
	最小値 ～ 最大値	47.58 ～ 187.39

（ ）内は割合（%）を示す.
a）複数の神経障害があった場合，程度が最も高い神経障害とする.
b）t（4 ; 14）転座，t（14 ; 16）転座，若しくはdel（17）短腕欠失が陽性，若しくはGバンド法で異常所見があった場合，予後不良の染色体異常が有とする.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.3-1］

3）　治験薬の投与状況

ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与回数，投与期間，総投与量，相対用量強度，サイクル数をそれぞれ表 2.7.6.15-7，表 2.7.6.15-8，表 2.7.6.15-9，表 2.7.6.15-10，表 2.7.6.15-11 に示した.

ONO-7057 の投与回数，投与期間及び総投与量の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 24.0 回（4～43 回），111.0 日（9～212 日），971.06 mg（135.8～2133.4 mg）であった.

レナリドミドの投与回数，投与期間及び総投与量の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 84.0 回（18～154 回），116.0 日（21～217 日），2100.0 mg（185～3850 mg）であった.

デキサメタゾンの投与回数，投与期間及び総投与量の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 16.0 回（2～29 回），117.0 日（8～218 日），640.0 mg（80～1120 mg）であった.

サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 4.0 サイクル（1～8 サイクル）であった.

表 2.7.6.15-7　ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与回数の要約統計量（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.15-8　ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与期間の要約統計量（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.15-9　ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンの総投与量の要約統計量（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

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

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

表 2.7.6.15-10　ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンの相対用量強度の頻度分布及び要約統計量（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

相対用量強度（%）			
ONO-7057	0 - <50%		
	50 - <80%	4	(15.4)
	80 - <90%	7	(26.9)
	>=90%	15	(57.7)
	対象者数	26	
	平均値 ± 標準偏差	89.61 ± 11.94	
	中央値	92.35	
	最小値 ～ 最大値	56.3 ～ 100.0	
レナリドミド	0 - <50%	5	(19.2)
	50 - <80%	3	(11.5)
	80 - <90%	2	(7.7)
	>=90%	16	(61.5)
	対象者数	26	
	平均値 ± 標準偏差	82.39 ± 24.96	
	中央値	100.00	
	最小値 ～ 最大値	35.2 ～ 100.0	
デキサメタゾン	0 - <50%	1	(3.8)
	50 - <80%	4	(15.4)
	80 - <90%	2	(7.7)
	>=90%	19	(73.1)
	対象者数	26	
	平均値 ± 標準偏差	89.52 ± 17.42	
	中央値	100.00	
	最小値 ～ 最大値	42.2 ～ 100.0	

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.1.2-6］

表 2.7.6.15-11　サイクル数（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

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

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

2.7.6.15.3　　有効性の評価

1）　全奏効率，最良抗腫瘍効果，臨床的有用率及び病勢コントロール率

全奏効率を表 2.7.6.15-12 に，最良抗腫瘍効果を表 2.7.6.15-13 に，臨床的有用率を表 2.7.6.15-14 に，病勢コントロール率を表 2.7.6.15-15 に示した.

全奏効率（sCR，CR，VGPR 又は PR と判定された被験者の割合）は 88.5%（23/26 名）であり，閾値奏効率 66.7%を 90%信頼区間の下限が上回った（90%信頼区間［72.8，96.8］）．最良抗腫瘍効果は CR が 1 名（3.8%），VGPR が 5 名（19.2%），PR が 17 名（65.4%），MR が 1 名（3.8%），SD が 2 名（7.7%）であった.

臨床的有用率（sCR，CR，VGPR，PR 又は MR と判定された被験者の割合）は 92.3%（24/26 名，90%信頼区間［77.7，98.6］）であった.

病勢コントロール率（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 100.0%（26/26 名，90%信頼区間［89.1，100.0］）であった.

表 2.7.6.15-12　全奏効率（ONO-7057-05）
解析対象集団：FAS

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

ORR：全奏効率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効
sCR，CR，VGPR，PRについてはIMWGによる治療効果判定国際統一基準に従って判定された.
a）Clopper-Pearson法に基づき算出した.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.2-2］

表 2.7.6.15-13　最良抗腫瘍効果（ONO-7057-05）
解析対象集団：FAS

	CRd	
	n	（%）
N	26	
sCR	0	(0.0)
CR	1	(3.8)
VGPR	5	(19.2)
PR	17	(65.4)
MR	1	(3.8)
SD[a)]	2	(7.7)
PD	0	(0.0)
NE	0	(0.0)

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，PD：進行，NE：評価不能
sCR，CR，VGPR，PR，SD，PDについてはIMWGによる治療効果判定国際統一基準に従って判定し，MRについてはEBMTの基準に従って判定された.
a）IMWGによる治療効果判定国際統一基準に従ってSDと判定された被験者のうち，EBMTに従ってMRと判定された被験者は除く.
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.2-1］

表 2.7.6.15-14　臨床的有用率（ONO-7057-05）
解析対象集団：FAS

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

CBR：臨床的有用率，sCR：厳密な完全奏効，CR：完全奏効，VGPR：非常に良い部分奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効
sCR，CR，VGPR，PRについてはIMWGによる治療効果判定国際統一基準に従って判定し，MRについてはEBMTの基準に従って判定された．
a）Clopper-Pearson法に基づき算出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.2-7］

表 2.7.6.15-15　病勢コントロール率（ONO-7057-05）
解析対象集団：FAS

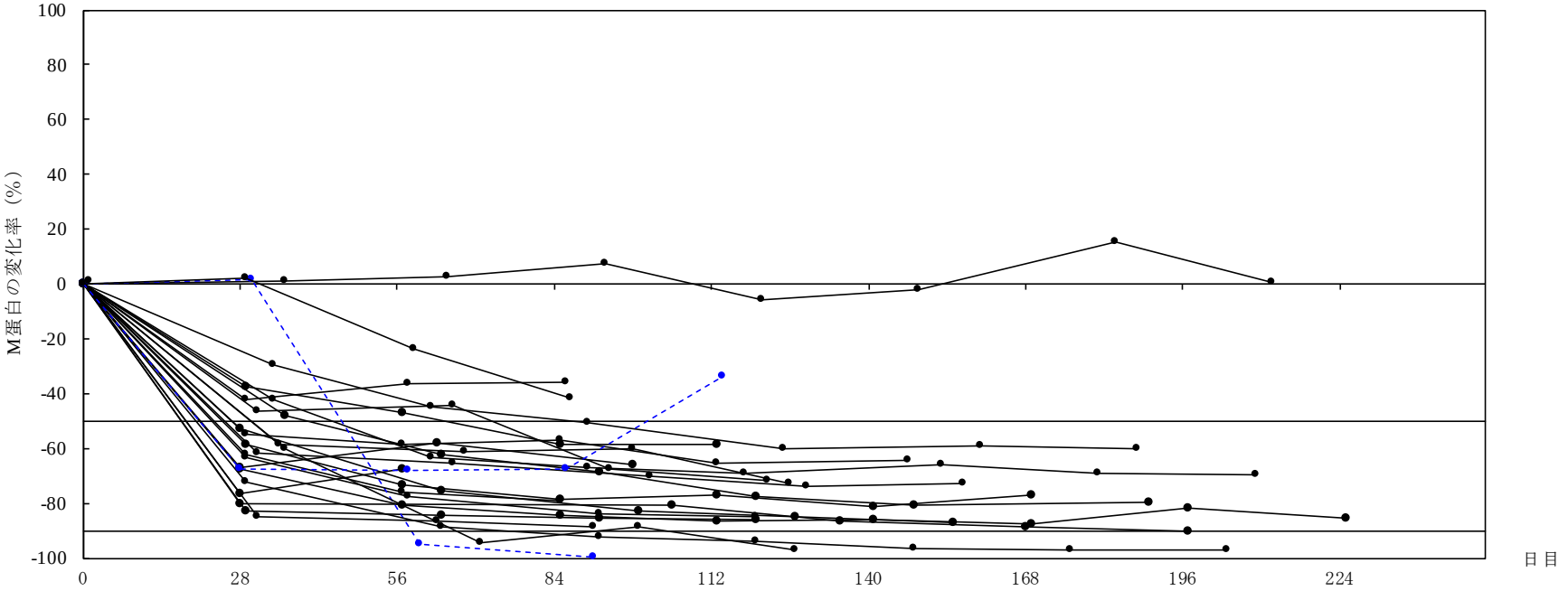
	CRd		
	n	（%）	90%信頼区間[b)]
N	26		
DCR（sCR+CR+VGPR+PR+MR +8週以上持続するSD）	26	(100.0)	[89.1, 100.0]
sCR	0	(0.0)	
CR	1	(3.8)	
VGPR	5	(19.2)	
PR	17	(65.4)	
MR	1	(3.8)	
8週以上持続するSD[a)]	2	(7.7)	

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
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判定し，MRについてはEBMTの基準に従って判定された．
a）IMWGによる治療効果判定国際統一基準に従ってSDと判定された被験者のうち，EBMTに従ってMRと判定された被験者は除く．
b）Clopper-Pearson法に基づき算出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.2-8］

2）　M 蛋白量

M 蛋白量の変化率に対する推移図を図 2.7.6.15-2 に示した．

図 2.7.6.15-2　M 蛋白量の変化率に対する推移図（ONO-7057-05）



解析対象集団：FAS

破線は，BJP型の被験者における尿中M蛋白の変化率を示す.
1名の被験者（被験者識別コード5001[redacted]）については，M蛋白量の測定可能な測定時点が少ないため，非表示とした.

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），図 14.2-5］

3） 有効性の結論

全奏効率は 88.5%（23/26 名）であり，閾値奏効率 66.7%を 90%信頼区間の下限が上回った（90%信頼区間［72.8，96.8］）．最良抗腫瘍効果は CR が 1 名（3.8%），VGPR が 5 名（19.2%），PR が 17 名（65.4%），MR が 1 名（3.8%），SD が 2 名（7.7%）であった．

臨床的有用率は 92.3%（24/26 名，90%信頼区間［77.7，98.6］），病勢コントロール率は 100.0%（26/26 名，90%信頼区間［89.1，100.0］）であった．

全生存期間，無増悪生存期間，無増悪期間及び奏効期間の中央値は未達であった．

以上より，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して，ONO-7057 は臨床的有用性を有すると考えられた．

2.7.6.15.4 安全性の評価

安全性の評価は SAF 26 名を対象として実施した．

1） 忍容性評価

忍容性評価対象の 6 名のうち 1 名に忍容性評価基準に該当する有害事象（上気道感染）が認められたものの，全例が継続投与期に移行した．

2） 有害事象

すべての有害事象の Grade は，米国国立がん研究所（NCI）-CTCAE v4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ／日本癌治療学会（JCOG/JSCO）版を用いて評価した．

（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 2.7.6.15-16 に示した．

ONO-7057 を投与された 26 名の被験者のうち，有害事象及び副作用は 26 名（100.0%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 19 名（73.1%）に認められ，そのうち Grade 3 以上の副作用は 17 名（65.4%）に認められた．

治験薬投与期間中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 1 名（3.8%）に認められ，そのうち重篤な副作用は 1 名（3.8%）に認められた．

有害事象により投与を中止した被験者は 1 名（3.8%）であり，そのうち副作用により投与を中止した被験者は 1 名（3.8%）であった．

表 2.7.6.15-16　有害事象，副作用及び死亡の発現頻度の詳細（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

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

（ ）内は割合（%）を示す.

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

a）ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与を中止した被験者数とする.

b）ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾン最終投与後30日目まで（最終投与後30日以内に他の抗がん治療が開始された場合，他の抗がん治療開始前まで）に死亡した被験者数とする.

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-1］

（2） 有害事象の分析

a） SOC 別，PT 別発現頻度の分析

有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-17 に示した.

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

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

表 2.7.6.15-17　有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

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

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

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

表 2.7.6.15-17　有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）

（続き 1）

解析対象集団：SAF

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

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

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

表 2.7.6.15-17　有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）

（続き 2）

解析対象集団：SAF

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

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

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

表 2.7.6.15-17　有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）（続き 3）

解析対象集団：SAF

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

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

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

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

b） Grade 別発現頻度の分析

有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を［総括報告書（5.3.5.2-12）表 14.4.1.1-7］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（5.3.5.2-12）表 14.4.1.1-10］に示した.

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

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

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

（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

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における SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-18 に示した.

重篤な有害事象（重篤な副作用も同様）は 1 名（3.8%）に認められ，1 名の被験者に肺炎及び気道感染が発現した.

表 2.7.6.15-18 重篤な有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

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

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-11］

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

ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-19 に示した.

ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象は 1 名（3.8%）に認められ，内訳は譫妄が 1 名（3.8%）であった．ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった副作用は 1 名（3.8%）に認められ，内訳は譫妄が 1 名（3.8%）であった.

表 2.7.6.15-19　ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与中止の原因となった有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

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

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

2. 休薬又は減量の原因となった有害事象

ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-20 に示した．

ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象は 18 名（69.2%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は発疹が 4 名（15.4%），肺炎が 3 名（11.5%），上気道の炎症が 3 名（11.5%），咽頭炎が 2 名（7.7%），好中球数減少が 2 名（7.7%），血小板数減少が 2 名（7.7%），高血糖が 2 名（7.7%），低リン酸血症が 2 名（7.7%）であった．ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった副作用は 17 名（65.4%）に認められ，そのうち 2 名以上に認められた事象は肺炎が 3 名（11.5%），上気道の炎症が 3 名（11.5%），発疹が 3 名（11.5%），咽頭炎が 2 名（7.7%），好中球数減少が 2 名（7.7%），血小板数減少が 2 名（7.7%），高血糖が 2 名（7.7%），低リン酸血症が 2 名（7.7%）であった．

表 2.7.6.15-20　ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）
解析対象集団：SAF

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

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

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

表 2.7.6.15-20　ONO-7057，レナリドミド又はデキサメタゾンの休薬又は減量の原因となった有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）（続き）
解析対象集団：SAF

	CRd	
	有害事象	副作用
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	n（%）	n（%）
N	26	26
しゃっくり	1 (3.8)	1 (3.8)
上気道の炎症	3 (11.5)	3 (11.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (15.4)	3 (11.5)
発疹	4 (15.4)	3 (11.5)

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

出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 14.4.1.1-16］

3. 特定の有害事象

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

特定の有害事象及び副作用の SOC 別，PT 別発現頻度を表 2.7.6.15-21 に示した．

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

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

表 2.7.6.15-21　特定の有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）

解析対象集団：SAF

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

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

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

表 2.7.6.15-21　特定の有害事象及び副作用における SOC 別，PT 別発現頻度（ONO-7057-05）（続き）

解析対象集団：SAF

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

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

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

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

（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

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 1 名（3.8%）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（医薬品規制用語集［MedDRA］PT）を記載した.

被験者識別コード：5015[redacted]

人種	日本人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	高血圧症，末梢神経障害，便秘症
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎） 気道感染症（気道感染）
重症度	肺炎：Grade 4 気道感染症：Grade 3
発現日	肺炎：20[redacted]年 1 月 17 日* 気道感染症：20[redacted] 年 3 月 3 日*
重篤と判断した理由	肺炎：入院又は入院期間の延長 気道感染症：入院又は入院期間の延長
転帰	肺炎：回復（20[redacted] 年 2 月 1 日)* 気道感染症：回復（20[redacted] 年 3 月 11 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 12 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]/11/27 に被験者本人より，本治験参加の同意を取得. 20[redacted]/12/10 に 12 月 11 日より C1 開始のため，入院管理とした. 20[redacted]/12/11 に C1D1 実施. 20[redacted]/12/25 に上気道感染のため，C1D15 は治験薬未投与とした. 20[redacted]/12/29 に C1 の治験薬投与を終え，安全性に問題がないことを確認し退院とした. 20[redacted]/1/8*に C2D1 実施. 20[redacted]/1/16*に C2D9 実施．被験者は，治験薬投与を終え，息子宅へ帰宅．帰宅後 20 時に 38.8℃の発熱あり. 20[redacted]/1/17*に被験者より救急要請あり，当院に搬送．CT 画像より，肺炎のため入院治療が必要と判断した．ファーストシン実施. 20[redacted]/1/18*に尿量の低下あり，メロペネムへ抗菌薬変更．血圧の低下あり，ノルアドレナリン投与開始. 20[redacted]/1/20*に血圧改善したため，ノルアドレナリン投与終了. 20[redacted]/1/21*に嘔吐・食欲不振あり. 20[redacted]/1/24*にクラビット経口へ抗菌薬変更. 20[redacted]/1/27*に CT 画像より，肺炎は改善したと判断する. 20[redacted]/1/28*に抗菌薬の投与は終了とする．食欲不振改善傾向．倦怠感は残っているため，倦怠感改善を確認し退院とする. 20[redacted]/2/1*に安全性に問題ないことを確認し，退院とする. 20[redacted]/2/12*に C3D1 実施（C3 より治験薬 2 段階減量）. 20[redacted]/2/27*に C3D16 実施. 20[redacted]/3/3*に自宅にて発熱 38℃台．四肢の節々に痛み有り. 20[redacted]/3/4*に発熱持続していたため近医受診し，クラビット錠 500 mg とカロナール処方受け，1 回分使用. 20[redacted]/3/5*に発熱持続のため，当院救急外来受診．CRP 上昇を確認したため，入院加療とした．ファーストシン投与開始. 20[redacted]/3/11*に入院後の発熱なし．原因菌の特定には至らなかったが，ファーストシン投与にて回復したため，細菌性の気道感染と判断し，退院とした.
ONO-7057 との関連性	肺炎：多分関連あり 気道感染症：多分関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験薬投与後に発現していることから，治験薬との因果関係はありと判断した.

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

（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

Grade 4 の肺炎及び Grade 3 の気道感染を発現した 1 名（被験者識別コード：5015[redacted]）は治療により回復した.

4） 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 2.7.6.15.42）（2）に示した.

5） 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

バイタルサインの要約統計量を［総括報告書（5.3.5.2-12）表 14.4.1.3-1］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 誘導心電図の要約統計量を［総括報告書（5.3.5.2-12）表 14.4.1.4-1］に，QT 間隔の分布を［総括報告書（5.3.5.2-12）表 14.4.1.4-2］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，QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の傾向は観察されなかった.

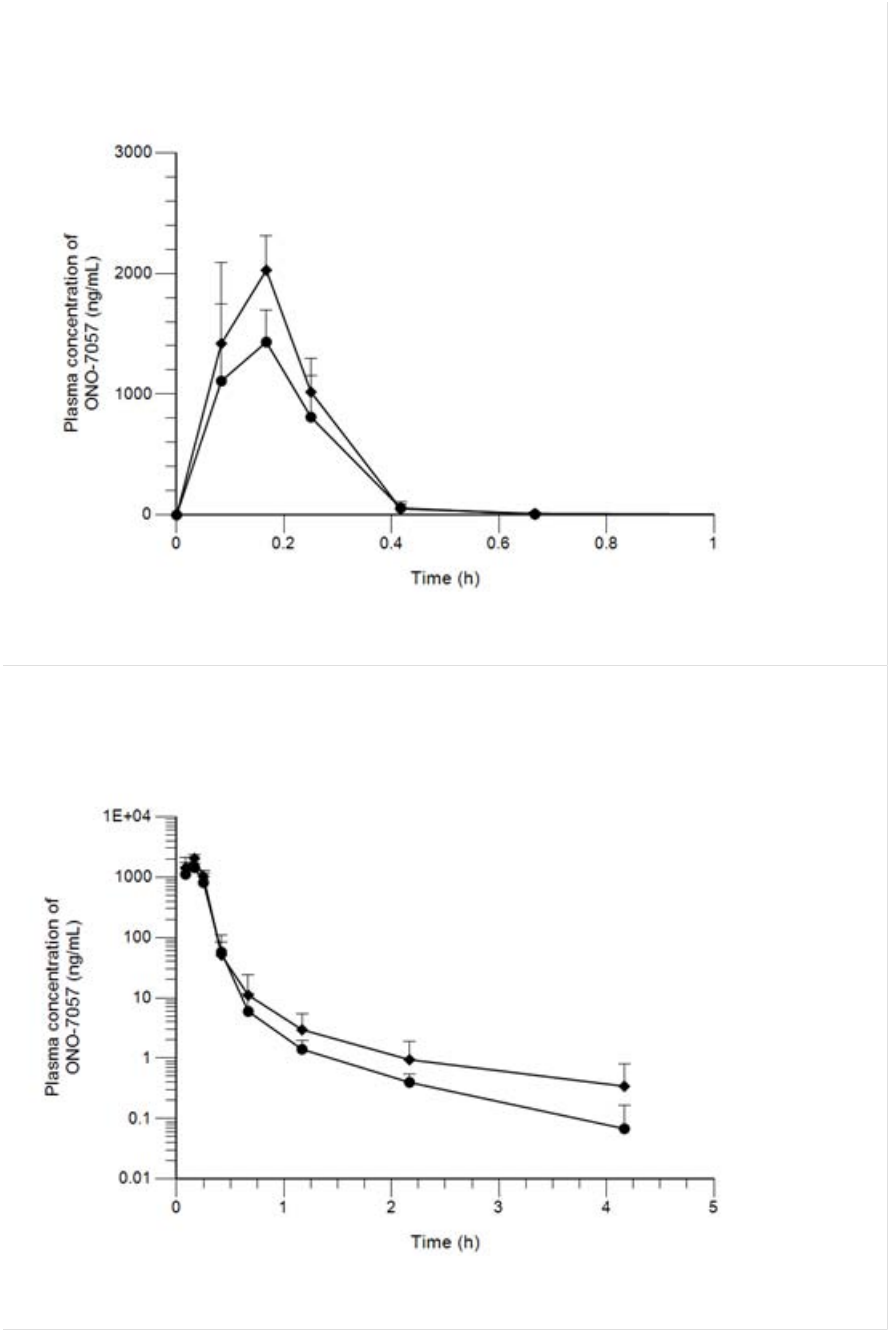
6） 安全性の結論

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与したときの安全性及び忍容性が確認された.

2.7.6.15.5 薬物動態の結果

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 を 20/27 mg/m^2 の投与量で約 10 分間かけて静脈内投与，1～21 日目にレナリドミドを 25 mg の投与量で経口投与，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾンを 40 mg の投与量で経口又は静脈内投与したときの ONO-7057 の薬物動態を評価した．第 1 サイクル 1 日目（20 mg/m^2）及び 16 日目（27 mg/m^2）の平均血漿中 ONO-7057 濃度推移を図 2.7.6.15-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-22 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 0.580～0.740 時間であった．Cmax 及び AUCinf は投与量に応じて増加し，CL 及び Vss はいずれの投与量においても同程度であった.

図 2.7.6.15-3　平均血漿中 ONO-7057 濃度の推移図



平均値＋標準偏差
上図：実数軸，下図：対数軸
●：20 mg/m^2，第 1 サイクル 1 日目，N＝11
◆：27 mg/m^2，第 1 サイクル 16 日目，N＝9
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），図 11.4.1.2-1］

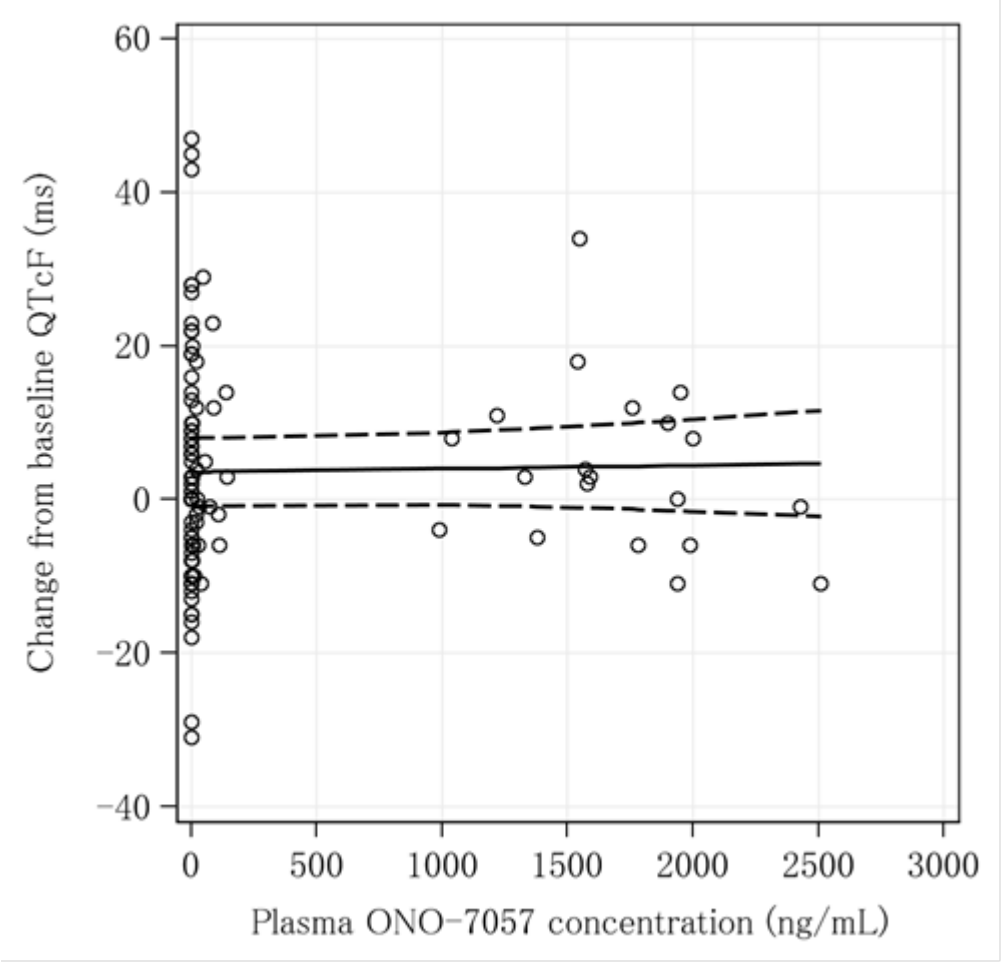
表 2.7.6.15-22　血漿中 ONO-7057 の薬物動態パラメータの要約統計量

Mean ± SD	Plasma ONO-7057	
	20 mg/m2 Day1	27 mg/m2 Day16
N	11	9
Cmax (ng/mL)	1540 ± 391	2030 ± 282
Tmax[a] (h)	0.150 (0.0833 - 0.167)	0.150 (0.133 - 0.183)
AUClast (ng*h/mL)	326 ± 73.5	444 ± 56.0
AUCinf (ng*h/mL)	326 ± 73.5	445 ± 55.7
T1/2 (h)	0.580 ± 0.260	0.740 ± 0.272
CL (L/h)	102 ± 27.3	98.8 ± 16.1
V_{ss} (L)	10.9 ± 4.39	11.7 ± 5.40
[a] Median (Min - Max)		

20 mg/m2 Day 1：20 mg/m^2，第 1 サイクル 1 日目
27 mg/m2 Day 16：27 mg/m^2，第 1 サイクル 16 日目
出典［総括報告書 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 11.4.1.2-1］

血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.6.15-4 に，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の推定値を表 2.7.6.15-23 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．なお，血漿中 ONO-7057 濃度と QT 間隔の関連性の解析については，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（ICH E14 ガイドライン）」及び本ガイドラインに関する Q&A を参考に，QTcF 間隔を用いた．

図 2.7.6.15-4　血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係



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 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），図 11.4.4-1］

表 2.7.6.15-23　血漿中 ONO-7057 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	変量効果の分散
α	3.59	2.52	-1.92～9.10	57.1
β	0.000439	0.00149	-0.00252～0.00339	-
残差	-	-	-	112

解析に用いた被験者数：11名，

データ数：120時点

⊿QTcF = α + β ×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 5.3.5.2-12（ONO-7057-05），表 11.4.4-1］

2.7.6.15.6 結論

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に ONO-7057，レナリドミド及びデキサメタゾンを投与したときの安全性，忍容性，有効性及び薬物動態が確認され，CRd 療法は進行性の疾患である多発性骨髄腫に対し，臨床的有用性を有すると考えられた.

2.7.6.16 An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols（PX-171-010）（参考資料）

2.7.6.16.1 試験方法の概要

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要（PX-171-010）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols
治験実施計画書番号	PX-171-010
治験実施医療機関	[redacted] 他，計 17 施設（米国）
治験期間	最初の被験者のスクリーニング日：2009 年 4 月 [redacted] 日 最後の被験者の来院完了日：[redacted] データカットオフ日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日 本項は上記のデータカットオフ日までのデータを用いた中間解析の結果を示したものである.
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	過去にカルフィルゾミブの臨床試験を完了した患者を対象に，カルフィルゾミブを長期又は継続投与したときの安全性及び有効性を評価する.
治験デザイン	非盲検，単群，継続投与試験
治験方法	本治験は，カルフィルゾミブの長期又は継続投与時の安全性及び有効性をモニタリングすることを目的とした多施設共同非盲検第Ⅱ相試験である．過去にカルフィルゾミブの臨床試験を完了した患者のみを本治験に適格とした.
被験者数	計画時：約 100 名（50 施設） 解析時（中間解析）：59 名（継続中 37 名）
対象	過去にカルフィルゾミブの臨床試験を完了した固形がん患者又は多発性骨髄腫患者
選択基準	1. 本治験での治験薬初回投与前 90 日以内に先行するカルフィルゾミブの臨床試験を完了した患者 2. 先行するカルフィルゾミブの臨床試験の完了時までに少なくとも安定（SD）を達成し，持続した患者（治験実施計画書 Amendment 2 の適用後は削除） 3. 本治験での治験薬初回投与前 30 日以内に疾患評価を受けた患者（治験実施計画書初版では「治験薬初回投与前 14 日以内」，治験実施計画書 Amendment 1 の適用後は上記の通り） 倫理／その他の条件 4. 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 5. 妊娠可能な女性では，本治験での治験薬初回投与前 3 日以内に実施した血清又は尿中の妊娠検査の結果が陰性である患者. 6. 予定された来院スケジュール，治験でのその他の要求事項に同意し，治験薬を投与された実施医療機関で外来にて治療を受け，臨床検査のモニタリングを受けることに同意する患者
除外基準	1. 先行するカルフィルゾミブの臨床試験の完了前，又は完了後から本治験での治験薬初回投与までの間に疾患進行を認めた患者（治験実施計画書 Amendment 2 の適用後は削除） 2. 先行するカルフィルゾミブの臨床試験を完了した後，本治験での治験薬初回投与までの間に化学療法を受けた患者 3. 過去にカルフィルゾミブをコンパッショネートユースにより投与された患者（治験実施計画書 Amendment 1 の適用後は削除） 随伴状態 4. 妊婦又は授乳婦 5. 新たに異なるがん腫の診断を受けた患者

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（PX-171-010）（続き 1）

項目	内容
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは，凍結乾燥注射剤として 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． ロット番号：[redacted]
投与方法	先行するカルフィルゾミブの臨床試験の最終来院時と同じカルフィルゾミブの用量及び投与頻度で，28 日間を 1 サイクルとし，1，2，8，9，15 及び 16 日目に静脈内投与することとした．必要に応じて，隔週投与（28 日間サイクルの 1，2，15 及び 16 日目）とすることにより投与頻度を減じた． 本剤は mg/m^2 単位で静脈内投与した．体表面積が 2.2 m^2 を超える患者に対しては，体表面積 2.2 m^2 で算出した用量を投与した．治験実施計画書 Amendment 1 の適用後は，個々の被験者の忍容性及び医師の判断に基づき増量を可とした． 初回の用量漸増サイクルでは，本剤の各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を中止した後，本剤投与時に治験薬との因果関係が否定できない発熱，悪寒，呼吸困難が発現した場合には，本剤の各投与前のデキサメタゾン 4 mg の経口又は静脈内投与を再開した．
治療期間	以下のいずれかの最も早い時点まで治験薬を投与することとした． ● 疾患進行が確認された場合（治験実施計画書 Amendment 2 の適用後は，疾患進行が認められた場合，メディカルモニターと協議の上で治験責任医師の判断により増量及び／又は抗骨髄腫治療薬を追加することを可とした） ● 新たな悪性腫瘍の診断を受けた場合 ● 許容できない毒性が認められた場合 ● 治験責任医師の判断による中止 ● 被験者の意思による中止 ● カルフィルゾミブが上市された場合
対照療法	該当なし
前治療及び併用療法	ヘルペスの既往歴のある被験者は，各医療機関のガイドライン又は治験責任医師の判断によりアシクロビル又はバラシクロビルを予防的に投与した．また，消化性疾患を予防するため，プロトンポンプ阻害薬を毎日経口投与した．
評価基準	<u>有効性：</u> 先行するカルフィルゾミブの臨床試験で用いられた基準に従った．先行試験（海外第 I b 相試験［PX-171-008］など）で有効性を評価されなかった被験者は，それぞれの原発がんの評価基準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors［RECIST］，International Myeloma Working Group［IMWG］response criteria for multiple myeloma など）に従い，本治験のスクリーニング期間中に有効性を評価し，その結果をベースラインとして，本治験での治療効果及び疾患進行を判定した．疾患評価は，1）適格性判定のための登録前 30 日以内，2）試験期間中を通じて 3 カ月に 1 回以上，3）試験終了時，に実施した．それぞれの被験者で先行するカルフィルゾミブの臨床試験で用いられた基準に従って抗腫瘍効果を評価した． その他の評価：多発性骨髄腫患者では細胞遺伝学的／蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）解析を行うこととした．試験登録時に部分奏効（PR），最少奏効（MR），又は SD であった多発性骨髄腫患者全員について，骨髄生検及び／又は骨髄穿刺を行い，分裂中期細胞の細胞遺伝学的／FISH 解析により血漿中の形質細胞の割合を測定することとした．疾患進行のために試験を中止した多発性骨髄腫患者についても，細胞遺伝学的／FISH 解析のための検体を採取することとした． <u>安全性：</u> 以下の項目によりカルフィルゾミブの安全性及び忍容性を臨床的に評価した． （1）末梢性神経障害（すべての Grade），（2）Grade 3 及び 4 の有害事象， （3）投与中断，用量減量，又は投与中止に至った Grade 1～4 の有害事象， （4）重篤な有害事象

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（PX-171-010）（続き 2）

項目	内容
統計的手法	仮説検定の計画はせず，安全性及び抗腫瘍効果に関するデータを記述的に要約することとした． 主要評価項目は安全性及び忍容性であり，末梢性神経障害（すべての Grade），Grade 3 及び 4 の有害事象，重篤な有害事象，投与中断，用量減量，又は投与中止に至った Grade 1～4 の有害事象を評価した． 副次評価項目は抗腫瘍効果であり，全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP）を評価した．

表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（PX-171-010）

Visit	Screening (Day –30 to –1)	Cycle 1	Every Cycle	Cycle 3 and Every 3 Cycles	End of Study (Within 30 days of last dose of study drug)
Written Informed Consent	X				
Inclusion/Exclusion Criteria	X				
Obtain Previous PX-171 Protocol Unique Identifier	X				
Pregnancy Test[a]	X				
Routine Physical Examination	X				X
Height, Weight, and BSA[b]	X		Day 1		
ECOG Performance and Neuropathy Grade	X				
Bone Marrow Sample for Cytogenetics and FISH[c]	X				X
CBC + Platelet Count and Serum Chemistry[f]		Day 1	Day 1	Day 1	
Carfilzomib Dosing (the same dose level and frequency as administered at the last visit of the prior Onyx study)		Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, or same dose level and frequency as prior study	Days, 1, 2, 8, 9, 15, 16, or same dose level and frequency as prior study	Days, 1, 2, 8, 9, 15, 16, or same dose level and frequency as prior study	
Disease Assessments (Extent of disease measurements and response), per method employed in previous protocol[d]	X			Day 1	X
Peripheral Neuropathy AEs (all Grades)	X	X	X	X	X
Grade 3 and 4 AEs, SAEs or AEs Resulting in Missed Dose or Dose Reduction (all Grades)[e]	X	X	X	X	X
Record any concomitant chemotherapy reagent	X	X	X	X	X

表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（PX-171-010）（続き）

[a] Females of childbearing potential had to have a negative serum or urine pregnancy test, with a sensitivity of at least 50 mIU/mL, within 3 days prior to dosing.

[b] Height done at screening visit only; BSA calculated Day 1 of every cycle. However, dose adjustments were not needed for weight gains/losses of ≤ 20%.

[c] Screening bone marrow aspirate or biopsy for cytogenetics and FISH was to be optional and was optional for MM patients whose disease status at study entry was PR or less. A Bone marrow sample was also to be optional for all MM patients at the end of study if there was evidence of disease progression
[Under Amendment 3 ([redacted] 20[redacted]), collection of bone marrow samples were optional.]

[d] If disease assessments had not been done previously within 30 days of first dose of extended study drug, they were not to be required again at screening.
If disease assessments per standard institutional practices occurred more frequently than every 3 months (eg, every month or every 2 months), the most recent assessment could be reported.

[e] All AEs leading to missed dose, dose reduction, or discontinuation were to be recorded. All Grade 3 and 4 AEs were recorded from time of consent through 30 days post last administered dose of study drug or initiation of a new anticancer therapy.

[f] CBC + Platelet Count and Serum Chemistry data were not to be routinely recorded on CRFs.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（PX-171-010）， Table 8］

2.7.6.16.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験には 62 名が登録された．中間解析のためのデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で，治験薬を投与されなかった 3 名が安全性の解析対象から除外された．先行するカルフィルゾミブの 7 試験のいずれかに参加した 59 名が本治験で治験薬を 1 回以上投与された．

データカットオフ時点で，22 名（37.3%）が試験を中止し，37 名（62.7%）が治験薬を継続投与中であった．主な中止理由は疾患進行が 16 名（27.1%），有害事象が 3 名（5.1%），同意撤回が 2 名（3.4%），その他が 1 名（1.7%）であった．

データカットオフ時点で，治験薬を投与された 59 名中 37 名（多発性骨髄腫患者 34 名［先行試験が第Ⅱ相試験であった被験者が 33 名，第Ⅰ相試験であった被験者が 1 名］及び固形がん患者 3 名）が継続中であり，22 名（多発性骨髄腫患者 16 名及び固形がん患者 6 名）が試験を中止したが，実際には他に 2 名（多発性骨髄腫患者及び固形がん患者が各 1 名）が試験を中止していた．ただし，データカットオフ時点で他の 2 名の中止の情報は確認中であり，症例報告書に記録されていなかったため，中間解析時点では 2 名は治験を継続中として取り扱った．

本治験で治験薬を 1 回以上投与された 59 名を安全性解析対象集団とし，有効性及び安全性の解析対象とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の 59 名のうち，女性は 30 名（50.8%），男性は 29 名（49.2%）であった．人種は白人が 51 名（86.4%）と最も多く，次いでアフリカ系アメリカ人が 4 名（6.8%），ヒスパニック及びアジア／太平洋諸島系が各 2 名（3.4%）であった．本治験登録時の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：39～86 歳）であり，65 歳以上が 34 名（57.6%）とわずかに半数を超えていた．

多発性骨髄腫患者（50 名）では，先行試験でのカルフィルゾミブ投与開始前の抗骨髄腫前治療レジメン数の中央値は 3.0 レジメン（範囲：1～12 レジメン）であり，21 名（42.0%）が 4 レジメン以上であった．また，罹患期間の中央値は 6.0 年（範囲：2～25 年）であった．

固形がん患者（9 名）の内訳は，非小細胞肺がんが 3 名（33.3%），卵巣がんが 2 名（22.2%），腎臓がん，小細胞肺がん，膠様腺がん，前立腺がんが各 1 名（11.1%）であった．先行試験開始前の前治療レジメン数の中央値は 4.0 レジメン（範囲：2～8 回）であり，6 名（66.7%）が 4 レジメン以上であった．また，罹患期間の中央値は 3.0 年（範囲：1～12 年）であった．

3） 治験薬の投与状況

データカットオフ時点で，本治験での本剤の投与サイクル（開始されたサイクル）数の中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～19 サイクル）であり，19 名（32.2%）が 7 サイクル以上であった．治療期間の中央値は 16.0 週間（範囲：1～80 週間）であり，22 名（37.3%）の治療期間が 24.0 週間を超えていた．投与回数の中央値は 22.0 回（範囲：4～77 回），1 回あたりの投与量の中央値は 27.0 mg/m^2（範囲：15～46 mg/m^2）であった．また，本剤の累積投与量の中央値は 1125.0 mg（範囲：194～4867 mg）であった．

先行試験と本治験の投与期間の合計では，投与サイクル（開始されたサイクル）数の中央値が 16.0 サイクル（範囲：3～31 サイクル）であり，11 名（18.6%）が 24 サイクル以上であった．治療期間の中央値は 66.0 週間（範囲：9～139 週間）であり，11 名（18.6%）の治療期間が 100 週間以上であった．大部分の被験者（44 名；74.6%）が，先行試験の完了後 1 週間以内に本治験の初回投与を受けた．

標準的な投与スケジュール（1，2，8，9，15 及び 16 日目，4 週間ごと）に従って本剤が投与された被験者は 37 名（62.7%），隔週投与スケジュール（1，2，15 及び 16 日目，4 週間ごと）に従って本剤が投与された被験者は 22 名（37.3%）であった．高度の悪心及び中等度の発疹及び倦怠感により 2 名（3.4%）が本剤を減量した．また，1 回以上の増量をした被験者は 14 名（23.7%），隔週投与スケジュールから標準的な投与スケジュールに変更し，投与頻度を 1 回以上追加した被験者は 6 名（10.2%）であった．

2.7.6.16.3 有効性の結果

先行試験が第 I 相試験であった多発性骨髄腫患者 2 名中，1 名が先行試験で本剤投与を開始してから約 13.5 カ月後（本治験開始 4.1 週間後）に疾患進行により試験を中止した．他の 1 名は，隔週投与スケジュールに従って本剤を継続投与中である．試験を中止した 1 名は，先行試験で本剤とレナリドミドを併用投与されていたが，本治験登録前にレナリドミド投与を中止した．

先行試験が第Ⅱ相試験であった多発性骨髄腫患者 48 名中 33 名（69%）が本剤を継続投与中であり，15 名（31%）が投与を中止した．継続投与中の 33 名中 30 名及び投与を中止した 15 名中 14 名が先行試験で MR 以上を達成していた．進行（PD）であったが本治験へ組み入れられた 9 名中 6 名は試験を中止し，3 名は PD が 1 回以上認められ，本剤の増量又は抗骨髄腫治療薬が追加された．多発性骨髄腫患者のうち 2 名がデキサメタゾン 40 mg/週と併用してレナリドミドを投与され，2 名がデキサメタゾン 40 mg/週を投与された．

多発性骨髄腫患者の治療期間は，本治験で本剤の投与を継続している被験者数では十分に評価することはできなかった．本中間解析のデータカットオフ時点で，治療期間の中央値（先行試験と本治験の合計）は，先行試験によりばらつきがみられ，海外第Ⅱ相試験（PX-171-003）が 68.5 週間，海外第Ⅱ相試験（PX-171-004）が 69.5 週間，海外第Ⅱ相試験（PX-171-005）が 63.5 週間，海外第Ⅰ相試験（PX-171-002）及び海外第Ⅰb 相試験（PX-171-006）が 86 週間であった．多発性骨髄腫患者 10 名が 100 週間を超えて本剤を投与された．なお，データカットオフ時点で 34 名が本治験を継続中である．

固形がん患者 9 名中 3 名が継続投与中である．カルフィルゾミブ単剤による治療期間（先行試験と本治験の合計）が約 1 年以上であったのは 4 名（原発がん：腎臓がん，小細胞肺がん，非小細胞肺がん，卵巣がん）であった．

2.7.6.16.4 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 を用いて判定した．

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.16-3 に示した．

データカットオフ時点で，再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する本剤の長期投与の忍容性は極めて良好であった．安全性解析対象集団 59 名のうち 32 名（54.2%）に有害事象が認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 18 名（30.5%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象が 18 名（30.5%）に発現した．治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が 10 名（16.9%）に発現し，その内訳は，血中クレアチニン増加，血小板減少症，下痢，悪心，好中球減少症，気管支炎及び無力症などであった．

表 2.7.6.16-3　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（PX-171-010）

Adverse Event Category[a]	Phase 2 MM (N = 48)			Other Studies (N = 11)		All Patients (N = 59)
	171-003-A1 (N = 22)	171-004 (N = 22)	171-005 (N = 4)	Phase 1 MM (N = 2)	Solid Tumor (N = 9)	
No. of Patients[b]						
≥ 1 AE	14 (63.6)	6 (27.3)	3 (75.0)	2 (100)	7 (77.8)	32 (54.2)
≥ 1 Treatment-Related AE[c]	10 (45.5)	4 (18.2)	0	0	4 (44.4)	18 (30.5)
≥ 1 Grade 3 or Higher AE	9 (40.9)	3 (13.6)	2 (50.0)	0	4 (44.4)	18 (30.5)
≥ 1 Treatment-Related Grade 3 or Higher AE	8 (36.4)	1 (4.5)	0	0	1 (11.1)	10 (16.9)
≥ 1 SAE	6 (27.3)	3 (13.6)	0	0	4 (44.4)	13 (22.0)
≥ 1 AE Leading to Discontinuation of Study Drug	2 (9.1)	0	1 (25.0)	1 (50.0)	3 (33.3)	7 (11.9)
≥ 1 AE Leading to Dose Reduction	1 (4.5)[c]	1 (4.5)[d]	0	0	0	2 (3.4)
Who Died within 30 Days of Last Dose of Study Drug	0	0	0	0	0	0

Source: Tables 2.1, 2.3; Listing 4.1.1.

Abbreviations: AE = treatment-emergent adverse event; MM = multiple myeloma; N = number; SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a. The protocol specified only the collection of AEs leading to dose modification, dose discontinuation, Grade 3+, serious and all-grade peripheral neuropathy.

b. Patients may be counted in more than one row.

c. Treatment-related AEs are AEs considered possibly or probably related to study drug.

d. Patient No. 03-34-[redacted] had severe nausea that led to a dose level reduction.

e. Patient No. 04-18-[redacted] had moderate rash, that led to a reduction in dose level and moderate malaise that led to a reduction in dose frequency.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（PX-171-010）， Table 31］

（2） 有害事象の分析

有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度を表 2.7.6.16-4 に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度を表 2.7.6.18.16-1 に示した.

安全性解析対象集団で発現率が高かった（4 名以上）MedDRA 器官別大分類は，「感染症および寄生虫症」16 名（27.1%），「全身障害および投与局所様態」14 名（23.7%），「胃腸障害」及び「神経系障害」各 9 名（15.3%），「呼吸器、胸郭および縦隔障害」8 名（13.6%），「代謝および栄養障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 5 名（8.5%），「血液およびリンパ系障害」4 名（6.8%）の 8 分類であった．発現率が高かった有害事象は上気道感染 8 名（13.6%），疲労 7 名（11.9%），悪心 5 名（8.5%），貧血，無力症，気管支炎，呼吸困難，発熱が各 3 名（5.1%）であった.

治験薬との因果関係が否定できない（関連ないともいえない又は多分関連あり）有害事象が安全性解析対象集団の 18 名（30.5%）に発現した．発現率が高かった MedDRA 器官別大分類は，「胃腸障害」，「全身障害および投与局所様態」各 7 名（11.9%），「血液およびリンパ系障害」，「神経系障害」各 3 名（5.1%）の 4 分類であった．発現率が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は疲労 4 名（6.8%）及び悪心 3 名（5.1%）であった.

表 2.7.6.16-4　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-010）

	Phase 2 MM (N=48)			Other Studies (N=11)		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	171-003-A1 (N=22)	171-004 (N=22)	171-005 (N=4)	Phase 1 MM (N=2)	Solid Tumor (N=9)	All Subjects (N=59)
Number of Subjects with at Least One TEAE	14 (63.6)	6 (27.3)	3 (75.0)	2 (100.0)	7 (77.8)	32 (54.2)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)
貧血	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)
白血球減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
好中球減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血小板減少症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
眼障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
結膜炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸障害	4 (18.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	9 (15.3)
悪心	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	5 (8.5)
下痢	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)

Counts represent number of Subjects reporting the event; individual counts may not sum to system totals because of multiple events per subject.
The protocol indicated that AEs leading to dose modification, dose discontinuation, Grade 3+, serious and all-grade peripheral neuropathy were collected.
171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

表 2.7.6.16-4　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-010）（続き 1）

	Phase 2 MM (N=48)			Other Studies (N=11)		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	171-003-A1 (N=22)	171-004 (N=22)	171-005 (N=4)	Phase 1 MM (N=2)	Solid Tumor (N=9)	All Subjects (N=59)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
便秘	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
全身障害および投与局所様態	6 (27.3)	2 (9.1)	1 (25.0)	2 (100.0)	3 (33.3)	14 (23.7)
疲労	3 (13.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (22.2)	7 (11.9)
無力症	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)	3 (5.1)
発熱	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (5.1)
疾患進行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
インフルエンザ様疾患	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
倦怠感	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
末梢性浮腫	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
疼痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	8 (36.4)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	5 (55.6)	16 (27.1)
上気道感染	5 (22.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)	8 (13.6)
気管支炎	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (5.1)
感染	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
インフルエンザ	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
大葉性肺炎	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Counts represent number of Subjects reporting the event; individual counts may not sum to system totals because of multiple events per subject.
The protocol indicated that AEs leading to dose modification, dose discontinuation, Grade 3+, serious and all-grade peripheral neuropathy were collected.
171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

表 2.7.6.16-4　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-010）（続き 2）

	Phase 2 MM (N=48)			Other Studies (N=11)		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	171-003-A1 (N=22)	171-004 (N=22)	171-005 (N=4)	Phase 1 MM (N=2)	Solid Tumor (N=9)	All Subjects (N=59)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)	5 (8.5)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
成長障害	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
低カリウム血症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
低ナトリウム血症	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	5 (8.5)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
病的骨折	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Counts represent number of Subjects reporting the event; individual counts may not sum to system totals because of multiple events per subject.
The protocol indicated that AEs leading to dose modification, dose discontinuation, Grade 3+, serious and all-grade peripheral neuropathy were collected.
171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

表 2.7.6.16-4　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-010）（続き 3）

	Phase 2 MM (N=48)			Other Studies (N=11)		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	171-003-A1 (N=22)	171-004 (N=22)	171-005 (N=4)	Phase 1 MM (N=2)	Solid Tumor (N=9)	All Subjects (N=59)
神経系障害	4 (18.2)	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)	9 (15.3)
脳血管発作	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
頭痛	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
顔面神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
感覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
ニューロパシー	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
末梢性ニューロパシー	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
錯感覚	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
失神	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (22.2)	3 (5.1)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (3.4)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (44.4)	8 (13.6)
呼吸困難	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	3 (5.1)

Counts represent number of Subjects reporting the event; individual counts may not sum to system totals because of multiple events per subject.
The protocol indicated that AEs leading to dose modification, dose discontinuation, Grade 3+, serious and all-grade peripheral neuropathy were collected.
171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

表 2.7.6.16-4　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語別発現頻度（安全性解析対象集団）（PX-171-010）（続き 4）

	Phase 2 MM (N=48)			Other Studies (N=11)		
MedDRA System Organ Class Preferred Term	171-003-A1 (N=22)	171-004 (N=22)	171-005 (N=4)	Phase 1 MM (N=2)	Solid Tumor (N=9)	All Subjects (N=59)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (3.4)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (1.7)
発疹	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Counts represent number of Subjects reporting the event; individual counts may not sum to system totals because of multiple events per subject.
The protocol indicated that AEs leading to dose modification, dose discontinuation, Grade 3+, serious and all-grade peripheral neuropathy were collected.
171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（PX-171-010）， Table 2.4］

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

データカットオフ時点で，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いなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

データカットオフ時点で，多発性骨髄腫患者 50 名中 9 名に重篤な有害事象が発現した．発現率が高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（4 名）であり，4 名中 3 名は本剤との関連を否定された．多発性骨髄腫患者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，感染，脳血管発作，呼吸困難，発熱，気管支炎及び無力症であった．なお，治験薬との因果関係が否定できない重篤な脳血管発作を発現した被験者では，回復後に本剤を再投与されたが，脳血管発作は再発しなかった．

データカットオフ時点で，固形がん患者 9 名中 4 名に重篤な有害事象が発現した（うち 2 名は「感染症および寄生虫症」の事象であった）．このうち 1 名は，治験薬と関連ないともいえないと判断された心筋症であった．

（3） 他の重要な有害事象

データカットオフ時点で，有害事象を主たる理由として試験を中止した多発性骨髄腫患者はいなかった．1 名が治験薬と関連ないともいえないと判断された Grade 3 の血中クレアチニン増加を発現しており，当該事象は中止理由の一つと考えられた（主たる中止理由は疾患進行）．試験を中止した多発性骨髄腫患者の主たる中止理由はいずれも疾患進行であった．固形がん患者では，有害事象（治験薬と関連ないともいえないと判断された心筋症及び治験薬と関連なしと判断された腹水）のために 2 名が試験を中止した．

データカットオフ時点で，本治験での末梢性神経障害の発現はわずかであった．Grade 1 又は 2 の末梢性神経障害又は末梢性神経障害症状（感覚減退や錯感覚など）が 8 名に発現した．このうち，末梢性神経障害が新たに発現したのは 3 名のみであった（Grade 1 が 2 名，Grade 2 が 1 名）．本治験では末梢性神経障害の悪化は認められておらず，末梢性神経障害のために試験を中止した被験者もいなかった．また，腫瘍崩壊症候群は発現しなかった．

治験薬と関連ないともいえないと判断された Grade 3 の心毒性（心筋症）が 1 名（42 歳，女性）に発現した．当該被験者は，先行試験で本剤の投与を開始した後，呼吸困難及び疲労の症状が頻発していた．Grade 3 の急性腎不全（治験薬と関連なし）及び Grade 3 の血中クレアチニン増加（治験薬と関連ないともいえない）が各 1 名に発現した．血中クレアチニン増加は試験の中止理由の一つであった．

全体的に，中間解析時で多発性骨髄腫患者及び固形がん患者に対してカルフィルゾミブの忍容性は良好であり，被験者 59 名中 37 名が標準的な投与スケジュール又は隔週投与スケジュールに従って 27 mg/m^2 の用量で継続投与中である．再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して，忍容可能な用量で奏効を維持できることは，治療上の利点である．また，多くの多発性骨髄腫患者は神経障害を合併しており，抗骨髄腫治療薬による前治療を受けていることから，比較的神経障害作用の低い薬剤は臨床的意義の高い治療選択肢になると考えられる．

2.7.6.16.5 結論

本治験のデータカットオフ時点で，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（50 名中 34 名が治療を継続中）に対するカルフィルゾミブの長期投与時の忍容性は良好であった．また，固形がん患者（9 名中 3 名が治療を継続中）に対しても忍容性は良好であった．

本治験の結果から，多くの多発性骨髄腫患者でカルフィルゾミブの継続投与により疾患の安定又は客観的奏効が維持される可能性が示された．

カルフィルゾミブの長期投与は，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療上の選択肢になりうると考えられた．累積された安全性上の懸念は確認されておらず，投与サイクル数又は累積投与量を指標として，本剤投与を打ち切るタイミングを示すことはできなかった．

2.7.6.17 Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol（C-MAP）for Subjects with Relapsed and Refractory Disease（2011-002）（参考資料）

2.7.6.17.1 試験方法の概要

表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（2011-002）

項目	内容
治験の標題	Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol（C-MAP）for Subjects with Relapsed and Refractory Disease
治験実施計画書番号	2011-002
治験実施医療機関	[redacted] 他　計 42 施設（米国）
治験期間	最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	治験薬拡大利用
目的	**主要目的：** 米国で実施中のカルフィルゾミブの Onyx Pharmaceuticals, Inc.（以下，オニキス社）主導臨床試験で不適格とされた再発及び難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象としてカルフィルゾミブを拡大利用することにより，安全性データを拡充させる **副次目的：** ・ 再発及び難治性の MM 患者でのカルフィルゾミブの全奏効率（ORR）を評価する ・ 奏効期間（DOR），無増悪期間（TTP），無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）を評価する ・ カルフィルゾミブ投与患者に対する支持療法の必要性を要約する ・ カルフィルゾミブ関連の毒性の管理を目的とした用量調節の頻度及び程度を要約する
治験デザイン	非盲検，多施設共同，治験薬拡大利用
治験方法	本治験は再発及び難治性の MM 患者を対象とした多施設共同，治験薬拡大利用，非盲検試験であった．前治療歴を 4 レジメン以上有し，米国で実施中のオニキス社主導臨床試験に不適格とされた再発及び難治性の MM 患者にカルフィルゾミブを拡大利用できるように計画した．対象被験者には，地理的制約により当該治験以外のオニキス社主導臨床試験に参加できなかったが，オニキス社のメディカルモニターのレビューによると当該治験に適格とされた可能性のある患者も含めた． 本治験はスクリーニング期，治療期，治療期終了時来院，及び 30 日間の追跡調査期で構成した． 治療期に，28 日間を 1 サイクルとして，第 1～12 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブを約 10 分間かけて静脈内投与した．用量は，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目では 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8 日目から第 12 サイクルまでは 27 mg/m^2 とした．第 13 サイクル以降も投与を継続する場合，投与日は各サイクルの 1，2，15 及び 16 日目（いずれも±2 日）とした．疾患進行，新たな悪性腫瘍の診断，許容できない毒性，同意撤回，又は治験依頼者による治験中止のいずれかが認められるまで投与を継続することとした． カルフィルゾミブ注入に伴う発熱，悪寒，硬直，呼吸困難などの症状を予防するために，第 1 サイクルではカルフィルゾミブの投与 4 時間～30 分前にデキサメタゾン 4 mg を前投与（経口又は静脈内）することとした．治験責任医師の判断により，又は第 1 サイクルで注入に伴う症状が認められた場合に，第 2 サイクル以降もデキサメタゾンの前投与を継続できることとした．治験責任医師の判断により，カルフィルゾミブの抗腫瘍作用の増強を目的として，低用量デキサメタゾンの治療的投与（最大 40 mg/週）を開始できることとした．

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（2011-002）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	カルフィルゾミブの有効性は ORR，臨床的有用率（CBR），奏効までの期間（TTR），及び OS により評価した．初回の奏効の所見が認められた後，同サイクル中に再評価して確定することとした（治験実施計画書改訂前は奏効の確定は必須ではなかった）．奏効及び進行は治験責任医師が International Myeloma Working Group-Uniform Response Criteria（Rajkumar 2011）に従って評価した． 最少奏効（MR）の評価は European Group for Blood and Marrow Transplantation の基準（Bladé 1998）に従った． カルフィルゾミブの安全性及び忍容性は，治療との因果関係にかかわらず治験期間中に発現したすべての有害事象により評価した．治験期間中に発現した有害事象は第 1 サイクルの 1 日目から最終来院日まで収集し，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.0 に従って重症度を判定した．安全性に関しては，臨床検査値，身体所見，及びバイタルサインも評価した．臨床検査値は被験者ごとに一覧表を作成し，一部の項目でベースライン時から投与開始後の最悪 Grade へのシフトテーブルを作成した．身体所見，バイタルサイン，併用薬，及び他の支持療法については被験者ごとの一覧表のみを作成した．
被験者数	計画時：500 名 解析時：登録被験者数 338 名（安全性解析対象集団 328 名，有効性解析対象集団 277 名）
対象	再発及び難治性の MM 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． 1. 組織学的に確認された MM 2. 18 歳以上の男女 3. 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 4. 3 カ月以上の生存が期待できること 5. 以下に定義する測定可能病変を 1 つ以上有すること ・ 血清 M 蛋白 ≥1 g/dL ・ 尿中 M 蛋白 ≥200 mg/24 h ・ 血清中 IgA 定量値でのみ確実な病変測定が可能な IgA 型骨髄腫患者では，IgA≥ 750 mg/dL（0.75 g/dL） 6. 以下のいずれかを有する低分泌型又は非分泌型 MM ・ 臨床検査又は適切な X 線画像（核磁気共鳴画像法，コンピュータ断層撮影法）により確認された 2 cm を超える測定可能な形質細胞腫 ・ 血清遊離軽鎖比の異常（正常範囲：0.26～1.65）又は測定範囲を超える値が認められること 7. 以下の薬剤のうち 1 つ以上を含む 4 レジメン以上の前治療歴を有すること 免疫調節薬（レナリドミド又はサリドマイド），ボルテゾミブ，標準又は高用量のアルキル化剤，副腎皮質ステロイド剤 8. 現在，進行性であること 9. 以下の 1 つ以上に定義する難治性の MM ・ 直近の治療で奏効が認められない（疾患安定のみ，又は治療中に疾患進行など） ・ 直近の治療の中止後 60 日以内に疾患進行（直近の治療の中止はスクリーニング前 60 日以内であること） 10. 第 1 サイクルの 1 日目前 30 日以内の左室駆出率が 40%以上であること．2-D 経胸壁心エコー図による評価が望ましいが，心エコー図が利用不可の場合はマルチゲートスキャンを可とする 11. 適正な肝機能を有すること，すなわち，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基準値上限の 3 倍未満，及び血清ビリルビンが 2.5 mg/dL 以下であること

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（2011-002）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	12. 第 1 サイクルの 1 日目前 14 日以内に輸血なしで好中球絶対数 1000/mm^3 以上（骨髄増殖因子製剤による支持療法下を許容）及び血小板数 40000/mm^3 以上であること．第 1 サイクルの 1 日目前 14 日以内に輸血を受けていない場合は本基準確認のため再スクリーニングを可とする 13. 第 1 サイクルの 1 日目前 14 日以内のクレアチニン・クリアランスが 15 mL/分以上（実測値又は Cockcroft-Gault 式による推定値）であること．血液透析を受けている患者には適用しない 14. 妊娠可能な女性では，第 1 サイクルの 1 日目前 7 日以内の血清妊娠検査が陰性であり，治療期間中及び最終投与後 3 カ月間にダブルバリア避妊法を使用することに同意すること．妊娠可能な女性と性交渉のある男性は，治療期間中及び最終投与後 3 カ月間はバリア避妊法を使用すること 15. 連邦，地域及び施設内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
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． 1. カルフィルゾミブによる前治療歴を有する患者，又は他のカルフィルゾミブ第Ⅲ相試験に参加中の患者 2. ヒト免疫不全ウイルスに血清反応陽性の患者 3. 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活動性感染症患者 4. A 型，B 型，又は C 型肝炎ウイルスの活動性感染患者 5. 既承認又は治験中の抗がん剤（デキサメタゾンを除く），又は治験実施計画書で規定する緩和的放射線療法を併用している患者．疼痛管理目的で放射線療法を受けている患者は，他の選択・除外基準をすべて満たしていれば適格とする．他の抗骨髄腫治療のウォッシュアウト期間は不要とする 6. 他の治験薬（抗菌薬，制吐薬など）を併用している患者 7. 妊婦又は授乳婦 8. 形質細胞性白血病（循環形質細胞数 2000/mm^3 以上）の既往を有する患者 9. アミロイド症の既往を有する患者 10. Captisol®（カルフィルゾミブ可溶化に用いるシクロデキストリン誘導体）に対するアレルギーの既往を有する患者 11. 過去 4 カ月間に活動性のうっ血性心不全（New York Heart Association 分類でⅢ～Ⅳ度），症候性虚血，通常の介入によりコントロール不能な伝導異常，又は心筋梗塞の既往を有する患者 12. 肺，心臓，又は腎障害の既往が原因で補液に不耐性の患者．血液透析を受けている患者は登録時に本基準を満たしているものとして，本基準を適用しない 13. ワルデンストレーム・マクログロブリン血症患者又は IgM 型骨髄腫患者
被験薬 用量及び製造番号	注射用カルフィルゾミブは凍結乾燥製剤として 1 回使い切りバイアルに充填して供給された．投与前に注射用水で溶解した後，5%デキストロース（5%グルコース）を含む静脈内輸液バッグ内で最終カルフィルゾミブ濃度が 2.0 mg/mL を超えないように希釈した． ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
投与方法	カルフィルゾミブの用量はスクリーニング時及び各サイクル 1 日目に測定した体表面積（BSA）を用いて算出した．BSA が 2.2 m^2 を超える被験者では，2.2 m^2 として算出した用量を投与した．体重増減が 20%以下の場合は用量調節を行わなかった． カルフィルゾミブは，28 日間を 1 サイクルとして，第 1～12 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目に約 10 分間かけて静脈内投与した．用量は，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目では 20 mg/m^2，第 1 サイクルの 8 日目から第 12 サイクルまでは 27 mg/m^2 とした．第 13 サイクル以降も投与を継続する場合，投与日は各サイクルの 1，2，15 及び 16 日目（いずれも±2 日）とした． すべての被験者で，投与前の補液を十分に行うこととした．

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（2011-002）（続き 3）

項目	内容
治療期間	疾患進行，新たな悪性腫瘍の診断，許容できない毒性，同意撤回，又は治験依頼者による治験中止のいずれかが認められるまで投与を継続することとした．最初の被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に登録され，最後の被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に本治験を完了した．本治験は米食品医薬品局（FDA）によるカルフィルゾミブの承認（2012 年 7 月 20 日）から 30 日後に治験依頼者により中止された．治験の中止時に治療継続中であったすべての被験者で，カルフィルゾミブを治験製剤から市販製剤に切り替えた．
対照療法 用量及び製造番号	該当なし
前治療及び併用療法	ビタミン類及びサプリメントを含むあらゆる処方薬又は OTC 医薬品を併用薬とした．併用薬及び治験実施計画書に規定した治療に関連する支持療法を，被験者が説明同意文書に署名した時点からカルフィルゾミブの最終投与 30 日後まで，又は新たな抗骨髄腫治療の開始時まで，症例報告書にすべて記録することとした．
評価基準	**安全性評価項目：** 主要評価項目 治験期間中に発現した有害事象の発現頻度及び NCI-CTCAE version 4.0 に従って判定したその重症度． **有効性評価項目：** 副次的評価項目 ・ ORR：最良抗腫瘍効果が厳密な完全奏効（sCR），完全奏効（CR），非常に良い部分奏効（VGPR），又は部分奏効（PR）の被験者の割合と定義した ・ CBR：最良抗腫瘍効果が MR 以上の被験者の割合と定義した ・ OS：治療開始からあらゆる原因による死亡までの期間と定義した ・ PFS：治療開始から進行（PD）又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した ・ TTP：治療開始から PD までの期間と定義した ・ DOR：PR 以上の最初の判定（その後確定されること）から PD 又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した ・ TTR：治療の開始から PR 以上の最初の判定（その後確定されること）までの期間と定義した
統計的手法	主要評価項目並びに副次的評価項目の ORR 及び CBR について，記述的に要約した．ORR 及び CBR の 95%信頼区間（CI）（正確法）を算出した．OS は Kaplan-Meier 法により要約した．TTR は記述統計量を用いて要約した．本治験は安全性の解析を主要目的としており，（FDA によるカルフィルゾミブの承認及びその後の治験中止に伴い）追跡調査期間が短く打ち切りの割合が高かったことから，DOR，PFS，TTP の中央値は算出しなかった． 安全性及び有効性の結果は，デキサメタゾンの治療的投与の有無にかかわらず本剤を投与したすべての被験者を 1 つの群として要約した． 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 14.1 に従ってコード化し，NCI-CTCAE version 4.0 に基づいて重症度を分類した．有害事象の MedDRA 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別発現頻度を表示した．有害事象をグレード別，治験薬との因果関係別に表示した．重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象について要約した．また，被験者ごとの有害事象の一覧表を作成した．

表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（2011-002）

Assessment	Screening (Within 14 days before Cycle 1 Day 1, except where indicated)	Pre-treatment Days -2 and -1	Cycles 1–12 Day 1	Day 2	Day 8	Day 9	Day 15	Day 16	Days -3 to 1 C3, C5, C7	Cycles 13 and higher follow Cycles 1 – 12, but delete Treatment Days 8 and 9	EOT[a]	LTFU
Medical/treatment history[b]	X											
LVEF with transthoracic ECHO[c]	X											
Physical examination, ECOG[d]	X		X[e]								X	
Height, weight, and BSA[f]	X		X								X	
Vital signs[g]	X		X	X	X	X	X	X			X	
Neurologic assessment[h]	X		X								X	
Hematology[i]	X		X[e]		X		X				X	
Full serum chemistries[j]	X		X								X	
Abbreviated serum chemistries[k]				X[l]	X	X[l]	X	X[l]				
Pregnancy test[m]	X[m]		X[m]								X	
24-hour urine collection[n]	X	X							X		X	
Disease assessment[e, o, p, q]	X		X					X	X[o]		X	
SPEP/UPEP/immunofixation	X		X[e]						X		X	
SFLC	X		X[e]						X		X	
Measure or calculate CrCl	X										X	
Plasmacytoma evaluation[o]	X		X						X		X	
Quantitative immunoglobulins	X		X[p]						X		X	
Beta-2-microglobulin[p]	X										X	
Skeletal survey[q]	X											
Oral hydration[r]		X										
IV hydration[s]			X	X	X	X	X	X				
Carfilzomib administration[t]			X	X	X	X	X	X				
Adverse events and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X[u]
Supportive care therapies	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Disease status and survival									X		X	

表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（2011-002）（続き 1）

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSA = body surface area; BUN = blood urea nitrogen; CT = computerized tomography; ECHO = echocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOS = End of Study; EOT = End of Treatment; FISH = fluorescence in situ hybridization; IMWG = International Myeloma Working Group; IV = intravenous(ly); LDH = lactate dehydrogenase; LTFU = long-term follow up; LVEF = left ventricular ejections fraction; MM = multiple myeloma; MRI = magnetic resonance imaging; MUGA = multigated acquisition scan; PD = progressive disease; PO = per os (orally); RBCs = red blood cells; SFLC = serum free light chain; SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase; SPEP = serum protein electrophoresis; UPEP = urine protein electrophoresis; WBCs = white blood cells.

[a] All EOT assessments (within 30 days of last dose received) must be performed before initiation of any other treatment.

[b] Medical history includes prior treatments for MM, significant medical conditions, and neuropathy history.

[c] Transthoracic ECHO to assess LVEF will be obtained within 30 days before C1D1. (2-D transthoracic ECHO is the preferred method of evaluation; MUGA is acceptable if ECHO is not available). A follow-up ECHO should be conducted in patients who develop clinically significant cardiac AEs.

[d] Physical examination includes plasmacytoma assessment (if applicable). If a patient has a plasmacytoma that is stable from Baseline, the patient can receive palliative radiation therapy while on study. If the plasmacytoma increases in size or a new one develops while the patient is on study, this will be considered progressive disease and the patient will be discontinued from study.

[e] For Cycle 1 Day 1, Screening results/assessments may be used if performed within 24 hours of Cycle 1 Day 1.

[f] Height, weight, and calculation of BSA on Day 1 of each cycle. Height measurement is required only at Screening.

[g] Vital signs (oral temperature, pulse, respiration, and systolic and diastolic blood pressure) are to be measured at Screening and approximately 1 hour before each carfilzomib dose is administered. Post-infusion vital signs must be measured every 15 minutes up to 60 minutes post infusion for Cycle 1 and at the Investigator's discretion thereafter.

[h] Neurologic assessment is used to detect peripheral neuropathy, and to note grade and/or changes in pre-existing neuropathy.

[i] Hematology: hemoglobin, hematocrit, WBCs with complete manual differential (neutrophils [segmented and bands], lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils), RBCs, platelet count. Obtain and review within 24 hours of Cycle 1 Day 1 and on Days 1, 8, and 15 of each cycle or as clinically indicated. (Not required on Day 8 after Cycle 12).

[j] Full serum chemistry panel includes: BUN, creatinine, creatinine clearance (calculated using the Cockcroft and Gault Formula), glucose, uric acid, bicarbonate, calcium, chloride, phosphorus, potassium, sodium, albumin, total protein, magnesium, total bilirubin, alkaline phosphatase, ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH (for screening, historical panel may be used if within 14 days before enrollment) at Screening, Day 1 of each cycle, and EOT.

[k] Abbreviated serum chemistry panel includes: albumin, BUN, creatinine, creatinine clearance (calculated using the Cockcroft and Gault Formula), glucose, uric acid, bicarbonate, calcium, chloride, phosphorus, potassium, and sodium. Obtain and review within 24 hours on Days 8 and 15 of each cycle. (Not required on Day 8 after Cycle 12).

[l] Only Cycle 1.

[m] A female of childbearing potential is a sexually mature female who: (1) has not undergone a hysterectomy (the surgical removal of the uterus) or bilateral oophorectomy (surgical removal of both ovaries) or (2) has not been naturally postmenopausal (not having menstrual cycles due to cancer therapy does not rule out childbearing potential) for at least 24 consecutive months (ie, has had menses at any time during the preceding 24 consecutive months). Perform a serum pregnancy test within 7 days before Cycle 1 Day 1 on female patients of childbearing potential. A serum or urine pregnancy test must also be performed within 24 hours before Day 1 of each subsequent cycle.

[n] 24-hour urine collection, to be performed at Screening and within 1 day before Cycle 1 Day 1, includes creatinine, UPEP, and immunofixation. UPEP should always be measured from a 24-hour urinalysis. Patients who are non-secretory may be enrolled in the study without a 24-hour urinalysis. Because measurement of CrCl requires 24-hour urine collection, CrCl may measured at Screening and EOT.

表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（2011-002）（続き 2）

[o] Plasmacytoma evaluation by CT or MRI, as appropriate (refer to Section 6.1.4), at Screening. If present at Baseline, the plasmacytoma should be monitored throughout the study using the same techniques, if possible, that were used at Screening. If a patient has a plasmacytoma that is stable from Baseline, the patient can receive palliative radiation therapy while on study. If the plasmacytoma increases in size or a new one develops while the patient is on study, this will be considered progressive disease and the patient will be discontinued from study. Patients who have plasmacytomas only and do not have any other way of measuring disease status (UPEP or SPEP) need to be assessed on the same schedule as for all disease assessments.

[p] Beta-2-microglobulin (only at Screening and EOT), SPEP and UPEP with M-protein quantification by immunofixation, quantitative immunoglobulin assay, SFLC to be performed at Screening, prior to Cycle 3, and prior to odd cycles thereafter. Response confirmations should occur at the next cycle followed by every other cycle with repeat evaluations according to the IMWG Response Criteria (Appendix D).

[q] Skeletal survey includes a lateral radiograph of the skull; anteroposterior and lateral views of the spine; and anteroposterior views of the pelvis, ribs, femora, and humeri (Screening may be within 60 days before enrollment). A PET CT is an acceptable substitute for the skeletal survey.

[r] At least 48 hours before Cycle 1 Day 1, 30 mL/kg/day of fluid should be given, continuing up to time of treatment. In patients at risk for TLS, oral hydration should be continued in Cycle 2 and beyond, as required by the patient's condition and at the Investigator's discretion. See Sections 5.1.2.1 and 5.4.8.1.1 for details on oral hydration requirements. It is acceptable to give IV hydration on the day of treatment instead of the oral hydration required before Day 1. The recommended volume is 250 mL.

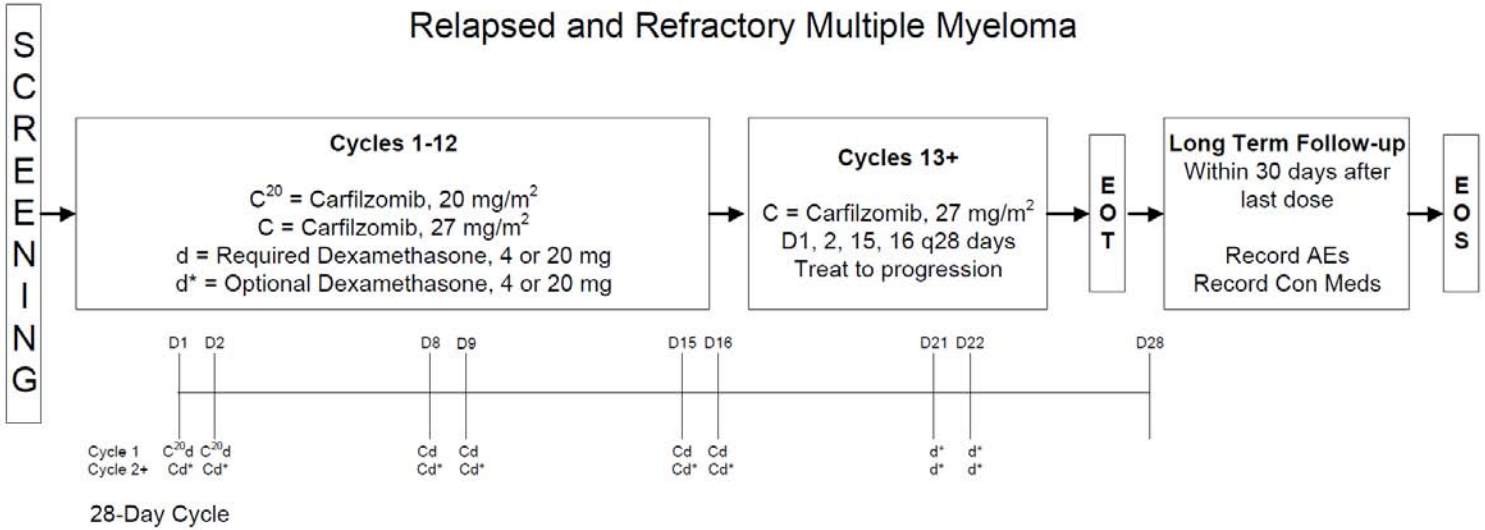
[s] Intravenous hydration (250–500 mL normal saline or other appropriate IV fluid) will be given immediately before carfilzomib dosing during Cycle 1. If LDH or uric acid is elevated, and/or patient is at risk for TLS at Cycle 2 Day 1, give the recommended IV hydration additionally before each dose in Cycle 2. It is acceptable to give IV hydration on the day of treatment in lieu of the oral hydration required before Day 1. The recommended volume is 250 mL. See Section 5.1.2.2 for details on IV hydration requirements.

[t] Carfilzomib is given on Days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 for Cycles 1 through 12. Following Cycle 12, carfilzomib is not given on Days 8 and 9. Dexamethasone is required just before carfilzomib administration during Cycle 1 and may be given orally or intravenously. The minimum dexamethasone dose per carfilzomib administration is 4 mg (8 mg per week) and may be given orally or intravenously. At the discretion of the Investigator, dexamethasone dosing can be increased to 20 mg per dose (40 mg per week) if started at a lower dose. Dexamethasone administration during Cycle 2 and beyond is at the Investigator's discretion. If treatment-related fever, rigors, chills, and/or dyspnea are observed after any dose of carfilzomib after dexamethasone has been discontinued, dexamethasone (4 or 20 mg, given orally or intravenously) should be restarted and administered before subsequent doses.

[u] Adverse events and concomitant medications are collected from patient's informed consent signature to 30 days following the last dose of carfilzomib or initiation of a new anti-cancer treatment.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（2011-002），Appendix 16.1.1 APPENDIX A］

図 2.7.6.17-1　治療サイクル（2011-002）



出典［総括報告書 5.3.5.4-2（2011-002）， Figure 1］

2.7.6.17.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験には，米国の実施医療機関 42 施設から計 338 名の被験者が登録された．そのうち 328 名（97%）がカルフィルゾミブの投与を 1 回以上受けた．治験依頼者による治験中止時に 145 名（44.2%）がカルフィルゾミブを治験製剤から市販製剤に切り替えた．108 名（32.9%）が疾患進行により治験薬の投与を中止した．投与中止の主たる理由が有害事象であった被験者は 39 名（11.9%）であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の年齢の中央値は 65 歳（範囲：39～88 歳）であった．女性（46.3%）より男性（53.7%）が僅かに多かった．ほとんどの被験者は白人（80.8%）であり，黒人は 16.5%であった．ECOG Performance Status はほとんどの被験者で 0 又は 1 であったが，被験者の 18.6%は 2 以上であった．

MM の初回診断からの期間の中央値は 66.3 カ月（5.5 年）であった．ベースラインの国際病期分類基準（ISS）の病期が報告された被験者 199 名のうち約 75%が StageⅡ又は StageⅢであった．被験者の過半数（51.2%）が IgG 型の MM であり，血清遊離軽鎖は 61.0%の被験者でκ型であった．

被験者の約 11%に予後不良の兆候である細胞遺伝学的検査又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションによる異常が認められたが，被験者の 33.8%では，これらの検査所見は不明であった．形質細胞浸潤は約半数（ｈ%）の被験者で 50%未満であった．

本治験の被験者は多数の前治療歴を有していた．前治療レジメン数の中央値は 6 レジメン（範囲：4～15 レジメン）であり，約 1/3 の被験者で 7 レジメン以上であった．被験者の 68.9%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

カルフィルゾミブの投与を 1 回以上受けた被験者 328 名が，安全性解析対象集団とされた．これらの被験者で，治療期間の中央値は 68.0 日（範囲：1～311 日）であった．開始した治療サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であり，開始した治療サイクル数が 4～9 サイクルの被験者は 41.2%，10～12 サイクルの被験者は 3.7%であった．

有害事象によりカルフィルゾミブの用量を 1 回以上減量した被験者は 25 名（7.6%）であった．有害事象によりカルフィルゾミブの投与を 1 回以上中断した被験者は 7 名（2.1%）であった．

カルフィルゾミブ投与 1 回あたりのデキサメタゾン投与量の中央値は，17.1 mg（範囲：2～37 mg），サイクルを通したデキサメタゾン累積投与量の中央値は，190.0 mg（範囲：4～1300 mg）であった．デキサメタゾンの治療的投与（1 回 20 mg 以上）を 1 回以上受けた被験者は 223 名（68.0%）であった．

2.7.6.17.3 有効性の結果

ORR，CBR 及び TTR は有効性解析対象集団（N=277）を対象として解析した．有効性解析対象集団は，ベースライン及び投与開始後に 1 回以上の腫瘍評価を有する被験者，又は投与開始後の腫瘍評価の有無にかかわらず治療に関連する毒性により第 2 サイクル 1 日目以前に投与を中止した被験者とした．ORR 及び CBR の結果を表 2.7.6.17-3 に示した．

ORR は 18.1%（95%CI：13.7～23.1%）であった．VGPR と判定された被験者が 6 名（2.2%），PR と判定された被験者が 44 名（15.9%）であった．本治験は，カルフィルゾミブの市販製剤の上市に伴い中止されたため，追跡調査は途中で打ち切られた．また，改訂前の治験実施計画書では治療効果判定が必須ではなかったため，40 名の被験者で奏効の所見が認められた後に，確定するための評価が行われなかった可能性がある．上記の 2 つの理由から，本治験の ORR の結果は過小評価されている可能性がある．

CBR は 26.0%（95%CI：20.9～31.6%）であった．CBR についても ORR と同様，初回の MR が認められた 54 名で奏効の確定が行われなかったため，過小評価の可能性がある．

TTR の中央値は 1.88 カ月（範囲：1.41～7.40 カ月）であった．

表 2.7.6.17-3　全奏効率（ORR）及び臨床的有用率（CBR）（有効性解析対象集団）（2011-002）

	Response-Evaluable Population (N = 277)
Response Category	
Very Good Partial Response	6 (2.2%)
Partial Response	44 (15.9%)
Minimal Response[a]	22 (7.9%)
Stable Disease	172 (62.1%)
Progressive Disease	31 (11.2%)
Not Done	2 (0.7%)
Overall Response	
sCR + CR + VGPR + PR	50 (18.1%)
95% Confidence Interval[b]	(13.7, 23.1)
Clinical Benefit	
sCR + CR + VGPR + PR + MR	72 (26.0%)
95% Confidence Interval[b]	(20.9, 31.6)

Source: Table 14.2.2.
CR: complete response; MR: minimal response; PR: partial response; sCR: stringent complete response; VGPR: very good partial response
[a] "Minor" response as used in the source tables is synonymous with minimal response per European Bone Marrow Transplant criteria. "Minimal response" is the term used throughout this report.
[b] Exact two-sided binomial 95% confidence interval.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（2011-002），Table 5］

安全性解析対象集団 328 名のうち，85 名（25.9%）が死亡した（34 名が治験期間中に死亡，51 名が治験薬最終投与後 31 日以降に死亡）．安全性解析対象集団の 6 カ月時の生存率は 72%であった．主に OS 評価の追跡調査期間が短かった（中央値で 6.0 カ月）ことにより，OS の中央値は得られなかった．243 名（74.1%）の OS 評価は，治験依頼者による治験中止時に打ち切りとなった．

2.7.6.17.4　　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 14.1 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 4.0 を用いて判定した．安全性解析対象集団での有害事象の概要を表 2.7.6.17-4 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，PT 別発現頻度を表 2.7.6.18.17-1 及び表 2.7.6.18.17-2 に示した．

- 318 名（97.0%）の被験者に有害事象が認められた．発現頻度の高かった事象（20%以上）は，貧血 131 名（39.9%），疲労 130 名（39.6%），血小板減少症 123 名（37.5%），下痢 88 名（26.8%），呼吸困難 86 名（26.2%），悪心 76 名（23.2%），発熱 67 名（20.4%），及び背部痛 67 名（20.4%）であった．これらの有害事象の重症度は，貧血及び血小板減少症を除き，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった．
- 244 名（74.4%）の被験者に Grade 3 以上の有害事象が認められた．発現頻度の高かった事象（20%以上）は血小板減少症 91 名（27.7%）及び貧血 73 名（22.3%）であった．発現頻度 10%以上の Grade 4 の有害事象は血小板減少症 33 名（10.1%）であった．MM 及び疾患進行を除く Grade 5 の有害事象は，大腸穿孔，死亡（原因不明），敗血症，急性骨髄性白血病，頭蓋内出血，脳出血，腎不全が各 1 名であった．
- 231 名（70.4%）の被験者に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．発現頻度の高かった事象（20%以上）は，血小板減少症 77 名（23.5%）及び疲労 71 名（21.6%）であった．
- 治験期間中（治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内）に 34 名（10.4%）が死亡した．治験期間中の死亡の主な原因は疾患進行が 29 名であった．
- 150 名（45.7%）の被験者に重篤な有害事象が認められた．発現頻度が 5%以上の事象は，疾患進行（PT の「多発性骨髄腫」及び「疾患進行」を併合）33 名（10.1%）及び肺炎 18 名（5.5%）であった．
- 68 名（20.7%）の被験者に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた．発現頻度 1%超の事象は，疾患進行（PT の「多発性骨髄腫」及び「疾患進行」を併合）28 名（8.5%）及び急性腎不全 5 名（1.5%）であった．

表 2.7.6.17-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（2011-002）

	Safety Population (N = 328) n (%)
Subjects with at Least One:	
Adverse Event	318 (97.0)
Adverse Event Related to Study Drug	231 (70.4)
Serious Adverse Event	150 (45.7)
Serious Adverse Event Related to Study Drug	41 (12.5)
Grade ≥ 3 Adverse Event	244 (74.4)
Grade ≥ 3 Adverse Event Related to Study Drug	135 (41.2)
Adverse Event Leading to Study Treatment Discontinuation	68 (20.7)
Adverse Event Leading to Death	34 (10.4)

Source: Table 14.3.1.3.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（2011-002），Table 11］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象

（1）　死亡

本治験期間中（治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内）に 34 名（10.4%）が死亡した．そのうち 29 名は疾患進行に関連する死亡であった．残りの 5 名の死亡の原因は，脳出血（外傷後），頭蓋内出血（外傷後），腎不全，敗血症，及び原因不明であった．

治験薬の最終投与後 31 日以降に死亡した被験者は 51 名（15.5%）であった．そのうち 47 名は疾患進行に関連する死亡であった．残りの 4 名の死亡の原因は，急性骨髄性白血病，敗血症性ショック，「随伴症」（未確定），及び原因不明であった．

いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との因果関係は治験責任医師により否定された．

（2）　その他の重篤な有害事象

150 名（45.7%）に重篤な有害事象が報告された．発現頻度が 5%以上の事象は，疾患進行（PT の「多発性骨髄腫」及び「疾患進行」を併合）33 名（10.1%）及び肺炎 18 名（5.5%）であった．このほかに，発現頻度は低いが原疾患と関連のある重篤な有害事象として，高カルシウム血症，腎不全，敗血症／発熱性好中球減少症，貧血及び血小板減少症が認められた．呼吸困難及びうっ血性心不全はそれぞれ 11 名（3.4%）及び 8 名（2.4%）に認められた．

発現頻度 1%以上の治験薬との因果関係の否定できない重篤な有害事象は，うっ血性心不全 6 名（1.8%），肺炎 5 名（1.5%），呼吸困難 5 名（1.5%），急性腎不全 4 名（1.2%）及び高血圧 4 名（1.2%）であった.

3） 臨床検査値

10%以上の被験者に認められた Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は，ヘモグロビンの低下 90 名（27.4%），血小板数の減少 141 名（43.0%）及び白血球数の減少 45 名（13.7%）であった.

2.7.6.17.5 結論

多数の前治療歴を有する再発及び難治性の MM 患者を対象とした本治験薬拡大利用試験で，カルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2 の投与は忍容性が良好であり，抗腫瘍作用を有することが示された．本治験で認められた有害事象のプロファイルは，進行性の MM 患者を対象としたカルフィルゾミブ単剤療法の既知の安全性プロファイル（PX-171-003 part 2（A1））と同様であった．本治験期間中にカルフィルゾミブ投与による新たな，又は予期しない有害事象は発現しなかった．FDA により承認されている用法・用量を用いた本治験薬拡大利用試験で認められた ORR は，類似する被験者集団で報告された ORR（PX-171-003 part 2 （A1））と同様であった.