2.7.6.18.15　　ONO-7057-05

該当なし.

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

2.7.6.18.16　　PX-171-010

表 2.7.6.18.16-1　PT 別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-010）

	Phase 2 MM (N=48)						Other Studies (N=11)							
System Organ Class	171-003-A1		171-004		171-005		Phase 1 MM		Solid Tumor		All Subjects	
Preferred Term	(N=22)		(N=22)		(N=4)		(N=2)		(N=9)		(N=59)	
Number of Subjects with at Least One Related TEAE [1]	10	(45.5)	4	(18.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(44.4)	18	(30.5)
血液およびリンパ系障害	3	(13.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.1)
貧血	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)
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)
胃腸障害	3	(13.6)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	6	(10.2)
悪心	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	3	(5.1)
腹部不快感	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)
下痢	1	(4.5)	0	(0.0)	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	4	(18.2)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	7	(11.9)
疲労	3	(13.6)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	5	(8.5)
無力症	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
倦怠感	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
発熱	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

Counts represent number of Subject reporting the event; individual event 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 colledcted.

171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

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

表 2.7.6.18.16-1　PT 別の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（安全性解析対象集団）（PX-171-010）（続き）

	Phase 2 MM (N=48)			Other Studies (N=11)		
System Organ Class	171-003-A1	171-004	171-005	Phase 1 MM	Solid Tumor	All Subjects
Preferred Term	(N=22)	(N=22)	(N=4)	(N=2)	(N=9)	(N=59)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
気管支炎	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
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)
神経系障害	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)
脳血管発作	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
呼吸困難	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	1 (1.7)
発疹	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

Counts represent number of Subject reporting the event; individual event 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 colledcted.

171-003-A1 cohort includes one subject from 171-003-A0.

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

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（PX-171-010），Table 2.7 を改変］

2.7.6.18.17　　2011-002

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
Number of Patients with at Least One TEAE	318 (97.0%)
血液およびリンパ系障害	203 (61.9%)
貧血	131 (39.9%)
血小板減少症	123 (37.5%)
好中球減少症	41 (12.5%)
白血球減少症	22 (6.7%)
リンパ球減少症	10 (3.0%)
発熱性好中球減少症	8 (2.4%)
過粘稠度症候群	3 (0.9%)
白血球増加症	3 (0.9%)
汎血球減少症	3 (0.9%)
高グロブリン血症	1 (0.3%)
好中球増加症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 1）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
心臓障害	49 (14.9%)
うっ血性心不全	12 (3.7%)
頻脈	9 (2.7%)
狭心症	6 (1.8%)
心房細動	3 (0.9%)
心不全	3 (0.9%)
心拡大	3 (0.9%)
心筋梗塞	3 (0.9%)
動悸	3 (0.9%)
洞性徐脈	3 (0.9%)
拡張機能障害	2 (0.6%)
洞性頻脈	2 (0.6%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)
不整脈	1 (0.3%)
心不快感	1 (0.3%)
心筋症	1 (0.3%)
冠動脈疾患	1 (0.3%)
左室機能不全	1 (0.3%)
右室機能不全	1 (0.3%)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.3%)
心室肥大	1 (0.3%)
心室性頻脈	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 2）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
耳および迷路障害	9 (2.7%)
耳痛	4 (1.2%)
耳垢栓塞	1 (0.3%)
難聴	1 (0.3%)
片耳難聴	1 (0.3%)
外耳の炎症	1 (0.3%)
聴覚障害	1 (0.3%)
耳鳴	1 (0.3%)
内分泌障害	4 (1.2%)
クッシング様	2 (0.6%)
副腎機能不全	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 3）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
眼障害	38 (11.6%)
霧視	18 (5.5%)
結膜炎	3 (0.9%)
眼乾燥	3 (0.9%)
流涙増加	3 (0.9%)
視力障害	3 (0.9%)
硝子体浮遊物	3 (0.9%)
緑内障	2 (0.6%)
片側失明	1 (0.3%)
複視	1 (0.3%)
眼出血	1 (0.3%)
眼痛	1 (0.3%)
眼そう痒症	1 (0.3%)
光輪視	1 (0.3%)
眼充血	1 (0.3%)
光視症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 4）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
胃腸障害	185 (56.4%)
下痢	88 (26.8%)
悪心	76 (23.2%)
嘔吐	48 (14.6%)
便秘	40 (12.2%)
腹痛	11 (3.4%)
上腹部痛	8 (2.4%)
消化不良	8 (2.4%)
口内乾燥	7 (2.1%)
腹部膨満	5 (1.5%)
胃食道逆流性疾患	5 (1.5%)
口内炎	5 (1.5%)
胃腸出血	4 (1.2%)
口の感覚鈍麻	4 (1.2%)
嚥下障害	3 (0.9%)
便失禁	3 (0.9%)
鼓腸	3 (0.9%)
血便排泄	3 (0.9%)
痔出血	3 (0.9%)
歯痛	3 (0.9%)
腹部不快感	2 (0.6%)
下腹部痛	2 (0.6%)
胃炎	2 (0.6%)
歯肉炎	2 (0.6%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 5）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
胃腸障害（続き）	
口唇痛	2 (0.6%)
口腔内痛	2 (0.6%)
直腸出血	2 (0.6%)
臍ヘルニア	2 (0.6%)
アフタ性口内炎	1 (0.3%)
腹水	1 (0.3%)
便意切迫	1 (0.3%)
排便回数増加	1 (0.3%)
胃穿孔	1 (0.3%)
歯肉出血	1 (0.3%)
歯肉痛	1 (0.3%)
舌痛	1 (0.3%)
出血性びらん性胃炎	1 (0.3%)
痔核	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	1 (0.3%)
大腸穿孔	1 (0.3%)
弛緩歯	1 (0.3%)
メレナ	1 (0.3%)
口腔内出血	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)
口蓋障害	1 (0.3%)
口の錯感覚	1 (0.3%)
レッチング	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 6）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
一般・全身障害および投与部位の状態	229 (69.8%)
疲労	130 (39.6%)
発熱	67 (20.4%)
末梢性浮腫	56 (17.1%)
悪寒	26 (7.9%)
無力症	25 (7.6%)
疾患進行	21 (6.4%)
胸痛	12 (3.7%)
疼痛	12 (3.7%)
非心臓性胸痛	11 (3.4%)
胸部不快感	9 (2.7%)
注入部位疼痛	9 (2.7%)
浮腫	9 (2.7%)
粘膜の炎症	5 (1.5%)
注入部位血管外漏出	2 (0.6%)
注入部位血腫	2 (0.6%)
注入部位静脈炎	2 (0.6%)
死亡	1 (0.3%)
異常感	1 (0.3%)
冷感	1 (0.3%)
歩行障害	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)
注入部位炎症	1 (0.3%)
注入部位腫脹	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 7）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	
注射部位紅斑	1 (0.3%)
注射部位血腫	1 (0.3%)
易刺激性	1 (0.3%)
倦怠感	1 (0.3%)
多臓器不全	1 (0.3%)
活動状態低下	1 (0.3%)
肝胆道系障害	7 (2.1%)
高ビリルビン血症	3 (0.9%)
胆管結石	1 (0.3%)
胆嚢炎	1 (0.3%)
肝炎	1 (0.3%)
黄疸	1 (0.3%)
免疫系障害	5 (1.5%)
薬物過敏症	2 (0.6%)
肺移植片対宿主病	1 (0.3%)
低γグロブリン血症	1 (0.3%)
季節性アレルギー	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 8）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
感染症および寄生虫症	127 (38.7%)
上気道感染	48 (14.6%)
肺炎	26 (7.9%)
尿路感染	16 (4.9%)
気管支炎	7 (2.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	7 (2.1%)
敗血症	6 (1.8%)
鼻咽頭炎	5 (1.5%)
気道感染	5 (1.5%)
蜂巣炎	4 (1.2%)
耳感染	3 (0.9%)
感染	3 (0.9%)
膿疱性皮疹	3 (0.9%)
副鼻腔炎	3 (0.9%)
皮膚感染	3 (0.9%)
歯感染	3 (0.9%)
カンジダ症	2 (0.6%)
胃腸炎	2 (0.6%)
歯肉感染	2 (0.6%)
インフルエンザ	2 (0.6%)
限局性感染	2 (0.6%)
口腔カンジダ症	2 (0.6%)
中耳炎	2 (0.6%)
鼻炎	2 (0.6%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 9）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
感染症および寄生虫症（続き）	
ブドウ球菌感染	2 (0.6%)
腹部感染	1 (0.3%)
急性副鼻腔炎	1 (0.3%)
菌血症	1 (0.3%)
細菌性腸炎	1 (0.3%)
毛包炎	1 (0.3%)
壊疽	1 (0.3%)
性器感染	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	1 (0.3%)
埋込み部位感染	1 (0.3%)
大葉性肺炎	1 (0.3%)
肺感染	1 (0.3%)
乳様突起炎	1 (0.3%)
メタニューモウイルス感染	1 (0.3%)
口腔感染	1 (0.3%)
急性骨髄炎	1 (0.3%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.3%)
原発性異型肺炎	1 (0.3%)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.3%)
灰白髄炎	1 (0.3%)
処置後敗血症	1 (0.3%)
RSウイルス感染	1 (0.3%)
ライノウイルス感染	1 (0.3%)
サルモネラ症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 10）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
感染症および寄生虫症（続き）	
敗血症性ショック	1 (0.3%)
セラチア性菌血症	1 (0.3%)
セラチア性敗血症	1 (0.3%)
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.3%)
外陰膣真菌感染	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 11）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
傷害、中毒および処置合併症	48 (14.6%)
転倒	19 (5.8%)
挫傷	7 (2.1%)
脊椎圧迫骨折	3 (0.9%)
創傷	3 (0.9%)
擦過傷	2 (0.6%)
足骨折	2 (0.6%)
上腕骨骨折	2 (0.6%)
裂傷	2 (0.6%)
肋骨骨折	2 (0.6%)
第2度熱傷	1 (0.3%)
鎖骨骨折	1 (0.3%)
眼の熱傷	1 (0.3%)
腓骨骨折	1 (0.3%)
切開部位血腫	1 (0.3%)
切開部位痛	1 (0.3%)
靱帯捻挫	1 (0.3%)
四肢損傷	1 (0.3%)
肉離れ	1 (0.3%)
骨盤骨折	1 (0.3%)
処置後下痢	1 (0.3%)
放射線皮膚損傷	1 (0.3%)
硬膜下血腫	1 (0.3%)
熱傷	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 12）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
傷害、中毒および処置合併症（続き）	
胸椎骨折	1 (0.3%)
輸血反応	1 (0.3%)
外傷性血腫	1 (0.3%)
血管確保合併症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 13）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
臨床検査	130 (39.6%)
血中クレアチニン増加	48 (14.6%)
血小板数減少	27 (8.2%)
白血球数減少	26 (7.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.7%)
リンパ球数減少	12 (3.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (3.4%)
血中尿素増加	9 (2.7%)
好中球数減少	8 (2.4%)
血中ビリルビン増加	7 (2.1%)
体重減少	7 (2.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.8%)
血中重炭酸塩減少	5 (1.5%)
血中カリウム減少	4 (1.2%)
体重増加	4 (1.2%)
血中リン減少	3 (0.9%)
血圧上昇	3 (0.9%)
血中尿酸増加	3 (0.9%)
ヘモグロビン減少	3 (0.9%)
好中球数増加	3 (0.9%)
抗生物質耐性ブドウ球菌検査陽性	2 (0.6%)
クロストリジウム検査陽性	2 (0.6%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.6%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 14）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
臨床検査（続き）	
INR増加	2 (0.6%)
白血球数増加	2 (0.6%)
細菌検査陽性	1 (0.3%)
血中クロール減少	1 (0.3%)
血中コレステロール増加	1 (0.3%)
血液培養陽性	1 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)
血中マグネシウム減少	1 (0.3%)
血中リン増加	1 (0.3%)
血中尿酸減少	1 (0.3%)
心電図QT延長	1 (0.3%)
心拍数減少	1 (0.3%)
リンパ球数増加	1 (0.3%)
総蛋白減少	1 (0.3%)
総蛋白増加	1 (0.3%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 15）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
代謝および栄養障害	157 (47.9%)
高血糖	52 (15.9%)
食欲減退	43 (13.1%)
高カルシウム血症	28 (8.5%)
低カリウム血症	24 (7.3%)
低ナトリウム血症	24 (7.3%)
低アルブミン血症	21 (6.4%)
低カルシウム血症	20 (6.1%)
低マグネシウム血症	19 (5.8%)
高カリウム血症	15 (4.6%)
高尿酸血症	12 (3.7%)
脱水	9 (2.7%)
低血糖症	8 (2.4%)
高リン酸塩血症	7 (2.1%)
体液貯留	4 (1.2%)
高マグネシウム血症	4 (1.2%)
高ナトリウム血症	4 (1.2%)
低リン酸血症	4 (1.2%)
代謝性アシドーシス	3 (0.9%)
低クロール血症	2 (0.6%)
糖尿病	1 (0.3%)
水分過負荷	1 (0.3%)
耐糖能障害	1 (0.3%)
痛風	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 16）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
代謝および栄養障害（続き）	
低尿酸血症	1 (0.3%)
食欲亢進	1 (0.3%)
栄養障害	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 17）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
筋骨格系および結合組織障害	165 (50.3%)
背部痛	67 (20.4%)
関節痛	45 (13.7%)
四肢痛	39 (11.9%)
筋骨格系胸痛	30 (9.1%)
筋痙縮	28 (8.5%)
筋骨格痛	19 (5.8%)
筋肉痛	18 (5.5%)
骨痛	14 (4.3%)
筋力低下	14 (4.3%)
顎痛	7 (2.1%)
側腹部痛	6 (1.8%)
頚部痛	6 (1.8%)
鼠径部痛	5 (1.5%)
関節炎	3 (0.9%)
関節腫脹	2 (0.6%)
四肢不快感	2 (0.6%)
筋骨格不快感	2 (0.6%)
筋骨格硬直	2 (0.6%)
腋窩腫瘤	1 (0.3%)
骨病変	1 (0.3%)
バニオン	1 (0.3%)
滑液包炎	1 (0.3%)
椎間板突出	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 18）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
筋骨格系および結合組織障害（続き）	
関節可動域低下	1 (0.3%)
重感	1 (0.3%)
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）	29 (8.8%)
多発性骨髄腫	22 (6.7%)
形質細胞腫	2 (0.6%)
急性骨髄性白血病	1 (0.3%)
基底細胞癌	1 (0.3%)
胃腸管腺腫	1 (0.3%)
悪性胸水	1 (0.3%)
芽球増加を伴う不応性貧血	1 (0.3%)
腫瘍疼痛	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 19）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
神経系障害	157 (47.9%)
頭痛	63 (19.2%)
浮動性めまい	32 (9.8%)
末梢性ニューロパチー	27 (8.2%)
錯感覚	18 (5.5%)
感覚鈍麻	12 (3.7%)
嗜眠	7 (2.1%)
傾眠	7 (2.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (1.5%)
意識レベルの低下	4 (1.2%)
下肢静止不能症候群	4 (1.2%)
失神	4 (1.2%)
振戦	4 (1.2%)
平衡障害	3 (0.9%)
味覚異常	3 (0.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.9%)
脊髄圧迫	3 (0.9%)
一過性脳虚血発作	3 (0.9%)
健忘	2 (0.6%)
反射消失	2 (0.6%)
注意力障害	2 (0.6%)
体位性めまい	2 (0.6%)
構語障害	2 (0.6%)
頭蓋内出血	2 (0.6%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 20）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
神経系障害（続き）	
神経痛	2 (0.6%)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.6%)
失語症	1 (0.3%)
失声症	1 (0.3%)
脳底動脈閉塞	1 (0.3%)
灼熱感	1 (0.3%)
頚動脈狭窄	1 (0.3%)
脳出血	1 (0.3%)
認知障害	1 (0.3%)
協調運動異常	1 (0.3%)
過眠症	1 (0.3%)
記憶障害	1 (0.3%)
代謝性脳症	1 (0.3%)
片頭痛	1 (0.3%)
不随意性筋収縮	1 (0.3%)
ミオクローヌス	1 (0.3%)
部分発作	1 (0.3%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.3%)
失神寸前の状態	1 (0.3%)
坐骨神経痛	1 (0.3%)
鎮静	1 (0.3%)
刺激無反応	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 21）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
精神障害	87 (26.5%)
不眠症	39 (11.9%)
錯乱状態	18 (5.5%)
不安	15 (4.6%)
精神状態変化	10 (3.0%)
うつ病	8 (2.4%)
幻覚	5 (1.5%)
激越	4 (1.2%)
攻撃性	2 (0.6%)
譫妄	2 (0.6%)
気分動揺	2 (0.6%)
感情不安定	1 (0.3%)
気分変化	1 (0.3%)
妄想症	1 (0.3%)
落ち着きのなさ	1 (0.3%)
自殺念慮	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 22）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
腎および尿路障害	48 (14.6%)
急性腎不全	18 (5.5%)
尿失禁	9 (2.7%)
頻尿	6 (1.8%)
腎不全	5 (1.5%)
尿閉	4 (1.2%)
排尿困難	3 (0.9%)
蛋白尿	3 (0.9%)
血尿	2 (0.6%)
慢性腎不全	2 (0.6%)
高窒素血症	1 (0.3%)
失禁	1 (0.3%)
腎結石症	1 (0.3%)
多尿	1 (0.3%)
腎尿細管壊死	1 (0.3%)
尿異常	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	5 (1.5%)
骨盤痛	2 (0.6%)
乳房石灰化	1 (0.3%)
勃起不全	1 (0.3%)
外陰膣不快感	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 23）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	162 (49.4%)
呼吸困難	86 (26.2%)
咳嗽	49 (14.9%)
鼻出血	26 (7.9%)
労作性呼吸困難	21 (6.4%)
口腔咽頭痛	18 (5.5%)
湿性咳嗽	16 (4.9%)
胸水	13 (4.0%)
喘鳴	13 (4.0%)
鼻閉	11 (3.4%)
低酸素症	10 (3.0%)
副鼻腔うっ血	10 (3.0%)
肺水腫	7 (2.1%)
鼻漏	7 (2.1%)
上気道咳症候群	5 (1.5%)
肺高血圧症	4 (1.2%)
起坐呼吸	3 (0.9%)
無気肺	2 (0.6%)
喀血	2 (0.6%)
しゃっくり	2 (0.6%)
肺浸潤	2 (0.6%)
胸膜痛	2 (0.6%)
誤嚥性肺炎	2 (0.6%)
気胸	2 (0.6%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 24）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）	
気道うっ血	2 (0.6%)
低音性連続性ラ音	2 (0.6%)
咽喉刺激感	2 (0.6%)
急性呼吸不全	1 (0.3%)
喘息	1 (0.3%)
気管支拡張症	1 (0.3%)
慢性呼吸不全	1 (0.3%)
発声障害	1 (0.3%)
非心原性肺水腫	1 (0.3%)
肺臓炎	1 (0.3%)
肺動脈高血圧症	1 (0.3%)
肺うっ血	1 (0.3%)
肺塞栓症	1 (0.3%)
呼吸不全	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)
くしゃみ	1 (0.3%)
喀痰増加	1 (0.3%)
頻呼吸	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 25）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
皮膚および皮下組織障害	66 (20.1%)
発疹	12 (3.7%)
そう痒症	9 (2.7%)
多汗症	8 (2.4%)
寝汗	7 (2.1%)
脱毛症	5 (1.5%)
皮膚乾燥	5 (1.5%)
斑状出血	5 (1.5%)
紅斑	3 (0.9%)
点状出血	2 (0.6%)
紅斑性皮疹	2 (0.6%)
皮下結節	2 (0.6%)
顔面腫脹	2 (0.6%)
日光性角化症	1 (0.3%)
血性水疱	1 (0.3%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.3%)
皮膚炎	1 (0.3%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3%)
湿疹	1 (0.3%)
全身紅斑	1 (0.3%)
紅色汗疹	1 (0.3%)
過角化	1 (0.3%)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3%)
皮膚疼痛	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 26）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
皮膚および皮下組織障害（続き）	
色素沈着障害	1 (0.3%)
全身性そう痒症	1 (0.3%)
斑状皮疹	1 (0.3%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)
酒さ	1 (0.3%)
皮膚病変	1 (0.3%)
皮膚腫瘤	1 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.3%)
外科および内科処置	5 (1.5%)
関節鏡下手術	1 (0.3%)
股関節形成	1 (0.3%)
爪囲炎ドレナージ	1 (0.3%)
副鼻腔手術	1 (0.3%)
抜歯	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-1　有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 27）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
血管障害	104 (31.7%)
高血圧	59 (18.0%)
低血圧	20 (6.1%)
潮紅	15 (4.6%)
ほてり	6 (1.8%)
深部静脈血栓症	5 (1.5%)
血腫	3 (0.9%)
出血	2 (0.6%)
起立性低血圧	2 (0.6%)
大動脈瘤	1 (0.3%)
高血圧緊急症	1 (0.3%)
末梢冷感	1 (0.3%)
静脈炎	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term.
[1] Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（2011-002），Table 14.3.1.4］

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
Number of Patients with at Least One TEAE	231 (70.4%)
血液およびリンパ系障害	122 (37.2%)
血小板減少症	77 (23.5%)
貧血	57 (17.4%)
好中球減少症	25 (7.6%)
白血球減少症	9 (2.7%)
リンパ球減少症	6 (1.8%)
汎血球減少症	3 (0.9%)
発熱性好中球減少症	2 (0.6%)
高グロブリン血症	1 (0.3%)
心臓障害	13 (4.0%)
うっ血性心不全	8 (2.4%)
心筋梗塞	2 (0.6%)
心不全	1 (0.3%)
左室機能不全	1 (0.3%)
動悸	1 (0.3%)
洞性徐脈	1 (0.3%)
洞性頻脈	1 (0.3%)
頻脈	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 1）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
眼障害	8 (2.4%)
霧視	4 (1.2%)
眼そう痒症	1 (0.3%)
光輪視	1 (0.3%)
流涙増加	1 (0.3%)
光視症	1 (0.3%)
胃腸障害	76 (23.2%)
下痢	39 (11.9%)
悪心	33 (10.1%)
嘔吐	18 (5.5%)
便秘	6 (1.8%)
腹痛	2 (0.6%)
消化不良	2 (0.6%)
口内炎	2 (0.6%)
腹部膨満	1 (0.3%)
上腹部痛	1 (0.3%)
便意切迫	1 (0.3%)
口内乾燥	1 (0.3%)
排便回数増加	1 (0.3%)
歯肉出血	1 (0.3%)
口の感覚鈍麻	1 (0.3%)
メレナ	1 (0.3%)
歯痛	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 2）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
一般・全身障害および投与部位の状態	106 (32.3%)
疲労	71 (21.6%)
発熱	19 (5.8%)
悪寒	12 (3.7%)
末梢性浮腫	12 (3.7%)
無力症	7 (2.1%)
注入部位疼痛	4 (1.2%)
胸痛	3 (0.9%)
胸部不快感	2 (0.6%)
注入部位血管外漏出	2 (0.6%)
粘膜の炎症	2 (0.6%)
非心臓性胸痛	2 (0.6%)
浮腫	2 (0.6%)
異常感	1 (0.3%)
歩行障害	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)
注入部位静脈炎	1 (0.3%)
注入部位腫脹	1 (0.3%)
倦怠感	1 (0.3%)
肝胆道系障害	1 (0.3%)
高ビリルビン血症	1 (0.3%)
免疫系障害	1 (0.3%)
低γグロブリン血症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 3）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
感染症および寄生虫症	18 (5.5%)
肺炎	5 (1.5%)
上気道感染	4 (1.2%)
気道感染	2 (0.6%)
胃腸炎	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	1 (0.3%)
限局性感染	1 (0.3%)
処置後敗血症	1 (0.3%)
膿疱性皮疹	1 (0.3%)
ライノウイルス感染	1 (0.3%)
皮膚感染	1 (0.3%)
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.3%)
尿路感染	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9%)
挫傷	1 (0.3%)
転倒	1 (0.3%)
靱帯捻挫	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 4）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
臨床検査	50 (15.2%)
血中クレアチニン増加	15 (4.6%)
白血球数減少	9 (2.7%)
血小板数減少	8 (2.4%)
リンパ球数減少	6 (1.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5%)
血中重炭酸塩減少	3 (0.9%)
体重減少	3 (0.9%)
体重増加	3 (0.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)
血圧上昇	2 (0.6%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.6%)
好中球数減少	2 (0.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3%)
血中リン減少	1 (0.3%)
心電図 QT 延長	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	1 (0.3%)
好中球数増加	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 5）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
代謝および栄養障害	42 (12.8%)
食欲減退	16 (4.9%)
高血糖	9 (2.7%)
低カルシウム血症	6 (1.8%)
低カリウム血症	6 (1.8%)
高カリウム血症	4 (1.2%)
低アルブミン血症	4 (1.2%)
脱水	3 (0.9%)
低ナトリウム血症	3 (0.9%)
高尿酸血症	2 (0.6%)
低マグネシウム血症	2 (0.6%)
体液貯留	1 (0.3%)
高マグネシウム血症	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	1 (0.3%)
高リン酸塩血症	1 (0.3%)
低血糖症	1 (0.3%)
低リン酸血症	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 6）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
筋骨格系および結合組織障害	31 (9.5%)
筋痙縮	11 (3.4%)
筋肉痛	7 (2.1%)
背部痛	5 (1.5%)
四肢痛	4 (1.2%)
筋力低下	3 (0.9%)
関節痛	2 (0.6%)
筋骨格系胸痛	2 (0.6%)
骨痛	1 (0.3%)
筋骨格痛	1 (0.3%)
重感	1 (0.3%)
神経系障害	49 (14.9%)
頭痛	21 (6.4%)
末梢性ニューロパチー	13 (4.0%)
浮動性めまい	7 (2.1%)
錯感覚	6 (1.8%)
注意力障害	2 (0.6%)
感覚鈍麻	2 (0.6%)
灼熱感	1 (0.3%)
味覚異常	1 (0.3%)
神経痛	1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 7）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
精神障害	14 (4.3%)
不眠症	5 (1.5%)
錯乱状態	3 (0.9%)
不安	2 (0.6%)
幻覚	2 (0.6%)
感情不安定	1 (0.3%)
譫妄	1 (0.3%)
気分動揺	1 (0.3%)
落ち着きのなさ	1 (0.3%)
腎および尿路障害	8 (2.4%)
急性腎不全	6 (1.8%)
多尿	1 (0.3%)
尿失禁	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 8）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (16.8%)
呼吸困難	36 (11.0%)
咳嗽	8 (2.4%)
労作性呼吸困難	8 (2.4%)
鼻出血	5 (1.5%)
低酸素症	3 (0.9%)
胸水	3 (0.9%)
湿性咳嗽	3 (0.9%)
肺高血圧症	2 (0.6%)
肺水腫	2 (0.6%)
急性呼吸不全	1 (0.3%)
喀血	1 (0.3%)
肺浸潤	1 (0.3%)
非心原性肺水腫	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	1 (0.3%)
喘鳴	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

表 2.7.6.18.17-2　治験薬との因果関係の否定できない有害事象の MedDRA SOC 別，PT 別発現頻度（安全性解析対象集団）（2011-002）（続き 9）

System Organ Class [1] Preferred Term	Carfilzomib (N=328)
皮膚および皮下組織障害	17 (5.2%)
寝汗	4 (1.2%)
脱毛症	3 (0.9%)
皮膚乾燥	2 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3%)
斑状出血	1 (0.3%)
紅斑	1 (0.3%)
多汗症	1 (0.3%)
そう痒症	1 (0.3%)
発疹	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	1 (0.3%)
斑状皮疹	1 (0.3%)
血管障害	42 (12.8%)
高血圧	27 (8.2%)
潮紅	8 (2.4%)
ほてり	4 (1.2%)
低血圧	3 (0.9%)
血腫	1 (0.3%)
起立性低血圧	1 (0.3%)

Note: Patients were counted only once for each System Organ Class and each Preferred Term. [1]
Adverse events were coded using MedDRA version 14.1.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（2011-002），Table 14.3.1.7］

2.7.6.19 付録 2

2.7.6.19.1　　PX-171-009

被験者識別コード：10-380-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	高血圧
重篤な有害事象名	急性腎不全（急性腎不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 1 月 26 日*
転帰	回復（20[redacted]年 1 月 31 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 12 月 15 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 12 月 15 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted]年 12 月 21 日（第 1 サイクル，8 日目），カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted]年 4 月 18 日**（第 18 サイクル，491 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted]年 4 月 23 日**（第 18 サイクル，496 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted]年 4 月 24 日**（第 18 サイクル，497 日目）にデキサメタゾン（12 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 1，2 及び 15 日目のカルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を，第 1 サイクル 8 及び 9 日目は 750 mL，第 1 サイクル 16 日目は 800 mL，第 2 サイクル 1 日目は 100 mL，第 2 サイクル 2，8 及び 9 日目は 45 mL の水分補給を行った．最終の水分補給は，急性腎不全が発現した第 2 サイクル 15 日目（43 日目）の 50 mL であった． 1～15 日目に，高尿酸血症予防のためアロプリノール 300 mg を毎日投与された．20[redacted]年 1 月 25 日*（42 日目），非重篤の高尿酸血症（Grade 1，尿酸 7.4 mg/dL）を認めた．20[redacted]年 1 月 26 日*（43 日目），重篤な急性腎不全（Grade 3）を発現した．この事象は，「身体検査で赤みを帯びた尿」が出た後の検査所見により診断された．治験担当医師は，本事象は医学的に重要な事象であり，薬物中毒と鑑別診断した．本事象は，直近のカルフィルゾミブ投与，並びにレナドリミド及びデキサメタゾンの投与から 1 日後に発現した．診断時の臨床検査値は，BUN 34.78 mg/dL への上昇，クレアチニン 2.3 mg/dL，クレアチニンクリアランス 31 mL/min/1.73m^2，尿酸 9.1 mg/dL であった．腎臓の超音波画像により「腎臓蓄積はみられなかった」．高尿酸血症に対してアロプリノールによる治療が行われた．20[redacted]年 1 月 27 日*，臨床検査値は減少し，BUN 32.77 mg/dL，クレアチニン 1.4 mg/dL，尿酸 8.5 mg/dL であった．本事象を受けてすべての治験薬の投与を中断し，その後レナリドミドを 15 mg に減量した．20[redacted]年 1 月 31 日*（48 日目），高尿酸血症及び急性腎不全より回復したと判断された．同日の臨床検査値から，急性腎不全の完全退縮が示された：BUN 12.46 mg/dL，クレアチニン 0.7 mg/dL，クレアチニンクリアランス 121 mL/min/1.73m^2，尿酸 5.1 mg/dL． 20[redacted]年 2 月 6 日**（後に 20[redacted]年 3 月 6 日**と確認された）のタンパク質電気泳動血清テストに基づき疾患進行と判断された，第 18 サイクルまですべての治験薬の投与を継続した．この間，他の重篤な有害事象は認められなかった．20[redacted]年 4 月 25 日**（491 日目）の最終来院時，ECOG performance status は 0 のままであった．同日の臨床検査値は，BUN 16.29 mg/dL，クレアチニン 0.72 mg/dL，クレアチニンクリアランス 117 mL/min，尿酸 6.5 mg/dL であった．当該被験者は，長期の安全性追跡期間中であり，担当医師は直近の報告書を 20[redacted]年 4 月 23 日***に提出した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし

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
＊＊　：「翌々年」を意味する
＊＊＊　：「3年後」を意味する

治験責任医師又は分担医師のコメント	急性腎不全はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：10-388-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	深部静脈血栓症，心房頻脈，蜂巣炎
合併症	高血圧，高脂血症，治癒不良，腎不全，2 型糖尿病，多発ニューロパチー
重篤な有害事象名	両肺肺塞栓症（肺塞栓症） 続発性両肺肺炎（肺炎）
重症度	両肺肺塞栓症：Grade 3 続発性両肺肺炎：Grade 3
発現日	両肺肺塞栓症：20[redacted] 年 10 月 30 日* 続発性両肺肺炎：20[redacted] 年 10 月 30 日*
転帰	両肺肺塞栓症：未回復 続発性両肺肺炎：未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 2 月 6 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 2 月 6 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 6 月 18 日*（第 18 サイクル，499 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 8 月 18 日*（第 20 サイクル，560 日目）にレナリドミド（5 mg），20[redacted] 年 8 月 19 日*（第 20 サイクル，561 日目）にデキサメタゾン（40 mg/週）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った． 20[redacted] 年 10 月 30 日*（633 日目），カルフィルゾミブの最終投与から 134 日後，レナリドミドの最終投与から 73 日後及びデキサメタゾンの最終投与から 72 日後，呼吸困難のため入院した．翌日，胸部 X 線検査により重篤な続発性両肺肺炎（Grade 3，基本語：肺炎）及び 40℃の発熱が認められた．同日，血流シンチグラフィーにより，20[redacted]&～20[redacted]&&年に既往のある深部静脈血栓症が重篤で生命を脅かす両肺肺塞栓症（Grade 3，基本語：肺塞栓症）であると診断された．未確認の抗生剤により治療を受けたが，当該被験者の状態は改善せず，クレアチニン値はスクリーニング／ベースライン時の 1.5 mg/dL と比較し，27 mg/dL に上昇した（CIOMS の報告による）．肺塞栓症は，レナリドミドの更なる投与が禁忌と判断された．20[redacted] 年 11 月 12 日*（646 日目），肺塞栓症及び肺炎のため，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与が中止された（カルフィルゾミブの第 18 サイクルの投与は 499 日目に終了した）．集中治療室へ入り，非侵襲的な換気補助を 1 週間受けた．CIOMS に報告されているとおり，退院予定日（日付不明）に，原因不明の心不全が継続し，腹痛（重症度は未報告）を併発した．また，C 反応性タンパク値が，スクリーニング／ベースライン時の 0.5 mg/dL と比較して 34 mg/dL に上昇した．心不全に対する診断について更なる報告はなかった．CIOMS に報告されているとおり，腹腔動脈の血栓が原因の腹部虚血と診断され，再発性感染症に対して抗生剤による治療を受けた．肺炎及び肺塞栓症は，治験中止時未回復であった．
治験薬との関連性	両肺肺塞栓症：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 続発性両肺肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	両肺肺塞栓症及び続発性両肺肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，
&：「5年前」を意味する
&&　：「4年前」を意味する
＊なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する

被験者識別コード：12-858-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	腰椎骨折，心筋梗塞，脳血管発作，心房細動，肩回旋筋腱板症候群，環状切除，狭心症，冠動脈バイパス
合併症	糖尿病，耳鳴，錯感覚，心筋虚血，高血圧，高コレステロール血症，狭心症，勃起不全，前立腺腫大，徐脈
重篤な有害事象名	胸部感染症（下気道感染） 下気道感染（下気道感染） 好中球減少症（好中球減少症） 好中球減少性敗血症（好中球減少性敗血症）
重症度	胸部感染症：Grade 2 下気道感染：Grade 3 好中球減少症：Grade 4 好中球減少性敗血症：Grade 4
発現日	胸部感染症：20[redacted] 年 1 月 24 日* 下気道感染：20[redacted] 年 1 月 26 日* 好中球減少症：20[redacted]年 3 月 8 日* 好中球減少性敗血症：20[redacted]年 12 月 23 日*
転帰	胸部感染症：回復（20[redacted] 年 1 月 25 日)* 下気道感染：回復（20[redacted] 年 2 月 8 日)* 好中球減少症：回復（20[redacted] 年 3 月 15 日)* 好中球減少性敗血症：回復（20[redacted] 年 12 月 23 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 12 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 12 月 22 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 12 月 29 日（第 1 サイクル，7 日目），カルフィルゾミブを 27 mg/m^2 に漸増した．20[redacted]年 12 月 21 日*（第 14 サイクル，366 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 12 月 22 日*（第 14 サイクル，367 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted] 年 12 月 20 日*（第 14 サイクル，365 日目）にデキサメタゾン（20 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 2 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った． 下気道感染 2 件及び好中球減少症： 20[redacted]年 1 月 18 日*（28 日目），息切れ，胸部絞扼感及び喘鳴に特徴づけられる非重篤の下気道感染（Grade 1）を発現した．20[redacted] 年 1 月 24* 日（34 日目），下気道感染が悪化し，Grade 2 の下気道感染のため入院した．co-amoxiclav 及びクラリスロマイシンによる治療が行われた．更に，静脈血栓予防のためダルテパリンを静脈内投与した．20[redacted] 年 1 月* 25 日（35 日目），下気道感染より回復し，退院した． 20[redacted] 年 1 月 26 日*（36 日目），喘鳴，息切れ及び湿性咳嗽に特徴づけられる下気道感染（Grade 3）を再度発現した．20[redacted] 年 1 月 30 日*（39 日目），入院となった．臨床データベースによると，20[redacted] 年 1 月 27 日*（37 日目）～1 月 30 日（40 日目）にも，非重篤の下気道感染（Grade 1）を発現した．20[redacted] 年 2 月 8 日*（49 日目）まで Grade 3 の下気道感染のため入院したままであった．すべての治験薬の投与は一時的に中断された．レナリドミドの用量は 15 mg で投与再開され，デキサメタゾンは 20 mg に減量となった（カルフィルゾミブの用量は変更されなかった）． 71 日目，「胸部絞扼感」と報告された胸部不快感（Grade 1）を発現した．心電図及び胸部 X 線検査が行われたが，結果は未報告であった．臨床データベースによると，これらの検査は「息切れ」に対して行われた． 20[redacted] 年 3 月 8 日*（78 日目），好中球減少症（Grade 4）を発現した（71 日目の好中球絶対数は 1.1×10^9/L であった）．CIOMS によると，20[redacted] *

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

	年 3 月 8 日（78 日目）に，好中球数はたったの 0.4×10^9/L であった．好中球減少症に対して 2 日間，顆粒球コロニー刺激因子による治療が行われた．20[redacted] 年 3 月 15 日*（85 日目），好中球数は 1.3×10^9/L に増加し，好中球減少症より回復したと判断された．レナリドミド及びデキサメタゾンに対しての措置は取られなかったが，カルフィルゾミブの投与は延期され，20[redacted]年 3 月 22 日*（92 日目）に用量 20 mg/m^2 で再開された． 106 日目，うっ血性心不全（Grade 1）と診断され，未回復であると判断された． 241～246 日目に Grade 1，291～302 日目に Grade 2 及び 359～365 日目に Grade 1 の下気道感染を発現した． 好中球減少性敗血症： Grade 1 の下気道感染に対し，20[redacted] 年 12 月 14 日*（359 日目）～12 月 20 日（365 日目）にアモキシリン 500 mg の 1 日 3 回投与を受けた．20[redacted] 年 12 月 23 日*（368 日目），好中球減少性敗血症（Grade 4）のため心臓胸部集中治療室に入院した．同日の既定外の心電図検査により，右室肥大が認められた．症状には息切れ，呼吸困難及び 38℃の発熱（重症度は不明）が含まれた．臨床状態の悪化のため挿管され換気を受けた．臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 0.9×10^9/L（4～11×10^9/L），ヘモグロビン 110 g/L（130～180 g/L），好中球 0.6×10^9/L（1.7～8×10^9/L），血小板数 78×10^9/L（150～450×10^9/L），クレアチニン 178 mmol/L（60～110 mmol/L）及びトロポニン 662 ng/L（0～50 ng/L）で，血液培養は大腸菌陽性であった．好中球減少性敗血症は大腸菌性敗血症に伴うものであり，強心療法及び腎補助（詳細不明）を必要とした．詳細不明の広域抗生物質及び顆粒球コロニー刺激因子による治療を受けた．好中球減少性敗血症は同日回復と判断された．
治験薬との関連性	胸部感染症：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 下気道感染：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 好中球減少症：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 好中球減少性敗血症：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	胸部感染症，下気道感染，好中球減少症及び好中球減少性敗血症はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：14-005-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	足関節手術，膝関節形成，脳血管発作
合併症	心房細動，2 型糖尿病，高血圧，背部痛，便秘，下痢，末梢性ニューロパチー，扁平上皮がん
重篤な有害事象名	心停止（心停止）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted]年 7 月 31 日*
転帰	死亡（20[redacted] 年 7 月 31 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 15 日

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

重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 15 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg）の初回投与を行った．20[redacted] 年 8 月 22 日（第 1 サイクル，7 日目），カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 7 月 30 日*（第 13 サイクル，351 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 7 月 9 日*（第 12 サイクル，330 日目，臨床データベースによると 332 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted]年 7 月 30 日*（第 13 サイクル，351 日目）にデキサメタゾン（20 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の静脈内水分補給を行った． 治験期間中の心電図は異常と判断されたが，臨床的に意義のあるものではなかった．20[redacted] 年 6 月 19 日*（310 日目）に検査した際の直近の心電図は異常であったが，臨床的に意義のあるものではなく，心房細動，左軸偏位，前壁中隔梗塞及び非特異的 ST 及び T 波異常がみられた．心拍数は 87 bpm であった．前回 20[redacted] 年 3 月 26 日*に検査した際の心電図と変化はなかった．当該被験者は心房細動の既往歴が 15 年あった．本事象が発現する前の 20[redacted] 年 7 月 16 日*（337 日目）に行った直近の臨床検査評価で著しく基準範囲を外れたのは，乳酸脱水素酵素値の増加で 339 U/L（ベースライン時は 155 U/L）であった．同日，最終評価を完了した． 20[redacted] 年 7 月 31 日*（352 日目），死亡しているのが発見された．死亡証明書には，唯一の死亡原因として心停止（Grade 5）が記載されていた．死亡は，直近のカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの投与から 1 日後，直近のレナリドミド投与から約 22 日後に起こった（臨床データベースには，投与の延期についての理由付けは報告されていなかった）．剖検は実施されなかった．死亡又は死亡の原因となった事象についての更なる詳細は報告されなかった．また，死亡証明書に，原疾患が別の考えられる原因であるとの報告があった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	心停止はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-019-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted] 歳
既往歴	閉経，骨手術，帯状疱疹，白内障手術，肩関節手術
合併症	胃食道逆流性疾患，疲労，季節性アレルギー，体重減少，高脂血症，筋痙縮，変形性関節症，骨粗鬆症，頭痛，労作性呼吸困難，高血圧，末梢性ニューロパチー
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 8 月 10 日
転帰	後遺症を残して回復（20[redacted] 年 8 月 13 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 11 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．20[redacted] 年 8 月 8 日（第 2 サイクル，8 日目），カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 8 月 22 日（第 2 サイクル，43 日目）にカルフィルゾミブ（15 mg/m^2），20[redacted]1 年 12 月 16 日（第 6 サイクル，159 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted] 年 12 月 12 日（第 6 サイクル，155 日目）にデキサメタゾン（20 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 2 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．20[redacted] 年 8 月 8 日，第 2 サイクル

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

	1，2 及び 15 日目のカルフィルゾミブ投与時，水分補給総量を 250 mL に減量した． 20[redacted] 年 8 月 8 日（29 日目），ヘモグロビン値は 10.4 g/dL，血小板数は 171 K/UL であった．20[redacted] 年 8 月 10 日（31 日目），非重篤の息切れ（Grade 2）を発現し，「水分過負荷，肺水腫及び胸水の予備的診断」により入院した．担当医師は，「うっ血性心不全ではない」とした．治験担当医師の診断は Grade 3 のうっ血性心不全（基本語：うっ血性心不全）であった．救急室における BNP 値は 755（単位及び基準範囲は未報告）であった．入院時，99°F の微熱があり，血圧は 133/60 mmHg（追加測定では 115/56 mmHg），及び悪心を認めた．在宅酸素療法の適用を受けていたが，装置を使用していなかった．20[redacted] 年 8 月 10 日，トロポニン I 値は正常で 0.02 ng/mL（基準範囲：0.00～0.05 ng/mL）であった．2D 心エコー図から，左室は正常であったが，右心圧より肺高血圧症と考えられたため，判断が難しい状態と考えられた．臨床検査結果は，BNP が 372 に上昇，乳酸値が 3.8 に上昇（基準範囲及び単位は不明），貧血（慢性と考えられるが安定，ヘモグロビン値は 9.6）及び低カリウム血症（3.4，基準範囲は不明）であった．20[redacted] 年 8 月 11 日に実施された CT による肺血管造影図から，左肺上葉の斑状浸潤，微量の両側性胸水，軽度の縦隔及び右肺門リンパ節腫脹を認め，肺塞栓症の証拠となる所見は観察されなかった．胸部 X 線検査により，軽度の左胸膜疾患及び肺水腫が認められた．水分制限及び利尿（12 時間おきに Lasix を静脈内投与）による治療を受けた．20[redacted] 年 8 月 13 日（34 日目），うっ血性心不全は後遺症（特定されず）を残して回復したと判断され，退院した．入院時合併していた呼吸困難及び胸水は治験終了時まで未回復であった．すべての治験薬の投与は本事象が発現していた間中断され，20[redacted] 年 8 月 22 日（43 日目）に投与を再開した．同日，うっ血性心不全のためカルフィルゾミブを 15 mg/m^2 に減量し，息切れのためデキサメタゾンを 20 mg/週に減量した． 次の日，非重篤な呼吸困難（Grade 2）を 43 日目に発現したため，カルフィルゾミブの投与を再度中断した．20[redacted] 年 9 月 6 日（58 日目），「他の」理由（明記されず）によりカルフィルゾミブの投与を中止した．デキサメタゾン及びレナリドミドの投与は第 6 サイクル（Grade 2 の非重篤な尿路感染のため中断）まで継続した．中断に引き続き，治験担当医師によると「治験計画書で禁止されていた Revlimid の用量増加を行うため」，治験薬の投与を中止した． 20[redacted]年 12 月 5 日（148 日目），心電図より臨床的に意義のあるものではないが「第 1 度 AV ブロックを伴う洞調律」の異常（心拍数 82 bpm）が認められた．20[redacted]年 1 月 10 日*（184 日目），投与最終日の心電図で，「R 波増高不良」を伴う洞調律の（臨床的に意義のあるものではないが）異常が観察された（心拍数 77 bpm）．骨髄腫評価は部分奏効であった．投与中止後，長期の追跡調査期間に入り，184 日目に Revlimid，Biaxin 及びデキサメタゾンによる新しい全身療法を開始した．20[redacted] 年 7 月 24 日**（745 日目），追跡調査のため連絡した際には応答があり，同じ治療レジメンを継続していた．更なる生存情報はなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	うっ血性心不全はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-019-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

既往歴	鼡径部ヘルニア修復，精管切除，前立腺がん，感染性皮膚嚢腫，冠動脈バイパス，植皮
合併症	貧血，冠動脈疾患，難聴，緑内障，胃食道逆流性疾患，末梢性浮腫，造影剤アレルギー，薬物過敏症，帯状疱疹，高コレステロール血症，肥満，関節炎，骨粗鬆症，喘息，睡眠時無呼吸症候群，乾癬，高血圧，疲労，背部痛，下痢，体重減少，感覚鈍麻，末梢性ニューロパチー，錯感覚，慢性腎不全，呼吸困難
重篤な有害事象名	クロストリジウム・ディフィシレ感染（クロストリジウム感染） 肺炎（肺炎）
重症度	クロストリジウム・ディフィシレ感染：Grade 3 肺炎：Grade 3
発現日	クロストリジウム・ディフィシレ感染：20[redacted] 年 10 月 17 日 肺炎：20[redacted] 年 1 月 17 日*
転帰	クロストリジウム・ディフィシレ感染：回復（20[redacted] 年 11 月 8 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 2 月 3 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 4 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 1 月 4 日*（第 4 サイクル，93 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 1 月 9 日*（第 4 サイクル，98 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted] 年 1 月 10 日*（第 4 サイクル，99 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 9 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．第 2 サイクル開始時～第 2 サイクル 16 日目での総量は，250 mL に減量した． クロストリジウム感染： 20[redacted] 年 10 月 16 日（13 日目），悪心（Grade 1）を発現した．CIOMS によると，当該被験者は 1 日 5～6 回の下痢の既往があり，それが 30 分ごとの液状便に悪化していた．20[redacted] 年 10 月 17 日（14 日目），衰弱して悪心を感じると報告し，同日入院となった．便培養を行ったところ，クロストリジウム・ディフィシレ（重篤な Grade 3 の感染）及びラクトフェリン陽性であった．更に，非重篤な食欲減退（Grade 2）及び非重篤な脱水（Grade 2）と診断された．Flagyl，パントプラゾール及び塩化カリウムによる治療を行った．クロストリジウム感染のため，すべての治験薬の投与は一時的に中断された．20[redacted] 年 10 月 21 日（18 日目），食欲減退及び脱水より回復したと判断され，同日退院した． 20[redacted] 年 11 月 8 日（36 日目），クロストリジウム感染より回復した．同日，すべての治験薬の投与がこれまでと同じ用量で再開された． 肺炎： 99 日目，発熱（102 日目に回復）のため血液及び尿培養液を採取した．培養結果は未報告であった．20[redacted] 年 1 月 17 日*（106 日目），肺炎（Grade 3）のため入院した．入院は，直近のカルフィルゾミブ投与から 13 日後，直近のレナドリミド投与から 8 日後及び直近のデキサメタゾン投与から 7 日後であった．発熱（Grade 2，103°F），無力症（Grade 2），両側性の胸水（Grade 2）及び悪寒（Grade 1）も併発していた（すべて非重篤）．CIOMS では，水分過負荷及び感染が認められたと報告された．感染の診断の経緯は報告されなかった．胸部 X 線検査により，両側性の実質陰影（水分過負荷，慢性心不全又は間質性肺炎）が観察された．心電図により，駆出率が 50～65%であることがわかった．気管支鏡検査も行われたが，結果は報告されなかった．入院中，Grade 3 の貧血（7.5，単位は未報告）を発現し，輸血を行った（濃縮赤血球 3 単位）．Zosyn，バンコマイシン及びレボフロキサシンによる治療を受けた．肺炎のため，すべての治験薬の投与が中止された． 20[redacted] 年 2 月 3 日*（123 日目），肺炎より回復と判断されて退院し，同日リハビリテーション施設へ入院した．20[redacted] 年 2 月 21 日*，リハビリテーション施設より退院した．

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

治験薬との関連性	クロストリジウム・ディフィシレ感染：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	クロストリジウム・ディフィシレ感染及び肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：14-019-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	副鼻腔手術，根治的子宮摘出
合併症	甲状腺機能低下症，薬物過敏症，心拍数異常，末梢性ニューロパチー，神経痛，頭痛，貧血，鼓膜穿孔，背部痛，疲労，体重増加，関節痛，耳鳴，筋骨格痛，夜間頻尿
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全） 肺炎（肺炎）
重症度	うっ血性心不全：Grade 3 肺炎：Grade 3
発現日	うっ血性心不全：20[redacted] 年 9 月 30 日 肺炎：20[redacted] 年 12 月 27 日
転帰	うっ血性心不全：回復（20[redacted]年 10 月 4 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 1 月 17 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 28 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．20[redacted] 年 10 月 7 日（第 1 サイクル，9 日目）にレナリドミド（25 mg/日）の初回投与を行ったが，この投与開始の遅れの理由については未報告であった．20[redacted] 年 4 月 19 日*（第 8 サイクル，205 日目）にカルフィルゾミブ（15 mg/m^2），20[redacted] 年 4 月* 23 日（第 8 サイクル，209 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted] 年 4* 月 18 日（第 8 サイクル，204 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 2 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．第 1 サイクル 15 日目～第 2 サイクル 16 日目の総量は，250 mL に減量した．その後の水分補給は行われなかった． うっ血性心不全： 20[redacted] 年 9 月 28 日及び 29 日（1 及び 2 日目），カルフィルゾミブの投与を開始し，投与時総量 500 mL の水分補給を行った．1 日目のバイタルサインは，血圧 143/67 mmHg，心拍数 53 bpm 及び呼吸数 20 回/min であった． 2 日目のバイタルサインは未報告であった．同日，断続的に筋肉痛（Grade 1）を発現した．20[redacted] 年 9 月 30 日（3 日目），配偶者より「重度の息切れ及び腰痛を伴う副作用がみられた」との報告があり，Grade 3 のうっ血性心不全（基本語：うっ血性心不全）と診断され入院した．以下の診断法を用いた：血液培養（増殖はみられず），胸部 X 線検査（間質性浮腫，間質性肺炎又は他の原因を反映している可能性がある両肺の間質性陰影の増加）及びコンピューター断層撮影による肺動脈造影図（肺塞栓症に対しては陰性であったが，両側性の胸水が左側より右側に多くみられ，転移性疾患，感染又は炎症を表している可能性のある小さい多数の肺結節が左肺全体にみられた．また，散在性の縦隔リンパ節，並びに肺炎，浮腫又は転移性疾患を示している可能性のある両側性の間質性陰影が認められた）．心電図では正常洞調律であった．20[redacted] 年 10 月 1 日（4 日目），2D 心エコー図から，左室収縮機能は正常であり，軽度の僧帽弁逆流，中心静脈圧の軽度の上昇の徴候，60%の駆出率で軽度の収縮期肺高血圧症が観察された．20[redacted]年 10

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

	月 1 日，2 日及び 3 日に，胸部 X 線検査のフォローアップを行い，うっ血の減少及び継続的な改善が確認された．感染予防のため Rocephin 及び Avelox の静脈内投与，利尿のため Lasix，並びに全身の痛みに対してマグネシウムサプリメント及びモルヒネによる治療を受けた．更に，CIOMS によると，ステロイド（使用目的不明）を投与した．20[redacted] 年 10 月 4 日（7 日目），うっ血性心不全より回復し，その後退院した．カルフィルゾミブの投与は本事象のため一時的に中断され，20[redacted] 年 10 月 12 日（15 日目）に，15 mg/m^2 に減量して再開された．水分補給も総量を 250 mL に減量して行った．デキサメタゾンの投与は，2～15 日目に中断された． 20[redacted] 年 10 月 15 日（18 日目），労作性呼吸困難（Grade 1）を発現した（未回復）．20[redacted] 年 11 月 9 日（43 日目），徐脈（Grade 1）を発現した．発現時の診断は未報告であったが，スクリーニング時及び 20[redacted] 年 11 月 22 日（56 日目）に洞性徐脈が認められており，心電図から，臨床的に意義のあるものではないが「右脚ブロックと考えられる洞性不整脈を伴う洞性徐脈」が観察された．20[redacted] 年 12 月 21 日（85 日目），徐脈より回復した．更なる心臓関連の有害事象は報告されなかった． 肺炎： 20[redacted] 年 12 月 6 日（70 日目），非重篤の上気道感染（Grade 2）を発現し，20[redacted] 年 12 月 20 日（84 日目）に回復した．抗生物質（Biaxin）による治療が行われた．20[redacted] 年 12 月 25 日（89 日目），うっ血を伴う咳嗽を発現し，医学的指示なしに当該被験者の独断で Biaxin を服用した． 20[redacted] 年 12 月 27 日（91 日目），症状が進行（102.4°F の発熱及び湿性咳嗽）し，Grade 3 の肺炎（胸部 X 線検査で確認）のため入院した．抗生物質（Biaxin 及び Ceftin）及び呼吸療法による治療を受けた．更なる臨床又は診断情報は提供されなかった．上気道感染及び肺炎のため，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与が一時的に中断された．20[redacted] 年 1 月 17 日*（112 日目），肺炎より回復したと判断され，退院した．20[redacted] 年 1 月 18 日*（113 日目），治験薬の投与が再開された．20[redacted] 年 1 月 25 日*（120 日目），2 回目の上気道感染（Grade 2，非重篤）を発現し，20[redacted] 年 2 月 2 日*（128 日目）に回復した． 20[redacted] 年 2 月 15 日*（141 日目），心電図の最終評価時に，心房性期外収縮及び右脚ブロックを伴う洞性徐脈が認められたが，臨床的に意義があるものではないと判断された．20[redacted]年 4 月 25 日*（211 日目），同意を撤回し，移植準備（20[redacted] 年 6 月 18 日*に幹細胞移植を完了）のため治験薬投与を中止した．同日，治験薬による治療に対して部分奏効が報告された．長期の安全性追跡調査を継続し，最後に連絡を取ったのは 20[redacted] 年 12 月 19 日*であった．しかし，その後の 20[redacted]年 3 月 1 日**及び 6 月 1 日の追跡調査時には連絡が取れなかった．
治験薬との関連性	うっ血性心不全：ルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なし 肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	うっ血性心不全はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なしと判断した．CIOMS によると，肺浸潤を本事象の考えられる他の原因とした． 肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：14-027-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	デング熱，マラリア，四肢再接合手術，膝手術，ヘルペス後神経痛，B 型肝炎，翼状片，刺青，帯状疱疹，基底細胞がん

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

合併症	背部痛，甲状腺腫，高脂血症，骨減少症，脂漏性角化症，ほてり
重篤な有害事象名	好酸球性肺炎（好酸球性肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 8 月 10 日
転帰	回復（20[redacted] 年 8 月 20 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 2 月 16 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 6 月 28 日*（第 18 サイクル，499 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 4 月 1 日**（第 40 サイクル，1141 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted] 年 4 月 2 日**（第 40 サイクル，1142 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の直近の投与を行った．20[redacted] 年 7 月 17 日時**点で治験継続中である．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．しかし，第 2 サイクル 8，9 及び 15 日目の水分補給は断った．また，治験実施計画書に規定されている抗血小板薬（アスピリン，325 mg/日）の投与を受けていた． CIOMS によると，不明な日付に咳嗽，労作性呼吸困難及び鼻漏，並びに具合が悪くなったことを訴えた．当時の体温は 103°F であった． 20[redacted] 年 8 月 10 日（176 日目），胸部 X 線検査により，左下葉肺炎（後に Grade 3 の好酸球性肺炎と診断された）を認めた．同日，低カリウム血症（Grade 1），低ナトリウム血症（Grade 1）及び貧血（Grade 2）の診断も受けた．臨床検査値は未報告であった．20[redacted] 年 8 月 11 日（177 日目），発熱，悪寒及び発汗がみられ，その後肺炎のため入院となった．同日，INR が増加し，Grade 1 と判断された．178 日目，胸部 X 線検査（データベースによる）により，肺炎によるものと考えられる左下葉の硬化像を認め，177 日目より悪化していると考えられた．20[redacted] 年 8 月 17 日（183 日目），気管支鏡検査により左下葉に好酸球が 31%観察された．また，治験担当医師は，180 日目から血清好酸球が増加した，と述べた．入院中，便秘（Grade 1），低カルシウム血症（Grade 1，6.0 mg/dL），低マグネシウム血症（Grade 1，1.6 mg/dL），血小板減少症（Grade 1，62×10^3/μL），高ビリルビン血症（3.3 mg/dL）及び末梢性浮腫（Grade 1）を発現した（臨床検査値は 20[redacted] 年 8 月 17 日，183 日目の値）．20[redacted] 年 8 月 19 日（185 日目），INR は 1.4 であった．肺炎に対してセフトリアキソン，アルブテロール，バンコマイシン，メロペネム及びアセトアミノフェン，INR 増加に対してフィトナジオン，低ナトリウム血症に対して塩化ナトリウム，低カルシウム血症に対してグルコン酸カルシウム，低マグネシウム血症に対して硫酸マグネシウム，並びに低カリウム血症に対して塩化カリウムによる治療を行った．好酸球性肺炎のため，すべての治験薬の投与が一時中断された．178 日目に低カルシウム血症，183 日目に INR 増加，184 日目に低マグネシウム血症，186 日目に低カリウム血症，低ナトリウム血症及び好酸球性肺炎より回復した．20[redacted] 年 8 月 20 日（186 日目），退院した．貧血は未回復であった．191 日目，便秘及び末梢性浮腫より回復した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	好酸球性肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：14-078-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	扁桃摘出，乳房生検

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

合併症	過敏症，頭痛，高血圧，心臓粘液腫，顎骨壊死，義歯使用者，歯の脱落，角膜擦過傷
重篤な有害事象名	腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群） 好中球減少性発熱（発熱性好中球減少症）
重症度	腫瘍崩壊症候群：Grade 3 好中球減少性発熱：Grade 3
発現日	腫瘍崩壊症候群：20[redacted]年 10 月 13 日 好中球減少性発熱：20[redacted] 年 10 月 29 日
転帰	腫瘍崩壊症候群：回復（20[redacted] 年 10 月 17 日） 好中球減少性発熱：回復（20[redacted] 年 10 月 31 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 12 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 12 日（1 日目），カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．20[redacted] 年 10 月 18 日（第 1 サイクル，8 日目）にカルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted]年 3 月 7 日**（第 18 サイクル，513 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted]年 6 月 2 日***（第 34 サイクル，965 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted] 年 6 月***3 日（第 34 サイクル，966 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の直近の投与を行った．20[redacted]年***7 月 17 日時点で投与継続中である．また，第 1 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った． 腫瘍崩壊症候群： 20[redacted] 年 10 月 13 日（2 日目），LDH 増加（2281 IU/L）及び AST 増加（456，単位及び基準範囲は不明）がみられ，腫瘍崩壊症候群（Grade 3）を発現した（臨床検査値は既定来院時の値）．本事象は医学的に重要な事象と判断された．腫瘍崩壊症候群は，治験薬投与開始の翌日，直近のカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン投与の 1 日後に発現した．本事象のため，2 日目の投与は行われなかった（本事象の結果，カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与が一時的に中断された［デキサメタゾンの投与は 1 週間に 1 回のサイクル］）．静脈内輸液及び経口水分摂取量の増加（腫瘍崩壊症候群に対して），並びに血液製剤（濃縮赤血球 2 単位，血小板減少症［Grade 3，血小板数 29×10^3/UL］に対して血小板 1 単位）による治療を行った．治験担当医師は，「臨床検査値が著しく低下した（結果は未報告）ため，10 月 18 日に投与を行う」と報告した．20[redacted] 年 10 月 17 日（6 日目），腫瘍崩壊症候群及び非重篤の血小板減少症より回復したと判断された．治験実施計画書に既定されているとおり，20[redacted]年 10 月 17 日より，レナリドミドの投与をこれまでと同じ用量で再開し，20[redacted]年 10 月 18 日（7 日目）より，カルフィルゾミブの投与を 27 mg/m^2 で再開した．20[redacted] 年 10 月 18 日（7 日目）の臨床検査値は，LDH 287 IU/L 及び AST 31 IU/L であった． 発熱性好中球減少症： 20[redacted] 年 10 月 26 日（15 日目），発疹（Grade 1）を発現し，17 日目に悪化した．20[redacted] 年 10 月 29 日（18 日目），CIOMS によると「広範囲の」発疹（Grade 3）に伴う発熱性好中球減少症（Grade 3，好中球数 0.83×10^3/UL，体温は未報告）を発現し入院した．発熱性好中球減少症及び発疹は，直近のレナリドミド投与から 1 日後，直近のカルフィルゾミブ投与及びデキサメタゾン投与から 3 日後に発症した．発疹のため，治験薬の投与が一時的に中断された．更に，発熱性好中球減少症のため，レナリドミド及びカルフィルゾミブの投与が延期となった．治験担当医師は，「当該被験者は，職場でインフルエンザの予防接種を受けた後に発疹を認めたと話しているが，医療チームはアレルギー反応の原因はわからない」と報告した．追加で，尿，血液及びウイルス培養，胸部 X 線，並びに末梢血塗抹標本による診断的評価を行った（結果は未報告）．20[redacted] 年 10 月 30 日（19 日目），下痢（Grade 1），顔面腫脹（Grade 1），低カリウム血症（Grade 1，カリウム 3.3 mmol/L）及び低γグロブリン血症（Grade 2，臨床検査値は未報

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
＊＊　：「翌々年」を意味する
＊＊＊：「3年後」を意味する

	告）を発現した（すべて非重篤）．発熱性好中球減少症に対してエルタペネム，フィルグラスチム及びメロペネム，発疹に対してバンコマイシン及びトリアムシノロンアセトニド，低カルシウム血症に対してグルコン酸カルシウム，口腔カンジダ症に対してフルコナゾール，低カリウム血症予防に塩化カリウム，低マグネシウム血症予防に硫酸マグネシウム，顔面腫脹に対してジフェンヒドラミン，低γグロブリン血症に対して免疫グロブリン 5%の静脈内投与，静脈内輸液並びに血液製剤（濃縮赤血球 2 単位，血小板 1 単位［ヘモグロビン値及び血小板数は未報告］）による治療を行った．20[redacted] 年 10 月 31 日（20 日目），発熱性好中球減少症より回復した（好中球数 1.52×10^3/UL，体温は未報告）．20[redacted] 年 11 月 2 日（22 日目），Grade 3 の発疹より回復し，同日退院した．20[redacted] 年 11 月 3 日（23 日目），発疹（Grade 1）を発現し，20[redacted] 年 11 月 16 日（36 日目）に回復した．
治験薬との関連性	腫瘍崩壊症候群：カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし 好中球減少性発熱：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	腫瘍崩壊症候群はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンとは関連なしと判断した． 好中球減少性発熱はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：10-380-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	肺炎，敗血症
合併症	高血圧，甲状腺腫，高尿酸血症，2 型糖尿病，多発ニューロパチー
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 4 月 1 日
転帰	回復（20[redacted] 年 4 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 1 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 4 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 3 月 27 日*（第 16 サイクル，449 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 3 月 26 日*（第 16 サイクル，448 日目）にレナリドミド（15 mg/日）及びデキサメタゾン（20 mg/週）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 1 日目のカルフィルゾミブ投与前及び投与後に 800 mL の水分補給を行った．2 日目の水分補給の総量は 900 mL，8，9，15 及び 16 日目は 1000 mL に増量した．第 2 サイクルでは，1 日目の水分補給の総量は 100 mL，2 日目は 50 mL に減量，8 日目は 125 mL に増量，9 日目は 60 mL に減量，15 日目は 100 mL に増量，16 日目は 60 mL に再度減量した． 20[redacted] 年 4 月 1 日（89 日目），肺炎（Grade 3）のため入院した．臨床検査及び診断検査については報告がなかった．肺炎に対して，クラリスロマイシン，モキシフロキサシン，ピペラシリン／タゾバクタム及びボリコナゾールの静脈内投与を行った．カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与は行われず，本事象の結果，レナリドミドが 15 mg/日，デキサメタゾンが 20 mg/週に減量となった．20[redacted] 年 4 月 9 日，退院し，同日肺炎より回復したと判断された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

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

被験者識別コード：14-019-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	股関節部骨折，C 型肝炎，深部静脈血栓症，帯状疱疹
合併症	便秘，悪心，疲労，薬物過敏症，食欲減退，関節痛，末梢性ニューロパチー，振戦，第 7 脳神経麻痺，不安，うつ病，不眠症，尿失禁，呼吸困難，内出血発生の増加傾向，高血圧，末梢性浮腫，霧視，背部痛，皮膚変色，白内障
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 9 月 25 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 9 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 16 日（1 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．20[redacted] 年 2 月 29 日*（第 5 サイクル，167 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted] 年 3 月 5 日*（第 5 サイクル，172 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted] 年 3 月 6 日*（第 5 サイクル，173 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 9 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．また，第 2 サイクル 1，2 及び 8 日目のカルフィルゾミブ投与前にも水分補給を行った． 20[redacted] 年 9 月 24 日（9 日目），咳嗽（Grade 2）を発現した．CIOMS によると，20[redacted] 年 9 月 25 日（10 日目），息切れの悪化（Grade 2）及び非心臓性胸痛（Grade 3）を認め，血圧が上昇した（値は未報告）．これらの事象は直近のデキサメタゾン投与及びカルフィルゾミブ投与（500 mL の水分補給を伴う）の 1 日後，並びにレナリドミドの投与当日に発現した．肺炎（Grade 3，CIOMS では両側性と報告された）の初期診断により同日入院した．更に，水分過負荷（Grade 3）及び喀血（Grade 2）の診断を受けた．入院当日，胸部 X 線検査により両側性の肺硬化像が観察され，尿培養は陰性であった．また，発熱はないままであった．アセトアミノフェン，セフェピム，バンコマイシン，フロセミド，シプロフロキサシン及びレボフロキサシンによる治療を行った．20[redacted] 年 9 月 26 日，咳嗽より回復した．20[redacted] 年 9 月 27 日（12 日目），喀血，非心臓性胸痛及び息切れより回復した．20[redacted]年 9 月 29 日（14 日目），肺炎及び水分過負荷より回復し，同日退院した．肺炎のため，すべての治験薬の投与が一時的に中断された．投与再開時，カルフィルゾミブは 20 mg/m^2 に減量となったが，35 及 36 日目の 2 回のみこの用量を投与され，42 日目以降は以前の用量（27 mg/m^2）を投与された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺炎はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-127-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	開胸，血栓症，椎体形成術，末梢性ニューロパチー，膝関節形成，股関節部骨折，疼痛

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

合併症	脳性麻痺，薬物過敏症，消化不良，胃食道逆流性疾患，関節炎，胆石症，食道狭窄，うつ病，不眠症，不安，尿失禁，貧血，疲労，食欲減退
重篤な有害事象名	呼吸困難（呼吸困難）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 5 月 7 日*
転帰	回復（20[redacted]年 5 月 9 日）*
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 11 月 8 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 11 月 8 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 11 月 14 日（第 1 サイクル，7 日目）にカルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 10 月 5 日*（第 10 サイクル，333 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 10 月 10 日*（第 10 サイクル，338 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted] 年 9 月 13 日*（第 9 サイクル，311 日目）にデキサメタゾン（12 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 9 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った． 20[redacted] 年 12 月 14 日（37 日目），Grade 1 の呼吸困難を発現し，107 日目に Grade 2 に悪化，更に 169 日目に Grade 3 に悪化した．20[redacted] 年 5 月 7* 日（182 日目），呼吸困難のため入院した．本事象は，息切れの「悪化」，疲労，脱力及び起立性低血圧を伴う浮動性めまい，並びに嚥下障害を伴っていた．呼吸困難は，直近のデキサメタゾン投与から 13 日後，直近のレナリドミド投与から 14 日後及び直近のカルフィルゾミブ投与から 19 日後に発現した．身体検査では，肺野は清及び心調律は正常であった（血圧は 136/78 mmHg）．D ダイマーは 4.8 に上昇した（単位及び基準範囲は未報告）と報告された．退院サマリーによると，当該被験者は貧血を併発しており，治療量以下の INR（臨床検査値は未報告）で抗凝固薬を慢性的に服用していた．更に，少し前に心エコー検査を行い，良好であったとの報告があったが，結果と検査日は報告されなかった．20[redacted] 年 5 月 8 日*（183 日目），CT スキャンが行われ，肺塞栓症はなく，少量の両側胸水が認められ，左側により多かった．後肺底部の左側により顕著に，軽度の両肺底部の無気肺／浸潤が認められたが上肺野は両方とも清であった．また，新生物が疑われる半球体の判別困難な肺腫瘤がみつかった．更に，奇静脈食道陥凹部の食道を覆う境界が不明瞭な汎発性軟組織肥大が，竜骨から胃食道接合部にかけてみられた．治験担当医師は，息切れ及び浮動性めまいには未知の原因があり，胸部腫瘤は腫瘍の二次部位ではないと述べた．疾患進行は報告されなかった．追跡調査のため，胸部外科医に紹介された．本事象に対する治療については報告されなかった．本事象のため，すべての治験薬の投与が中断された．20[redacted] 年 5 月 9 日*（184 日目），臨床症状が改善していたことから呼吸困難より回復したと判断され，同日退院した．息切れ及び浮動性めまいの原因は不明であった．治験期間中，更なる呼吸困難は認められなかった．20[redacted]年 5 月 30* 日（205 日目），食道の扁平円柱上皮粘膜の生検が実施され，潰瘍形成，並びに急性及び慢性の炎症が観察されたが，バレット上皮化生，形成不全，悪性腫瘍又は感染の徴候はみられなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	呼吸困難はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：18-462-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
既往歴	肥満，高血圧，貧血，椎間板障害，変形性脊椎症，血小板減少症

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

合併症	なし
重篤な有害事象名	腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted] 年 7 月 20 日
転帰	回復（20[redacted] 年 7 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 7 月 20 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 20 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg）の初回投与を行った．20[redacted] 年 7 月 27 日（第 1 サイクル，8 日目），カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 8 月 18 日（第 2 サイクル，30 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 8 月 23 日（第 2 サイクル，35 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted]年 8 月 17 日（第 2 サイクル，29 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 2 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った．治験実施計画書に規定されている Lanzul-S，アシクロビル，アセチルサリチル酸及び Cipronex の併用投与を受けていた． 20[redacted] 年 7 月 12 日（−7 日目），腎不全（Grade 2），高カルシウム血症（Grade 4），血小板減少症（Grade 4）及び貧血（Grade 3）のために入院した．同日，腫瘍崩壊症候群予防のため，使用していたアロプリノールの服用を中止した．0 日目以前に腎不全及び高カルシウム血症より回復した．血小板減少症（44 K/UL）及び貧血（8.3 g/dL）は継続しており，20[redacted] 年 7 月 20 日の投与開始日に入院したままであった．初回投与後，腫瘍崩壊症候群（Grade 4）を発現した．投与開始日の臨床検査値は，クレアチニンクリアランス 67 mL/min，血清クレアチン 2.0 mg/dL，尿酸 7.6 mg/dL，カルシウム 2.5 mmol/L，リン 1.62 mmol/L，カリウム 3.9 mmol/L，ヘモグロビン 8.3 g/dL 及び白血球数 8.3 K/UL であった（基準範囲は未報告）． 高血圧に対してカプトプリル，低カリウム血症に対して Kalipoz，腎不全に対してフロセミド，及び腫瘍崩壊症候群に対してアロプリノールによる治療を行った．20[redacted]年 7 月 29 日（10 日目），腫瘍崩壊症候群より回復したと判断されたが，貧血及び血小板減少症のため入院したままであった．20[redacted] 年 8 月 4 日（16 日目），貧血及び血小板減少症より回復したと判断され，退院した．同日，ヘモグロビンは 9.3 g/dL，血小板数は 52 giga/L，カルシウムは 2.7 mmol/L，カリウムは 3.6 mmol/L であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンとは関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	腫瘍崩壊症候群はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：22-530-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	β2 ミクログロブリン，虫垂切除，B 型肝炎，鼠径ヘルニア，高血圧，基底細胞がん，末梢性ニューロパチー
合併症	血中乳酸脱水素酵素増加，白血球数減少，ジルベール症候群，良性前立腺肥大症，関節痛，過角化
重篤な有害事象名	急性肺疾患（肺障害） 急性骨髄性白血病（急性骨髄性白血病）
重症度	急性肺疾患：Grade 3 急性骨髄性白血病：Grade 3
発現日	急性肺疾患：20[redacted] 年 12 月 25 日 急性骨髄性白血病：20[redacted] 年 9 月 7 日*

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

転帰	急性肺疾患：回復（20[redacted]年 12 月 30 日） 急性骨髄性白血病：未回復
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 11 月 30 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 11 月 30 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．8 日目にカルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted]年 8 月* 16 日（第 9 サイクル，261 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted] 年 8 月 21 日*（第 9 サイクル，266 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted] 年 8 月 22 日*（第 9 サイクル，267 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った． 肺障害： 20[redacted] 年 12 月 25 日（26 日目），呼吸困難，発熱及び急性呼吸不全（バイタルサインは未報告）を認め，胸部 CT スキャンにより Grade 3 の急性肺疾患（基本語：肺障害）と診断され入院した．これらの症状は慢性閉塞性気管支肺症の徴候を示すものであった（検査日は未報告）．急性肺疾患による入院は，デキサメタゾンの最終投与から 4 日後，レナリドミドの最終投与から 5 日後，カルフィルゾミブの最終投与から 10 日後であった．他の臨床検査値又は診断所見については報告されなかった．肺障害に対して Tazocin，Clenil A，Broncovaleas，Urbason，Cefixoral 及び Deltacortene による治療を行った．20[redacted]年 12 月 30 日（31 日目），肺障害より回復したと判断され，退院した．肺障害のため，すべての治験薬の投与が第 2 サイクルの開始前に一時的に延期され，20[redacted] 年 1 月 9 日*（41 日目）に，用量を変更せず投与が再開された． 急性骨髄性白血病： 治験薬の投与開始前に Grade 2 の白血球数減少（発現日は未報告）の既往があり，Grade 2 の好中球減少症を伴った状態で治験薬の投与を開始した（1 日目）．好中球減少症は治験薬の投与期間の大半において継続した（Grade 2～3 と変化）．治験薬投与の中断は報告されなかったが，第 10 サイクル（276 日目）の開始は延期となった．20[redacted]年 9 月 4* 日（280 日目），発熱性好中球減少症（Grade 3）を発現した（臨床検査値及びバイタルサインは未報告）．20[redacted] 年 9 月 7 日*（283 日目），貧血（ヘモグロビン 6.5 g/dL）及び肺炎を認めた．その後，同日に Grade 3 の急性骨髄性白血病のため入院となった．急性骨髄性白血病は骨髄生検により確認され，二次性の骨髄異形成がみられた．急性骨髄性白血病はデキサメタゾンの最終投与から 16 日後，レナリドミドの最終投与から 17 日後，カルフィルゾミブの最終投与から 22 日後に診断された．急性骨髄性白血病のため，すべての治験薬の投与が中止となった．20[redacted] 年 9 月 8 日*（284 日目），血小板減少症（血小板数 19×10^3/μL）及び好中球減少症（好中球数 0.3×10^3/μL［41%］）の 2 つの Grade 4 の事象を発現したが，両事象とも非重篤と判断された．同日の他の臨床検査値は，リンパ球絶対数が 0.3×10^3/μL（50.8%）と減少，白血球数が 0.61×10^3/μL と減少した．20[redacted] 年 9 月 11 日*（287 日目），Grade 3 の白血球減少症を発現し，翌日 Grade 4 に進行した．同日，治験担当医師による記述及び CIOMS によると，胸部 X 線検査で「原因不明の充実性の両側肺炎」が観察された．290 日目，Grade 4 の白血球減少症は Grade 3 に重症度が下げられた（白血球数 1.86×10^3/μL）．翌日，血小板減少症は Grade 3 に，293 日目には白血球減少症の重症度が Grade 2 に下げられた．他の臨床検査値又は診断所見についての報告はなかった． アムホテリシン B，ambisome，BB-K8，Lasix，Losec，Merrem，Myelostim，Novalgina，Perfalgan，Ranidil，Sporanox，Tazocin，Deltacortene，Urbason 及び Zyloric による治療が行われた．20[redacted] 年 9 月* 29 日（305 日目），急性骨髄性白血病及び肺炎は未回復のまま退院した．更に，治験薬投与終了時点で非重

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

	篤の肺炎，貧血及び血小板減少症（Grade 3）は未回復であった． 20[redacted]年 10 月 3 日*（309 日目）の最終来院中，SPEP に基づき疾患進行について評価され，20[redacted]年 11 月 8 日*（345 日目）に進行が確認された．試験中止後，長期の追跡調査期間に入り，全身療法レジメンの報告はなかった．20[redacted]年 12 月 31 日*，骨髄生検により，二次性の骨髄異形成が芽球 55%の急性骨髄白血病へ進行しているのが確認された． 20[redacted]年 6 月 7 日*（556 日目），試験中止から 247 日後，急性骨髄性白血病のため死亡した．
治験薬との関連性	急性肺疾患：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 急性骨髄性白血病：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	急性肺疾患及び急性骨髄性白血病はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：24-719-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	網膜剥離，白内障手術，股関節形成，膝関節形成，静脈瘤手術，胆嚢切除，末梢性ニューロパチー，帯状疱疹
合併症	なし
重篤な有害事象名	低カルシウム血症（低カルシウム血症）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted]年 4 月 23 日*
転帰	回復（20[redacted]年 5 月 2 日）*
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 6 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 16 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted]年 4 月 18 日*（第 11 サイクル，308 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted]年 4 月 22 日*（第 11 サイクル，312 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted]年 4 月 17 日*（第 11 サイクル，307 日目）にデキサメタゾン（16 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った．しかし，例外として，第 2 サイクル 2 日目の水分補給は 500 mL であり，第 2 サイクル 8 日目の水分補給は行わなかった．また，治験実施計画書に規定されている抗血小板薬（アスピリン，250 mg/日）の投与を受けていた． 20[redacted]年 4 月 23 日*（282 日目），低カルシウム血症（Grade 4）のため入院した（2.11 mmol/L，登録時は 2.23 mmol/L）．20[redacted]年 4 月 24 日*（283 日目），カルシウムは 1.91 mmol/L であった．翌日の値は 1.94 mmol/L であった．本事象が発現した際に，感染症の予防としてレボフロキサシンのみ併用していた．治療については報告されなかった．本事象のため，すべての治験薬の投与が中断となり，293 日目に用量は変更せず投与を再開した．20[redacted]年 5 月 2 日*（322 日目），カルシウムは 2.34 mmol/L であり，本事象より回復したと判断され，同日退院した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	低カルシウム血症はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：24-721-9[redacted]

人種	白人
性別	男性

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

年齢	8[redacted]歳
既往歴	高血圧
合併症	良性前立腺肥大症，うっ血性心不全，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，貧血，血小板減少症
重篤な有害事象名	左肺底部肺炎（肺炎） 右肺底部肺炎（肺炎）
重症度	左肺底部肺炎：Grade 3 右肺底部肺炎：Grade 3
発現日	左肺底部肺炎：20[redacted]年 1 月 11 日* 右肺底部肺炎：20[redacted]年 2 月 4 日*
転帰	左肺底部肺炎：回復（20[redacted]年 1 月 18 日）* 右肺底部肺炎：回復（20[redacted]年 2 月 9 日）*
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 11 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 11 月 28 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted]年 2 月 21 日**（第 15 サイクル，452 日目）にカルフィルゾミブ（11 mg/m^2），20[redacted]年 2 月 26 日**（第 15 サイクル，457 日目）にレナリドミド（5 mg），20[redacted]年 1 月 16 日**（第 15 サイクル，416 日目）にデキサメタゾン（12 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 9 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．ただし，第 1 サイクル 2 日目の水分補給量は 1000 mL であった． 20[redacted]年 1 月 11 日（45 日目）*，呼吸不全（Grade 2），貧血（Grade 2，8 g/dL），浮動性めまい及び全身健康状態低下が認められた．Grade 3 の左肺底部肺炎（基本語：肺炎）のため入院した．左肺底部肺炎は，直近のレナリドミド投与の 1 日後，直近のカルフィルゾミブ投与の 6 日後及び直近のデキサメタゾン投与の 7 日後に認められた．入院した日の血圧は 99/55 mmHg，心拍数は 62 bpm であった．他の診断法及び結果は報告されなかった．レボフロキサシン，オセルタミビル，アセチルシステイン及び濃縮赤血球 4 単位による治療を行った．肺炎のため，すべての治験薬の投与が一時的に中断された．20[redacted]年 1 月 14 日*（48 日目），貧血より回復したと判断された．20[redacted]年 1 月 18 日*（52 日目），呼吸不全及び肺炎より回復したと判断され，同日症状改善により退院した．20[redacted]年 1 月 25 日*（59 日目），すべての治験薬の投与が再開された． 20[redacted]年 2 月 4 日*（69 日目），呼吸不全（Grade 2），低マグネシウム血症（Grade 1，値は未報告）及び発熱（値は未報告）を発現した．同日，Grade 3 の右肺底部肺炎（基本語：肺炎）のため入院した．診断法及び結果は報告されなかった．臭化イプラトロピウム，マグネシウム，オセルタミビル，Augmentin，シプロフロキサシン，パラセタモール及び Foster による治療を行った．CIOMS によると，輸液の際にフロセミドを補助的に投与した（種類及び単位数は未報告）．肺炎のため，すべての治験薬の投与が一時的に中断された．低マグネシウム血症は入院当日に回復した．20[redacted]年 2 月 9 日*（74 日目），肺炎より回復し，同日退院した．
治験薬との関連性	左肺底部肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 右肺底部肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	2 件の肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：24-724-9[redacted]

人種	白人
性別	男性

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

年齢	6[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	良性前立腺肥大症，血管炎，骨粗鬆症，うつ病，高血圧，腸憩室，末梢性ニューロパチー
重篤な有害事象名	骨髄異形成症候群（骨髄異形成症候群）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 10 月 23 日*
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 6 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 22 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted]年 10 月 18 日*（第 17 サイクル，485 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted]年 10 月 30 日*（第 17 サイクル，497 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted]年 10 月 24 日*（第 17 サイクル，491 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 9 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．第 2 サイクル 2 日目から水分補給総量を 250 mL に減量し，第 2 サイクル 16 日目まで続けた． 20[redacted]年 10 月 17 日*（484 日目），赤血球数は 4.54×10^{12}/L，白血球数は 4.77×10^9/L，血小板数は 230×10^9/L であった．20[redacted]年 10 月 23 日**（490 日目），レナリドミドの投与日当日，直近のカルフィルゾミブ投与から 5 日後及び直近のデキサメタゾン投与から 6 日後，定期的な骨髄穿刺の後に骨髄異形成症候群（Grade 3）と診断された．治験薬投与期間中，貧血，出血又は慢性感染症は報告されなかった．しかし，20[redacted]年 2 月 12 日*～6 月 18 日に，非重篤の急性熱性好中球性皮膚症（スウィート症候群）を 3 回発現した．20[redacted]年 3 月 15 日*まで，急性熱性好中球性皮膚症に対して Diprogenta 及びプレドニゾンによる治療が行われた． 骨髄異形成症候群は，臨床的に意義のあるものと考えられた．診断について更なる報告はなかった．骨髄異形成症候群のため，すべての治験薬の投与が中止となった．最終来院時（20[redacted]年 11 月 28 日）*の臨床検査結果は，赤血球数 5.06×10^{12}/L，白血球数 4.39×10^9/L，及び血小板数は減少して 130×10^9/L であった．試験終了時，骨髄異形成症候群は未回復であった．中止後，長期の追跡調査期間に入った．20[redacted]年 11 月 11 日に最後の連絡を取った際，新たな抗骨髄腫レジメンは報告されず，疾患進行もみられなかった．**
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	骨髄異形成症候群はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：26-117-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	血管形成，冠動脈ステント挿入
合併症	狭心症，高コレステロール血症，高血圧，良性前立腺肥大症，貧血，血中ブドウ糖増加，血中カリウム減少，神経痛，不眠症
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 7 月 16 日
転帰	回復（20[redacted]年 7 月 20 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 1 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 1 月 19 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．第

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	1 サイクル 8 日目にカルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 5 月 31 日*（第 18 サイクル，499 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 1 月 15 日**(第 26 サイクル，728 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted] 年 1 月 16 日**（第 26 サイクル，729 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目までカルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った．しかし，臨床データベースによると，第 1 サイクル 16 日目は，投与後の水分補給時に輸液の血管外漏出が起こったため，650 mL のみの水分補給が行われた． 20[redacted] 年 7 月 5 日（169 日目），好中球絶対数が 20[redacted] 年 6 月 21 日の 3.3×10^9/L から 0.5×10^9/L，白血球数が 20[redacted] 年 6 月 21 日の 5.0×10^9/L から 1.2×10^9/L に減少した．20[redacted] 年 7 月 8 日（172 日目），非重篤の咳嗽（Grade 3）を発現し，悪化が続いた．20[redacted] 年 7 月 16 日（180 日目），脱力，浮動性めまい及び Grade 3 の低酸素症（酸素飽和度 89%）を認め，肺炎（Grade 3）のため入院した．胸部 X 線検査により，多葉性肺炎が観察された．抗生物質，ステロイド及びネブライザーによる治療を行った．入院中，非重篤な 4 つの事象，すなわち Grade 4 の貧血（181 日目），Grade 3 の低リン酸血症（182 日目），Grade 2 の低カルシウム血症及び Grade 1 の低カリウム血症（両方とも 183 日目）も発現した．更なる情報は報告されなかった．20[redacted] 年 7 月 20 日（184 日目），肺炎及び低酸素症より回復し，退院した．退院時にすべての非重篤な事象は回復していた．肺炎のため，すべての治験薬の投与が中断され，20[redacted]年 7 月 24 日に同じ用量で再開された．投与再開日の好中球絶対数は 2.7×10^9/L，白血球数は 4.5×10^9/L であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：28-234-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	腎不全，肺炎，敗血症性ショック，末梢性ニューロパチー，発熱性好中球減少症，菌血症，粘膜の炎症，帯状疱疹，筋骨格痛，多発ニューロパチー，不安
合併症	片耳難聴，デュプイトラン拘縮，片頭痛，股関節形成，貧血，平衡障害，便秘
重篤な有害事象名	心房細動（心房細動） 呼吸困難（呼吸困難）
重症度	心房細動：Grade 3 呼吸困難：Grade 3
発現日	心房細動：20[redacted] 年 11 月 9 日 呼吸困難：20[redacted]年 11 月 19 日
転帰	心房細動：回復（20[redacted] 年 11 月 10 日） 呼吸困難：回復（20[redacted] 年 12 月 3 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 7 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 19 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．20[redacted] 年 11 月 21 日*（第 18 サイクル，492 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 12 月 12 日（第 6 サイクル，147 日目）にレナリドミド（10 mg），20[redacted] 年 11 月 1 日（第 4 サイクル，106 日目）にデキサメタゾン（20 mg）の最終投与を行った．デキサメタゾンの用量は，非重篤な Grade 2 の筋力低下のため第 4 サイクルで減量となり，中止についての報告がないまま，同サイクルの終了時に中止された．また，第 1 サイクル 16 日目までカルフィルゾミブ投与前及び投与後に総

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	量 2000 mL の水分補給を行った．また，（抗血小板薬として治験実施計画書に規定されている）Clexane の投与を受けていた． 心房細動： 20[redacted] 年 9 月 13 日（57 日目），非重篤な Grade 2 の体液貯留を発現した．同日の心電図は異常であったが，臨床的に意義のあるものではないと考えられた（洞調律左方軸［QT 間隔 470 ms］）．20[redacted] 年 10 月 11 日（85 日目），非重篤な Grade 2 の筋力低下を発現した．20[redacted] 年 10 月に行われた経胸壁心エコー検査では，弁疾患（僧帽弁閉鎖不全症 2/4 度，三尖弁閉鎖不全症 2/4 度）及び左房拡張が観察された．20[redacted] 年 10 月 18 日（92 日目），CIOMS によると，非重篤な Grade 2 の間欠性心房細動を発現し，治験終了時に継続していた．20[redacted] 年 10 月 25 日，心電図検査を実施し，洞調律は左方軸で正常，心拍数は 51 bpm，RR 間隔は 1177 ms，P 幅 77 ms，PR 間隔 176 ms，QRS 間隔 94 ms，QT 間隔 536 ms 及び QTc 間隔 496 ms であった．同日の心機能評価は正常（動悸，心雑音又は狭心症の症状なし）で，心音も正常であった．臨床検査値は，ヘモグロビン 10.40 g/dL，血小板数 83.00×10^9/L，白血球数 2.480×10^9/L，クレアチニン 1.25 mg/dL，尿酸 10.35 mg/dL，C 反応性タンパク 0.5 mg/dL，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 13 U/L 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ 107 U/L であった（基準範囲は未報告）． 20[redacted] 年 10 月 25 日（99 日目），筋力低下より回復したが，Grade 3 の血小板減少症（血小板数 25×10^9/L）を発現した．輸血の有無については報告されなかった．心房細動に対して Tambocor が，体液貯留に対して Burinex が投与された． 20[redacted] 年 11 月 8 日（113 日目），カルフィルゾミブ投与のため再入院した．次の日（114 日目），カルフィルゾミブ投与及びレナリドミド投与当日，並びに直近のデキサメタゾン投与の 1 日後，血圧低下（値は未報告）が認められ，新規に重篤な心房細動（Grade 3）を発現した．心房細動のため，入院期間が延長となった．CIOMS によると，これらの事象が発現する前に不整脈はみられなかった．心電図検査により，心房細動及び不完全左脚ブロックが観察され，「下壁心筋傷害の可能性を除外できない」と報告された．心拍数は 76 bpm，RR 間隔 785 ms，QRS 間隔 88 ms，QT 間隔延長 422 ms 及び QTc 間隔 480 ms であった． 20[redacted] 年 11 月 9 日（114 日目），心房細動は Grade 3 に悪化した．心電図検査により心房細動，V 誘導の RS 移行帯の左側への移動，及び不完全左脚ブロックが認められた．下壁心筋梗塞の可能性を除外できず，心房細動は体液の急激な除去により引き起こされたと考えられた．Voluven を単回投与した．しかし，心房細動は継続したため，Tambocor 及び詳細不明の低用量の抗凝固薬による治療を行った．Asaflow の投与は中止された． 20[redacted] 年 11 月 10 日（115 日），心房細動より回復したと判断された．しかし，20[redacted] 年 11 月 12 日（117 日目）まで入院は継続された．心房細動により治験薬に対する措置は取られなかったが，血小板減少症のためレナリドミドの用量が 15 mg に減量となった． 呼吸困難： 20[redacted] 年 9 月 4 日，CIOMS によると，胸部 X 線検査により，心陰影の拡大が観察され，肺の緻密化又は胸水は認められず，鎖骨下静脈にカテーテル及び上大静脈にその先端が留置され，肋骨に骨性病変はみられなかった． 20[redacted] 年 11 月 19 日（124 日目），活動中及び安静時の呼吸困難の増加並びに起坐呼吸を認めた．その後，進行性の Grade 3 の呼吸困難のため入院した．CIOMS によると，恐らく拘束性心筋症の結果，呼吸困難が発現したと考えられた．臨床検査値は，ヘモグロビン 9.0 g/dL，血小板数 34.0×10^9/L 及び白血球数 2.67×10^9/L であった．メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及び PCR によるサイトメガロウイルススクリーニングは陰性であった（基準範囲は未報告）．胸部 X 線検査により，右肺下野に気管支周囲炎を伴う顕著な気管支炎，両肺門のわずかな肥大（恐ら

	く血管ベース），両肺に気管支疾患及び下部胸椎椎体高の減少が観察された．縦隔及び心臓胸部は正常で，胸水，肺硬変又は気胸の徴候はなかった．また，既知の左肋骨骨折の遺残病変が認められた． 20[redacted]年 11 月 22 日，肺シンチグラフィーにより，肺塞栓症の可能性は低いことが示された．翌日に行われた MUGA スキャンでは，手動検査による LVEF は 54%，自動アルゴリズムによる LVEF は 60%であった．生理学的範囲内において，LVEF は壁運動障害を示唆するものではなかった． 20[redacted]年 11 月 30 日，心エコー検査により，中隔が 13 mm のわずかな左室肥大，左房機能がわずかに低下し，心房の機能が全体的に低下している様子，中隔の運動低下の徴候，顕著な両心房拡張，拡張機能 E/E'（拡張早期左室流入血流速度／拡張早期僧帽弁輪速度）が 18 の心房細動，大動脈弁硬化症，軽度の僧帽弁閉鎖不全症及び三尖弁閉鎖不全症，収縮期の肺動脈圧 23 mmHg＋CVD，AH 変動が 50%を超える下大静脈拡張（CVD 10 mmHg），並びにタンポナーデの徴候のない，主に下外側部における心嚢液が観察された．医学報告書によると，追加観察により，重度の収縮期心不全，弁疾患及び肺塞栓症の可能性は除外された．ホルター心電図により，様々な反応がみられ，最長 2.8 秒の突発性の心休止が記録された．Tambocor 投与は中止された（洞調律への再転換の可能性はほとんどないため［心房拡張］）．低用量の β 遮断薬の投与を開始し，心拍数のモニタリングを行った．呼吸器感染と診断され（原因は不明），Maxipime，Amikin 及び Diflucan による治療を行った．また，呼吸困難に対して Diflucan 及び Zovirax による治療を行った．他に Eprex（貧血に対して），ビソプロロール，Dafalgan，Diflucan 及び Movicol による治療を行った．20[redacted]年 12 月 2 日，冠動脈造影により，重大な冠動脈疾患はなく，中等度の左室機能障害，充満圧の上昇及び肺動脈圧の上昇が認められた．翌日，冠動脈造影中に右室の心筋生検が行われ，心アミロイドーシスがみられた．更に，κ 軽鎖沈着が観察された． 呼吸困難のため，カルフィルゾミブは投与されなかった．レナリミド及びデキサメタゾンに対する措置は取られなかった．20[redacted]年 12 月 3 日（138 日目），呼吸困難より回復したと判断され，退院した．20[redacted]年 12 月 4 日（139 日目），呼吸困難の重症度は Grade 2 へ下げられた．
治験薬との関連性	心房細動：カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし 呼吸困難：カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	心房細動及び呼吸困難はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：38-278-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	慢性閉塞性肺疾患
重篤な有害事象名	急性骨髄性白血病（急性骨髄性白血病）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted]年 1 月 16 日*
転帰	死亡（20[redacted]年 4 月 5 日*）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 2 月 7 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 2 月 7 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted]年 2 月 14 日（第 1 サイクル，8 日目）にカルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted]年 12 月 28 日（第 12 サイクル，325 日

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

	目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted]年 10 月 30 日（第 10 サイクル，266 日目）にレナリドミド（5 mg），20[redacted]年 1 月 2 日*（第 12 サイクル，330 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，20[redacted]年 3 月 22 日（第 2 サイクル，16 日目）までカルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 750 mL の水分補給を行った． 20[redacted]年 5 月 9 日（92 日目），非重篤な Grade 3 の血小板減少症が最初に観察された（値は未報告だが，20[redacted]年 5 月 2 日の血小板数は 88.9×10^9/L であった）．20[redacted]年 6 月 7 日（121 日目），血小板減少症は Grade 4 へ悪化した．値は未報告であったが，20[redacted]年 5 月 13 日の血小板数は 38×10^9/L であった．142～310 日目の間，濃縮赤血球 14 単位（血小板については報告なし）を輸血された． 血小板減少症が治験期間中継続し，13 件（Grade 3～Grade 4）認められた．血小板減少症が継続（20[redacted]年 7 月～20[redacted]年 11 月，血小板数は 23～41×10^9/L）したため，治験薬は 3 回減量され，20[redacted]年 10 月 30 日（第 10 サイクル，266 日目）にレナリドミド投与が中止された． 20[redacted]年 11 月 14 日（281 日目），6 回目の Grade 4 の血小板減少症（血小板数 20.2×10^9/L，非重篤と判断された）を発現した．317～341 日目の間に，血小板 5 単位及び濃縮赤血球 4 単位の輸血を受けたが，治験期間中血小板減少症は継続した． 20[redacted]年 12 月 12 日（309 日目），C 反応性タンパク値は 17.6 mg/L に上昇し，20[redacted]年 1 月 16 日*（344 日目）に Grade 2 の C-反応性蛋白増加を発現した．更なる C 反応性タンパク値の報告はなかった．Augmentin 及び Klacid（クラリスロマイシン）による治療が開始された．20[redacted]年* 1 月 9 日（337 日目），好中球減少症（Grade 4）を発現し，カルフィルゾミブの投与当日及び直近のレナリドミド投与から 71 日後に続発性原発性血液学的悪性疾患の評価を行った．同日の診断所見及び臨床検査結果は報告されなかったが，341 日目の好中球絶対数は 0.17×10^9/L（15.60%），348 日目は 0.19×10^9/L（21.70%），351 日目は 0.23×10^9/L（25.4%）であった．20[redacted]年 9 月 6 日（212 日目）からフィルグラスチムによる治療を毎週受けた．治療は継続された． 20[redacted]年 1 月 16 日*（344 日目），胸骨骨髄生検により，骨髄異形成症候群の評価が行われた．20[redacted]年 1 月 23 日*（351 日目）に急性骨髄性白血病と診断された．同日，急性骨髄性白血病のため，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの投与が中止された．CIOMS によると，当該被験者は「状態の悪化」のため投与中止となった．最終来院時（351 日目）の臨床検査値は，ヘモグロビン 89.1 g/L，好中球絶対数 0.23×10^9/L（25.4%），血小板数 5.4×10^9/L，白血球数 0.9×10^9/L であった． ECOG performance status は 2 に変更となった．治験終了時，疲労（Grade 2），好中球減少症（Grade 4）及び C-反応性蛋白増加（Grade 2）は継続していた． 20[redacted]年 2 月 1 日*（359 日目），急性骨髄性白血病に対してシタラビン（20 mg を皮下投与）による治療を開始した．20[redacted]年 4 月 5 日*（424 日目），急性骨髄性白血病（Grade 5）のため死亡した．剖検は実施されず，更なる情報は提供されなかった．死亡したのは，直近のデキサメタゾン投与から 94 日後，直近のカルフィルゾミブ投与から 99 日後，直近のレナリドミド投与から 158 日後であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	急性骨髄性白血病はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．骨髄異形成症候群は 20[redacted]年 1* 月 16 日に行われた胸骨穿刺により診断され，最終診断（急性骨髄性白血病）は 20[redacted]年 1 月 23 日*に行われたが，血小板減少症（血球減少）は最初に 20[redacted]年 6 月 6 日に観察され，20[redacted]年 11 月 14 日に Grade 4 となったと記述した．

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

被験者識別コード：51-653-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted]歳
既往歴	子宮平滑筋腫，子宮摘出，脂肪腫，脳震盪，胸椎骨折，虚血性脳卒中
合併症	心筋虚血，白内障，静脈瘤，骨粗鬆症，脳血管不全，血管性脳症，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー
重篤な有害事象名	腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 2 月 10 日
転帰	回復（20[redacted]年 2 月 15 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 1 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 18 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 7 月 3 日*（第 18 サイクル，533 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted] 年 9 月 11 日*（第 20 サイクル，603 日目）にレナリドミド（10 mg），20[redacted]年 9 月 12 日*（第 20 サイクル，604 日目）にデキサメタゾン（40 mg/週）の最終投与を行った．カルフィルゾミブの用量は，149 日目に非重篤な Grade 3 の神経痛のため減量となり，最終来院時時まで減量した用量での投与が行われた．また，第 1 サイクル 1，2，15 及び 16 日目のカルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った． 20[redacted] 年 2 月 10 日（24 日目），直近のデキサメタゾン投与から 2 日後，直近のレナリドミド投与から 3 日後及び直近のカルフィルゾミブ投与から 6 日後，尿量減少及びテタニーを発現し，Grade 3 の腫瘍崩壊症候群（医学的に重要な事象）と診断された．CIOMS によると，血液生化学検査での尿酸値は 50%超上昇して 520 μmol/L（20[redacted] 年 1 月 18 日は 200 μmol/L），リン酸値は 40%超上昇して 1.18 mmol/L（20[redacted] 年 1 月 18 日は 0.84 mmol/L）であった．腫瘍崩壊症候群の発現時，カリウム及びカルシウム値は報告されなかった．しかし，腫瘍崩壊症候群が起こる直前に報告された値は，カリウムが 4.10，カルシウムが 1.87（20[redacted] 年 2 月 1 日）であった．29 日目まで，生理食塩水による治療を行い，アロプリノールを増量し（200 mg，1 日 3 回），Lasix 及びグルコン酸カルシウム（10%）を投与した．20[redacted] 年 2 月 15 日（29 日目），腫瘍崩壊症候群より回復したと判断された．29 日目の臨床検査値は，尿酸 180 μmol/L 及びリン酸 1.02 mmol/L であった．30 日目の臨床検査値は，カリウム 4.70 mmol/L 及びカルシウム 2.22 mmol/L であった．本事象の結果，治験薬に対する措置は取られなかった． 20[redacted] 年 10 月 1 日*（623 日目），疾患進行（当初，527 日目に SPEP によって評価され，583 日目に確認された）のため治験薬の投与が中止され，最終来院が完了した．最終来院時の血液生化学検査結果は，尿酸 294 μmol/L，リン酸 1.16 mmol/L，カリウム 4.0 mmol/L 及びカルシウム 2.14 mmol/L であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	腫瘍崩壊症候群はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：51-658-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	肺炎
合併症	変形性関節症，慢性気管支炎，冠動脈疾患，胃十二指腸炎，高血圧，静脈瘤，痔核，慢性膵炎，子宮頚部びらん

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	頭蓋内出血（頭蓋内出血）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted]年 7 月 30 日*
転帰	死亡（20[redacted]年 7 月 30 日）*
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 11 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 11 月 16 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted]年 11 月 23 日（第 1 サイクル，8 日目），カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted]年 7 月 26 日*（第 10 サイクル，254 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted]年 7 月 29 日*（第 10 サイクル，257 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted]年 7 月 25 日*（第 10 サイクル，253 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った． 治験薬投与開始後，20[redacted]年 4 月 4 日*（141 日目），心電図検査で「前壁中隔野に再分極の乱れ」の異常がみられたが，臨床的に意義のあるものではなかった．同時に，C 反応性タンパク値は（57 日目の 48 mg/L から）5910 mg/L に上昇した．この上昇時又はその付近で有害事象は報告されなかった．追加の C 反応性タンパク値の報告はなかった． 20[redacted]年 7 月 25 日*（253 日目），Grade 3 の好中球減少症（好中球絶対数 0.9×10^9/UL（58.6%）及び Grade 4 の血小板減少症（血小板数 44×10^9/UL）を発現し，両事象とも非重篤と判断された．同日，SPEP に基づき疾患進行（未確認）が評価された．また，同日の生化学検査値のベースラインからの変化は，血中尿素窒素が 5.27 mmol/L から 10.66 mmol/L に増加，血清クレアチニンが 80 μmol/L から 160 μmol/L に増加，クレアチニンクリアランスが 70.9 mL/min から 35.9 mL/min に減少，総ビリルビンが 9.77 μmol/L から 22.35 μmol/L に増加した． 20[redacted]年 7 月 30 日*（258 日目），規定来院のため入院した．同日のその後，「床で失神しているところを看護師に」発見された．頭蓋のスパイラル CT スキャンにより，右脳半球上に多数の硬膜下及び硬膜外血腫，大量のくも膜下出血及び側脳の転位が認められた．心電図により，激しい洞頻脈及び前壁中隔心尖部に心筋虚血の徴候が確認された．バイタルサインは，血圧 150/70 mmHg，心拍数 80 bpm 及び呼吸数 17 回／分であった． 硫酸マグネシウム（頭蓋内出血に対して）の静脈内投与及び血小板 1 単位（血小板減少症に対して）の投与を行った．頭蓋内出血のため，すべての治験薬の投与が中止となった．同日の夜遅く，呼吸及び反射がなかった．20[redacted]年 7 月 30 日*（258 日目），Grade 5 の頭蓋内出血のため死亡した．剖検が実施された．病理学的診断により，Stage Ⅲの多発性骨髄腫，骨髄毒性顆粒球減少症，出血症候群を伴う血小板減少症，脳室系に出血を伴う顕著な右脳半球のくも膜下実質性血腫，脳浮腫及び転位，右脳半球の続発性虚血性変化，アテローム性動脈硬化症及び心筋硬化症が観察された．死亡したのは，レナリドミドの最終投与から 1 日後，カルフィルゾミブの最終投与から 4 日後及びデキサメタゾンの最終投与から 5 日後であった．死亡時の追加情報は報告されなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	頭蓋内出血はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：82-601-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

既往歴	β2 ミクログロブリン，包虫症，脂質異常症
合併症	なし
重篤な有害事象名	低アルブミン血症（低アルブミン血症） 低カルシウム血症（低カルシウム血症）
重症度	低アルブミン血症：Grade 3 低カルシウム血症：Grade 4
発現日	低アルブミン血症：20[redacted] 年 2 月 14 日 低カルシウム血症：20[redacted] 年 3 月 21 日
転帰	低アルブミン血症：回復（20[redacted] 年 2 月 24 日） 低カルシウム血症：回復（20[redacted] 年 4 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 1 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 24 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った． 20[redacted] 年 1 月 31 日（第 1 サイクル，8 日目），カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 3 月 21 日（第 3 サイクル，57 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 3 月 31 日（第 3 サイクル，67 日目）にレナリドミド（25 mg），20[redacted] 年 3 月 28 日（第 3 サイクル，64 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 2 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を行った．ただし，第 2 サイクル 15 日目は 1000 mL の水分補給を行った． 低アルブミン血症： 20[redacted] 年 1 月 24 日（1 日目），低カルシウム血症（Grade 3，カルシウム 7.8 mg/dL）及び低カリウム血症（Grade 1，カリウム 3.2 mmol/L）が悪化し，また貧血（Grade 3，ヘモグロビン 7.1 g/dL）を発現したが，いずれも非重篤であった．20[redacted] 年 1 月 26 日（3 日目），非重篤な浮腫（Grade 1）を発現した（8 日目に回復）．15 日目，低カリウム血症（Grade 4，カリウム 2.4 mmol/L）が悪化した．20[redacted] 年 2 月 14 日（22 日目），浮腫を発現し，進行性の低アルブミン血症（Grade 3，アルブミン 2.2 g/dL［基準範囲：3.5～5 g/dL］）のため入院した．浮腫の有害事象名及び重症度は報告されなかった．低アルブミン血症は，直近のカルフィルゾミブ投与から 6 日後，デキサメタゾン投与当日及び直近のレナリドミド投与から 1 日後に発現した．入院時の臨床検査値（基準範囲）は，アルブミン 2.2 g/dL（3.5～5 g/dL），ナトリウム 126 mmol/L（137～145 mmol/L），カリウム 2.3 mmol/L（3.6～5 mmol/L），カルシウム 5.2 mg/dL（8.80～10.4 mg/dL），アルカリホスファターゼ 737 μ/L（38～126 μ/L），γ-グルタミルトランスフェラーゼ 608 μ/L（8～78 μ/L），総タンパク 5.7 g/dL（6.3～8.2 g/dL）及び総ビリルビン 2.1 mg/dL（0.2～1.3 mg/dL）であった．1 週間後，カルシウム値は 4.5 mg/dL に低下した．グルコン酸カルシウム（低カルシウム血症に対して），エポエチンベータ（貧血に対して），スピロノラクトン（浮腫に対して），塩化カリウム（低カリウム血症に対して）及びアルブミン（低アルブミン血症に対して）による治療が行われた．20[redacted] 年 2 月 20 日（28 日目），低カリウム血症のため，治験実施計画書に規定されている Zometa の投与を中止した．低アルブミン血症の結果，治験薬に対して取られた措置はなかった．20[redacted] 年 2 月 24 日（32 日目），低アルブミン血症より回復したと判断され，同日退院した．20[redacted] 年 2 月 24 日の臨床検査値は，アルブミン 1.9 g/dL，ナトリウム 135 mmol/L，カリウム 2.8 mmol/L，カルシウム 4.9 mg/dL，アルカリホスファターゼ 622 μ/L，γ-グルタミルトランスフェラーゼ 802 μ/L，総タンパク 4.3 g/dL 及び総ビリルビン 0.8 mg/dL であった． 低カルシウム血症： （非重篤の基準を満たす）低カルシウム血症は，治験開始時（1 日目，カルシウム 7.8 mg/dL）から継続していた．20[redacted] 年 3 月 21 日（57 日目），臨床症状を伴わない Grade 4 の低カルシウム血症（カルシウム 3.9 mg/dL）のため入院した．低カルシウム血症はカルフィルゾミブ，デキサメタゾン及びレナリドミドの投与当日に発現した．他の臨床検

	査値及び診断所見は，カリウム 2.4 mmol/L，アルブミン 2.9 g/dL，心電図は正常であった．低カルシウム血症は，グルコン酸カルシウムによる治療が行われたが改善しなかった．低カルシウム血症及び「不整脈の危険性が高い」ため，すべての治験薬の投与は中止となった．治験担当医師によると，カルシウムの低値はカルフィルゾミブの中止のみを引き起こしたわけではなかった．20[redacted] 年 4 月 1 日（68 日目），当該被験者の要望により退院した．20[redacted] 年 4 月 9 日（76 日目），低カルシウム血症より回復した（カルシウム 7.1 mg/dL）．20[redacted] 年 4 月 19 日，最終来院時，カルシウムは 7.1 mg/dL のままであった．疾患進行は確認されず，ECOG performance status は改善した（ベースライン時の 1 から 2 への変更）．
治験薬との関連性	低アルブミン血症：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 低カルシウム血症：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	低アルブミン血症及び低カルシウム血症はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：82-602-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	末梢性感覚ニューロパチー
合併症	貧血，末梢性感覚ニューロパチー
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎） 肺炎（肺炎） 血小板減少症（血小板減少症）
重症度	肺炎：Grade 2 肺炎：Grade 3 血小板減少症：Grade 4
発現日	肺炎：20[redacted] 年 10 月 16 日 肺炎：20[redacted] 年 12 月 7 日 血小板減少症：20[redacted] 年 12 月 11 日
転帰	肺炎：回復（20[redacted] 年 10 月 22 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 12 月 16 日） 血小板減少症：回復（20[redacted] 年 1 月 8 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 4 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg）の初回投与を行った．20[redacted] * 年 3 月 20 日（第 17 サイクル，442 日目）にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2），20[redacted] 年 12 月 14 日（第 13 サイクル，346 日目）にレナリドミド（5 mg），20[redacted] 年 3 月 27 日*（第 17 サイクル，449 日目）にデキサメタゾン（20 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクルは，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った．第 2 サイクルは，16 日目までカルフィルゾミブ投与時に 500 mL の水分補給を行った．更に，治験実施計画書で規定されている抗血小板薬（Aspirin）の投与を受けていた． 肺炎： 20[redacted] 年 10 月 13 日（284 日目），発熱（値は未報告）及び胸痛（両方とも重症度は未報告）を認めた．これらの事象は有害事象としては報告されなかった．20[redacted] 年 10 月 15 日（286 日目），胸部 X 線検査で左下葉肺炎が認められた．20[redacted] 年 10 月 16 日（287 日目），Grade 2 の肺炎を発現した．発熱が継続しており，抗生物質の静脈内投与を行うため感染症専門病院に入院した．20[redacted] 年 10 月 22 日（293 日目），肺炎より回復したと判断され，同日退院した．デキサメタゾン及びレナリ

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

	ドミドに対する措置は取られなかったが，カルフィルゾミブの投与は一時的に中断され，20[redacted]年 10 月 24 日（295 日目）に再開された（20 mg/m^2）． 肺炎及び血小板減少症： 20[redacted]年 12 月 7 日（339 日目），直近のカルフィルゾミブ投与の 1 日後，直近のデキサメタゾン投与の 2 日後，レナリドミドの投与当日，発熱（値は未報告），咳嗽及び胸痛を認め，同日 Grade 3 の肺炎のため入院した．セフトリアキソン（1 g を 1 日 2 回）及びモキシフロキサシン（用量不明）による治療を行った．レナリドミド及びカルフィルゾミブの投与は中断され，デキサメタゾンは 20 mg に減量された．20[redacted]年 12 月 11 日（343 日目），肺炎による入院は，Grade 3 のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（急性下痢に特徴づけられる）及び Grade 4 の血小板減少症（値は未報告）のため延長となった．メトロニダゾール及びバンコマイシンによる治療が行われた．更に，治験実施計画書に規定されている Aspirin の投与が中止となった．カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与が一時的に中断され，デキサメタゾンは肺炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎のため減量された．血小板減少症のため，すべての治験薬の投与が一時的に中断された．348 日目，肺炎より回復した．359 日目，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎より回復した．20[redacted]年 1 月 8 日*（371 日目），血小板減少症より回復し，同日退院した．レナリドミドの最終投与は 346 日目に行われた．レナリドミドの早期投与中止の理由は報告されなかった．
治験薬との関連性	肺炎：カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なし 肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 血小板減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	1 回目の肺炎はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと関連あり，レナリドミドと関連なしと判断した． 2 回目の肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． 血小板減少症はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．また，血小板減少症は，合併していた感染症（肺炎及び下痢）により悪化したと記述した．

被験者識別コード：24-724-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted]歳
既往歴	経尿道的前立腺摘除，膝関節形成
合併症	脂質異常症，高血圧，慢性閉塞性肺疾患，振戦，背部痛
重篤な有害事象名	発熱（発熱）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted]年 6 月 17 日
転帰	回復（20[redacted]年 6 月 23 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 6 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 16 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg/週）の初回投与を行った．15 日目に，カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted]年 1 月*13 日（第 8 サイクル，212 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted]年 1 月 16 日*（第 8 サイクル，215 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted]年 1 月 19 日*（第 8 サイクル，218 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 16 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の水分補給を

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

	行った．ただし，8 及び 9 日目は水分補給を行わなかった．水分補給は，第 2 サイクルから総量 250 mL に減量され，第 2 サイクル 16 日目まで継続された． 20[redacted]年 6 月 16 日（1 日目），ヘモグロビン値は 102 g/L，好中球絶対数は 2.4×10^9/L（50.9%）であった．20[redacted] 年 6 月 17 日（2 日目），Grade 2 の発熱（基本語：発熱）のため入院した．体温及び診断については報告されなかった．3 日目，更に非重篤な貧血（Grade 2）及び非重篤な好中球減少症（Grade 2，両方とも臨床検査値は未報告）を発現した．発熱に対してセフトリアキソンによる治療を行った．20[redacted] 年 6 月 23 日（8 日目），発熱より回復したと判断され，退院した．合併していた他の事象は退院時継続していた．発熱のため，すべての治験薬の投与は中断となり，15 日目に用量の変更なく再開された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	発熱はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンとは関連なしと判断した．

被験者識別コード：24-719-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	手根管症候群
合併症	なし
重篤な有害事象名	下痢（下痢）
重症度	Grade 1
発現日	20[redacted] 年 4 月 25 日
転帰	回復（20[redacted] 年 5 月 4 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 20 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 1 月 20 日，カルフィルゾミブ（20 mg/m^2），レナリドミド（25 mg/日）及びデキサメタゾン（40 mg）の初回投与を行った．20[redacted] 年 1 月 27 日（第 1 サイクル，8 日目）に，カルフィルゾミブの用量を 27 mg/m^2 に増量した．20[redacted] 年 11 月 29 日（第 11 サイクル，314 日目）にカルフィルゾミブ（27 mg/m^2），20[redacted] 年 4 月 23 日（第 4 サイクル，94 日目）にレナリドミド（15 mg），20[redacted] 年 11 月 28 日（第 11 サイクル，313 日目）にデキサメタゾン（40 mg）の最終投与を行った．また，第 1 サイクル 15 日目まで，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の水分補給を行った．第 1 サクル 16 日目の水分補給は行われなかった．第 2 サイクル 2，8 及び 9 日目は 500 mL，第 2 サイクル 15 及び 16 日目は 1000 mL の水分補給を行った．第 2 サイクル 2 及び 8 日目は，治験担当医師によると「低血圧に対して，及び次のサイクルを考慮し，血清の代わりに Voluven を投与した」．20[redacted] 年 3 月 31 日（71 日目），治験期間中唯一の心電図検査が行われ，結果は正常であった（心拍数 82 bpm）． 20[redacted] 年 4 月 25 日（96 日目），下痢（Grade 1）のため 5 日間待機的入院となった．CIOMS によると，下痢の重症度は Grade 2 から Grade 1 に下げられた（Grade 2 を発現した日付は未報告）．皮下組織検体から，多発性骨髄腫に伴ったアミロイドーシスが認められた．しかし，疑われた腎アミロイドーシスは観察されなかった．消化管アミロイドーシスも疑われた．入院時の臨床検査値は報告されなかった．ロペラミド，パロキセチン，タゾロール，アミカシン及び血小板 2 単位による治療が行われた．下痢のため，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与が中断となった．カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの投与は再開された．レナリドミドの投与は「不耐性」のため中止となったが，カルテでは血液毒性のための中止と報告された．20[redacted] 年 5 月 4 日（105 日目），下痢より回復し，翌日の 20[redacted] 年 5

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

	月 5 日（106 日目）に退院した.
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	下痢はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．CIOMS によると，下痢は合併症（詳細不明）と関連ありとも判断した.

被験者識別コード：10-380-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	卵巣嚢胞，卵巣摘除
合併症	痔核，静脈瘤，外骨腫，胃食道逆流性疾患
重篤な有害事象名	SGPT 増加 Grade 3（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 10 月 12 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 25 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 29 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 29 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（41 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（54.27 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 10 月 6 日（第 1 サイクル 8 日目），レナリドミドは 20[redacted] 年 10 月 11 日（第 1 サイクル 13 日目），デキサメタゾンは 20[redacted] 年 10 月 12 日（第 1 サイクル 14 日目）であった. 20[redacted] 年 10 月 12 日，SGPT 増加（Grade 3）が発現し，医学的に重要な事象と判断された．治療に関する報告はなかった．事象発現時の臨床検査値（基準範囲）は， SGPT 506.8 U/L（35），SGOT 256.6 U/L（35），GGT 195.6 U/L（40），ALP 223 U/L（35～105）， 乳酸脱水素酵素 242 U/L（250），ビリルビン 0.9 mg/dL（0.1～1.2），アルブミン 4.0 mg/dL（3.5～5.5）．20[redacted] 年 9 月 27 日，感染予防のため Ciprobay が投与されていた．Ciprobay 投与が肝機能検査値上昇の原因である可能性があり，20[redacted] 年 10 月 17 日，Ciprobay の投与を中止した．カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与を中断し，デキサメタゾンの投与は最終投与（20[redacted]年 10 月 12 日）後に延期となった. 20[redacted] 年 10 月 19 日の検査では，SGPT の低下が認められた（SGPT 188.3 U/L）. 20[redacted] 年 10 月 25 日，当該事象は回復した. 20[redacted] 年 10 月 26 日，SGPT 値は Grade 1 に低下した（検査値の報告はなかった）．同日，カルフィルゾミブは中断前と同量で投与を再開した. 20[redacted] 年 10 月 27 日，レナリドミドを 15 mg に減量して投与を再開し，デキサメタゾンも 20 mg に減量して投与を再開した．当該事象の再発は認められなかった.
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．Ciprobay の感染予防治療も当該事象の要因と考えられた.

被験者識別コード：10-386-9[redacted]

人種	白人
性別	男性

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

年齢	6[redacted] 歳
既往歴	筋緊張亢進，肺塞栓症，血栓症，口腔ヘルペス，敗血症，脊椎手術
合併症	高尿酸血症，腎不全，筋骨格痛
重篤な有害事象名	カルフィルゾミブに対するアレルギー反応（薬物過敏症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 10 月 6 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 18 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 4 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（38 mg）を静脈内投与し，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 10 月 5 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 10 月 6 日，デキサメタゾンは 20[redacted] 年 10 月 4 日であった． 20[redacted] 年 10 月 6 日，頭皮そう痒，顔面腫脹，眼部腫脹を伴うカルフィルゾミブに対する薬物過敏症（Grade 3）を発現し，医学的に重要な事象と判断された． 20[redacted] 年 10 月 8 日及び 20[redacted] 年 10 月 9 日，コルチコステロイドを静脈内投与し，静注後に腫脹は「改善」した． 20[redacted] 年 10 月 11 日，事象発現部位の評価をし，腫脹はほぼ消失していた．当該事象に伴い，カルフィルゾミブの投与を中断したが，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に対する処置はとられなかった． 20[redacted] 年 10 月 18 日，当該事象は回復した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	薬物過敏症はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：12-853-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	肝炎，感覚鈍麻，錯感覚
合併症	慢性閉塞性肺疾患，狭心症
重篤な有害事象名	発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症） 発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）
重症度	発熱性好中球減少症：Grade 4 発熱性好中球減少症：Grade 3
発現日	発熱性好中球減少症：20[redacted] 年 10 月 28 日 発熱性好中球減少症：20[redacted] 年 11 月 7 日
転帰	発熱性好中球減少症：回復（20[redacted] 年 11 月 5 日） 発熱性好中球減少症：回復（20[redacted] 年 11 月 10 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 17 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（38 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（52 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与した．デキサメタゾンの投与は開始しなかった． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 10 月 26 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 10 月 27 日であった． 20[redacted] 年 10 月 28 日，前日より非重篤の発熱が発現し，発熱性好中球減少症（Grade 4）のため入院した．体温は 38℃，血液培養に異常はなく，発現日前日の胸部 X 線にも異常は認められなかった．MRSA のス

	クリーニングは陰性であった．当該事象に伴い，カルフィルゾミブの投与は延期となり，その後投与は行われなかった．レナリドミドの投与は 20[redacted] 年 10 月 28 日の投与後延期となり，アセトアミノフェンの投与及びメロペネムの単回静脈内投与が行われた．入院中，アスピリン，ビソプロロール，エノキサパリン及びシンバスタチンが投与された． 20[redacted] 年 11 月 1 日，フィルグラスチムを投与し，20[redacted] 年 11 月 3 日，Augmentin を投与した． 20[redacted] 年 11 月 5 日，退院となり，当該事象は回復した． カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与は再開せず，デキサメタゾンの投与は引き続き開始されなかった． 20[redacted] 年 11 月 7 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）を発現し，好中球数は 0.75 未満となり，再入院となった．血液培養及び MRSA スクリーニングは陰性であった．当該事象発現のため，カルフィルゾミブの投与は延期となり，レナリドミドの投与は行われなかった．フィルグラスチムの投与を開始した． 20[redacted] 年 11 月 9 日，肺炎及びサイトメガロウイルスのスクリーニングは陰性であった． 20[redacted] 年 11 月 10 日，喀痰培養はカンジダ・アルビカンス及びアスペルギルスに陽性であった．同日，退院となり，当該事象は回復した．
治験薬との関連性	発熱性好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり 発熱性好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	発熱性好中球減少症（20[redacted] 年 10 月 28 日発現）はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連ありと判断した． 発熱性好中球減少症（20[redacted] 年 11 月 7 日発現）はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：14-010-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	扁桃摘出，タバコ使用者，鼻中隔手術，精管切除，脊椎圧迫骨折，椎間板障害，深部静脈血栓症，椎体形成術，高血糖，粘膜の炎症
合併症	胃食道逆流性疾患，肛門損傷，神経損傷，アレルギー性鼻炎，変形性関節症，四肢痛，背部痛，骨減少症，白血球減少症，疲労，後側弯症，関節痛，呼吸困難，心拡大，血小板減少症，高血糖
重篤な有害事象名	心臓負荷試験異常（心臓負荷試験異常）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 7 月 10 日**
転帰	回復（20[redacted] 年 7 月 12 日）**
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 11 月 9 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（40 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（54 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 20[redacted] 年 12 月 13 日*，レナリドミドを 15 mg に減量した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 3** 月 14 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 7 月 9 日**，デキサメタゾンは 20[redacted] 年** 7 月 10 日であった． 20[redacted] 年 7 月 9 日**，心臓負荷試験を行い，結果に異常が認められ，20[redacted] ** 年 7 月 10 日，心臓負荷試験異常（Grade 3）のため入院となった．入院時の臨床検査では，白血球数は 2.5 であった． 20[redacted] 年 7 月 11 日**，白血球数は 1.9 であった．2 カ所の心臓ステント留

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	置を予定した．治験薬の投与に対する処置は行われなかった．観察入院となり，治療介入は行われなかった． 20[redacted] 年 7 月 12 日[**] 当該事象は回復し，退院となった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	心臓負荷試験異常はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断し，ほかの要因として合併症（心血管疾患）が考えられた．

被験者識別コード：14-010-9[redacted]

人種	その他
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	卵巣嚢腫摘出術，肩回旋筋腱板修復，脊椎圧迫骨折，子宮摘出
合併症	セリアック病，背部痛，薬物過敏症，低血圧，食物アレルギー，リンパ球減少症，白血球減少症，低リン酸血症，緑内障，薬物過敏症，末梢性ニューロパチー，胸部不快感，呼吸困難，顎痛
重篤な有害事象名	上気道感染（上気道感染）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 2 月 20 日[*]
転帰	回復（20[redacted] 年 2 月 26 日）[*]
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 3 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 3 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（36 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（48.6 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 2[*] 月 16 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 2 月 19 日[*]，デキサメタゾンは 20[redacted][*] 年 2 月 15 日であった． 20[redacted] 年 2 月 18 日[*]，咳嗽，咽喉痛，頭痛及び身体痛の症状が始まった． 20[redacted] 年 2 月 19 日[*]，100°F を超える発熱が認められた． 20[redacted] 年 2 月 20 日[*]，24 時間のうちに 2～3 回の下痢を発現し，救急室に入室となった．同日，上気道感染（Grade 3）のため入院となった．Mucinex，アルブテロール，Levaquin，Rocephin を投与し，Diflucan を単回投与した．胸部 X 線には顕著な変化は認められなかった．血液及び真菌培養は陰性で，尿検査の結果も陰性であった．低血圧も発現し，収縮期血圧の上限は 70 台（ベースライン時の収縮期血圧は 80～90 台）であり，静脈内輸液 1 L で治療し改善した．別の胸部 X 線（検査日不明）では，左基底膜浸潤が認められ，CT では，「左下顎に空気流動及び広域の溶解性病変」が認められた．白血球減少症のため Neupogen を投与した．当該事象は改善した． 20[redacted] 年 2 月 26 日[*]，退院し，当該事象は回復と判断された．当該事象のためにすべての治験薬を中断し，レナリドミド及びデキサメタゾンは減量となった． 20[redacted] 年 3 月 21 日[*]，カルフィルゾミブの投与を再開し，レナリドミドは 15 mg に減量して投与を再開し，デキサメタゾンは 20 mg に減量して投与を再開した．当該事象の再発は認められなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	上気道感染はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

被験者識別コード：14-010-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	高脂血症，虫垂切除，前立腺がん，甲状腺摘除，急性腎不全，胸水，肺臓炎，肺塞栓症，深部静脈血栓症
合併症	難聴，疼痛，過敏症，高血圧，うつ病，甲状腺機能低下症，緑内障，貧血，末梢性ニューロパチー，膵嚢胞，好中球減少症
重篤な有害事象名	発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 12 月 7 日
転帰	回復（20[redacted] 年 12 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 11 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（37 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（50 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 20[redacted] 年 10 月 26 日，レナリドミドを 10 mg に減量した．20[redacted] 年 11 月 15 日，レナリドミドを 5 mg に減量し，デキサメタゾンを 20 mg に減量した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 12 月 7 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 11 月 21 日，デキサメタゾンは 20[redacted] 年 12 月 6 日であった． 20[redacted] 年 12 月 6 日，好中球絶対数は 0.6 であった． 20[redacted] 年 12 月 7 日，化学療法の点滴及び Neupogen の投与のため来院した．帰宅後，103^{o}F の発熱が認められた．再び来院し，発熱性好中球減少症（Grade 3）のため入院となった．好中球減少とともに 2 週間前より湿性咳嗽が認められ，Z-pack の治療で改善がみられなかった．セフェピム治療が開始された．胸部 X 線（検査日不明）では，急性心肺所見及び肺炎の兆候は認められなかった．心電図では，正常な洞調律が認められ，心拍数は 94 bpm であった．当該事象に伴い，カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与を行わなかった． 20[redacted] 年 12 月 9 日，退院し，当該事象は回復と判断された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	発熱性好中球減少症はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-019-9[redacted]

人種	黒人／アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	ブドウ球菌感染，虫垂切除，子宮摘出，頚部手術，帯状疱疹
合併症	貧血，甲状腺機能低下症，便秘，胃炎，胃食道逆流性疾患，痔核，薬物過敏症，季節性アレルギー，尿路感染，筋痙縮，感覚鈍麻，錯感覚，うつ病，慢性閉塞性肺疾患，鼻出血，寝汗，緑内障，頚部痛，皮膚エリテマトーデス，疲労，低カリウム血症，関節痛，呼吸困難，気道うっ血，背部痛，眼乾燥，不眠症
重篤な有害事象名	腹痛（腹痛） 大腸炎（大腸炎） 高度の左足首痛（関節痛） 高度の左腕痛（四肢痛） 高度の左ふくらはぎ痛（四肢痛）

	発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）
重症度	腹痛：Grade 3 大腸炎：Grade 3 高度の左足首痛：Grade 3 高度の左腕痛：Grade 3 高度の左ふくらはぎ痛：Grade 3 発熱性好中球減少症：Grade 2
発現日	腹痛：20[redacted]年 6 月 25 日* 大腸炎：20[redacted]年 6 月 27 日* 高度の左足首痛：20[redacted]年 8 月 13 日* 高度の左腕痛：20[redacted]年 8 月 13 日* 高度の左ふくらはぎ痛：20[redacted]年 8 月 13 日* 発熱性好中球減少症：20[redacted]年 10 月 22 日*
転帰	腹痛：回復（20[redacted]年 7 月 9 日）* 大腸炎：回復（20[redacted]年 7 月 2 日）* 高度の左足首痛：回復（20[redacted]年 8 月 16 日）* 高度の左腕痛：回復（20[redacted]年 8 月 16 日）* 高度の左ふくらはぎ痛：回復（20[redacted]年 8 月 16 日）* 発熱性好中球減少症：回復（20[redacted]年 10 月 29 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 9 月 22 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（33.8 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（45.6 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 20[redacted]年 11 月 21 日，レナリドミドを 15 mg に，デキサメタゾンを 20 mg に減量した．20[redacted]年 4 月 16 日*，カルフィルゾミブを 20 mg/m^2（33.8 mg）に減量し，デキサメタゾンを更に 12 mg に減量した．20[redacted]*年 4 月 17 日，レナリドミドを更に 10 mg に減量した． 重篤な有害事象（腹痛及び大腸炎）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted]年 6 月 19 日*，レナリドミド及びデキサメタゾンは 20[redacted]年 6 月 25 日*であった． 20[redacted]年 6 月 25 日*，腹痛（Grade 3），悪心及び下痢が発現し，腹痛は医学的に重要な事象と判断された．ジフェノキシラート，アトロピン，ヒドロモルホン，モルヒネ，塩化ナトリウム，Lomotil 及びオンダンセトロンの治療を開始した． 20[redacted]年 6 月 26 日*，入院した．腹部 CT で，小腸閉塞及び大腸炎は認められなかった．クロストリジウム・ディフィシレ培養は陰性であった．腹部の検査結果（X 線）はまだ得られていなかった．当該事象に対する治療として，メトロニダゾール，モルヒネ，ピペラシリン及びバンコマイシンが投与された．当該事象のため，カルフィルゾミブの投与は中断したが，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に対する処置はとられなかった．担当医は，症状が改善傾向にあるとし，20[redacted]*年 6 月 26 日に退院を許可した． 20[redacted]年 6 月 27 日*，腹痛の症状が継続し，脱水及び下痢の症状が認められ，自宅近隣の施設に入院した．入院の際，大腸炎（Grade 3）と診断された．臨床検査値は，ナトリウム 150 mmol/L であった．当該事象に対する治療として，Flagyl 及びモルヒネが投与された．当該事象に伴い，カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与に対する処置はとられず，デキサメタゾンの投与は中断した． 20[redacted]年 7 月 2 日*，退院し，大腸炎は回復と判断された． 20[redacted]年 7 月 9 日*，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの投与を再開し，腹痛は回復となった． 重篤な有害事象（高度の左腕痛，高度の左足首痛及び高度の左ふくらはぎ痛）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted]年 8 月 7*日，レナリドミドは 20[redacted]年 8 月 13 日*，デキサメタゾンは 20[redacted]年 7 月*

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

	16 日であった． 20[redacted] 年 8 月 13 日*，覚醒時に高度の疼痛を発現し，高度の左腕痛（Grade 3），高度の左足首痛（Grade 3）及び高度の左ふくらはぎ痛（Grade 3）のため入院した．これらの事象は医学的に重要な事象と判断された． 20[redacted] 年 8 月 16 日*，非重篤な Grade 2 の脱水及び低カリウム血症とともに非重篤な Grade 2 の尿路感染が新たに診断された．レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に対する処置はとられず，当該事象のため，カルフィルゾミブの投与を中断した．同日，関節痛及び四肢痛は回復し，退院となった． 重篤な有害事象（発熱性好中球減少症）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 10 月 9 日*，レナリドミドは 20[redacted]年 10 月 22 日*，デキサメタゾンは 20[redacted] 年 7 月 16 日*であった． 20[redacted] 年 10 月 22 日*，102.7°F～103.7°F の発熱が認められ，発熱性好中球減少症（Grade 2）のため入院となった．当該事象は医学的に重要な事象と判断された．ほかに症状として咳嗽及び息切れが認められた． 20[redacted] 年 10 月 23 日*，インフルエンザ A 及び B のスワブは陰性であり，血液及び尿培養は陰性であった．同日，好中球減少が認められた．臨床検査値は，好中球絶対数 0.7，白血球数 1.6（単位不明）であった．Neupogen，セフェピム及び Maxipime の治療が行われた．当該事象のため，カルフィルゾミブの投与を中断し，レナリドミド又はデキサメタゾンの投与に対する処置はとられなかった． 20[redacted] 年 10 月 29 日*，発熱性好中球減少症は回復し，退院となった． 20[redacted] 年 11 月 12 日*，カルフィルゾミブは 33.8 mg で投与を再開した．
治験薬との関連性	腹痛：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 大腸炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 高度の左足首痛：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 高度の左腕痛：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 高度の左ふくらはぎ痛：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 発熱性好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	腹痛及び大腸炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． 高度の左腕痛，高度の左足首痛及び高度の左ふくらはぎ痛はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した． 発熱性好中球減少症はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-020-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	肺炎，股関節形成
合併症	変形性関節症，深部静脈血栓症，アミロイドーシス，胃食道逆流性疾患，痛風性関節炎，高血圧，貧血，血小板減少症，気道感染，背部痛，発疹
重篤な有害事象名	好中球減少性大腸炎（好中球減少性大腸炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 11 月 29 日
転帰	回復（20[redacted] 年 12 月 1 日）

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 5 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 5 月 25 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（44 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（60 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した．20[redacted]年 10 月 12 日，デキサメタゾンを 20 mg に減量した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted]年 11 月 25 日，レナリドミドは 20[redacted]年 11 月 28 日，デキサメタゾンは 20[redacted]年 11 月 23 日であった． 20[redacted]年 11 月 29 日，下痢のため入院した．更に検査した結果，好中球減少性大腸炎（Grade 3）と診断された．Imodium，静脈内輸液及び Culturelle プロバイオティクスの治療が行われた．当該事象のため，すべての治験薬の投与は延期又は減量となった． 20[redacted]年 12 月 1 日，好中球減少性大腸炎は回復し，その後退院となった． 20[redacted]年 12 月 14 日，カルフィルゾミブは 44 mg，レナリドミドは 15 mg で投与を再開した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	好中球減少性大腸炎はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-028-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	高脂血症，唾液腺腫，アレルギー性鼻炎，白内障手術，アデノイド口蓋扁桃摘出，甲状腺がん，甲状腺摘除，深部静脈血栓症，末梢性ニューロパチー，冠動脈ステント挿入，心室性不整脈
合併症	貧血，胃食道逆流性疾患，高血圧，甲状腺機能低下症，冠動脈疾患，倦怠感，狭心症，疲労
重篤な有害事象名	心臓性胸痛（狭心症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 7 月 28 日
転帰	回復（20[redacted]年 7 月 30 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 6 月 2 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 2 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（37 mg）の静脈内投与を行い，20[redacted]年 6 月 9 日，カルフィルゾミブ 27 mg/m^2（50 mg）の投与を開始し，第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（50 mg）の静脈内投与を行った．28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した．20[redacted]年 6 月 16 日，デキサメタゾンを 20 mg に減量した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted]年 7 月 28 日，レナリドミドは 20[redacted]年 7 月 20 日，デキサメタゾンは 20[redacted]年 7 月 28 日であった． 20[redacted]年 7 月 27 日，軽度の安静時胸部不快感を発現した（疼痛はなし）． 20[redacted]年 7 月 28 日朝，午前 4 時 30 分，ベッドで横になってテレビを見ている間に胸骨下の左側で胸痛（6/10）が始まり，痛みは両腕に広がった（背部又は頚部には広がらなかった）．ニトログリセリン舌下

	錠を服用し，軽度の症状軽減がみられたが，疼痛は再発した．3 回目のニトログリセリン服用後，疼痛は消失した（午前 6 時）．午後 8 時頃，食事を始め，左側に胸痛及び圧迫感が始まった．疼痛はペインスケールで 6/10 であり，左側及び背部に広がり，腕部には広がらなかった．その後，来院し，左側心臓性胸痛（Grade 3）のため入院となった．来院時のバイタルサインは，血圧 126/80，心拍数 67，呼吸数 22，体温 36.9℃であった．入院時の心電図では，洞調律は正常，心拍数は 62 bpm であり，以前の検査から顕著な変化は認められなかった．動悸，息切れ，頭部ふらふら感，浮動性めまい又は浮腫は認められなかった．化学療法開始後，全身脱力，倦怠感及び疲労が生じていた．また，軽度の腹痛も認められた．両腕ともに収縮期 170 台と高血圧を示していた．トロポニンは 0.01（単位及び基準範囲不明）であった．Lopressor 12.5 mg の投与を開始した．ニトロの点滴及びヘパリンの投与を開始し，胸痛に改善がみられたが，入院中，間欠性胸痛が継続していた．胸部 X 線の結果は正常であった． 20[redacted] 年 7 月 29 日，心電図では，洞調律は正常であり，心拍数は 65 bpm，前外側虚血の疑いのある再分極異常，心筋疾患，電解質不均衡又は薬物の作用の疑われる QT 間隔延長又は TU 融合が認められた．同日，左心カテーテルを実施し，中左冠動脈前下行枝における高度のステント内再狭窄が認められた．中左冠動脈前下行枝のバルーン血管形成を実施した． 20[redacted] 年 7 月 30 日，心電図では，洞性徐脈が認められ，心拍数は 56 bpm であり，前回の検査から顕著な変化は認められなかった．当該事象に伴い，カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与は行わず，デキサメタゾンの投与に対する処置はとられなかった．同日，心臓性胸痛は回復した．退院し，ビタミン B6，アスピリン，コハク酸メトプロロール，Levothroid，Diovan，Lipitor，Toprol XL，Prasurel，Synthroid，Valtrex，ピリドキシン，Mylanta，ラニチジン，バルサルタン及びプレガバリンの投与は継続した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	狭心症はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-120-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	精管切除
合併症	腎結石症，脱水，頭痛，高血圧，尿 pH 異常，難聴，睡眠時無呼吸症候群，耳鳴，高脂血症，線維性組織球腫，咳嗽，咽喉乾燥，悪寒，疲労，鼠径ヘルニア，筋痙縮
重篤な有害事象名	発熱（発熱） 白血球減少症（白血球減少症） 好中球減少症（好中球減少症） 血小板減少症（血小板減少症） 発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症） 白血球減少症（白血球減少症） 血小板減少症（血小板減少症） 肺炎（肺炎） 好中球減少症（好中球減少症）
重症度	発熱：Grade 1 白血球減少症：Grade 3 好中球減少症：Grade 3 血小板減少症：Grade 3 発熱性好中球減少症：Grade 3

	白血球減少症：Grade 3 血小板減少症：Grade 4 肺炎：Grade 3 好中球減少症：Grade 3
発現日	発熱：20[redacted]年 6 月 1 日 白血球減少症：20[redacted]年 6 月 3 日 好中球減少症：20[redacted]年 6 月 4 日 血小板減少症：20[redacted]年 6 月 4 日 発熱性好中球減少症：20[redacted]年 7 月 2 日 白血球減少症：20[redacted]年 7 月 2 日 血小板減少症：20[redacted]年 7 月 2 日 肺炎：20[redacted]年 7 月 2 日 好中球減少症：20[redacted]年 7 月 3 日
転帰	発熱：後遺症を残して回復（20[redacted]年 6 月 2 日） 白血球減少症：未回復（20[redacted]年 6 月 6 日） 好中球減少症：未回復（20[redacted]年 6 月 6 日） 血小板減少症：未回復（20[redacted]年 6 月 6 日） 発熱性好中球減少症：回復（20[redacted]年 7 月 3 日） 白血球減少症：回復（20[redacted]年 7 月 5 日） 血小板減少症：回復（20[redacted]年 7 月 5 日） 肺炎：回復（20[redacted]年 7 月 5 日） 好中球減少症：回復（20[redacted]年 7 月 5 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 5 月 26 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 5 月 26 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（43 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（58 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 重篤な有害事象（発熱，白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブ（第 1 サイクル）は 20[redacted]年 5 月 27 日，レナリドミド（第 1 サイクル）は 20[redacted]年 6 月 1 日，デキサメタゾン（第 1 サイクル）は 20[redacted]年 5 月 26 日であった． 20[redacted]年 6 月 1 日，最高 102.4°F の発熱，悪寒，前頭洞部位の圧痛，無食欲症，低血圧及び経口摂取不良が始まった． 20[redacted]年 6 月 2 日，来院し，発熱（Grade 1）のため入院となった．胸部 X 線で異常は認められず，尿培養は陰性，2 つの血液培養（48 時間）は陰性であった．バンコマイシン及びセフェピムの静脈内投与，Tylenol の経口投与を開始した．同日，発熱には改善傾向が認められ，発熱は後遺症を残して回復と判断された．発熱が最後に認められたのは，20[redacted]年 6 月 3 日午前 4 時であった． 20[redacted]年 6 月 3 日，入院中，白血球減少症（Grade 3）と診断された．事象発現時の臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 1.7×10^9/L（4.8～10.8），赤血球数 3.17×10^{12}/L（4.7～6.1），ヘモグロビン 10.4 mg/dL（14.0～18.0），ヘマトクリット 30.2%（42.0～52.0），血小板数 52×10^9/L（150～450）であった．同日，MRSA PCR のスクリーニングは陰性であり，クロストリジウム・ディフィシレ PCR のスクリーニングも同様に陰性であった． 20[redacted]年 6 月 4 日，血小板減少症（Grade 3），好中球減少症（Grade 3）及び貧血（非重篤）と診断された．同日の臨床検査値は，白血球数 1.2×10^9/L，赤血球数 3.03×10^{12}/L，ヘモグロビン 9.8 mg/dL，ヘマトクリット 28.8%，血小板数 42×10^9/L であった． 20[redacted]年 6 月 5 日の臨床検査値は，白血球数 1.1×10^9/L，赤血球数 2.94×10^{12}/L，ヘモグロビン 9.5 mg/dL，ヘマトクリット 28.2%，血小板数 33×10^9/L であった．同日，抗生物質療法の静脈内投与を中止し，セフジニルの経口投与を開始した． 20[redacted]年 6 月 6 日の臨床検査値は，白血球数 1.1×10^9/L，赤血球数 2.81

	×10^{12}/L，ヘモグロビン 9.1 mg/dL，ヘマトクリット 27.1%，血小板数 28×10^{9}/L であった．当該事象のため治験薬の投与は中断した．同日，白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症は安定していたが未回復であった．同日，血行動態的に安定な状態で発熱もなく退院した． 重篤な有害事象（発熱性好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，肺炎及び好中球減少症）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 7 月 1 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 7 月 2 日，デキサメタゾンは 20[redacted] 年 6 月 30 日であった． 20[redacted] 年 7 月 2 日，前日より疲労及び悪寒を発現し，救急室に入室した．100.2°F の発熱のため Tylenol を服用し，発熱は 99°F に改善した．息切れ，発汗，胸痛，悪心，嘔吐，下痢，頭部ふらふら感又は浮動性めまいは認められなかった．救急室入室時の臨床検査の結果，好中球減少症（Grade 3），血小板減少症（Grade 3），白血球減少症（Grade 3）及び貧血（非重篤）が認められた．胸部 X 線で斑状の右基底部陰影が認められ，肺炎又は亜区域性無気肺が進行中であることが示された．抗生物質の経口投与及び静脈内投与を開始した．その後，好中球減少症（Grade 3）及び肺炎（Grade 3）のため入院した．鼻スワブは MRSA 陰性，尿培養はレジオネラ尿中抗原及び肺炎球菌尿中抗原陰性であった．血液培養（48 時間）も陰性のままであった． 20[redacted] 年 7 月 3 日，発熱性好中球減少症は回復と判断された．入院期間中，抗生物質の静脈内投与は継続した．同日，好中球減少症の発現が認められた． 20[redacted] 年 7 月 5 日，血小板減少症は Grade 4 に悪化した．しかし，発熱もなく血行動態的に安定な状態であったため退院し，抗生物質の 7 日間の経口投与を実施した．退院時，肺炎，白血球減少症，血小板減少症及び好中球減少症は回復した． 血小板減少症に伴い，カルフィルゾミブは投与されなかった．レナリドミドの投与は 20[redacted] 年 7 月 6 日以後の第 2 サイクルが延期となった（原因不明）．発熱性好中球減少症及び血小板減少症に伴い，カルフィルゾミブ及びレナリドミドは減量した．好中球減少症，白血球減少症及び肺炎に伴う，カルフィルゾミブ及びレナリドミドの投与に対する処置はとられなかった． 20[redacted] 年 7 月 21 日，カルフィルゾミブは 20 mg/m^2（42 mg）に減量して投与を再開し，レナリドミドは 15 mg に減量して投与を再開した．上記の事象（発熱性好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，肺炎及び好中球減少症）に対して，デキサメタゾンの投与に対する処置はとられなかった．
治験薬との関連性	発熱：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 白血球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 血小板減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 発熱性好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 白血球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 血小板減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 肺炎：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	発熱，白血球減少症，血小板減少症及び好中球減少症はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断

	した． 発熱性好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，好中球減少症及び肺炎はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：16-338-9[redacted]

人種	その他
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	肺塞栓症，脊椎手術，静脈炎
合併症	結核，高血圧，閉経，元タバコ使用者，グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症，睡眠時無呼吸症候群，皮膚病変，そう痒症，感覚鈍麻
重篤な有害事象名	肩回旋筋腱板断裂（肩回旋筋腱板症候群）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 5 月 25 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 6 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 3 月 7 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 3 月 7 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（34 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（46 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 5 月 15 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 5 月 20 日，デキサメタゾンは 20[redacted] 年 5 月 21 日であった． 20[redacted] 年 5 月 25 日，右肩に肩回旋筋腱板断裂（Grade 3）を発現し，障害・機能不全に分類された． 20[redacted] 年 9 月 4 日，肩回旋筋腱板の外科手術のため入院した．治療として，Biprofenid，Doliprane，Efferalgan Codeine，Moproal，Neulasta 及び Pyostacine を投与した． 20[redacted] 年 9 月 6 日，退院となり，当該事象は回復と報告された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	肩回旋筋腱板症候群はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：18-458-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	心筋梗塞，鼡径部ヘルニア修復，虚血性脳卒中
合併症	腎無形成，高血圧，心筋虚血，不全片麻痺，大動脈瘤
重篤な有害事象名	気道感染（気道感染） 急性膵炎（急性膵炎） 急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎） 膵腫瘍（膵新生物）
重症度	気道感染：Grade 3 急性膵炎：Grade 3 急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎：Grade 3 膵腫瘍：Grade 3
発現日	気道感染：20[redacted] 年 10 月 4 日* 急性膵炎：20[redacted] 年 11 月 2 日*

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

	急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎：20[redacted]年 12 月 18 日* 膵腫瘍：20[redacted] 年 1 月 8 日**
転帰	気道感染：回復（20[redacted] 年 10 月 12 日）* 急性膵炎：後遺症を残して回復（20[redacted] 年 11 月 9 日）* 急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎：回復（20[redacted] 年 1 月 3 日）** 膵腫瘍：回復（20[redacted] 年 1 月 10 日）**
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 16 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（42 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（56.7 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 20[redacted] 年 11 月 22 日，デキサメタゾンは 20 mg に減量した． 重篤な有害事象（気道感染）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブ（27 mg/m^2［59.4 mg］）は 20[redacted]年 9 月 12 日*，レナリドミド（25 mg）は 20[redacted] 年 10 月 1 日*，デキサメタゾン（20 mg）は 20[redacted] 年* 10 月 2 日であった． 20[redacted]年 10 月 4 日*，気道感染（Grade 3）のため入院した．呼吸困難，咳嗽，C 反応性タンパク高値の症状が認められ，発熱はなかった．入院時の胸部 X 線では肺炎は認められなかった．当該事象のため，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与を中断した． 治療として，Augmentin，Biotraxon，Cipropol 及びフルコナゾールを投与した．貧血も発現し，4 単位の輸血を行った．血液培養は陰性，胸部 X 線及び心電図を実施した（日付不明）が，結果はまだ得られていなかった． 20[redacted] 年 10 月 12 日*，退院し，Xorimax の治療を行った．気道感染は回復した． 20[redacted] 年 10 月 23 日*及び 20[redacted] 年 10 月 24 日*，カルフィルゾミブの投与を行った． 重篤な有害事象（急性膵炎）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 10 月 24 日*，レナリドミドは 20[redacted] 年 10 月 29 日*，デキサメタゾンは 20[redacted] 年 10 月 16 日*であった． 20[redacted] 年 11 月 2 日*，腹痛及び嘔吐を発現した． 20[redacted] 年 11 月 3 日*，入院し，急性膵炎（Grade 3）と診断された（発現日：20[redacted] 年 11 月 2 日）*．胆嚢結石症も診断された．治療として，Augmentin，Clexane，Controloc，Pyralgin，Xylocaine を投与し，食事療法を行った．2 単位の輸血も行った．当該事象のため，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与を中断した． 20[redacted] 年 11 月 9 日*，臨床検査値（詳細不明）で膵炎の減退が認められ，血清中及び尿中のアミラーゼ値が上昇した．超音波検査では特に変化が認められなかった．回復の兆候としてリパーゼ値及びアミラーゼ値の上昇が認められた．同日，急性膵炎は後遺症（詳細不明）を残して回復し，退院した． 20[redacted] 年 11 月 20 日*，カルフィルゾミブの投与を再開した． 重篤な有害事象（急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎及び膵腫瘍）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブ（27 mg/m^2［59.4 mg］）は 20[redacted] 年 11 月 21 日*，レナリドミド（25 mg）は 20[redacted] * 年 10 月 29 日，デキサメタゾン（20 mg）は 20[redacted]年 10 月 16 日*であった． 20[redacted] 年 12 月 18 日*，腹痛及び急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎（Grade 3）を発現し，病院の外科病棟に入院となった．当該事象のため治験薬の投与は行われなかった．胃内視鏡検査，超音波検査及び断層撮影検査を実施した． 20[redacted] 年 12 月 24 日*，下痢を発現した．便培養ではクロストリジウム・ディフィシレ陽性であった．バンコマイシン及びメトロニダゾールの投与を開始した．

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	20[redacted] 年 1 月 3 日[**]，急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎は回復し，退院した． 20[redacted] 年 1 月 8 日[**]，膵腫瘍（Grade 3）の診断を受け，生検のため入院した．症状は認められなかった． 生検を実施し，20[redacted]年 1 月 10 日[**]，膵腫瘍は回復し，良好な状態で退院した．生検の結果，新生物細胞は認められなかった． 当該事象のため，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与は行われなかった． 20[redacted] 年 2 月 26 日[**]，レナリドミドは 15 mg に減量して投与を再開した．
治験薬との関連性	気道感染：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 急性膵炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 急性クロストリジウム・ディフィシレ腸炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 膵腫瘍：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	気道感染はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． 急性膵炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． 膵新生物はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：18-458-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	てんかん，変形性関節症
重篤な有害事象名	気道感染（気道感染）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 1 月 28 日[*]
転帰	回復（20[redacted]年 2 月 6 日）[*]
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 10 月 5 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 5 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（34 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（46.7 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 20[redacted] 年 11 月 9 日，デキサメタゾンを 20 mg に減量した．20[redacted]年 1 月[*] 25 日，レナリドミドを 15 mg に減量した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted] 年 1[*] 月 26 日，レナリドミドは 20[redacted] 年 1 月 27 日[*]，デキサメタゾンは 20[redacted][*] 年 1 月 25 日であった． 20[redacted] 年 1 月 28 日[*]，気道感染（Grade 3）を発現し，20[redacted]年 2 月 1 日[*]に入院した．当該事象は医学的に重要な事象と判断された．体温は 39℃であり，乾性咳嗽を呈していた．放射線検査（詳細不明）では，肺炎の浸潤は認められなかった．20[redacted]年 2 月 1 日[*]の臨床検査値は，好中球数 7.41 g/L，C 反応性タンパク 87.6 mg/L であった．Tazocin，フルコナゾール，Thiocodin，Pyralginum，Aflegan 及び Augmentin で治療した． 当該事象に伴い，治験薬の投与を中断した．

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	20[redacted]年2月6日*，C反応性タンパクが低下し，症状なく良好な状態で退院した．気道感染は回復と判断された．好中球減少が依然として認められるため，予防的にAugmentin及びフルコナゾールが更に5日間投与された． 20[redacted]年2月29日*，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンは中断前と同量で投与を再開した．20[redacted]年3月21日*，レナリドミドは10 mgに減量して投与を再開した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	気道感染はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：18-458-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	十二指腸潰瘍
合併症	高血圧，糖尿病，末梢性感覚ニューロパチー
重篤な有害事象名	溶血性貧血（溶血性貧血）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年11月16日
転帰	後遺症を残して回復（20[redacted]年11月23日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年10月5日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年10月5日，治験薬の投与を開始した．第1サイクル1及び2日目にカルフィルゾミブ20 mg/m^2（42.4 mg），第1サイクル8，9，15及び16日目，以降の28日間サイクルの1，2，8，9，15及び16日目にカルフィルゾミブ27 mg/m^2（56 mg）の静脈内投与を行い，28日間サイクルの1～21日目にレナリドミド25 mgを経口投与し，28日間サイクルの1，8，15及び22日目にデキサメタゾン40 mgを投与した． 重篤な有害事象発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは20[redacted]年11月10日，レナリドミドは20[redacted]年11月14日，デキサメタゾンは20[redacted]年11月9日であった． 20[redacted]年11月16日，溶血性貧血（Grade 3）のため入院し，当該事象は医学的に重要な事象と判断された．同日，Kalium Prolongatum，Metypred，Novomix 30 Penfill及び赤血球4単位で治療した．臨床検査値は，ヘモグロビン7.8 g%，網状赤血球数45プロミル，間接ビリルビン1.8 mg%（1.5×基準値上限），直接ビリルビン0.6 mg%（3×基準値上限），乳酸脱水素酵素2×基準値上限（基準範囲不明）であった．当該事象に伴い，カルフィルゾミブの投与を中止し，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与は行わなかった． 20[redacted]年11月23日，溶血性貧血は後遺症（詳細不明）を残して回復し，20[redacted]年11月24日に退院となった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	溶血性貧血はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：18-458-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	胆嚢切除，結腸ポリープ切除，結腸がん，結腸切除
合併症	高血圧，心不全，冠動脈疾患，冠動脈バイパス，心房細動，高コレステロール血症，胃炎，痔核，洞不全症候群，補助人工心臓使用者，末

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

	梢性ニューロパチー
重篤な有害事象名	急性の腹痛（腹痛） 肺炎（肺炎） 尿路感染（尿路感染） 両側性肺炎（肺炎）
重症度	急性の腹痛：Grade 3 肺炎：Grade 3 尿路感染：Grade 3 両側性肺炎：Grade 3
発現日	急性の腹痛：20[redacted]年 11 月 18 日 肺炎：20[redacted]年 2 月 15 日* 尿路感染：20[redacted]年 2 月 15 日* 両側性肺炎：20[redacted]年 1 月 7 日**
転帰	急性の腹痛：回復（20[redacted]年 11 月 22 日） 肺炎：回復（20[redacted]年 2 月 24 日）* 尿路感染：回復（20[redacted]年 2 月 24 日）* 両側性肺炎：回復（20[redacted]年 1 月 18 日）**
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 7 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 11 月 7 日，治験薬の投与を開始した．第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（40.2 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（54.2 mg）の静脈内投与を行い，28 日間サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与し，28 日間サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した． 重篤な有害事象（腹痛）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted]年 11 月 15 日，レナリドミドは 20[redacted]年 11 月 17 日，デキサメタゾンは 20[redacted]年 11 月 14 日であった． 20[redacted]年 11 月 18 日，急性の腹痛（Grade 3）のため入院した．臨床検査値は，血小板数 28 g/L（基準範囲不明），トロポニン陰性であった．心電図では V1～V4 誘導の ST-T 上昇が認められ，心エコーでは心筋梗塞又は肺塞栓症の所見は認められなかった．塩化ナトリウム（0.9%），メタミゾール，Nexium 及びパパベリンの投与を行った． 20[redacted]年 11 月 22 日，腹痛は回復し，退院となった．当該事象に伴い，カルフィルゾミブの投与は延期し，20[redacted]年 11 月 23 日，デキサメタゾンは 20 mg に減量した．当該事象に伴い，レナリドミドの投与は行われなかったが，20[redacted]年 12 月 5 日，レナリドミドは 15 mg に減量して投与を再開した． 重篤な有害事象（肺炎及び尿路感染）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブ及びレナリドミドは 20[redacted]年 2 月 14 日*，デキサメタゾンは 20[redacted]年 2 月 13 日*であった． 20[redacted]年 2 月 15 日*，同日始まった排尿困難及び高熱のため入院した．尿路感染（Grade 3）及び肺炎（Grade 3）と診断された．また，治験担当医師は尿路感染を医学的に重要な事象と判断した．臨床検査では，C 反応性タンパクの上昇とともに Grade 4 の好中球減少症が認められた．胸部 X 線で両側性肺炎が認められた．肺炎に対する治療として，セフトリアキソン，シプロフロキサシン，フルコナゾール及び骨髄増殖因子が投与された．尿路感染に対する治療として，Biotraxon 及び Cipropol が投与された．尿路感染及び肺炎のため，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与を中断した． 20[redacted]年 2 月 24 日*，肺炎及び尿路感染は回復し，その後退院となり，経口抗生物質の投与を継続した． 20[redacted]年 4 月 23 日*，レナリドミドは 10 mg に減量した．20[redacted]年 7 月 16 日*，デキサメタゾンは 10 mg に減量した． 重篤な有害事象（両側性肺炎）発現前の最終投与日は，カルフィルゾミブは 20[redacted]年 1 月 3 日，レナリドミドは 20[redacted]年 1 月 6 日**，デキサメタゾンは 20[redacted]年 12 月 31 日*であった． 20[redacted]年 1 月 7 日**，高熱及び咳嗽が発現し，同日，両側性肺炎（Grade

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	3）のため入院した．胸部 X 線で軽度の実質性病変が認められた．解熱及び C 反応性タンパクを低下させるため，Augmentin，クラリスロマイシン，免疫グロブリン及び顆粒球コロニー刺激因子が投与された． 20[redacted] 年 1 月 11 日,** 状態は悪化し，うっ血性心不全の症状が認められ，集中的な薬物治療を要した．インフルエンザの症状はないものの，インフルエンザウイルス検査で陽性であり，Tamiflu，Taclar，フルコナゾール及び Augmentin が投与された．炎症は減少し，状態は改善した． 20[redacted] 年 1 月 18 日,** 良好な状態で退院し，両側性肺炎は回復と判断された．当該事象の結果，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与は行われなかった．
治験薬との関連性	急性の腹痛：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 尿路感染：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 両側性肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	腹痛はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． 肺炎及び尿路感染はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した． 肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：18-462-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	病的骨折，無力症，肺炎
合併症	慢性心不全，心筋虚血，肥満，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー，甲状腺機能亢進症
重篤な有害事象名	貧血（貧血） 貧血（貧血） 貧血（貧血）
重症度	貧血：Grade 3 貧血：Grade 3 貧血：Grade 3
発現日	貧血：20[redacted] 年 9 月 1 日 貧血：20[redacted] 年 9 月 29 日 貧血：20[redacted] 年 10 月 27 日
転帰	貧血：回復（20[redacted] 年 9 月 3 日） 貧血：回復（20[redacted] 年 10 月 1 日） 貧血：回復（20[redacted] 年 10 月 31 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 6 月 10 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 6 月 10 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，39.2 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルでは，1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（53.19 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．また，各 28 日間のサイクルの，1～21 日目にレナリドミド 25 mg の経口投与を，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg の投与を行った．1 回目の貧血が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与（27 mg/m^2，53.73 mg，静脈内投与，第 3 サイクル 16 日目）は 20[redacted] 年 8 月 20 日に，直近のレナ

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	リドミド投与（25 mg，経口投与，第 3 サイクル 21 日目）は 20[redacted] 年 8 月 25 日に，直近のデキサメタゾン投与（40 mg，経口投与，第 3 サイクル 22 日目）は 20[redacted] 年 8 月 26 日に行われた． 貧血（1 回目）： 20[redacted] 年 8 月 19 日，貧血を認めた．20[redacted] 年 9 月 1 日，貧血（Grade 3）が悪化し入院となり，濃縮赤血球 2 単位の輸血を必要とした．脱力及び運動耐性の低下の臨床症状を報告した．治験薬に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 9 月 2 日，Calperos が開始された．20[redacted] 年 9 月 3 日，退院し，貧血より回復したと判断された． 貧血（2 回目）： 20[redacted] 年 9 月 29 日，貧血（Grade 3）の悪化のため入院し，濃縮赤血球の輸血を受けた．貧血を発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与（27 mg/m^2，53.73 mg，静脈内投与，第 4 サイクル 16 日目）は 20[redacted] 年 9 月 17 日に，直近のレナリドミド投与（25 mg，経口投与，第 4 サイクル 21 日目）は 20[redacted]年 9 月 22 日に，直近のデキサメタゾン投与（40 mg，経口投与，第 4 サイクル 22 日目）は 20[redacted]年 9 月 23 日に行われた．治験薬に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 10 月 1 日，退院した． 貧血（3 回目）： 20[redacted] 年 10 月 27 日，貧血（Grade 3）の悪化のため入院し，濃縮赤血球の輸血を受けた．貧血を発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与（27 mg/m^2，53.73 mg，静脈内投与，第 5 サイクル 16 日目）は 20[redacted] 年 10 月 15 日に，直近のレナリドミド投与（25 mg，経口投与，第 5 サイクル 21 日目）は 20[redacted] 年 10 月 20 日に，直近のデキサメタゾン投与（40 mg，経口投与，第 5 サイクル 22 日目）は 20[redacted]年 10 月 21 日に行われた．20[redacted] 年 10 月 27 日，カルシウム（Vitrum）が開始された． 20[redacted] 年 10 月 28 日，3 週間毎の Aranesp 500 mg の皮下投与が開始された．治験薬に対する措置は取られなかった．20[redacted]年 10 月 31 日，貧血より回復したと報告され，退院した． 治験薬の投与は，疾患進行のため中止となった．カルフィルゾミブの最終投与は 20[redacted] 年 12 月 10 日，レナリドミドの最終投与は 20[redacted] 年 12 月 15 日，デキサメタゾンの最終投与は 20[redacted]年 12 月 16 日であった．
治験薬との関連性	貧血：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 貧血：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 貧血：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	貧血（1 回目～3 回目）はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：22-533-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	高血圧，皮膚嚢腫，薬物過敏症，子宮平滑筋腫
重篤な有害事象名	高頻脈性心房細動（心房細動）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 9 月 23 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 24 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 13 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，28 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8 及び 9 日目に 27 mg/m^2（35 mg）のカル

	フィルゾミブ投与を行った．また，各 28 日間のサイクルの，1～21 日目にレナリドミド 25 mg の経口投与を，1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg の投与を行った．高頻脈性心房細動が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与（27 mg/m^2，35 mg）は 20[redacted] 年 9 月 21 日に，直近のレナリドミド投与（25 mg）は 20[redacted] 年 9 月 22 日に，直近のデキサメタゾン投与（40 mg）は 20[redacted]年 9 月 20 日に行われた．20[redacted] 年 9 月 23 日，心電図で医学的に重要な高頻脈性心房細動（Grade 3）を認め，入院となった．症状として，意識消失のない失神，低血圧，冷汗及び動悸が認められた．バイタルサインは血圧 80/60，心拍数 170，呼吸数 98，体温 36 であった．臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 13.90×10^3/μL（4.00～10.00×10^3/μL），赤血球数 3.91×10^3/nL（4.10～5.10×10^3/nL），ヘモグロビン 12.0 g/dL（11.7～13.8 g/dL），血小板数 49×10^3/μL（150～400×10^3/μL），血漿クレアチニン 1.32 mg/dL（0.50～0.90 mg/dL）であった．Lanoxin 及び Cordarone による治療を開始した．20[redacted] 年 9 月 24 日,*** 電気的除細動を行ったところ，正常洞調律で上室性期外収縮が数回みられた．被験者は無症候となり退院した．退院時，Acequin 及び Cordarone の投薬を受けた．心房細動のため，カルフィルゾミブは減量となり，デキサメタゾンの投与は中断となった後に減量して再開された．レナリドミドに対する措置は取られなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	高頻脈性心房細動はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：22-533-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	筋骨格系胸痛，頚部痛，神経痛
合併症	慢性閉塞性肺疾患，甲状腺機能低下症，痔核，直腸癌，B 型肝炎ウイルス検査陽性
重篤な有害事象名	気管支炎の増悪（慢性閉塞性気管支肺疾患の急性増悪）（慢性閉塞性肺疾患）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 3 月 11 日**
転帰	回復（20[redacted] 年 3 月 13 日）**
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 11 月 28 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，28 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（37 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．20[redacted] 年 11 月 29 日にレナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，20[redacted]年 11 月 29 日にデキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．20[redacted] 年 2 月 21 日*，デキサメタゾンを 20 mg に減量した．20[redacted] 年 9 月 7 日*にカルフィルゾミブを 20 mg/m^2（28 mg），20[redacted] 年 9 月 20 日*にデキサメタゾンを 10 mg に減量した．また，レナリドミドは，20[redacted] 年 9 月 21 日*に 15 mg，20[redacted] 年 11 月 29 日*に 10 mg，20[redacted]年 2 月 14 日**に 5 mg に減量した．20[redacted]年 11 月 29 日*，デキサメタゾンを 12 mg に増量した．20[redacted] 年 2 月 14 日,** カルフィルゾミブを更に 15 mg/m^2（20 mg）に減量した．気管支炎の増悪が発現する前の，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 2 月 27 日**に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted] 年 2 月 21 日**に，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 2** 月 15 日に行われた．

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
＊＊　：「翌々年」を意味する
＊＊＊：「3年後」を意味する

	20[redacted]年 3 月 11 日[**]，呼吸困難のため救急室を受診し，Grade 3 の気管支炎の増悪（慢性閉塞性気管支肺疾患の急性増悪）のため入院となった．診断名は気管支炎の増悪（気管支肺慢性閉鎖性疾患の疑い）であった．サルメテロール／フルチカゾン及び Levofloxacina による治療を行った．入院中，他に Urbason，Duphalac，Peptazol 及び Lasix による治療を行った．治験薬の投与は気管支炎の増悪のため延期となった．20[redacted]年 3 月 13 日[**]，気管支炎の増悪より回復し，退院した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	気管支炎の増悪（慢性閉塞性気管支肺疾患の急性増悪）はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：24-721-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	急性胆嚢炎，ダニ皮膚炎，末梢性感覚ニューロパチー
合併症	眼乾燥，薬物過敏症，骨痛，うつ病，不眠症，呼吸不全，末梢性感覚ニューロパチー，貧血
重篤な有害事象名	気道感染（気道感染） 呼吸不全（呼吸不全） 敗血症性ショック（敗血症性ショック） 左肺炎（肺炎） 含水電解質の変化（電解質失調）
重症度	気道感染：Grade 3 呼吸不全：Grade 3 敗血症性ショック：Grade 4 左肺炎：Grade 3 含水電解質の変化：Grade 3
発現日	気道感染：20[redacted] 年 1 月 9 日[*] 呼吸不全：20[redacted] 年 1 月 9 日[*] 敗血症性ショック：20[redacted] 年 8 月 8 日[*] 左肺炎：20[redacted] 年 8 月 31 日 含水電解質の変化：20[redacted] 年 10 月 8 日[*]
転帰	気道感染：回復（20[redacted] 年 1 月 23 日）[*] 呼吸不全：回復（20[redacted]年 1 月 23 日）[*] 敗血症性ショック：回復（20[redacted] 年 8 月 17 日）[*] 左肺炎：回復（20[redacted] 年 9 月 7 日）[*] 含水電解質の変化：回復（20[redacted] 年 10 月 11 日）[*]
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 4 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，34.4 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（46.4 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．気道感染及び呼吸不全が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 1 月 3 日[*]に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 1 月 8 日[*]に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted]年 1 月 9 日[*]に行われた． 気道感染及び呼吸不全： 20[redacted] 年 1 月 9 日[*]，気道感染（Grade 3）及び呼吸不全（Grade 3）を伴う発熱性症候群のため入院した．Augmentin，シプロフロキサシン，

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	Foster，ヒドロコルチゾン，臭化イプラトロピウム，オセルタミビル，サルブタモール，Tazocel 及び Teicoplanine による治療を行った．気道感染及び呼吸不全のため，治験薬の投与は延期となった．20[redacted] 年 1 月[*] 23 日，退院し，気道感染及び呼吸不全より回復したと判断された． 20[redacted]年 1 月 30 日[*]，治験薬の投与が再開された． 敗血症性ショック及び左肺炎： 20[redacted] 年 6 月 25 日[*]，治験実施計画書に規定されているとおり，カルフィルゾミブを各 28 日間のサイクル中 4 回の投与に減量した．敗血症性ショックが発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 8 月[*] 7 日に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 7 月 15 日[*]に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted] 年 8 月 6 日[*]に行われた． 20[redacted] 年 8 月 8 日[*]，敗血症性ショック（Grade 4）のため入院した．発熱及び戦慄を認め，非侵襲的な人工呼吸器を装着した．水分補給，酸素療法，アシクロビル，アミカシン，ドーパミン，フロセミド，ヒドロコルチゾン，ヒドロキシエチル，ヒドロキシエチルデンプン，Voluven，レボフロキサシン，塩酸モルヒネ，パントプラゾール，パラセタモール，Dolintina，塩化カリウム，エノキサパリンナトリウム，Tazocel 及び Teicoplanine による治療を行った．20[redacted] 年 8 月 17 日[*]，敗血症性ショックより回復し，退院した．敗血症性ショックのため，治験薬の投与は延期となった．20[redacted]年 8 月 27 日[*]，カルフィルゾミブを 20 mg/m^2（34 mg）に減量し，レナリドミドは 15 mg に減量し，デキサメタゾンは同じ用量で投与を再開した．敗血症性ショックの再発は報告されなかった． 左肺炎が発現する前の，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted] 年 8 月 27[*] 日に，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 8 月 28 日[*]に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 8 月 31 日[*]に行った． 20[redacted] 年 8 月 31 日[*]，左肺炎（Grade 3）のため入院した．Tazocel による治療を行った．入院中，他にクロメチアゾール，マレイン酸デクスクロルフェニラミン，フロセミド，臭化イプラトロピウム，ロラゼパム，硫酸マグネシウム，ミダゾラム，塩化カリウム及び Voluven による治療を行った．左肺炎のため，治験薬の投与は延期となった．20[redacted] [*] 年 9 月 7 日，左肺炎より回復し，退院した． 20[redacted] 年 9 月 10 日[*]にデキサメタゾン，20[redacted] 年 9 月 17 日[*]にカルフィルゾミブ，20[redacted] 年 9 月 24 日[*]にレナリドミドを再開した． 含水電解質の変化： 含水電解質の変化が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted]年 9 月 25 日[*]に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 10 月 7 日[*]に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted]年 10 月 1 日[*]に行われた． 20[redacted] 年 10 月 8 日[*]，低カリウム血症（Grade 1），低カルシウム血症（Grade 4）及び低マグネシウム血症（Grade 3）を伴う含水電解質の変化（Grade 3）のため入院した．Boi K aspartic，グルコン酸カルシウム，レボフロキサシン，カリウム，magnesium Boi，硫酸マグネシウム及び Mastical による治療を行った．含水電解質の変化のため，治験薬の投与は延期となった．20[redacted] 年 10 月 11 日[*]，退院し，含水電解質の変化より回復したと判断された． 20[redacted] 年 11 月 5 日[*]，カルフィルゾミブを 20 mg/m^2 で，デキサメタゾンを 12 mg に減量して投与再開した．レナリドミドの減量については報告されなかった．

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

治験薬との関連性	気道感染：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 呼吸不全：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 敗血症性ショック：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 左肺炎：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり 含水電解質の変化：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	気道感染，呼吸不全，敗血症性ショック，左肺炎及び含水電解質の変化はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：28-230-9[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	虫垂切除，B 型肝炎，肺炎
合併症	うつ病，白血球減少症，多発ニューロパチー，貧血，不眠症，背部痛
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 6 月 25 日
転帰	回復（20[redacted] 年 6 月 27 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 26 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 26 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，38 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルでは，1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（51 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日にデキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．肺炎が発現する前の，直近のレナリドミド投与は 20[redacted]年 6 月 24 日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted] 年 6 月 21 日に，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 6 月 22 日に行われた． 20[redacted] 年 6 月 25 日，胸部 X 線検査で肺炎（Grade 3）が認められ，入院した．肺炎に対し，Augmentin，Biclar 及び perfusalgan の静脈内投与を行った．20[redacted] 年 6 月 27 日，胸部 CT 検査が実施され，肺炎の診断が確認された．同日，退院し，肺炎より回復したと判断された．肺炎に関連して，治験薬に対する措置は取られなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：41-252-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	なし

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	好中球減少症（好中球減少症） 貧血（貧血） 好中球減少症（好中球減少症） 血小板減少症（血小板減少症）
重症度	好中球減少症：Grade 4 貧血：Grade 4 好中球減少症：Grade 4 血小板減少症：Grade 4
発現日	好中球減少症：20[redacted]年 7 月 18 日 貧血：20[redacted]年 10 月 10 日 好中球減少症：20[redacted]年 10 月 10 日 血小板減少症：20[redacted]年 10 月 10 日
転帰	好中球減少症：回復（20[redacted]年 7 月 19 日） 貧血：回復（20[redacted]年 10 月 17 日） 好中球減少症：回復（20[redacted]年 10 月 17 日） 血小板減少症：回復（20[redacted]年 10 月 17 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 6 月 6 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 6 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，34.8 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルでは，1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（46.9 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日にデキサメタゾン 40 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った． 好中球減少症： 20[redacted]年 7 月 18 日，生命を脅かす好中球減少症（Grade 4）を発現し，好中球絶対数は 0.49×10^3/μL（基準範囲は未報告）であった．好中球減少症のため，20[redacted]年 7 月 18 日のカルフィルゾミブの投与は行われなかったが，レナリドミド及びデキサメタゾンに対する措置は取られなかった．Neupogen による治療が行われ，20[redacted]年 7 月 19 日に回復した（好中球絶対数は 1.28×10^3/μL）． 貧血，好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症： 20[redacted]年 9 月 26 日，レナリドミドを 15 mg に減量した．貧血，好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症を発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted]年 10 月 4 日に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted]年 10 月 9 日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted]年 10 月 3 日に行った． 20[redacted]年 10 月 10 日，生命を脅かす Grade 4 の血小板減少症及び貧血（Grade 4），並びに医学的に重要な好中球減少症（Grade 4）を発現した．臨床検査結果は，0.34×10^3/μL の好中球減少，血小板数 10×10^3/μL，赤血球数 52×10^3/nL であった．Dicynon による治療を開始した．好中球減少症，血小板減少症及び貧血のため，カルフィルゾミブは減量となった．好中球減少症，血小板減少症及び貧血のため，レナリドミドの投与は中断された．20[redacted]年 10 月 17 日，貧血，好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症より回復したと判断され，Tevagrastim による治療が開始された．20[redacted]年 10 月 24 日，レナリドミドを 10 mg に減量し，カルフィルゾミブは 20 mg/m^2（33 mg）で投与を再開した．
治験薬との関連性	好中球減少症：カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし 貧血：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 好中球減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし Grade 4 の血小板減少症：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし

治験責任医師又は分担医師のコメント	好中球減少症はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なしと判断した． 貧血，好中球減少症及び Grade 4 の血小板減少症はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：46-306-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	乳房嚢胞切除，子宮摘出，乳房石灰化
合併症	なし
重篤な有害事象名	肺塞栓症（肺塞栓症）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted]年 10 月 19 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 31 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 15 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 2 月 15 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルでは，1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2 のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日にデキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．20[redacted] 年 6 月 27 日，デキサメタゾンを 20 mg に減量した．肺塞栓症が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 10 月 11 日に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 10 月 16 日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted]年 10 月 17 日に行われた． 20[redacted] 年 10 月 19 日，血液は含まないが白い痰を絡んだ咳を伴う突発性の吸気性及び呼気性呼吸困難を認めた．また，疲労及び悪心を認め，ベッドからほとんど出られず，数年前に表在性血栓性静脈炎を発現した左足及び膝下に疼痛を感じた．20[redacted]年 10 月 24 日，生命を脅かすと考えられる肺塞栓症（Grade 4）のため入院した．肺塞栓症のため，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与は中断された．20[redacted] 年 10 月 31 日，肺塞栓症より回復し，退院した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺塞栓症はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：10-387-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	虫垂切除，肝炎，子宮摘出，陰部ヘルペス，帯状疱疹，H1N1 インフルエンザ，髄膜炎菌性髄膜炎，口腔ヘルペス
合併症	骨痛，医療機器位置異常，手根管症候群，寝汗，悪心，嘔吐，単純ヘルペス
重篤な有害事象名	インフルエンザ様症状（インフルエンザ様疾患）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 3 月 17 日
転帰	回復（20[redacted] 年 3 月 18 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 3 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 3 月 16 日，カルフィルゾミブの 28 日サイクルの第 1 サイクル

	1 日目の静脈内投与（20 mg/m^2，36 mg，1 及び 2 日目に投与）を開始した．同日，レナリドミド 25 mg の 28 日サイクルの経口投与（1～21 日目に投与）を開始した．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の 28 日サイクルの静脈内投与（1，8，15 及び 22 日目に投与）を開始した． 20[redacted] 年 3 月 17 日（第 1 サイクル 2 日目），インフルエンザ様症状の発現日当日，2 回目のカルフィルゾミブ 36 mg の投与を受けた（投与開始時刻は午前 9 時 10 分，投与終了時刻は午前 9 時 20 分）． 20[redacted] 年 3 月 17 日，インフルエンザ様症状（Grade 2）のため入院した．発熱，悪心，嘔吐及び頭痛を発現していた．静脈内水分補給，Fenistil，ラニチジン，Soludecortin，Dolantin 及び濃縮赤血球の注入による治療を受けた．20[redacted] 年 3 月 18 日，退院し，インフルエンザ様症状より回復した．カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンに対する措置は取られなかった．レナリドミドの投与は行われなかった，と報告された．20[redacted]年 3 月 23 日，第 1 サイクル 8 日目のカルフィルゾミブ投与を 27 mg/m^2（48 mg）に増量して行い，インフルエンザ様症状は報告されなかった．20[redacted] 年 3 月 19 日，第 1 サイクル 8 日目のレナリドミド投与を行い，インフルエンザ様症状を再発することはなかった．20[redacted] 年 3 月 23 日，第 1 サイクル 8 日目のデキサメタゾン投与を行い，インフルエンザ様症状を再発することはなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	インフルエンザ様症状はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：10-388-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	子宮摘出，卵巣腺腫，両側卵管卵巣摘除
合併症	薬物不耐性，片頭痛，白血球減少症，血小板減少症，低カリウム血症，多発ニューロパチー，注意力障害，記憶障害，抑うつ気分，胃食道逆流性疾患，背部痛
重篤な有害事象名	気管支炎（気管支炎）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 6 月 1 日
転帰	回復（20[redacted]年 6 月 6 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 4 月 12 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 4 月 12 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，35 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（47 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．28 日サイクルの 1～21 日目にレナリドミド 25 mg の経口投与を行い，28 日サイクルの 1，8，15 及び 22 日目にデキサメタゾン 40 mg の投与を行った．気管支炎が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与（第 2 サイクル）は 20[redacted] 年 5 月 25 日に，直近のレナリドミド投与（第 2 サイクル）は 20[redacted] 年 5 月 30 日に，直近のデキサメタゾン投与（第 2 サイクル）は 20[redacted] 年 5 月 31 日に行われた． 20[redacted] 年 6 月 1 日，咳嗽及び呼吸困難のため入院した．同日の臨床検査では，C 反応性タンパク値が上昇していた．肺 X 線検査は正常であった．気管支炎（Grade 2）と診断された．追加の詳細不明の鑑別診断で Grade 2 の大動脈弁閉鎖不全が認められたが，大動脈弁閉鎖不全は呼吸困難の原因とは考えられず，大動脈弁閉鎖不全を既往していたかは不明であった．Avelox による治療を受け，C 反応性タンパク値は正常に戻り，呼吸困難が再発することはなかった．気管支炎のため，治験薬の投与は中断された．20[redacted]年 6 月 6 日，気管支炎より回復したと判断され，その後退院した．

治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	気管支炎はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：14-019-9[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	肺炎，水痘，白内障手術
合併症	聴覚障害，血便排泄，疲労，発熱，薬物過敏症，季節性アレルギー，体重減少，頭痛，記憶障害，前立腺腫大，呼吸困難，鼻出血，貧血，会話障害，帯状疱疹，勃起不全
重篤な有害事象名	好中球減少性発熱（発熱性好中球減少症）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 3 月 10 日
転帰	回復（20[redacted] 年 3 月 12 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 2 月 9 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，35.4 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行い，第 1 サイクル 8 日目に 27 mg/m^2（47.8 mg）の投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．好中球減少性発熱が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 2 月 24 日に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 2 月 29 日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted] 年 3 月 1 日に行われた． 20[redacted] 年 3 月 10 日，102.5°F の発熱を発現し，救急室を受診した．胸部 X 線検査で肺炎は陰性であった．好中球減少性発熱（Grade 2）のため入院となった．血液及び尿培養は，培養 24 時間後に陰性のままであった．20[redacted] 年 3 月 11 日，臨床検査結果は，好中球絶対数 0.46 k/μL（基準範囲は未報告）であった．好中球減少性発熱のため，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与は延期されたが，カルフィルゾミブに対する措置は取られなかった．アセトアミノフェン，ピペラシリン／タゾバクタム，硫酸トブラマイシン及びバンコマイシンによる治療が行われた．20[redacted] 年 3 月 12 日，体温は 36.9℃であった．同日，Augmentin の経口投与を受けて退院し，好中球減少性発熱より回復したと判断された．20[redacted] 年 3 月 22 日，レナリドミド及びデキサメタゾンの投与が再開された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	好中球減少性発熱はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

被験者識別コード：38-279-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	虫垂切除，胆嚢切除，リウマチ熱，錯感覚
合併症	高血圧，憩室，脊椎痛
重篤な有害事象名	皮膚発疹（発疹）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 1 月 30 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 2 月 1 日）*

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 11 月 21 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，40.4 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（54.6 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．皮膚発疹が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted]年 1 月 10 日*に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted]年 12 月 11 日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted]年 12 月 5 日に行われた． 20[redacted]年 1 月 10 日*～1 月 11 日及び 20[redacted]年 1 月 16 日*～1 月 17 日，最大で体表面のおよそ 20%に発疹が発現した．20[redacted]年 1 月 30 日*，皮膚発疹（Grade 2）のため，並びに観察及び治験薬との関連の可能性を特定するため入院した．皮膚発疹に関連して，カルフィルゾミブ，レナリドミド又はデキサメタゾンに対する措置は取られなかった．20[redacted]年 2 月 1 日*，皮膚発疹より回復し，退院した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	皮膚発疹はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：44-202-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	根治的子宮摘出，イレウス，肺塞栓症，心房細動，喉頭炎，肺炎，第 3 脳神経不全麻痺，自己免疫性溶血性貧血，脳梗塞，サイロキシン増加
合併症	筋緊張亢進，血小板増加症，骨痛
重篤な有害事象名	体重減少（体重減少） 発熱（発熱）
重症度	体重減少：Grade 2 発熱：Grade 2
発現日	体重減少：20[redacted]年 10 月 18 日 発熱：20[redacted]年 5 月 8 日*
転帰	体重減少：回復（20[redacted]年 10 月 21 日） 発熱：回復（20[redacted]年 5 月 14 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 8 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 8 月 9 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，36 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（50 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．体重減少が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted]年 10 月 12 日に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted]年 10 月 17 日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted]年 10 月 11 日に行われた． 体重減少： 20[redacted]年 10 月 18 日，治験薬の投与開始時から継続していた著しい体重減少（Grade 2）のため入院した．入院時，体重は 63 kg（スクリーニング来院時は 75 kg）であった．体重減少により，治験薬に対する措置は取られなかった．しかし，カルフィルゾミブの用量は 27 mg/m^2 と変わ

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	りないものの，投与総量は減少した体重より計算されたため，50 mg から 48 mg に減量となった．胸部及び腹部 CT スキャン，大腸内視鏡検査及び胃カメラ検査が実施されたが，病理学的所見は認められなかった．20[redacted] 年 10 月 20 日，臨床検査の結果，好中球減少症（Grade 4）が確認され，入院が延長となった．20[redacted] 年 10 月 21 日，退院し，体重が安定していたことから，体重減少より回復したと判断された．また，好中球減少症より後遺症を残して回復したと判断された．20[redacted] 年 10 月 21 日～10 月 24 日，好中球減少症のため，レナリドミドの投与が中断された．20[redacted] 年 10 月 25 日，定期的な血球数計測により，好中球絶対数の増加がみられた．20[redacted] 年 11 月 2 日，レナリドミドは 15 mg に減量されて投与が再開された． 発熱： 発熱が発現する前の，直近のレナリドミド及びデキサメタゾン投与を 20[redacted] 年 5 月 7 日*に，直近のカルフィルゾミブ投与を 20[redacted] 年 5 月 8 日*に行った． 20[redacted] 年 5 月 7 日*，38℃の発熱を認めた．20[redacted] 年 5 月 8 日*，37.7℃の発熱（Grade 2）及び血小板減少症（Grade 4）のため入院した．入院は，「感染及び脱力のため」決定された．また，Grade 2 の脱力も発現していた．20[redacted] 年 5 月 8 日*に 1 回，免疫グロブリンの投与を受けた．20[redacted] 年 5 月 8 日*の血小板数は 35×10^9/L（基準範囲は提供されず）であった．入院中の最も低い血小板数は 3×10^9/L であった．20[redacted] 年 5 月 10* 日，濃縮血小板の投与を受けた後，血小板数は 51×10^9/L に増加した．20[redacted] 年 5 月 12 日*，被験者は倒れ，寒気を覚えた．心電図で 100/min の「心房」細動が認められた．20[redacted] 年 5 月 14 日*，心電図は洞調律を示した．発熱に対して Unasyn，血小板減少症に対して Tazonam 及び Neupogen による治療を行った．発熱及び血小板減少症のため，レナリドミドの投与は行われなかったが，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンに対する措置は取られなかった．20[redacted]年 5 月 14 日*，退院し，発熱及び血小板減少症より回復したと判断された．20[redacted] 年 5 月 29 日*，レナリドミドは 10 mg に減量されて投与が再開された．
治験薬との関連性	体重減少：カルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 発熱：カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	体重減少はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した． 発熱はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：46-303-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	扁桃摘出，上室性頻脈，脳血管発作，腎結石症，尿管結石，子宮平滑筋腫，子宮頚管拡張及び子宮内掻爬，胃炎，胆嚢切除
合併症	心筋虚血，高脂血症，高血圧，胃食道逆流性疾患，末梢性感覚ニューロパチー
重篤な有害事象名	発熱（発熱）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 8 月 17 日
転帰	回復（20[redacted]年 8 月 19 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 8 月 1 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 1 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，40 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目には，27 mg/m^2

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

	（54 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，28 日サイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の経口投与を開始し，28 日サイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．発熱が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ 54 mg（27 mg/m^2）の投与は 20[redacted] 年 8 月 16 日に，直近のレナリドミド 25 mg の投与は 20[redacted] 年 8 月 17 日に，直近のデキサメタゾン 40 mg の投与は 20[redacted] 年 8 月 15 日に行われた．20[redacted] 年 8 月 17 日，第 1 サイクル 16 日目，発熱（Grade 2）を発現し，同日入院した．関連する臨床検査及び診断検査は報告されなかった．Metamizol による治療を行った．治験薬に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 8 月 19 日，発熱より回復した．治験担当医師によると，ゾレドロン酸が発熱の原因である可能性も考えられたが，当該被験者は以前に複数回ゾレドロン酸の投与を受けたが，発熱はみられなかったことから，両者の因果関係はありそうにないと判断した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	発熱はカルフィルゾミブと関連あり，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：14-041-9[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	不安，白内障手術
合併症	ポリオ後症候群，高血圧，変形性関節症，背部痛，骨減少症，脱毛症，白内障
重篤な有害事象名	発熱（発熱）
重症度	Grade 1
発現日	20[redacted] 年 2 月 2 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 2 月 3 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 13 日，カルフィルゾミブの静脈内投与を開始し（20 mg/m^2，32 mg），第 1 サイクルの 1 及び 2 日目にこの用量にて投与を行った．第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，並びにその後の各 28 日間のサイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目に 27 mg/m^2（43.2 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，レナリドミド 25 mg の経口投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1～21 日目に投与を行った．また，同日，デキサメタゾン 40 mg の投与を開始し，各 28 日間のサイクルの 1，8，15 及び 22 日目に投与を行った．20[redacted] 年 12 月 20 日，デキサメタゾンは 20 mg に減量され，20[redacted] 年*1 月 3 日に最大 40 mg まで増量された．発熱が発現する前の，直近のカルフィルゾミブ投与は 20[redacted] 年 2 月 1 日*に，直近のレナリドミド投与は 20[redacted] 年 2 月 2*日に，直近のデキサメタゾン投与は 20[redacted] 年 1 月 31 日*に行われた．20[redacted] 年 2 月 2 日*，発熱（Grade 1）のため入院した．発熱により，治験薬に対する措置は取られなかった．Cefepime の静脈内投与，Levaquin の静脈内及び経口投与，Tamiflu の経口投与並びに Tylenol の経口投与を受けた．20[redacted]年 2 月 3 日*，発熱より回復し，その後退院した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	発熱はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありと判断した．

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

2.7.6.19.2 PX-171-011

被験者識別コード：10-378-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	高血圧，甲状腺機能低下症，腎不全，血小板減少症
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted]年 2 月 27 日*
転帰	死亡（20[redacted]年 3 月 7 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 27 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 9 月 27 日，6 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted]年 2 月 27 日*（154 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，試験期間を通し， 1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは，20[redacted]年 9 月 27 日～20[redacted]年 11 月 7 日の間は 1 日 1 回 50 mg を，20[redacted]年 11 月 23 日～20[redacted]年 2 月 27 日*の間は 1 日おきに 50 mg を経口投与した． 20[redacted]年 2 月 20 日*（147 日目），患者は非重篤な Grade 2 の発熱（体温は未報告）を発現した．発熱に対し，シプロフロキサシンの経口投与による治療を受け，20[redacted]年 2 月 25 日*（152 日目），患者は発熱より回復した． 20[redacted]年 2 月 27 日*（154 日目），患者は再度の発熱（体温は未報告）及び喀痰を伴う湿性咳嗽を発現し，病院を受診した．翌日実施した胸部 X 線検査の結果，肺炎所見は認められなかった．ピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与による治療を開始したが，発熱は続いた．154 日目の臨床検査値は，ベースライン値と比較し，乳酸脱水素酵素は 244 U/L から 404 U/L（正常範囲：0～250 U/L）に増加し，血小板は 55×10^9/L から 30×10^9/L に減少し，白血球は 4.8×10^9/L と正常範囲内であった．20[redacted]年 3 月 1 日*（156 日目）に実施した胸部 CT 検査の結果，両肺上野に気管支内浸潤，左肺上野及び右 S8 に 2 つの胸膜下結節が認められ，真菌性肺感染が疑われた．156 日目，患者は重篤な Grade 5 の肺炎と診断された．肺炎のため，治験薬の投与は実施されなかった．20[redacted]年 3 月 4 日*（159 日目），ピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与による経験的治療はメロペネム，塩化カリウム及び塩化ナトリウム 0.9%の静脈内投与に変更され，フルコナゾールの経口投与が追加された．更に，20[redacted]年 3 月 5 日*（160 日目），シプロフロキサシンの静脈内投与も追加され，モルヒネの投与も受けた．20[redacted]年 3 月 6 日*（161 日目），モルヒネの用量が増量され，アセトアミノフェンの投与が開始された． 入院に先立ち，20[redacted]年 2 月 14 日*（141 日目）に実施された血清及び尿蛋白電気泳動による骨髄腫効果判定の評価では，進行が認められた． これらの所見から，治験薬の最終投与から 8 日後の 20[redacted]年 3 月 7 日*（162 日目）に，疾患進行のため治験薬の投与は中止された．患者の健康状態は徐々に悪化し，同日，Grade 5 の肺炎のため死亡した．剖検は実施されなかった．
治験薬との関連性	デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，肺炎はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：12-865-1[redacted]

人種	白人
性別	男性

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

年齢	7[redacted] 歳
既往歴	上気道感染，下痢
合併症	貧血，筋骨格系胸痛，血小板減少症，背部痛，口腔カンジダ症
重篤な有害事象名	貧血（貧血） 好中球減少性敗血症（好中球減少性敗血症）
重症度	貧血：Grade 4 好中球減少性敗血症：Grade 4
発現日	貧血：20[redacted] 年 9 月 10 日 好中球減少性敗血症：20[redacted] 年 9 月 10 日
転帰	貧血：回復（20[redacted] 年 9 月 12 日） 好中球減少性敗血症：回復（20[redacted] 年 9 月 12 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 16 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 16 日，2 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted]年 10 月 16 日（62 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは，1，8，15 及び 22 日目に 350 mg を経口投与した． 20[redacted] 年 9 月 10 日（26 日目），重篤な Grade 4 の貧血及び重篤な Grade 4 の好中球減少性敗血症のため入院した．ヘモグロビンは，ベースライン時に 88 g/L であったのが 56 g/L に減少した．同日，絶対好中球数又は白血球数についての報告はなかった．また，低血圧及び発熱の症状も認められた（両事象とも更なる詳細については報告されなかった）．好中球減少性敗血症に対し，ゲンタマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与，並びに静脈内輸液による治療を受けた．貧血に対し，輸血を受けた．貧血及び好中球減少性敗血症の結果，シクロホスファミドの投与は延期された．デキサメタゾンに対する措置は取られなかった．28 日目，患者は貧血及び好中球減少性敗血症より回復し，退院した．20[redacted] 年 9 月 18 日（34 日目），絶対好中球数及び白血球数は正常範囲内であった．20[redacted]年 10 月 16 日（62 日目）に実施された血清及び尿蛋白電気泳動による骨髄腫効果判定の評価では，疾患進行が認められた．同日，疾患進行の結果，治験薬の投与が中止された．同日の臨床検査値は，ベースライン値と比較し，総カルシウム及びクレアチニンは正常範囲内，尿素は 6.3 mmol/L から 8.1 mmol/L（正常範囲：2.90～7.10 mmol/L）に増加し，ヘモグロビンは 88 g/L から 77 g/L に減少し，乳酸脱水素酵素は 523 U/L から 683 U/L（正常範囲：266～500 U/L）に増加した． 20[redacted] 年 10 月 18 日（64 日目），治験薬の最終投与から 2 日後，患者は敗血症の徴候がみられたため入院し，重篤な及び生命を脅かす Grade 5 の好中球減少性敗血症と診断された．同日のバイタルサインは報告されなかったが，好中球減少性敗血症を発現する 2 日前の血圧は，117/51 mmHg であった．抗生物質の静脈内投与を受けたが，詳細は不明であった．しかし，抗生物質及び静脈内輸液による治療は奏効せず，このため緩和ケアを受けた．20[redacted] 年 10 月 19 日（65 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドのの最終投与から 3 日後，患者は好中球減少性敗血症のため死亡した．剖検は実施されなかった．
治験薬との関連性	貧血：シクロホスファミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 好中球減少性敗血症：シクロホスファミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，貧血及び好中球減少性敗血症はシクロホスファミド及び疾患進行と関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：12-865-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

既往歴	なし
合併症	貧血，心房細動，慢性閉塞性肺疾患，血小板減少症
重篤な有害事象名	貧血（貧血）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 9 月 23 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 28 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 14 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 14 日，1 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted]年 10 月 4 日（22 日目），シクロホスファミドの最終投与を行った．20[redacted] 年 10 月 11 日（29 日目），デキサメタゾンの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは，1，8，15 及び 22 日目に 350 mg を経口投与した． 20[redacted] 年 8 月 28 日（-16 日目），患者は非重篤な Grade 2 の貧血を発現し，悪化が認められた．20[redacted] 年 9 月 23 日（11 日目），息切れ及び脱水のため入院し，重篤な Grade 2 の急性腎障害（基本語：急性腎不全），重篤な Grade 3 の右肺下葉肺炎（基本語：大葉性肺炎），非重篤な Grade 3 の血小板減少症，及び重篤な Grade 3 の貧血と診断され，貧血は-16 日目より悪化していた．臨床検査値は，ベースライン値と比較し，クレアチニンは 110 µmol/L から 271 µmol/L（正常範囲：80～115 µmol/L）に増加，ヘモグロビンは 95 g/L から 75 g/L に減少，ナトリウムは 129 mmol/L から 126 mmol/L に減少した．ナトリウムの減少及びクレアチニンの増加は，フロセミドの服用に伴うものと考えられ，フロセミドは中止された．治験登録時より血栓予防のため服用していたアセチルサリチル酸もまた，血小板減少症のため中止された．急性腎障害に対し，フロセミド及びアジスロマイシンの経口投与，並びに静脈内輸液による治療を受けた．肺炎に対し，アモキシシリン／クラブラン酸，クラリスロマイシン及び Tazocin の経口投与による治療を受けた．貧血に対し，赤血球輸血を受けた．13 日目，胸部 CT 検査の結果，右肺下葉に浸潤影が認められた．20[redacted] 年 9 月 27 日（15 日目）の追加の臨床検査の結果，カルシウムが 2.03 mmol/L の低カルシウム血症，ナトリウムが 131 mmol/L の低ナトリウム血症，カリウムが 3.16 mmol/L（正常範囲：3.50～5.00 mmol/L）の低カリウム血症，尿素は 8.1 mmol/L（正常範囲：2.9～7.1 mmol/L）と増加，クレアチニン・クリアランスは 56 mL/min（正常範囲：70～152 mL/min）と減少，ヘモグロビンは 85 g/L と減少，白血球数が 3.7×10^9/L（正常範囲：4.0～11.0×10^9/L）の白血球減少症（Grade 1），絶対リンパ球数が 0.9×10^9/L（正常範囲 1.5～4.0×10^9/L）のリンパ球減少症（Grade 1），及び血小板数 33×10^9/L の血小板減少症（Grade 3）が認められた．急性腎障害，肺炎，血小板減少症及び貧血の結果，治験薬の投与に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 9 月 28 日（16 日目），患者の状態は軽快した．同日，患者は急性腎障害，肺炎及び貧血より回復し，退院した． 20[redacted] 年 10 月 11 日（29 日目），シクロホスファミドの最終投与から 7 日後及びデキサメタゾンの最終投与日，患者はこの 2 日間体調不良で，安静時には改善するが労作時の息切れが徐々に進行し，また，喀血及び間欠性の頭痛の症状を伴っていた．患者は，非重篤な Grade 2 の貧血を伴う重篤な Grade 2 の呼吸困難のため入院した．胸痛は否定した．心電図検査が実施されたが，結果は報告されなかった．CT 検査の結果，肺塞栓症の可能性は除外され，肺炎は軽快していた．肺機能検査の結果，軽度～中等度の閉塞が認められた．呼吸困難の原因は，合併していた慢性閉塞性肺疾患によるものであった．動脈酸素分圧は 9.4 kPa（正常範囲：11～13 kPa）と低く，軽度の低酸素症が示唆された．呼吸困難に対し，ベクロメタゾンに加えて低流量酸素及びサルブタモールによる治療を受けたところ，奏効した．患者はまた，コトリモキサゾール，フルコナゾール及びニスタチンの経口投与による治療も受けた．他に，アロプリノール，アシクロビル，メトクロプラミ

	ド，フロセミド及びオメプラゾールによる治療も受けた．呼吸困難の結果，29 日目に治験薬の投与が中止された．非重篤な Grade 2 の貧血は，中止時に未回復であった．20[redacted]年 10 月 17 日（35 日目），デキサメタゾンの最終投与から 6 日後，ベンダムスチン，デキサメタゾン及びサリドマイドによる新規の抗骨髄腫治療を開始した．36 日目の臨床検査値は，総カルシウムが 1.99 mmol/L の低カルシウム血症，ナトリウムが 129 mmol/L の低ナトリウム血症，尿素は 7.7 mmol/L と増加，クレアチニンは 120 µmol/L と増加，ヘモグロビンは 71 g/L と減少，血小板数が 47×10^9/L の血小板減少症，絶対リンパ球数が 0.7×10^9/L のリンパ球減少症であった．20[redacted] 年 10 月 19 日（37 日目），患者は呼吸困難より回復し，退院した．
治験薬との関連性	デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，貧血はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：22-526-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	気管支肺炎，椎間板手術
合併症	背部痛，血小板減少症
重篤な有害事象名	好中球減少症（好中球減少症） 肺炎（肺炎） 急性腎不全（急性腎不全）
重症度	好中球減少症：Grade 3 肺炎：Grade 3 急性腎不全：Grade 4
発現日	好中球減少症：20[redacted] 年 4 月 11 日 肺炎：20[redacted] 年 4 月 11 日 急性腎不全：20[redacted] 年 4 月 11 日
転帰	好中球減少症：回復（20[redacted] 年 5 月 13 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 5 月 13 日） 急性腎不全：回復（20[redacted] 年 5 月 13 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 3 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 3 月 9 日，1 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted] 年 5 月 17 日（70 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは，1 日 1 回 50 mg を経口投与した． 20[redacted]年 4 月 11 日（34 日目），重篤な Grade 3 の好中球減少症，重篤な Grade 3 の肺炎，並びに重篤な及び生命を脅かす Grade 4 の急性腎不全（基本語：急性腎不全）のため入院した．34 日目の絶対好中球数又は白血球数についての報告はなかった．しかし，クレアチニンは 7 mg/dL（正常範囲：0.6～1.3 mg/dL）と増加した．好中球減少症，肺炎及び急性腎不全を発現する 5 日前の臨床検査では，絶対好中球数，白血球数，クレアチニン及びクレアチニン・クリアランスは正常範囲内であった．透析を含む治療又は介入に関する更なる詳細については報告されなかった．好中球減少症，肺炎及び急性腎不全の結果，治験薬に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 5 月 13 日（66 日目），患者は好中球減少症，肺炎及び急性腎不全より回復し，退院した．
治験薬との関連性	好中球減少症：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり 肺炎：シクロホスファミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし 急性腎不全：シクロホスファミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なし

治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，好中球減少症はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり，肺炎及び急性腎不全はシクロホスファミドと関連あり，デキサメタゾンと関連なしと判断した．

被験者識別コード：22-532-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	上肢骨折，耳管障害，胆嚢切除
合併症	閉経，高コレステロール血症，貧血，好中球減少症，骨痛
重篤な有害事象名	両側性気管支肺炎（気管支肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 10 月 29 日*
転帰	後遺症を残して回復（20[redacted] 年 10 月 30 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 3 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 3 日，26 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted] 年 6 月 26 日（724 日目）**，デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは， 1 日 1 回 50 mg を経口投与した． 20[redacted] 年 10 月 29 日*（484 日目），Grade 1 の発熱（20[redacted] 年 10 月 19 日*から）及び呼吸困難（体温は未報告）のため入院した．胸部 CT 検査の結果，両肺底部に間質性炎症を伴う両側性の気管支肺炎が認められた．この所見に基づき，患者は重篤な Grade 3 の両側性気管支肺炎（基本語：気管支肺炎）のため入院した．パルスオキシメーターによる酸素飽和度は 97%，酸素分圧は 75 mmHg，pH は 7.49，重炭酸塩は 25 mmol/L で正常範囲（21～28 mmol/L）内であった．白血球数は正常範囲内であった．気管支肺炎に対し，酸素吸入，スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びレボフロキサシンの静脈内投与，並びに Predonison の経口投与による治療を受けた．両側性気管支肺炎の結果，デキサメタゾン及びシクロホスファミドの投与は中断された．485 日目，気管支肺炎は非重篤な Grade 2 に重症度が下げられた．Grade 2 の気管支肺炎に対し，レボフロキサシン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムの経口投与を受けた．20[redacted] 年 11 月 8 日*（494 日目），患者は気管支肺炎より回復し，退院した．20[redacted] 年 11 月 12 日*（498 日目），治験薬の投与が再開された．
治験薬との関連性	デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，気管支肺炎はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：39-477-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	皮下組織膿瘍，丹毒，デブリードマン，医療機器除去
合併症	高血圧，甲状腺機能低下症
重篤な有害事象名	敗血症性ショック（敗血症性ショック）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted]年 10 月 14 日
転帰	死亡（20[redacted] 年 10 月 14 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 21 日，2 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted] 年 10 月 13 日（54 日目），デキサメタゾン及

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

	びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは， 1 日 1 回 50 mg を経口投与した． 20[redacted] 年 10 月 14 日（55 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与日の翌日，患者は脱力を呈し，救急部門を受診した．同日の午前 3:55 に実施した胸部 X 線検査の結果は正常であった．患者は低血圧を発現し，血圧は 70/50 mmHg に低下していた．患者は入院し，非重篤な Grade 4 の肺炎を伴う重篤な Grade 5 の敗血症性ショックと診断された．同日，敗血症性ショックのため，治験薬の投与は中止された．イミペネム，ノルアドレナリン及びバンコマイシンの静脈内投与による治療を受けた．午前 8:44 に実施された胸部 X 線再検査の結果，広範囲の胸水及び右肺の肺炎が認められた．臨床検査値は，ベースライン値と比較し，クレアチニンは 76 µmol/L から 275 µmol/L（正常範囲：46～92 µmol/L）に増加（Grade 2），乳酸脱水素酵素は 2854 U/L から 1201 U/L に減少，カリウムは 3.7 mmol/L から 5.6 mmol/L（正常範囲：3.5～5.0 mmol/L）に増加（Grade 2），白血球数は 2.30×10^9/L から 3.10×10^9/L に増加していた（Grade 1）．尿培養検査の結果，大腸菌陽性であり，末梢血培養検査の結果，エンテロコッカス・フェカリス陽性であった．糞便培養検査の結果は陰性であった．胸部 X 線検査の結果及び酸素飽和度が減少していたことから（詳細不明），挿管された．血圧は安定していたが，患者は心静止及び心停止を伴う徐脈を発現した．心肺蘇生を 20 分間実施したが，蘇生しなかった．同日（20[redacted] 年 10 月 14 日），患者は，敗血症性ショックのため死亡した．剖検は実施されなかった．死亡時，非重篤な Grade 4 の肺炎は未回復であった．
治験薬との関連性	デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，敗血症性ショックはデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：44-206-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	子宮摘出，プロテーゼ移植，静脈瘤手術，半月板手術，腎不全，股関節形成，過量投与，心不全，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，肺炎，肺感染
合併症	心房細動，高血圧，2 型糖尿病，甲状腺機能亢進症，変形性関節症，低マグネシウム血症，末梢動脈閉塞性疾患，表在性静脈炎
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 3 月 1 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 3 月 7 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 23 日（シクロホスファミド），20[redacted] 年 2 月 29 日（デキサメタゾン）
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 23 日，18 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted] 年 6 月 8 日*（503 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．20[redacted] 年 9 月 4 日～20[redacted] 年 10 月 1 日（デキサメタゾンの用量は 6 mg から 4 mg に減量された）を除き，すべてのサイクルにおいて，デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは， 1 日 1 回 50 mg を経口投与した． 20[redacted] 年 3 月 1 日*（404 日目），患者は発熱及び白血球減少症を発現し，病院を受診した．重篤な Grade 3 の肺炎のため，再入院となった．胸部 X 線検査の結果，陰影及び浸潤影が認められた．微生物検査の結果，アスペルギルスが 0.4（正常範囲：0～0.5）で陽性であり，血清中

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

	にアスペルギルス抗原が存在した．喀痰中にはカンジダ・アルビカンスがより少量存在した．他の臨床検査値，診断又は治療介入については報告されなかった．肺炎に対し，モキシフロキサシンの経口投与，アンブロキソール吸入，Prospan の経口投与及びアセトアミノフェンの静脈内投与による治療を受けた．真菌特異的な治療は報告されなかった．更に，患者は，感染予防のために免疫グロブリンの静脈内投与，アルブミンの静脈内投与及び Halcion による治療を受けた．肺炎の結果，デキサメタゾン及びシクロホスファミドの投与は延期された． 20[redacted] 年 3 月 7 日*（410 日目），患者は肺炎より回復し，退院した．
治験薬との関連性	デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，肺炎はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり，また，感染とも関連ありと判断した．

被験者識別コード：46-303-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted] 歳
既往歴	胆嚢切除，白内障手術
合併症	糖尿病，高血圧，乾癬，うっ血性心不全
重篤な有害事象名	Grade 3 のうっ血性心不全（うっ血性心不全） Grade 3 のうっ血性心不全（うっ血性心不全）
重症度	Grade 3 のうっ血性心不全：Grade 3 Grade 3 のうっ血性心不全：Grade 3
発現日	Grade 3 のうっ血性心不全：20[redacted] 年 1 月 4 日* Grade 3 のうっ血性心不全：20[redacted] 年 7 月 12 日*
転帰	Grade 3 のうっ血性心不全：回復（20[redacted] 年 1 月 11 日)* Grade 3 のうっ血性心不全：回復（20[redacted] 年 7 月 19 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 7 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 7 日，18 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted] 年 10 月 17 日*（469 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは， 1 日 1 回 50 mg を経口投与した． うっ血性心不全： 20[redacted] 年 12 月 22 日（169 日目），うっ血性心不全の既往を有する患者は，非重篤な Grade 3 の貧血及び非重篤な Grade 2 の白血球減少症を伴う非重篤な Grade 2 のうっ血性心不全（基本語：うっ血性心不全）を発現した．バイタルサイン又は心電図のデータは収集されなかった．臨床検査値は，ベースライン値と比較し，ヘモグロビンは 103 g/L から 72 g/L に減少，血小板は 226×10^9/L から 86×10^9/L に減少（Grade 1），白血球数は 5.90×10^9/L から 2.21×10^9/L（正常範囲：$4.00\sim10.00\times10^9$/L）に減少，絶対好中球数は 4.20×10^9/L から 1.64×10^9/L に減少した（Grade 1）．白血球減少症に対し，フィルグラスチムの皮下投与による治療を受けた．うっ血性心不全及び白血球減少症のため，治験薬の投与は行われなかった．20[redacted] 年 1 月 4 日*（182 日目），患者は貧血より回復したが，うっ血性心不全及び血小板減少症は悪化していた． 20[redacted] 年 1 月 4 日*（182 日目），外来治療が奏効せず，非重篤な Grade 2 の貧血を伴う重篤な Grade 3 のうっ血性心不全のため入院した．患者は，顕著な末梢性浮腫を発現しており，このため体重が相当量増加していた．体重又は体重変化量については報告されなかった．入院時に実施した心電図検査の結果，正常洞調律及び V2～V6 領域において低電位の傾向がみられた．心エコー検査は実施されなかった．患者は高血圧で，血圧は 190/55 mmHg，心拍数は 85 bpm であった．臨床検査値は，ベースライン値と比較し，ヘモグロビンは 103 g/L から 97 g/L に，

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

	重炭酸塩は 32.5 mmol/L から 13.0 mmol/L に，白血球数は 5.90×10^9/L から 3.39×10^9/L（正常範囲：4.00～10.00×10^9/L）に，血小板数は 226×10^9/L から 113×10^9/L にそれぞれ減少した． クレアチニンは 118 µmol/L から 138 µmol/L に増加し，血中尿素窒素は 13.0 mmol/L と増加した．うっ血性心不全の結果，デキサメタゾンの投与は中断された．うっ血性心不全に対し，フロセミド，Aspirin Protect，アトロバスタチン，メトプロロール及びスピロノラクトンの経口投与による治療を受けた．更に，貧血に対し，アロプリノールの経口投与，濃厚赤血球の輸血及びエポエチンベータの皮下投与を受けた．20[redacted] 年 1 月 11 日*（189 日目），患者の状態は改善し，ヘモグロビンは 106 g/L に増加した．患者は，貧血及びうっ血性心不全より回復し，退院した．退院時，白血球数は 2.97×10^9/L 及び血小板数は 125×10^9/L と低値であり，血中尿素窒素は 18.2 mmol/L と増加し，クレアチニンは 159 µmol/L と高値であった．20[redacted] 年 1 月 12 日*（190 日目），治験薬の投与が再開された． うっ血性心不全： 20[redacted] 年 7 月 12 日*（372 日目），重篤な Grade 3 のうっ血性心不全のため再入院した．患者は貧血及び顕著な末梢性浮腫を発現していた．同日の臨床検査値は，ベースライン値と比較し，ヘモグロビンは 103 g/L から 86 g/L に減少し，クレアチニンは 118 µmol/L から 132 µmol/L に増加し，血中尿素窒素は 14.1 µmol/L と増加した．同日の心電図検査の結果は正常であった．心エコー検査による診断結果，ナトリウム利尿ペプチド又はトロポニンなどの臨床検査結果は報告されなかった．373 日目，うっ血性心不全に対し，濃厚赤血球 2 単位に加え，フロセミドの経口投与による治療を受けた．うっ血性心不全のため，デキサメタゾンの投与は延期されたが，シクロホスファミドの投与は中断されなかった．20[redacted]年 7 月 20 日*（380 日目），デキサメタゾンの投与が再開された．患者の状態は改善し，20[redacted] 年 7 月 19 日*（379 日目），血小板数は 41×10^9/L と低かったが（Grade 3），患者はうっ血性心不全より回復し，退院した．
治験薬との関連性	Grade 3 のうっ血性心不全：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり Grade 3 のうっ血性心不全：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，1 回目の Grade 3 のうっ血性心不全はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり，また，貧血も原因の可能性ありと判断した．治験担当医師は，2 回目の Grade 3 のうっ血性心不全はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：46-303-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	A 型肝炎，子宮頚部手術，子宮手術，腹部ヘルニア修復，不整脈，皮膚新生物切除，鼠径部ヘルニア修復
合併症	なし
重篤な有害事象名	Grade 3 の高血糖（高血糖）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 1 月 28 日*
転帰	不明
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 6 月 2 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 6 月 2 日，9 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted] 年 1 月 26 日*（239 日目），デキサメタゾン及びシクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは， 1 日 1 回 50 mg

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

	を経口投与した． 20[redacted]年 12 月 15 日（197 日目），非重篤な Grade 2 の予後不良の高血糖を発現した．血中ブドウ糖濃度は，ベースライン値の 6.7 mmol/L（Grade 1）に対し，10.1 mmol/L（Grade 2）であった．高血糖に対する治療は報告されなかった． 20[redacted]年 1 月 26 日*（239 日目），高血糖は，非重篤な Grade 3 に悪化し，血中ブドウ糖は 16.2 mmol/L であった．この結果，治験薬の投与は中止された．同日，右手を骨折し（基本語：手骨折），右手蜂巣炎（蜂巣炎）も発現した（両事象とも非重篤な Grade 2）．右手蜂巣炎に対し，アモキシシリン／クラブラン酸による治療を受けた． 20[redacted]年 1 月 28 日*（241 日目），治験薬の最終投与から 2 日後，高血糖は重篤な Grade 3 に悪化し，高血糖及び，20[redacted]年 1 月 20 日*（233 日目）に実施された骨髄腫効果判定の評価では部分奏効が認められていたが，重篤な Grade 5 の骨髄腫の進行（基本語：疾患進行）のため入院した．239 日目の臨床検査の結果，総カルシウムは 2.18 mmol/L で減少し，クレアチニン・クリアランスは 77 mL/min に減少した（Grade 1）．高血糖に対する治療は報告されなかった．患者の状態は悪化し続け，20[redacted]年 2 月 23 日*（267 日目），患者は，疾患進行のため死亡した．剖検は実施されなかった．手骨折，蜂巣炎及び高血糖の転帰は不明又は追跡不能であった．
治験薬との関連性	デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，高血糖はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．

被験者識別コード：46-303-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	深部静脈血栓症，濃厚赤血球輸血
合併症	高血圧，糖尿病，うっ血性心不全，高尿酸血症，白血球減少症，貧血，血小板減少症
重篤な有害事象名	貧血（貧血） うっ血性心不全（うっ血性心不全） 胃腸出血（胃腸出血） 胃腸出血（胃腸出血）
重症度	貧血：Grade 4 うっ血性心不全：Grade 3 胃腸出血：Grade 4 胃腸出血：Grade 5
発現日	貧血：20[redacted]年 11 月 3 日** うっ血性心不全：20[redacted]年 11 月 3 日** 胃腸出血：20[redacted]年 11 月 7 日** 胃腸出血：20[redacted]年 12 月 14 日**
転帰	貧血：未回復 うっ血性心不全：未回復 胃腸出血：回復（20[redacted]年 12 月 13 日）** 胃腸出血：死亡（20[redacted]年 12 月 14 日）**
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 10 月 28 日**
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 10 月 28 日**，1 サイクルのデキサメタゾン及びシクロホスファミド投与を開始した．20[redacted]年 11 月 2 日**(6 日目），デキサメタゾンの最終投与を行った．20[redacted]年 11 月 8 日**(12 日目），シクロホスファミドの最終投与を行った．デキサメタゾンは，1 日おきに 6 mg を経口投与した．シクロホスファミドは， 1 日 1 回 50 mg を経口投与した． 患者は，20[redacted]年 9 月**より，Grade 2 の貧血の既往があった．20[redacted]年 10 月 12 日（-16 日目），スクリーニング来院日の前日，非重篤な Grade 1**

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	の貧血が認められ，20[redacted] 年 10 月 28 日**（1 日目），非重篤な Grade 4 に悪化し，ヘモグロビンは 57 g/L の低値であった．Grade 1 の貧血に加え，非重篤な Grade 1 の白血球減少症及び非重篤な Grade 1 の血小板減少症も認められた．白血球数又は血小板数は報告されなかった．20[redacted] ** 年 11 月 3 日（7 日目），Grade 4 の貧血は安定した．20[redacted] 年 11 月 4 日**（8 日目），Grade 1 の血小板減少症は非重篤な Grade 2 に悪化し，20[redacted] 年 11 月 8 日**(12 日目），更に非重篤な Grade 3 に悪化した（血小板：42×10^9/L，正常範囲：$150\sim350\times10^9$/L）． 患者は，20[redacted] 年よりうっ血性心不全の既往を有しており，7 日目に重篤な Grade 4 の貧血及び重篤な Grade 3 のうっ血性心不全（基本語：うっ血性心不全）のため入院した．入院時，呼吸困難，肺水腫，末梢性浮腫，肝腫大及び腹水，また，胃腸出血の徴候はなかったが，鼻粘膜出血が認められた．診断の結果，血圧は 120/70 mmHg で正常，心拍数は 100 bpm と上昇し，心電図検査の結果は正常洞調律であった．同日の臨床検査値は，ベースライン値と比較し，乳酸脱水素酵素は 1021 U/L から 1357 U/L（正常範囲：153～463 U/L）に増加した．C 反応性蛋白は 115 mg/L（正常範囲：10 mg/L 未満）と増加し，総蛋白も 95 g/L と増加した．血中尿素窒素は，スクリーニング値の 9.5 mmol/L から 17.7 mmol/L（正常範囲：1.8～9.6 mmol/L）に増加し，クレアチニンは 111 µmol/L と増加した．他の正常範囲を外れた臨床検査値には，ブドウ糖の 11.9 mmol/L，フィブリノーゲンの 6.0 g/L（正常範囲：2.0～4.0 g/L）及びプロトロンビン時間国際標準比の 1.58（正常範囲：0～1.15）への増加があった．うっ血性心不全に対し，フロセミドの静脈内投与による治療を受け，感染の疑いのため，レボフロキサシンの経口投与を受けた．更に，貧血に対し，濃厚赤血球 4 単位を 2 日間，並びに血小板及び新鮮凍結血漿の輸血を受けた．20[redacted]年 11 月 6 日**(10 日目），鼻孔からの出血を伴わない鼻出血が頻繁に認められたことから，予防的にトラネキサム酸の投与を受けた．この治療にもかかわらず，ヘモグロビンは 58 g/L，血小板は 57×10^9/L と依然として低く，絶対好中球数は正常範囲を下回り，1.89×10^9/L であった．治験薬に対する措置は取られなかった． 20[redacted] 年 11 月 7 日**(11 日目），患者はメレナを伴う重篤な Grade 4 の胃腸出血を発現した．11 日目の臨床検査では，ヘモグロビンは 8 g/L，血小板は 47×10^9/L と低値であった．濃厚赤血球輸血，血小板輸血，新鮮凍結血漿，第 VIII 因子，ビタミン K 及びトラネキサム酸による治療が続けられた．更に，パントプラゾール及びスクラルファートによる治療も受けた．これらの治療介入にもかかわらず，胃腸出血は続いた．20[redacted] 年 11 月 8 日**(12 日目），ECOG Performance Status はスクリーニング時の 1 から 4 に悪化し，Grade 4 の胃腸出血の結果，治験薬の投与は中止された．同日の臨床検査値は，プロトロンビン時間国際標準比 1.52，ヘモグロビン 70 g/L，フィブリノーゲン 4.7 g/L，白血球数 3.07×10^9/L，血小板数 42×10^9/L，絶対好中球数 1.89×10^9/L であった．治験薬の投与中止後，20[redacted] 年 11 月 8 日**(12 日目）～20[redacted] 年 11 月 24 日**（28 日目），患者はボルテゾミブ，ベンダムスチン及びデキサメタゾンによる新規の抗骨髄腫療法を開始した．13 日目，耳鼻咽喉科の診察を受けたところ，鼻腔及び鼻中隔に血性凝血塊が認められた．20[redacted] 年** 11 月 11 日（15 日目），胃十二指腸鏡検査の結果，胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の徴候はなかったが，びまん性の粘膜出血が判明した．同日，上部消化管パンエンドスコピー検査を実施したところ，胃及び十二指腸にびまん性の活動性出血が認められた．20[redacted] 年 11 月 18 日**(22 日目），第 VIII 因子は 145%（正常範囲：50～200%）で正常，フォン・ヴィレブランド因子抗原は 123%（正常範囲：75～125%）で正常であったことから，凝血異常の可能性は除外された．20[redacted] 年 11 月 21 日**（25 日目）の臨床検査値は，トロンビン時間 19 秒で正常（正常範囲：15～22 秒），国際標準比は 1.30 と上昇していた．20[redacted] 年 11 月 24 日**（28 日目），血小板数 14×10^9/L，白血球数 2.70×10^9/L，ヘモグロビン 74 g/L，絶対好中球数は 1.44×10^9/L で，患者は退院した．20[redacted] 年**

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	12 月 14 日（48 日目），追跡期間中，患者は Grade 5 の胃腸出血のため死亡した．死亡時，Grade 4 の貧血及び Grade 3 のうっ血性心不全は未回復であった．剖検は実施されなかった．死亡時未回復であった他の非重篤な有害事象には，Grade 1 の白血球減少症及び Grade 3 の血小板減少症があった．
治験薬との関連性	貧血：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり うっ血性心不全：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり 胃腸出血：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり 胃腸出血：デキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験担当医師は，貧血，うっ血性心不全及び 2 回の胃腸出血はデキサメタゾン及びシクロホスファミドと関連ありと判断した．胃腸出血は，慢性的なステロイド使用が原因かもしれないが，凝血異常及び血小板減少症を伴う基礎疾患の骨髄腫が原因である可能性がより高いと判断した．

被験者識別コード：46-308-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	臍径部ヘルニア修復
合併症	慢性腎不全，骨粗鬆症，変形性脊椎症，甲状腺腫，癌疼痛，甲状腺機能亢進症，貧血，悪心
重篤な有害事象名	好中球減少症（好中球減少症）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted] 年 1 月 10 日*
転帰	回復（20[redacted]年 1 月 19 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 10 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 10 月 13 日にデキサメタゾン，シクロホスファミドの初回投与を，20[redacted]年 1 月 10 日*（90 日目）に最終投与を行った．デキサメタゾンは 6 mg を隔日経口投与，シクロホスファミドは 50 mg/日を連日経口投与した． 20[redacted] 年 12 月 22 日（71 日目），Grade 2 の非重篤な呼吸困難を伴う Grade 3 の肺炎により入院した．胸部 X 線で，右肺下野に陰影，横隔膜に鋭い外形とともに平坦化，free sinus，両胸壁側部に沿った胸膜の拡張を伴う肺門部の陰影が認められた．呼吸困難に対しテオフィリン，肺炎に対しアセチルシステイン，クラリスロマイシンが投与された． 20[redacted] 年 12 月 29 日（78 日目）に肺炎は回復し，退院した．デキサメタゾン，シクロホスファミドの投与は両事象発現中も継続した． 20[redacted] 年 1 月 10 日*（90 日目）に疲労を訴え再度入院し，Grade 4 の好中球減少症と診断された．Grade 2 の真菌感染，Grade 1 の下痢も発現していた．同日，好中球絶対数がベースライン時の 2.95×10^9/L から 0.23×10^9/L（正常範囲：$1.90\sim7.70\times10^9$/L）に減少した．好中球減少症に対しレノグラスチム皮下投与，真菌感染に対しフルコナゾール（詳細は不明）が投与された．他の併用薬は，Grade 2 の呼吸困難に対し 71 日目からテオフィリン，メチルプレドニゾロンが投与された． 90 日目に好中球減少症によりデキサメタゾン，シクロホスファミドの投与が中止された．20[redacted] 年 1 月 19 日*（99 日目）に好中球減少症及び真菌感染は回復し，退院した．退院時検査の結果は報告されなかった．中止時に発現していた非重篤な有害事象は Grade 3 の貧血，Grade 2 の呼吸困難であった．
治験薬との関連性	シクロホスファミドと関連あり デキサメタゾンと関連なし

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

被験者識別コード：56-930-1[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	椎間板突出，肺炎，椎間板手術，大腸炎，イレウス，帯状疱疹
合併症	悪心，心電図 QT 延長，胃炎，胃食道逆流性疾患，脊椎圧迫骨折，下痢，骨粗鬆症，食欲減退
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎） 急性腎不全（急性腎不全）
重症度	肺炎：Grade 5 急性腎不全：Grade 3
発現日	肺炎：20[redacted] 年 10 月 31 日 急性腎不全：20[redacted] 年 10 月 31 日
転帰	肺炎：死亡（20[redacted] 年 11 月 3 日） 急性腎不全：未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 29 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 29 日にデキサメタゾン，シクロホスファミドの初回投与を，20[redacted] 年 10 月 31 日（64 日目）に最終投与を行った．デキサメタゾンは 6 mg を隔日経口投与，シクロホスファミドは 50 mg/日を連日経口投与した． 20[redacted] 年 10 月 10 日（43 日目）に，非重篤な Grade 2 の上気道感染と診断された．同日の臨床検査結果より，白血球数がベースライン時の $4.13\times10^3/\mu L$ から $2.44\times10^3/\mu L$（Grade 2，正常範囲：4.00～$10.80\times10^3/\mu L$）に減少し，好中球絶対数が $1.47\times10^3/\mu L$ と少なかった（Grade 2）．上気道感染に対しアセトアミノフェンが経口投与された．20[redacted]年 10 月 31 日（64 日目）に回復した． 64 日目に，緊急治療室に搬送された．胸部 CT スキャンにより，両肺（主に右上肺葉及び右中肺葉）にスリガラス様陰影を伴う肺硬変が認められた．非重篤な Grade 2 の低カルシウム血症，Grade 1 の低マグネシウム血症，Grade 4 の好中球減少症を伴う，Grade 5 の重篤な肺炎及び Grade 3 の重篤な急性腎不全により入院した．同日からの臨床検査結果よりベースライン時からの，白血球数減少（$4.13\times10^3/\mu L$ から $0.62\times10^3/\mu L$，Grade 4），血中尿素窒素増加（24.2 mg/dL から 73.8 mg/dL，正常範囲：5.0～25.0 mg/dL），クレアチニン増加（0.92 mg/dL から 3.62 mg/dL，正常範囲：0.50～1.40 mg/dL，Grade 2），クレアチニンクリアランス低下（35 mL/min から 19 mL/min），総カルシウム減少（8.6 mg/dL から 5.9 mg/dL，正常範囲：8.50～10.50 mg/dL），好中球絶対数減少（Grade 2 の $1.39\times10^3/\mu L$ から Grade 4 の $0.39\times10^3/\mu L$）が認められた．肺炎に対して，アンチトロンビン III，propacetamol，アムホテリシン B，イムノグロブリン，メロペネム，テイコプラニン，ヒドロコルチゾンが静脈内投与，イプラトロピウム臭化物，アセチルシステイン，アルブテロールが吸入投与された．換気ケアの前投与としてアルフェンタニル，ラニチジン，フェンタニル，ケタミン，ミダゾラム，モルヒネ，ベクロニウムが静脈内投与された．急性腎不全に対してドパミン，フロセミド，ノルエピネフリン，バソプレシンが静脈内投与された．低カルシウム血症に対してグルコン酸カルシウムが静脈内投与，低マグネシウム血症に対して硫酸マグネシウムが静脈内投与，好中球減少症に対してフィルグラスチムが皮下投与された．他の併用薬は，フェニラミン静脈内投与，炭酸水素ナトリウム静脈内投与，ビタミン K1 静脈内投与，アルブミン静脈内投与，オフロキサシン点眼投与が行われた．重篤な医学的状態により集中治療室に移送された．集中的なケア，介入，治療にもかかわらず改善しなかった．20[redacted] 年 10 月 31 日（64 日目）に Grade 5 の肺炎により治験薬投与が中止された．低カルシウム血症，低マグネシウム血症，好中球減少症は 65 日目に回復した．20[redacted]年 11 月 3 日（67 日目）に死亡時に合併していた急性腎不全を伴う肺炎により死亡した．剖検

	は実施されなかった.
治験薬との関連性	肺炎：シクロホスファミド，デキサメタゾンと関連あり 急性腎不全：シクロホスファミド，デキサメタゾンと関連あり

被験者識別コード：10-391-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	膀胱手術，失禁
合併症	虫垂切除，扁桃摘出，糖尿病性ニューロパチー，脊椎すべり症，慢性腎不全，糖尿病，緑内障，高脂血症，高血圧，膵機能不全，汎血球減少症，うつ病，心不全，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症
重篤な有害事象名	第 III 度房室ブロック（完全房室ブロック）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted]年 8 月 31 日
転帰	軽快（20[redacted] 年 9 月 18 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 22 日，カルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（32 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（43 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 8 月 29 日であった． 20[redacted] 年 8 月 31 日，生命を脅かす/入院を要する間欠性の第 III 度房室ブロック（Grade 4）が心電図で確認され，集中治療室に入院した．また，急性腎障害（クレアチニン 214 μmol/L［正常範囲 44 - 80 μmol/L］，クレアチニンクリアランス 20 mL/min［正常範囲 > 90 mL/min］），高カリウム血症（カリウム 6.07 mmol/L［正常範囲 3.5 - 5.1 mmol/L］），及び低カルシウム血症（カルシウム 1.35 mmol/L［正常範囲 2.19 - 2.54 mmol/L］）も発現した．CK-MB は 0.36 μmol/(sxL)（正常範囲< 0.41 μmol/(sxL)）であり，トロポニン T は 21 ng/L（正常範囲< 14 ng/L）であった．貧血状態であり，濃厚赤血球を輸血した．濃厚赤血球投与 30 分後，浮動性めまい及び息切れが発現した．血圧は低く，徐脈であった．房室ブロックの病因は慢性腎不全による高カリウム血症であり，濃厚赤血球の輸血に伴うカリウム負荷増により悪化した．電解質はバランスがとれていた． 20[redacted]年 9 月 2 日，集中治療室から一般病棟に移ったが，全身状態は著しく不良であった．血圧 160/70，心拍数 90/min であった．被験者は非代償性左心不全及び肺水腫を有しており，このため，随時 multiple perfusors を使用して血圧を下げなければならなかった．その後，経口降圧剤を使用して血圧をコントロールすることが可能となった．動脈性高血圧に関して腎血管由来を示すエビデンスは認められなかった．その後，カリウムは正常範囲内となった．20[redacted]年 9 月 4 日，被験者はその他の理由により本治験を中止したが，生存追跡調査は続行した． 20[redacted] 年 9 月 5 日，ホルター心電図により洞調律，ポーズなし，心拍数正常，及び房室ブロックのエビデンスなしが確認された．頻脈傾向とともに間欠性心房細動のエピソードが繰り返されたため，メトプロロールの投与を開始した．その結果として徐脈の再発エピソードはなかった．尿路感染が検出され，Unacid による抗生物質投与を行い，その後，予防としてニトロフラントインを投与した．20[redacted]年 9 月 7 日，経胸壁心エコーにより，高度の収縮期左室機能障害，心尖部及び中隔の無動，駆出率約 15%，非同期性，僧帽弁閉鎖不全，右室機能異常なし，Glade 2 (～3)の三尖弁閉鎖不全，右室圧の顕著な上昇（約 70 mmHg），心嚢液貯留なし，及び両側肋骨横隔洞にわずかな滲出が確認された．CK-MB 0.13 μmol/(sxL)（正常範囲< 0.41 μmol/(sxL)），トロポニン T 24 ng/L（正常範囲< 14 ng/L）であった．20[redacted] 年 9 月 17

	日，心電図により洞調律が示されたものの，完全左脚ブロック，ブロック関連の誘導及び再分極異常，左心房肥大の疑いが示された． 入院中に投与された薬剤は，アドレナリン，アトロピン， E 153, E 154，Fenistil，モルヒネ，酸素，カルシウム，フロセミド，ブドウ糖，ニトログリセリン，メトクロプラミド，natrium-elutide，重炭酸ナトリウム，炭酸水素ナトリウム，プレドニゾロン， Sostril, Tavanic，テルブタリン，ウラピジル，Vomex，アムロジピン，クロニジン，Folsan，Movical，Nephrotrans，Aranesp，Calcilac，Konakion，ヒドロモルホン塩酸塩，ベンラファキシン塩酸塩，炭酸マグネシウム，及び Nitrolingual であった．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 9 月 18 日，被験者は退院した．当該事象は安定しているが，未回復である．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：10-394-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted] 歳
既往歴	腹部手術，前立腺癌，心房細動，心内膜炎，びらん性胃炎，食道静脈瘤，白血球減少症
合併症	高血圧，混合性大動脈弁疾患，高血圧性心疾患，薬物不耐性，甲状腺機能亢進症，腎不全，血中クレアチニン増加
重篤な有害事象名	呼吸困難（呼吸困難）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 9 月 28 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 1 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 19 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（38.4 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（52.9 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 9 月 27 日（第 1 サイクル 2 日目）であった． 20[redacted] 年 9 月 28 日，3 kg の体重増加及び労作時の呼吸困難（Grade 2）により入院した．これらは，腎機能の悪化及び大動脈欠損を合併した心代償不全によるものと考えられた．身体検査でリンパ節腫大は認められなかった．心音の聴診で第 2 肋間腔に 1/6 収縮期雑音が認められた．肺の聴診及び打診で注目すべき所見は認められなかった．胸部 X 線で胸水，浸潤，及びうっ血は認められなかった．心電図で重大な所見は認められなかった．入院時の臨床検査でクレアチニン 183 mmol/L（59 - 104），グルコース 115 mg/dL，トロポニン 22T ng/L（< 14），C 反応性タンパク 18.5 mg/L（< 5），pH 7.34（7.37 - 7.45），酸素分圧 20 mmHg，白血球数 3.2 giga/L（4.4 - 11.3），ヘマトクリット 0.31 l/L（0.42 - 0.50），血小板数 98 giga/L（150 - 450）であった．フロセミド（利尿促進）の静注により体重は減少し，呼吸困難も改善された． 20[redacted]年 9 月 30 日，臨床検査でクレアチニン 164 μmol/L（59 - 104），白血球数 2.25 giga/L，赤血球数 2.9 tera/L，ヘモグロビン 10 g/dL，ヘマトクリット 0.29 l/L，及び血小板数 99 giga/L であった．20[redacted] 年 10 月 1 日，心エコー図で僧帽弁，大動脈弁及び三尖弁のわずかな閉鎖不全並びに肺高血圧が認められた．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．被験者は当該事象より回復して退院し，推奨された薬物投与（アセチルサリチル酸，Pantoprazol，ビソプロロール，アムロジピン，L-thyroxine，Torem，及びシプロフロキサシン）を受けた．また，体温> 38℃，血球数の変化（白血球数< 2000/μL，ヘモグロビン< 8.0 g/dL，血小板数 20000/μL），咳嗽，呼吸困

	難，下痢，又は皮膚や口腔粘膜の変化がみられた場合には受診するよう指導を受けた．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：12-860-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	高コレステロール血症，関節鏡検査，脊椎椎弓切除，発熱性好中球減少症
合併症	血小板減少症，背部痛，不眠症
重篤な有害事象名	発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 6 月 29 日
転帰	回復（20[redacted] 年 7 月 1 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 31 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 5 月 31 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（44 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（59 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 6 月 28 日であった．20[redacted] 年 7 月 18 日，疾患進行により投与を中止した． 20[redacted] 年 6 月 27 日，好中球数は 0.97 x 10^9/L（正常値 2）であった．20[redacted] 年 6 月 29 日，輸血後に 38℃の発熱により入院し，発熱性好中球減少症（Grade 3）と診断された．同日，臨床検査で好中球数は 1.46 x 10^9/L であった．被験者は骨髄腫治療に続発して相対的に免疫不全であり，当該事象発現の前週にインフルエンザ様の症状を呈していた．20[redacted] 年 7 月 1 日，好中球数は 1.07 x 10^9/L であった．入院中，良好状態を維持し，発熱はみられなかった．明白な感染源は不明であり，発熱は「輸血関連」の可能性があると考えられた．当該事象の治療にはアシクロビル，シプロフロキサシン，及び Tazocin が投与された．更に，ドクサートナトリウム，Augmentin，及びゾピクロンが投与された．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．被験者は退院し，発熱性好中球減少症より回復した． 20[redacted] 年 7 月 12 日，カルフィルゾミブの最終投与が行われた．20[redacted] 年 7 月 18 日，疾患進行により投与を中止した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：12-860-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	高血圧
重篤な有害事象名	尿路感染（尿路感染）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 9 月 3 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 8 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 15 日

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

重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 15 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（41 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（55 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 8 月 29 日*であった． 20[redacted] 年 9 月 3 日*，尿路感染（Grade 3）により入院した．前日に発熱及び好中球減少症を伴わない排尿障害がみられた．また，骨髄腫に続発した既知の慢性腎障害も有していた．臨床検査では，尿検査で白血球陽性，尿培養で大腸菌が分離（10,000 - 100,000 CFU/mL），血液培養で陰性，C 反応性タンパク 70.3 mg/L（正常範囲 0.0 - 5.0 mg/L）であった．治療には Tazocin が 48 時間投与され，その後トリメトプリムに切り替えられた．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 9 月 8 日*，被験者は退院し，退院後に抗生物質投与を受けた．C 反応性タンパクは 11.5 mg/L であった．当該事象より回復した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：18-454-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	静脈血栓症，肺炎
合併症	高血圧，胆石症
重篤な有害事象名	好中球減少性発熱（発熱性好中球減少症） 両側性肺炎（肺炎）
重症度	好中球減少性発熱：Grade 3 両側性肺炎：Grade 3
発現日	好中球減少性発熱：20[redacted] 年 1 月 5 日 両側性肺炎：20[redacted] 年 1 月 19 日
転帰	好中球減少性発熱：回復（20[redacted] 年 1 月 12 日） 両側性肺炎：回復（20[redacted] 年 2 月 2 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 3 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 3 日にカルフィルゾミブの初回投与（20 mg/m^2）を，20[redacted] 年 2 月 23 日（52 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った．カルフィルゾミブ投与前及び投与後に静脈内水分補給を行った．水分補給の総量（投与前後）は，第 1 サイクルの 1，2，8，9，15，16 日目，第 2 サイクルの 1，2，8 日目は 1000 mL，第 2 サイクルの 15，16 日目は 2000 mL であった． 発熱性好中球減少症： 20[redacted] 年 1 月 5 日（3 日目）の夕方に，38℃の発熱及び悪寒が発現した．重篤な Grade 3 の好中球減少性発熱（基本語：発熱性好中球減少症）により入院した．臨床検査結果は，C-反応性タンパクの 31.2 mg/L（正常範囲：0～5.0 mg/L）への上昇，好中球分画の 41%（正常範囲：45%～70%）への減少，重炭酸塩の 19.4 mmol/L（正常範囲：21.0～27.0 mmol/L）への減少であり，ベースラインからの変化は，白血球数が 2.70×10^3/μL（Grade 2）から 1.67×10^3/μL へ減少，ヘモグロビンが 9.4 g/dL から 9.2 g/dL へ減少，乳酸脱水素酵素が 201 U/L から 488 U/L（正常範囲：135～214 U/L）へ増加であった．心電図では，心拍数 115 bpm の洞性頻脈がみられた．好中球減少性発熱に対してセフタジジムが静脈内投与，ケトプロフェンが静脈内投与，Neupogen が皮下投与された．本事象によりカルフィルゾミブの投与は変更されなかった．20[redacted] 年 1 月 12 日（10 日目）に好中球減少性発熱は回復し，退院した． 肺炎： 20[redacted] 年 1 月 18 日（16 日目），発熱が発現し悪化がみられた（体温は

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

	報告されなかった）．1 日後（17 日目），発熱は継続し（体温は報告されなかった）Grade 3 の重篤な両側性肺炎（基本語：肺炎）により入院した．胸部レントゲンにより右肺の浸潤及び右胸水が認められた．18 日目の血液培養の結果は陰性であった．20[redacted]年 1 月 21 日（19 日目）の臨床検査結果は，C-反応性タンパクの 112 mg/L への増加，ベースラインからの変化は，ヘモグロビンの 9.4 g/dL から 8.6 g/dL への減少，血小板数の 89×10^3/μL（Grade 1）から 50×10^3/μL への減少，乳酸脱水素酵素の 201 U/L から 329 U/L への増加，ALT の 36 U/L（Grade 1）から 46 U/L への増加，AST の 87 U/L への増加（正常範囲：0～32 U/L），白血球数の 2.69×10^3/μL であった（CIOMS による）．20[redacted]年 1 月 23 日（21 日目），肺炎の病因の精密検査によりアスペルギルスガラクトマンナン抗原陰性であり，アスペルギルス感染が排除された．22 日目，喀血及び呼吸困難が発現した．胸部レントゲンが再実施され，両肺及び心臓の浸潤が認められた．心電図，心エコーなど他の診断法は報告されなかった．23 日目，気管支鏡検査結果より粘膜からの出血及び分泌が認められた．気管支滲出液の培養より，コリネバクテリア，*Staphyloccus epidermidis*，*Candida albicans* が認められた．20[redacted]年 1 月 28 日（26 日目），C-反応性タンパクは 7.9 mg/L であった．20[redacted]年 1 月 30 日（28 日目）の臨床検査結果は，白血球数の 2.69×10^3/μL から 3.21×10^3/μL への増加，ヘモグロビンの 8.6 g/dL から 9.1 g/dL への増加，血小板数の 50×10^3/μL から 156×10^3/μL への増加が認められ，好中球絶対数は 1.44×10^3/μL（正常範囲：$1.56\sim6.13\times10^3$/μL）と少なかった．同日，胸部レントゲンで炎症性浸潤の改善，心不全の改善，微量の左胸水が認められた．29 日目，ALT は 12 U/L で正常範囲に戻った．肺炎に対して Tienam，Diflucan，スルファメトキサゾール，バンコマイシン，Sandoglobulin の静脈内投与が行われた．更に，発熱に対して metamizole が静脈内投与，喀血に対して ethamsylate が静脈内投与された．20[redacted]年 2 月 2 日（31 日目），肺炎は回復した．カルフィルゾミブ投与は中断されなかったが，肺炎により 20[redacted]年 2 月 8 日（37 日目）の投与は延期された．
治験薬との関連性	好中球減少性発熱：カルフィルゾミブと関連あり 両側性肺炎：カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：18-455-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	心筋梗塞，糖尿病
合併症	貧血，高リン酸塩血症，骨痛，副鼻腔ポリープ
重篤な有害事象名	腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted]年 4 月 3 日
転帰	軽快（20[redacted]年 4 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 3 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 3 月 25 日にカルフィルゾミブの初回投与（20 mg/m^2）を，20[redacted]年 4 月 2 日（9 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った．第 1 サイクルの 1，2，8，9 日目に，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の静脈内水分補給を行った． 試験開始時に腎機能障害を有しており，20[redacted]年 3 月 23 日（-2 日目）は非重篤で Grade 1，20[redacted]年 3 月 25 日（1 日目）に非重篤で Grade 3 に悪化した．臨床検査結果は，クレアチニンの 1.87 mg/dL への増加（Grade 2），クレアチニンクリアランスの 63 mL/min への低下（Grade 1）であった．尿素及び尿酸は正常範囲内であった．1，2 日目のカルフィルゾミブ投与への忍容性は良好であった．しかし，その後は腎機能マーカーが徐々に上昇した．20[redacted]年 4 月 2 日（9 日目）の臨床検査

	結果は，白血球数の $13.0\times10^3/\mu L$（正常範囲：$3.9\sim10.0\times10^3/\mu L$）への増加，クレアチニンの 4.64 mg/dL への増加（Grade 3），クレアチニンクリアランスの 26 mL/min への低下（Grade 3），ヘモグロビンの 10.9 g/dL への減少であった（CIOMS による）． 20[redacted] 年 4 月 3 日（10 日目），カルフィルゾミブ投与から 1 日後に，悪寒，筋硬直を伴う生命を脅かす重篤な Grade 4 の腫瘍崩壊症候群が発現した．臨床検査結果より，ベースライン時からの尿酸増加（7.0 mg/dL から 10 mg/dL，正常範囲：3.4～7.0 mg/dL），リン酸増加（4.40 mg/dL から 9.11 mg/dL），カリウム増加（4.70 mmol/L から 5.75 mmol/L，正常範囲：3.50～5.10 mmol/L），総カルシウムの 3.05 mmol/L（正常範囲：2.20～2.60 mmol/L）への増加，クレアチニン増加（1.87 mg/dL から 6.56 mg/dL）が認められた（CIOMS による）．腫瘍崩壊症候群に対してデキサメタゾンが静脈内投与，ラスブリカーゼが静脈内投与，フロセミドが投与され，水分補給が行われた．腎不全を防ぐため透析が開始された．その他に，セフォタキシム，etamsylate，セフタジジム，フルコナゾール，セチリジン，カプトプリルが投与された．20[redacted] 年 4 月 6 日（13 日目）の臨床検査結果でλ軽鎖の 7000 mg/L 超への上昇，タンパクの上昇が認められ，血漿交換が開始された． 20[redacted] 年 4 月 8 日（15 日目），カルフィルゾミブ最終投与から 7 日後に，2 回目の血漿交換が実施された．同日からの臨床検査結果は，ヘモグロビンが 8.8 g/dL の低値，血小板数のベースライン（175×10^9/L）から 63×10^9/L への減少（Grade 2，正常範囲：$140\sim440\times10^9$/L）であった．被験者は，治療開始時は無活動で無気力であったが，治療中に状態が改善し，意思疎通が改善し活力を取り戻した．血漿交換開始から約 2 時間後に，悪寒，口周囲の浮腫，蕁麻疹及び水膨れを伴う顔面，首，胸部の皮膚の発疹が発現した．これらの事象発現中の血圧は 190/90 と高く，心拍数は 100 bpm であった（CIOMS による）．Grade 4 の重篤なアナフィラキシー反応と診断された．デキサメタゾン静脈内投与，ヒドロコルチゾン，antazoline による治療が行われた．20 分以内に症状は回復し，呼吸及び血行動態が安定した．被験者は，反応後の精密検査のための採血を拒否した．さらなる血漿交換は行われず，被験者は血液透析を受けた．アナフィラキシー反応は同日回復した． 20[redacted] 年 4 月 9 日（16 日目）に腫瘍崩壊症候群は安定し，退院した．同日以降のさらなる臨床検査結果は得られなかった．20[redacted] 年 4 月 15 日（22 日目），腫瘍崩壊症候群によりカルフィルゾミブ投与を中止した．同日，中止後にボルテゾミブによる抗腫瘍治療を新たに開始した．更に同日，高度の状態及び放散性疼痛により入院した（CIOMS による）．20[redacted] 年 4 月 17 日（24 日目），Grade 2 の非重篤な錯乱状態，低アルブミン血症，浮腫，呼吸困難が発現したと報告された．20[redacted]年 4 月 20 日（27 日目）の心電図から，頻脈の悪化が認められた．同日の臨床検査結果は，ヘモグロビン減少（9.0 g/dL）及び低血小板数（94×10^9/L）であった（CIOMS による）．呼吸困難に対し酸素療法が行われ，透析も継続した．20[redacted] 年 4 月 22 日（29 日目），カルフィルゾミブ最終投与から 20 日後，心室細動，死戦期呼吸が認められた．被験者には心筋梗塞の既往歴があり，Grade 5 の重篤な心停止と診断された．被験者は挿管され人工呼吸を受け，体外心マッサージが開始された．同日，心肺蘇生法及びアトロピン，エピネフリンによる治療にもかかわらず，心停止により死亡した．臨床検査結果，診断，その他の治療に関するさらなる情報は得られなかった．剖検は実施されなかった．-7 日目からの Grade 3 の肺浸潤，Grade 3 の非重篤な腎機能障害は，死亡時も継続中であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-526-1[redacted]

人種	白人
性別	男性

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

年齢	5[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	骨溶解，高血圧
重篤な有害事象名	高度の低血圧（低血圧）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted] 年 2 月 15 日
転帰	後遺症を残して回復（20[redacted] 年 3 月 4 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 17 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted] 年 2 月 15 日（30 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った． 20[redacted] 年 2 月 14 日（29 日目），第 2 サイクル 1 日目，静脈内投与前後で血圧及び心拍数は正常範囲内であった．翌日（30 日目），第 2 サイクル 2 日目のカルフィルゾミブ静脈内投与を受けた．静脈内投与前の血圧は低く，95/78 mmHg であった．Grade 4 の重篤な低血圧，頻脈により入院し，入院時の血圧は 80/50 mmHg であった．低血圧に対し生理食塩水が静脈内投与された．入院中，Grade 2 の非重篤な有害事象が発現した：ヘモグロビン 9.9 g/dL の貧血，血小板数 64×10^9/L の血小板減少症．20[redacted] 年 2 月 21 日（36 日目），30 日目の投与を最後に，低血圧によりカルフィルゾミブ投与を中止した．20[redacted] 年 3 月 4 日（47 日目），後遺症を残して回復し（詳細不明），同日退院した．さらなるバイタルサインの報告はなかった．中止後，20[redacted] 年 2 月 24 日から 20[redacted] 年 4 月 15 日の間，第 1 レジメンはデキサメタゾン，シクロホスファミド，エトポシド，シスプラチン，ドキソルビシン，サリドマイド，第 2 レジメンはシクロホスファミド，Predonisone による抗腫瘍治療を新たに行った．中止時に発現していた他の非重篤な有害事象は，Grade 2 のクレアチニン増加，Grade 3 の高尿酸血症であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-526-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	C 型肝炎，高血圧
重篤な有害事象名	貧血（貧血） 高カルシウム血症（高カルシウム血症）
重症度	貧血：Grade 3 高カルシウム血症：Grade 3
発現日	貧血：20[redacted] 年 4 月 7 日 高カルシウム血症：20[redacted] 年 4 月 7 日
転帰	貧血：不明（継続中） 高カルシウム血症：不明（継続中）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 3 月 10 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 3 月 10 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted] 年 3 月 25 日（16 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った． 20[redacted] 年 3 月 10 日（1 日目），Grade 2 の非重篤な高カルシウム血症，Grade 1 の高尿酸血症，Grade 2 のクレアチニン増加と診断された．臨床検査結果は，総カルシウム値，尿酸値，クレアチニン値の上昇が認められた（Grade 1）．2 日目に，ヘモグロビン減少を伴う Grade 2 の非重篤な貧血と診断された（下表参照）．

	<table><tr><th>Study Treatment Days</th><th>Creatinine [range: 0.50 to 1.20 mg/dL] (Grade)</th><th>Creatinine Clearance [range: 70 to 120 mL/min] (Grade)</th><th>Total Calcium [range 2.20 to 2.60 mmol/L] (Grade)</th><th>Hemoglobin [range: 12.0 to 16.0 g/dL] (Grade)</th><th>Uric Acid [range: 2.4 to 5.7 mg/dL] (Grade)</th></tr><tr><td>-36[a]</td><td>0.70</td><td>74</td><td>NR</td><td>12.1</td><td>5.2</td></tr><tr><td>1</td><td>1.70 (1)</td><td>26 (3)</td><td>2.94</td><td>10.4</td><td>6.9</td></tr><tr><td>2</td><td>1.53 (1)</td><td>29 (3)</td><td>2.83</td><td>NR</td><td>6.7</td></tr><tr><td>6</td><td>1.61 (1)</td><td>28 (3)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>3.8</td></tr><tr><td>7</td><td>1.71 (1)</td><td>26 (3)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>3.8</td></tr><tr><td>15</td><td>1.36 (1)</td><td>33 (2)</td><td>NR</td><td>9.4</td><td>7.5</td></tr><tr><td>29</td><td>3.78 (3)</td><td>11 (4)</td><td>3.35</td><td>8.6</td><td>8.7</td></tr></table> [a] Screening; NR: not reported 20[redacted] 年 3 月 15 日（6 日目）にアロプリノールでの治療により高尿酸血症が回復，20[redacted] 年 3 月 18 日（9 日目）に高カルシウム血症が回復（総カルシウム値は報告されなかった），20[redacted] 年 4 月 7 日（29 日目）にクレアチニン増加が回復し，貧血は悪化した． 20[redacted] 年 3 月 15 日（6 日目），尿培養及び尿細胞診が実施され，翌日感染（詳細不明）が認められた．20[redacted]年 3 月 18 日（9 日目），腎臓，膀胱の超音波検査により，腎機能低下が認められた（詳細不明）． 20[redacted] 年 4 月 7 日（29 日目），カルフィルゾミブ最終投与から 13 日後，Grade 3 の急性腎不全（基本語：急性腎不全），Grade 3 の高カルシウム血症，Grade 3 の貧血により入院した．すべて重篤な事象であった．更に，Grade 1 の非重篤な悪心，Grade 3 の非重篤なクレアチニン増加が認められた．同日の臨床検査結果では，クレアチニン値，総カルシウム値，尿酸値の上昇，クレアチニンクリアランス，ヘモグロビンの低下が認められた（表参照）．29 日目，カルフィルゾミブ投与を腎不全，高カルシウム血症，貧血により中止した．同日，腫瘍反応検査で進行が認められた．20[redacted] 年 3 月（日付不明），退院した（CIOMS による）．腎機能障害，高カルシウム血症，貧血の転帰は不明であった（被験者追跡不能により）．中止時に発現していた他の非重篤な有害事象は，Grade 1 の悪心，Grade 3 のクレアチニン増加であった．
治験薬との関連性	貧血：カルフィルゾミブと関連あり 高カルシウム血症：カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-526-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	高血圧，貧血，不安，骨痛，低カルシウム血症，好中球減少症
重篤な有害事象名	吐血（吐血）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 4 月 12 日
転帰	回復（20[redacted] 年 4 月 15 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 4 月 12 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 4 月 12 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（32 mg）が投与された．また，重篤な有害事象発現前の最終投与日でもあった． 20[redacted] 年 4 月 12 日，吐血（Grade 3）により入院した．臨床検査値（基準値）は以下のとおりであった：白血球数 4.78 10^9/L（4-9），赤血球数 3.22 10^{12}/L（4-5），ヘモグロビン 9.9 g/dL（12-16），ヘマトクリット 30.3%（36-45），血小板数 157 10^9/L（150-400），pH 7.44（7.32-7.42），二酸化炭素分圧 39 mmHg（41-51），酸素分圧 69 mmHg（35-51），重炭酸塩 26.6 mmol/L（24-28），酸素飽和度 94%（40-70），ナトリウム 135 mmol/L（135-145），C 反応性蛋白 3.4 mg/L（<3.0）．

	20[redacted]年4月13日，臨床検査値（基準値）は以下のとおりであった：白血球数 4.28 10^9/L，赤血球数 3.03 10^{12}/L，ヘモグロビン 9.3 g/dL，ヘマトクリット 28.2%，血小板数 121 10^9/L，ナトリウム 135 mmol/L，カリウム 3.3 mmol/L（3.5-5），プロトロンビン時間国際標準比 1.00（0.85-1.25），活性化部分トロンボプラスチン時間 0.83 比（0.82-1.24），フィブリノーゲン 501 mg/dL（200-400），C 反応性蛋白 8.5 mg/L．胸部 X 線で肺及び胸膜の病変所見なし，心血管陰影の不整なし，及び腹腔内遊離ガスの所見なしであった．20[redacted]年4月15日，胃内視鏡検査で出血はみられなかった．当該事象により第1サイクル2日目のカルフィルゾミブ投与は行われなかった．被験者は吐血より回復し退院した．20[redacted]年4月19日，第1サイクル8日目に規定のカルフィルゾミブ投与を再開した．以降，嘔吐のエピソードはなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-526-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
既往歴	発疹，椎体形成術，脊椎手術
合併症	不安，便秘，貧血，坐骨神経痛，骨減少症，骨痛，汎血球減少症
重篤な有害事象名	悪心（悪心）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年10月1日
転帰	回復（20[redacted]年10月11日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年9月15日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年9月15日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted]年11月8日（55日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った． 20[redacted]年10月1日（17日目），直近のカルフィルゾミブ投与（第1サイクル16日目）から2日後，悪寒を伴うGrade 3の重篤な発熱（基本語：発熱），Grade 3の重篤な悪心が発現した．15日目，好中球絶対数及び白血球数は 0.87×10^9/L（Grade 3）及び 2.18×10^9/L（Grade 2）と低かった．21，24，25日目に輸液を受けた．発熱に対し経験的にレボフロキサシン，メロペネムが静脈内投与された．本事象によりカルフィルゾミブ投与は変更されなかった．20[redacted]年10月11日（27日目），両事象が回復し，退院した． 20[redacted]年10月12日（28日目），救急治療室に搬送され，Grade 1の非重篤な低カリウム血症を伴うGrade 3の重篤な発熱により再度入院した．臨床検査結果は報告されなかった．発熱に対しアモキシシリン／クラブラン酸，パラセタモール，低カリウム血症に対し経口塩化カリウムが投与された．20[redacted]年10月18日（34日目），発熱が回復し退院した．20[redacted]年10月24日（40日目），低カリウム血症が回復した．カルフィルゾミブ投与は変更されず，40日目（第2サイクル1日目）にカルフィルゾミブが投与された．20[redacted]年11月17日（64日目），治験責任医師により有効性欠如と判断されたため中止した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-526-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	骨減少症，貧血
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）

重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年1月5日*
転帰	回復（20[redacted]年1月13日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年10月6日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年10月6日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第1サイクル1及び2日目にカルフィルゾミブ20 mg/m^2（34 mg），第1サイクル8，9，15及び16日目，第2サイクル1，2，8，9，15及び16日目にカルフィルゾミブ27 mg/m^2（45.90 mg）が投与された．20[redacted]年12月1日，28日間サイクルの1，2，8，9，15及び16日目にカルフィルゾミブ27 mg/m^2（44.88 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted]年1月4日*であり，カルフィルゾミブの最終投与日でもあった．20[redacted]年1月6日*，被験者は疾患進行により中止した． 20[redacted]年1月5日*，気管支肺炎を発症し，肺炎（Grade 3）及び腸閉塞（Grade 3）により救急治療室に入院した．同日，腹部／胸部X線で鼓腸，宿便，及び肺に間質網が示された．Tazocin静注，モルヒネ静注，Oxycontin及びガバペンチンの経口投与が行われた．オピオイド鎮痛薬を減量し，入院中に新たな腸閉塞はみられなかった．経過観察のX線で肺に間質網の持続と胸水が示された．右気管支肺炎の発症が確認された．肺炎及び腸閉塞に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．20[redacted]年1月13日*，被験者は両事象より回復し無熱状態で退院した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-532-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	元タバコ使用者，扁桃摘出，静脈切除術，子宮摘出，子宮平滑筋腫，乳癌，網膜静脈閉塞
合併症	閉経，高血圧，骨粗鬆症，肝嚢胞，血小板減少症，好中球減少症，貧血，白血球減少症，血中ナトリウム減少
重篤な有害事象名	気管支肺炎（気管支肺炎） 肺塞栓症（肺塞栓症） 肝癌（肝の悪性新生物）
重症度	気管支肺炎：Grade 4 肺塞栓症：Grade 4 肝癌：Grade 4
発現日	気管支肺炎：20[redacted]年9月27日* 肺塞栓症：20[redacted]年9月27日* 肝癌：20[redacted]年10月15日*
転帰	気管支肺炎：回復（20[redacted]年10月4日）* 肺塞栓症：回復（20[redacted]年10月4日）* 肝癌：未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年7月3日*
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年7月3日*にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted]年*9月26日（86日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った． 気管支肺炎，肺塞栓症： 治験参加中，非重篤な呼吸器イベントが2件発現した：20[redacted]年9月5*日（65日目）発現したGrade 3の気管支肺炎は70日目に回復し，20[redacted]*年9月11日（71日目）に発現したGrade 2の気管支肺炎の転帰は悪化であった．臨床検査結果は報告されなかった．気管支肺炎に対しレボフロキサシンが経口投与，ロセフィンが筋肉内投与された．気管支肺炎により，65～71日目の間カルフィルゾミブ投与が中断された．20[redacted]*年9月25日（85日目）に27 mg/m^{2}でカルフィルゾミブ投与が再開された．

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

	20[redacted]年9月27日*（87日目），カルフィルゾミブ最終投与から1日後，急性呼吸困難により救急治療室に搬送された．胸部CTスキャンにより，右肺に胸水増加，左肺に少量の胸水及び気管支肺炎の特徴であるスリガラス様陰影が認められた．Grade 4の重篤な気管支肺炎と診断された．肺シンチグラフィーで肺灌流不良が認められ，Grade 4の重篤な肺塞栓症の診断が支持された．両事象により入院した．肺塞栓症の臨床症状として頻脈が認められた．同日の心電図結果により心拍数119 bpmの洞性頻脈，右心負荷が認められた．気管支肺炎と診断される2日前の白血球数は，ベースライン時の$3.06\times10^3/\mu L$（Grade 1）から$1.50\times10^3/\mu L$（Grade 3）に減少した．87日目，肺塞栓症によりカルフィルゾミブ投与が再度中断された．気管支肺炎に対しデキサメタゾンが経口投与，ピペラシリン／タゾバクタムが経口投与，Augmentinが経口投与された．肺塞栓症に対しフロセミドが経口投与，エノキサパリンが皮下投与，ニトログリセリンが経皮投与された．88日目，心エコーにより駆出率65%，Grade 1の拡張機能障害，中等度の大動脈弁閉鎖不全症が認められた（CIOMSによる）．20[redacted]年10月4日*（94日目），退院し，両事象は回復した． 肝の悪性新生物： 20[redacted]年10月1日*（91日目），腹部MRIによりセグメント2及び3の結節（合計で直径12×8.5 cm）を伴う肝の充実性病変，膵臓への外部からの圧迫，4～5の血管腫形成が認められた．20[redacted]年10月15日*（105日目），右脚の血腫により入院した．20[redacted]年10月19日*（109日目），入院中の肝生検により原発性のGrade 4の肝癌（基本語：肝の悪性新生物）が認められた．同日，肝癌によりカルフィルゾミブ投与を中止した．ECOG performance statusはスクリーニング時の0から2になった．抗体染色により腫瘍はαフェトプロテイン陰性の肝細胞癌と判断された．生検の後，腹腔内出血が発現した．20[redacted]年10月21日（111日目）の臨床検査結果より，ベースラインからの変化はALT増加（8 U/Lから374 U/L，Grade 3，正常範囲：12～41 U/L）総ビリルビン増加（0.35 mg/dLから1.12 mg/dL），直接ビリルビン増加（0.14 mg/dLから0.40 mg/dL，Grade 1，正常範囲：0.15～0.35 mg/dL），ALP増加（41 U/Lから150 U/L，Grade 1，正常範囲：50～135 U/L），ASTの318 U/Lへの増加（Grade 3，正常範囲：8～38 U/L）であった．20[redacted]年10月29日*（119日目）の腹部CTスキャンによりセグメント2及び3の肝病変，膵臓及び総胆管の圧迫が認められた．肝病変のサイズは9×7 cm及び9×3 cmと20[redacted]年9月29日*（89日目）のCTスキャン時よりも拡大していた．128日目，腫瘍科に移った．138日目，退院した．肝の悪性新生物は，被験者の治験終了時に継続中であった．
治験薬との関連性	気管支肺炎：カルフィルゾミブと関連あり 肺塞栓症：カルフィルゾミブと関連あり 肝癌：カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：22-541-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	高血圧，高尿酸血症，変形性関節症，うつ病，末梢性ニューロパチー，無力症，貧血，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症
重篤な有害事象名	心不全（心不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年10月3日
転帰	回復（20[redacted]年10月12日）**
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年10月1日**

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

重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 10 月 1 日**にカルフィルゾミブの初回投与（20 mg/m^2）を，20[redacted]***年 6 月 4 日（247 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った．第 1 サイクルの 1，2，15，16 日目に，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 500 mL の静脈内水分補給を行った． 20[redacted]年 10 月 2 日**(2 日目），Grade 3 の非重篤な貧血の悪化に対し赤血球 2 単位が投与された．呼吸困難の進行性悪化が認められ（CIOMS による），3 日目に Grade 3 の重篤な心不全（基本語：心不全）により入院した．入院時，呼吸音の低下，38.3℃の発熱が認められた．同日の胸部 CT スキャンは正常であり，局所又は広範性の実質性変化は認められなかった．胸水は認められなかった．胸部レントゲンは正常であったが，胸部大動脈の延長拡張症及び大動脈弓の石灰化を伴う心肥大が認められた．4 日目の心エコーで，中等度から高度の僧帽弁閉鎖不全症，肺動脈収縮期圧 60 mmHg の三尖弁閉鎖不全症，中等度の大動脈弁閉鎖不全症，狭窄が認められた．駆出率は 58%で，右心室にわずかな拡張，僧帽弁輪に潰瘍が認められた．下肢静脈超音波検査より血栓症は陰性であった．臨床検査結果より，汎血球減少症（詳細不明），脳性ナトリウム利尿ペプチドの 2528 ng/dL への増加（正常範囲：≤ 100 ng/L），軽度の腎不全（詳細不明）が認められ，尿酸値は正常であった（CIOMS による）．フロセミドが静脈内投与，ベクロメタゾンが吸入投与，イプラトロピウム／サルブタモール，エスシタロプラム，オメプラゾール，デキサメタゾン，アロプリノールが投与された．20[redacted]年 10 月 12 日**(12 日目）に回復し，末梢から中心静脈までカテーテルを挿入したまま退院した．本事象により 8，9 日目のカルフィルゾミブ投与は行われなかった．20[redacted]年 10 月 15 日**(15 日目）にカルフィルゾミブ投与を再開した．治験参加中，他の心イベントは認められなかった． 20[redacted]年 5 月 20 日****（232 日目），血清中タンパク及び尿中タンパクの電気泳動による腫瘍反応検査で，疾患進行が認められた．20[redacted]年 6 月 13***日（256 日目），疾患進行により治験を中止した．同日の心電図では心拍数 80 bpm の正常洞調律で，ECOG performance status はスクリーニング時の 1 から 0 へ改善した．中止後，20[redacted]年 8 月 22 日***からシクロホスファミド及び Predonisone による抗腫瘍治療を新たに開始した．20[redacted]年 1 月 13 日，被験者の娘より被験者が 20[redacted]年 11 月 12 日***に疾患進行により死亡したと報告された．剖検が実施されたか否かは明らかではない．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：24-716-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	薬物過敏症，背部痛，椎間板圧迫，高コレステロール血症，貧血，リンパ球減少症，血小板減少症
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 4 月 9 日*
転帰	回復（20[redacted]年 4 月 25 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 7 月 23 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 7 月 23 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（33.60 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（45.36 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted]年 3 月 19 日*であった（カルフィルゾミブ 42.39 mg）．

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
＊＊　　：「翌々年」を意味する
＊＊＊　：「3年後」を意味する
＊＊＊＊：「4年後」を意味する

	20[redacted]年4月6日*から咳嗽，38℃超の発熱，及び暗色の喀痰を呈していた．20[redacted]年4月9日*，肺炎（Grade 3）により入院した．胸部X線で右肺の肺炎が認められた．治療にはレボフロキサシン，Septrin，バンコマイシン，メロペネム，アセチルシステイン，Mycostatin及びテイコプラニンが投与された．当該事象によりカルフィルゾミブは投与延期/投与なしとなった．20[redacted]年4月25日*，被験者は退院し，当該事象より回復した．20[redacted]年5月16日*，用量変更なくカルフィルゾミブの投与を再開した． 20[redacted]年5月31日*，カルフィルゾミブの最終投与が行われ，被験者は疾患進行により投与を中止した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：24-724-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	小脳萎縮，胆嚢切除，裂孔ヘルニア，静脈瘤手術，ビタミンB12欠乏，上部消化管出血，筋腫核出術，卵巣摘除，深部静脈血栓症
合併症	貧血，うつ病
重篤な有害事象名	浮動性めまい（浮動性めまい） 急性腎不全（急性腎不全） 胃出血（胃出血）
重症度	浮動性めまい：Grade 3 急性腎不全：Grade 2 胃出血：Grade 3
発現日	浮動性めまい：20[redacted]年3月23日 急性腎不全：20[redacted]年4月5日 胃出血：20[redacted]年4月9日
転帰	浮動性めまい：回復（20[redacted]年4月17日） 急性腎不全：回復（20[redacted]年4月6日） 胃出血：回復（20[redacted]年4月10日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年3月21日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年3月21日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted]**年3月14日（724日目）に最終投与（20 mg/m^2）を行った． 20[redacted]年3月23日（3日目），浮動性めまい及び下痢により来院し，Grade 3の重篤な浮動性めまいにより入院した．1，2日目の両日，カルフィルゾミブ投与前後に総量500 mLの水分補給をしたにもかかわらず，低カリウム血症及び脱水が認められた．2日目のカリウム値はベースラインの4.7 mEq/Lから3.1 mEq/L（正常範囲：3.5～5.5 mEq/L）に低下しており，1日目の血圧は160/80 mmHg，心拍数は69 bpmであった．感染予防としてアシクロビルが経口投与，レボフロキサシンが経口投与，セフトリアキソンが静脈内投与された．浮動性めまいにより，2日目の静脈内投与を最後に，カルフィルゾミブ投与は延期されたあと中断された．20[redacted]年4月4日（15日目，第1サイクル15日目），カルフィルゾミブ投与は27 mg/m^{2}で再開された．20[redacted]年4月17日（28日目），浮動性めまいは回復した． 20[redacted]年4月5日（16日目），Grade 2の重篤な急性腎不全（基本語：急性腎不全）により入院が延長された．16日目のクレアチニン値は，ベースライン時の0.94 mg/dLから2.1 mg/dL（正常範囲：0.3～1.3 mg/dL）に上昇し（CIOMSによる），15日目のクレアチニンクリアランスはベースライン時の54 mL/min（Grade 2）から46 mL/min（Grade 2）に低下した．感染予防のセフトリアキソン静脈内投与に加え，腎不全に対し静脈内水分補給が行われた．急性腎不全により，同日のカルフィルゾミブ投与は行われなかった．20[redacted]年5月3日（44日目，第2サイクル1日目），カルフィルゾミブ投与が20 mg/m^{2}に減量

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	して再開された．17 日目，急性腎不全は回復した．20[redacted] 年 4 月 7 日（18 日目），クレアチニン値は 2.1 mg/dL から 1.73 mg/dL に低下した（CIOMS による）． 被験者には上部消化管出血の既往があり，20[redacted] 年 4 月 9 日（20 日目），血行動態の変化を伴わない Grade 3 の重篤な胃出血（基本語：胃出血）が発現し，入院が延長された．同日の臨床検査結果は報告されなかった．胃の保護のためラニチジンが静脈内投与された．21 日目，胃出血は回復し，退院した．
治験薬との関連性	浮動性めまい：カルフィルゾミブと関連あり 急性腎不全：カルフィルゾミブと関連あり 胃出血：カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：39-485-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	白内障手術
合併症	貧血，うつ病，側弯症
重篤な有害事象名	肺うっ血（肺うっ血）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted] 年 10 月 15 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 18 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 19 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（32.8 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（44.28 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 10 月 15 日であった． 入院日である 20[redacted] 年 10 月 15 日の約 1 週間前に，呼吸困難及び痰を伴わない咳嗽を呈していた．38.5℃の発熱が発現し，肺炎と考えられ，Zinnat が投与された．また，最近発症した胆嚢炎に対して Augmentin が投与されていた．咳嗽及び発熱より回復したが，呼吸困難，若干の起坐呼吸，及び発作性夜間呼吸困難がまだみられた．20[redacted] 年 10 月 15 日，規定来院のため来院し，肺の再検査で右肺底部に吸気軋音の疑いが示された．胸部 X 線で肺うっ血，「curly lines」が疑われる間質の変化，心肥大，及び右肺に少量の滲出液が認められた．被験者は生命を脅かす肺うっ血（Grade 4）により入院した．入院時，低酸素状態であり，酸素飽和度（room air）は 88%であった．心電図で左脚ブロックが認められた．18:45，トロポニン T は 0.372 ng/mL（正常範囲 0.000 - 0.014 ng/mL）であった．C 反応性タンパク 0.830 mg/dL（0.000 - 0.500），クレアチンホスホキナーゼ MB 15.3（0.0 - 3.8），ナトリウム 134 mEq/L（134 - 135）であった．20[redacted] 年 10 月 16 日，CT 血管造影で肺塞栓は陰性であったが，末梢肺浸潤が認められた．トロポニン T は 0.298 ng/mL であった．心電図で軽度の左心室収縮低下及び軽度の心嚢液貯留が認められた．治療として Fusid が投与された．20[redacted]年 10 月 17 日，トロポニン T 0.306 ng/mL，ヘマトクリット 30.1%（37 - 47），ヘモグロビン 10.4 g/dL（12.0 - 16.0），血小板数 129 K/micl（130 - 400），プロトロンビン時間 16.4 秒（11.0 - 15.8），白血球数 7.3 K/micl（4.8 - 10.8），赤血球数 3.07 M/micl（4.2 - 5.4）であった．20[redacted] 年 10 月 18 日，ジピリダモール負荷試験で，灌流正常，梗塞及び虚血のエビデンスなし，中等度の左心室機能低下が認められた．当該事象によりカルフィルゾミブは投与されず，被験者は回復し，退院した．20[redacted] 年 10 月 28 日，カルフィルゾミブを 20 mg/m^2（32.8 mg）に減量して投与再開した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：44-202-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	粘度亢進網膜症，網膜血管血栓症，網膜出血，子宮頚部癌第 0 期
合併症	うつ病，筋緊張亢進
重篤な有害事象名	鼻咽頭炎（鼻咽頭炎）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted]年 6 月 7 日
転帰	回復（20[redacted] 年 6 月 13 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 10 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 5 月 10 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（36 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（48.6 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted]年 6 月 6 日であった． 20[redacted]年 6 月 7 日，喉の痛み及び鼻咽頭炎（Grade 2）により入院した．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．治療には Zienam，Coldargan，Halset，及び Tricef が投与された．20[redacted] 年 6 月 13 日，被験者は退院し，当該事象より回復した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：44-202-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	なし
合併症	なし
重篤な有害事象名	血小板減少症（血小板減少症）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted]年 10 月 9 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 15 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 9 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 25 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted] 年 10 月 16 日（22 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った． 20[redacted] 年 9 月 26 日（2 日目），Grade 4 の非重篤な血小板減少症の悪化が認められた．血小板数，治療内容は報告されなかった．20[redacted] 年 10 月 9 日（15 日目），血小板減少症は Grade 4 で重篤化した．臨床検査結果により，血小板数のベースライン時の 31×10^9/L から 12.0×10^9/L への減少が認められた．血小板減少症によりカルフィルゾミブ投与が延期された．20[redacted] 年 10 月 15 日（21 日目），血小板減少症は回復した．22 日目，血小板数は依然低かったが，15 日目の 12.0×10^9/L から 22×10^9/L（Grade 4）に改善した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：44-203-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	脊柱後弯症，薬物過敏症

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 5 月 7 日
転帰	回復（20[redacted] 年 5 月 10 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 4 月 5 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 4 月 5 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（39.6 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（46.7 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 5 月 4 日であった． 20[redacted] 年 5 月 7 日，発熱性好中球減少症（Grade 3）により入院した．治療として Optinem，Ciproxin，及び Zarzio が投与された．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られず，20[redacted] 年 5 月 10 日に回復した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：44-203-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	帯状疱疹，胆嚢切除
合併症	高血圧，不整脈，多発ニューロパチー
重篤な有害事象名	心不全（心不全）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted] 年 12 月 11 日
転帰	死亡（20[redacted]年 12 月 12 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 12 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 12 月 9 日にカルフィルゾミブの初回投与を，20[redacted]年 12 月 10 日（2 日目）に最終投与を行った．両日とも 20 mg/m^2 を投与し，カルフィルゾミブ投与前及び投与後に総量 1000 mL の静脈内水分補給を行った． 高血圧，心不全，不整脈の既往を有しており，治験参加 3 日前のベースライン時に実施した心エコーで Grade 1 の拡張機能障害，肺高血圧症と診断されていた．20[redacted] 年 12 月 11 日（3 日目），監視システム付き人工呼吸器の挿管を要する急性呼吸不全により集中治療室に搬送された．Grade 5 の重篤な心不全（基本語：心不全）と診断された．同日及び 1 日後の心電図より洞性頻脈及び左脚ブロックが認められた．3 日目の臨床検査結果から，NT-proBNP の 10452 pg/mL（正常範囲：0～125 pg/mL）への上昇，トロポニンの 63 pg/mL（正常範囲：0～14 pg/mL）への上昇が認められた．心不全に対し酸素による換気，セファゾリン静脈内投与，Elozell 静脈内投与が行われ，肺の大量な液体貯留に対しフロセミドが静脈内投与され，ニトログリセリンが静脈内投与された（CIOMS による）．20[redacted] 年 12 月 12 日（4 日目），心不全によりカルフィルゾミブ投与が中止された．同日，Grade 5 の心不全により死亡した．20[redacted] 年 12 月 13 日（5 日目）の剖検より，肺の液体貯留を伴う肺水腫，左心室肥大，右心室拡張，冠動脈硬化，全身血管硬化が，腫瘍崩壊症候群，喀血，急性腎不全に加えて認められ，両腎に病理学的所見は無かったが，後に多臓器不全も認められた（CIOMS による）．剖検の一環としての心組織又は肺組織の顕微鏡検査，組織病理学検査は行われなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：46-303-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	ウイルス性肝炎，B型肝炎，慢性肝炎，十二指腸潰瘍
合併症	変形性股関節症，変形性膝関節症，変形性脊椎症，左脚ブロック，骨痛，貧血，高蛋白血症，血中乳酸脱水素酵素増加，血小板減少症
重篤な有害事象名	発熱（発熱）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 8 月 6 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 8 月 8 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 30 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 30 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（39 mg），第 1 サイクル 8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（53 mg）が投与された．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 8 月 4 日*であった． 20[redacted] 年 8 月 6 日*，発熱（Grade 2）により入院した．臨床検査で C 反応性蛋白が低値であった．肺炎が除外された．セフトリアキソンの静注及び解熱療法が行われた．また，硫酸マグネシウム，グルコン酸カルシウム，パントプラゾール，及び塩化カリウムが投与された．症状は翌日に消失した．被験者はウイルス感染した可能性があった．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．20[redacted] 年 8 月 8 日*，被験者は当該事象より回復し，退院した． 20[redacted] 年 11 月 3 日*，被験者はカルフィルゾミブの最終投与を受け，疾患進行により本試験を中止した。
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：46-303-1[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	大腿骨骨折，骨接合，甲状腺炎，肺炎，帯状疱疹
合併症	慢性腎不全，移植片対宿主病，高血圧，骨粗鬆症，貧血，股関節部骨折
重篤な有害事象名	Grade 3 の腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群） 腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）
重症度	Grade 3 の腫瘍崩壊症候群：Grade 3 腫瘍崩壊症候群：Grade 4
発現日	Grade 3 の腫瘍崩壊症候群：20[redacted] 年 8 月 1 日 腫瘍崩壊症候群：20[redacted] 年 9 月 26 日
転帰	Grade 3 の腫瘍崩壊症候群：回復（20[redacted] 年 8 月 19 日） 腫瘍崩壊症候群：回復（20[redacted] 年 10 月 28 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 7 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 28 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted]* 年 9 月 14 日（415 日目）に最終投与（20 mg/m^2）を行った． 腫瘍崩壊症候群： 20[redacted] 年 8 月 1 日（5 日目），乳酸脱水素酵素，尿酸の急速な上昇，血小板数の急速な減少とともに，点滴後発熱が認められた．入院し，Grade 3 の重篤な腫瘍崩壊症候群と診断され，1 日後に Grade 3 の非重篤な微小血管症性溶血性貧血，Grade 4 の非重篤な血小板減少症とも診断された．6 日目の臨床検査結果より，ベースライン時からの乳酸脱水素酵素増加（361 U/L から 4264 U/L，正常範囲：153～463 U/L），クレアチニン増加（100 µmol/L から 179 µmol/L），血小板数減少（170×

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

	10^9/L から 10×10^9/L，Grade 4，正常範囲：150～400×10^9/L），アルブミン減少（36 g/L から 29 g/L），総カルシウム減少（2.21 mmol から 2.11 mmol），リン減少（1.09 mmol/L から 0.81 mmol/L，正常範囲：0.87～1.45 mmol/L）が認められた．検査値が上昇した項目は，尿酸（390 µmol/L，正常範囲：120～380 µmol/L），C-反応性タンパク（14 mg/L，正常範囲：< 10mg/L）であり，ヘモグロビンは減少した（115 g/L）（CIOMS による）．カリウムは正常範囲内であった．本事象中に電解質平衡異常又は心臓症状は発現しなかったため，心電図は実施されなかった．微小血管症性溶血性貧血及び血小板減少症に対し血小板及び赤血球の輸血，腫瘍崩壊症候群に対しアロプリノール経口投与が行われた．2 日目のカルフィルゾミブ投与後，腫瘍崩壊症候群及び微小血管症性溶血性貧血によりカルフィルゾミブ投与は中断された．20[redacted] 年 8 月 11 日（15 日目）に血小板減少症が，20[redacted] 年 8 月 19 日（23 日目）に微小血管症性溶血性貧血，腫瘍崩壊症候群が回復し，同日退院した．20[redacted] 年 8 月 25 日（29 日目，第 2 サイクル 1 日目），20 mg/m^2 でカルフィルゾミブ投与は再開された． 腫瘍崩壊症候群： 20[redacted] 年 9 月 26 日（61 日目），Grade 4 の生命を脅かす重篤な腫瘍崩壊症候群により集中治療室に搬送された．以下の非重篤な有害事象が合併していた：Grade 2 の気管支肺炎，Grade 1 の高ビリルビン血症，Grade 1 の高カリウム血症，Grade 2 の高リン酸塩血症，Grade 1 の高尿酸血症，Grade 1 の低カルシウム血症，Grade 3 の AST 増加，Grade 3 の乳酸脱水素酵素増加，Grade 2 の微小血管症性溶血性貧血，Grade 2 の血小板減少症．朝の血圧は 150/110 mmHg で高血圧であったが，午後は 80/40 mmHg と低血圧となり，心拍数は 140 bpm であった．胸痛は報告されなかった．同日の臨床検査結果より，ベースライン時からの尿酸増加（409 µmol/L から 875 µmol/L），カリウム増加（4.2 mmol/L から 6.2 mmol/L，Grade 3，正常範囲：3.5～5.6 mmol/L），リン増加（1.09 mmol/L から 2.63 mmol/L），乳酸脱水素酵素増加（361 U/L から 3814 U/L），総カルシウム減少（2.21 mmol/L から 1.88 mmol/L），ヘモグロビン減少（107 g/L から 104 g/L），血小板数減少（170×10^9/L から 49×10^9/L，Grade 3）が認められた．肝機能マーカーのベースラインからの変化は，ALT が基準値上限の 7 倍に増加（14 U/L から 432 U/L，Grade 3，正常範囲：8～55 U/L），AST が基準値上限の 11 倍に増加（21 U/L から 615 U/L，Grade 3，6～54 U/L），総ビリルビンが基準値上限の 2 倍に増加（6.7 µmol/L から 35.7 µmol/L，正常範囲：1.5～17.0 µmol/L）であった．ALP は正常範囲内で，直接ビリルビンは報告されなかった．20[redacted] 年 9 月 22 日（57 日目），事象発現の 4 日前，ALT，AST，総ビリルビンは正常範囲内であり，それぞれ 13 U/L，48 U/L，8.4 µmol/L であった．高尿酸血症に対しアロプリノールが投与され，気管支肺炎に対しセフトリアキソン及びクラリスロマイシンが静脈内投与された．低カルシウム血症に対し炭酸カルシウムが経口投与，グルコン酸カルシウムが静脈内投与され，低カリウム血症に対し塩化カリウムが静脈内投与された．他の治療は，パントプラゾール静脈内投与，フロセミド静脈内投与，エノキサパリン皮下投与，硫酸マグネシウム静脈内投与，ガバペンチン経口投与，シプロフロキサシン経口投与，ジゴキシン静脈内投与，ドパミン投与，モルヒネ投与，ニトログリセリン静脈内投与，ウラピジル静脈内投与，エナラプリル経口投与，アムロジピン経口投与，カルベジロール経口投与であった．被験者は集中治療室から病院に移された（日付不明）．腫瘍崩壊症候群により，20[redacted] 年 9 月 23 日（58 日目）の投与を最後にカルフィルゾミブ投与は中断された．20[redacted] 年 10 月 21 日（86 日目），ALT，AST，総ビリルビンは再度正常範囲内に戻り，治験終了時まで正常のままであった．20[redacted] 年 10 月 28 日（93 日目），腫瘍崩壊症候群は回復し，退院した．62～91 日目の間に他の合併症も回復した．20[redacted]年 11 月 17 日（113 日目，第 5 サイクル 1 日目），カルフィルゾミブ投与は 20 mg/m^2 で再開された．20[redacted] 年 9 月 14 日*（415 日目），疾患進行によ

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

	り治験参加を中止した．中止後，20[redacted] 年 4 月 1 日[**]からレナリドミドによる抗腫瘍治療を新たに開始した．20[redacted] 年 7 月 10 日[***]時点で被験者は生存していた．
治験薬との関連性	Grade 3 の腫瘍崩壊症候群：カルフィルゾミブと関連あり 腫瘍崩壊症候群：カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：46-303-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	3[redacted] 歳
既往歴	扁桃摘出，肺炎，伝染性単核症，ウイルス性肝炎，関節損傷，膝手術，病的骨折，脊髄圧迫，帯状疱疹
合併症	骨痛
重篤な有害事象名	腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 9 月 25 日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted] 年 9 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 19 日にカルフィルゾミブ（20 mg/m^2）の初回投与，20[redacted] 年 10 月 31 日（43 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った． 20[redacted] 年 9 月 25 日（7 日目）の臨床検査結果よりベースラインからの変化は，乳酸脱水素酵素増加（716 U/L から 1417 U/L），クレアチニン増加（88 µmol/L から 134 µmol/L，Grade 1，正常範囲：53～100 µmol/L），尿酸増加（355 µmol/L から 412 µmol/L，正常範囲：120～380 µmol/L）,総カルシウム減少（2.48 mmol/L から 2.19 mmol/L，正常範囲：2.25～2.75 mmol/L）であった．カリウム及びリンは正常範囲内であったが，重炭酸塩は 27.9 mmol/L に増加した．Grade 3 の重篤な腫瘍崩壊症候群と診断され，以下の非重篤な有害事象が合併していた：白血球数のベースラインからの増加（5.40×10^9/L から 10.77×10^9/L，正常範囲：4.00～10.00×10^9/L）を伴う Grade 2 の下気道感染，Grade 2 の頭痛，Grade1 の高血圧（血圧の測定値の報告なし）．腫瘍崩壊症候群に対しアロプリノールが経口投与，生理食塩水が静脈内投与された．下気道感染に対し Rocephin が静脈内投与，アモキシシリンが経口投与され，高血圧に対し Monopril が投与された．腎不全が発現したが，透析を要した腫瘍崩壊症候群の結果と考えられた．20[redacted] 年 10 月 1 日（13 日目），血中尿素窒素及びクレアチニンクリアランスが正常に戻り，それぞれ 8.5 mmol/L（正常範囲：1.8～9.6 mmol/L），88 mL/min であった．クレアチニンは 149 µmol/L で高値のままであった（Grade 1，正常範囲：53～100 µmol/L）．事象発現中，カルフィルゾミブ投与は継続された．13 日目に頭痛が回復し，20[redacted] 年 10 月 5 日（17 日目）に下気道感染が回復した．高血圧及び腫瘍崩壊症候群は継続中であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：49-428-1[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	貧血，糖尿病，高血圧，高尿酸血症，良性前立腺肥大症，血小板減少症，好中球減少症
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全）
重症度	Grade 3

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
＊＊　：「翌々年」を意味する
＊＊＊：「3年後」を意味する

発現日	20[redacted] 年 12 月 17 日
転帰	軽快（20[redacted] 年 12 月 24 日）
治験薬の投与状況	治験薬投与開始日：20[redacted]年 9 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 24 日にカルフィルゾミブの初回投与（20 mg/m^2）を，20[redacted] 年 12 月 4 日（72 日目）に最終投与（27 mg/m^2）を行った．カルフィルゾミブ投与前及び投与後に静脈内水分補給を行った．水分補給の総量（投与前後）は，第 1 サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目，第 2 サイクルの 1，2，9，15 及び 16 日目は 250 mL，第 2 サイクルの 8 日目は 500 mL であった． 20[redacted] 年 12 月 16 日（84 日目），第 4 サイクル 1 日目のカルフィルゾミブ投与予定日，疲労及び呼吸困難を訴えた（CIOMS による）．85 日目，カルフィルゾミブの最終投与から 13 日後，Grade 3 の重篤なうっ血性心不全（基本語：うっ血性心不全）が発現し，入院した．85 日目のカルフィルゾミブ投与は実施されなかった．心エコーにより以下が明らかになった：心室中隔前部及び後部並びに心尖部の運動低下を伴う左心室拡張，ボーダーラインの左室壁厚，駆出率 40～45%，心嚢液貯留及び左心室充満圧なし，中等度の僧帽弁逆流（Grade 2/4），左心房拡張，軽度の大動脈弁狭窄症，45 mmHg の軽度から中等度の肺高血圧症を伴う中等度の三尖弁逆流（Grade 2/4），上行大動脈拡張，血栓なし（CIOMS による）．血小板数低値（116×10^3/cmL，Grade 1）以外に，他の臨床検査結果，診断は報告されなかった．うっ血性心不全に対しリシノプリルが経口投与，Arixtra が投与された．感染予防のために Valtrex，Ciproxan が投与された．20[redacted] 年 12 月 24 日（92 日目），うっ血性心不全は未回復で安定したと判断され，退院した．20[redacted] 年 1*月 7 日（106 日目），うっ血性心不全によりカルフィルゾミブ投与は中止された．106 日目の治験中止後来院時の心電図により，頻繁な期外収縮及び臨床的に重要と判断された非特異的 T 波異常を伴う正常洞調律（心拍数 87 bpm）が認められた，血小板数は 116×10^3/μL（Grade 1）から 56×10^3/μL（Grade 2）に減少した．ECOG performance status はスクリーニング時の 1 から 0 に改善した．中止後，106 日目から，ボルテゾミブ，メルファラン，デキサメタゾンによる抗腫瘍治療を新たに開始した．20[redacted] 年 1 月 7 日*（106 日目），血清タンパクの電気泳動による腫瘍反応検査で進行が認められた．主治医によると，20[redacted] 年 12 月 1*日，カルフィルゾミブ最終投与から 362 日後，疾患進行により死亡した．剖検が実施されたか否かは明らかではなかった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連あり

被験者識別コード：56-927-1[redacted]

人種	アジア人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	帝王切開，乳房の良性新生物，自己骨髄移植療法
合併症	歯周病，食欲減退，無力症，萎縮性胃炎，びらん性胃炎，胃潰瘍，肝酵素上昇
重篤な有害事象名	発熱（発熱） 発熱（発熱）
重症度	発熱：Grade 2 発熱：Grade 1
発現日	発熱：20[redacted] 年 10 月 18 日 発熱：20[redacted] 年 10 月 25 日
転帰	発熱：回復（20[redacted] 年 10 月 19 日） 発熱：回復（20[redacted]年 10 月 26 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 18 日にカルフィルゾミブの投与が開始され，第 1 サイクル 1 及び 2 日目にカルフィルゾミブ 20 mg/m^2（28 mg），第 1 サイクル

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

	8，9，15 及び 16 日目，以降の 28 日間サイクルの 1，2，8，9，15 及び 16 日目にカルフィルゾミブ 27 mg/m^2（38 mg）が投与された． 発熱： 20[redacted] 年 10 月 14 日，未報告の理由により入院した．重篤な有害事象発現前の最終投与日は，20[redacted] 年 10 月 17 日であった． 20[redacted] 年 10 月 18 日，39.6℃の発熱（Grade 2）により入院の延長となった．臨床検査で好中球絶対数が 1978.8（単位及び正常範囲は未入手）であった．血液及び尿の培養結果を得た．血液培養は陰性であった．胸部 X 線は所見なしであった．経験的抗生物質投与により治療した． 20[redacted] 年 10 月 19 日，発熱より回復して退院した．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった． 発熱： 20[redacted]年 10 月 22 日，未報告の理由により被験者は入院した．20[redacted] 年 10 月 25 日，38℃の発熱（Grade 1）により入院の延長となった．臨床検査（日付不明）で，好中球絶対数が 1641.9（単位及び正常範囲は未入手）であった．Tylenol 及び Zipan を投与した．20[redacted] 年 10 月 26 日，発熱より回復して退院した．当該事象に関連して，カルフィルゾミブ投与に対する措置は取られなかった．
治験薬との関連性	発熱：カルフィルゾミブと関連あり 発熱：カルフィルゾミブと関連あり

2.7.6.19.3 PX-171-002 part 1

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	失神，高度の落屑性発疹，帯状疱疹，血管形成，うっ血性心不全，心筋梗塞，喘息，肺炎，息切れ，左ヘルニア修復，再発性酵母菌感染，トゥレット症候群，好中球減少性発熱，顔面浮腫
合併症	疲労，高血圧，左下腿の放散痛，高コレステロール，うつ病
重篤な有害事象名	敗血症（敗血症） 肺炎（肺炎） 敗血症（敗血症）
重症度	敗血症：Grade 4 肺炎：Grade 3 敗血症：Grade 3
発現日	敗血症：20[redacted] 年 10 月 19 日** 肺炎：20[redacted] 年 10 月 19 日** 敗血症：20[redacted] 年 1 月 24 日***
転帰	敗血症：回復（20[redacted] 年 10 月 25 日）** 肺炎：回復（20[redacted] 年 11 月 15 日）** 敗血症：死亡（20[redacted] 年 1 月 26 日）***
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 12 月 14 日* 投与群：2.4 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 4 月（登録 20 カ月前），分泌型多発性骨髄腫と診断され，デキサメタゾン／サリドマイド，デキサメタゾン／ドキソルビシン／ビンクリスチン，及びボルテゾミブによる治療を受けた．ベースライン時の合併症は，疲労，うつ病，高血圧，及び左下腿の神経痛であった． 治療期間中，治験薬は 2.4 mg/m^2 から 20 mg/m^2 まで 4 回増量され，被験者の病勢は安定を示した． 治療期間中の注目すべき有害事象は，Grade 3 及び Grade 4 の貧血（複数回発現），Grade 2 の発熱，複数回の上気道感染を併発した Grade 3 及び Grade 4 の感染事象（肺炎及び敗血症），Grade 3 の下痢，Grade 2 又は Grade 3 の肝機能検査値の上昇，及び Grade 2 の神経障害であった． Day 401 に Grade 1 の上気道感染が，Day 407 日目に発熱を伴う Grade 4 の好中球減少症及び敗血症が認められた．翌日（Day 408），Grade 4 の貧血及び急性腎不全が認められた． 15 サイクルで合計 83 回の治験薬投与（累積投与量 1530 mg）を受け，Day 409（治験薬最終投与 2 日後）に死亡した．死亡の原因は腎不全，心不全，及び肺不全を伴う敗血症性ショックであり，治験薬と関連ないともいえないと判定された．
治験薬との関連性	敗血症：関連ないともいえない 肺炎：関連ないともいえない 敗血症：関連ないともいえない

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted]歳
既往歴	湿疹，帯状疱疹，憩室症
合併症	疲労，倦怠感，軽度の間欠性発熱，脱力，足及び足首の腫脹，軽度の上気道症状，良性前立腺肥大症，PSA 上昇，頻尿，失禁，性的不全，女性化乳房

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
＊＊　：「翌々年」を意味する
＊＊＊：「3年後」を意味する

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	AST 上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） 失神（失神） 低ナトリウム血症（低ナトリウム血症） 肺炎（肺炎）
重症度	AST 上昇：Grade 3 失神：Grade 3 低ナトリウム血症：Grade 2 肺炎：Grade 3
発現日	AST 上昇：20[redacted] 年 10 月 1 日 失神：20[redacted] 年 10 月 1 日 低ナトリウム血症：20[redacted] 年 10 月 4 日 肺炎：20[redacted] 年 10 月 4 日
転帰	AST 上昇：未回復 失神：未回復（20[redacted] 年 10 月 11 日） 低ナトリウム血症：回復（20[redacted] 年 10 月 10 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 10 月 11 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 28 日 投与群：1.2 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	Cycle 1 Day 2 に，既に発現していた疲労が Grade 3 に悪化した．治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．疲労は，治験期間中継続し，合併症は倦怠感，嗜眠，無力症であった．Day 1 に 61 U/L であった AST 値が，Day 8 に 223 U/L に増加し，Cycle 1 Day 4 に，Grade 3 の AST 上昇が報告された．治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断され，用量制限毒性の基準に合致した．治験期間中の他の重要な有害事象は，Grade 3 の失神及び肺炎，Grade 2 の発熱，Grade 1 の呼吸困難であった．治験薬の累積投与量は 14.4 mg であり，1 サイクルの間に 6 回投与を受けた．Day 22 に，疾患進行により治験薬投与を中止した． 治験薬は 2.4 mg/m^2 まで増量され，1.2 mg/m^2 コホートへの被験者の追加登録はなかった．これらの事象は，Onyx に用量制限毒性としてすぐには報告されなかった．疲労及び AST 上昇が以前から発現しており，治験薬との関連性が明確でなかったためと考えられる．
治験薬との関連性	AST 上昇：関連ないともいえない 失神：関連ありそうにない 低ナトリウム血症：関連ありそうにない 肺炎：関連ありそうにない

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	寝汗，肺炎，虫垂切除
合併症	疲労，顔面皮疹，そう痒症，高血圧，間欠性咳嗽，痔核，貧血，高コレステロール血症
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎） 精神状態変動（精神状態変化） 会話機能障害（会話障害）
重症度	肺炎：Grade 3 精神状態変動：Grade 2 会話機能障害：Grade 2
発現日	肺炎：20[redacted] 年 3 月 19 日 精神状態変動：20[redacted] 年 3 月 19 日 会話機能障害：20[redacted] 年 3 月 19 日

転帰	肺炎：未回復 精神状態変動：回復（20[redacted]年 3 月 23 日） 会話機能障害：回復（20[redacted]年 3 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 1 月 23 日 投与群：4.0 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	ベースライン時のトロポニン濃度は高かった（0.3 ng/mL）．ベースライン時の心電図は正常であった．トロポニン値のピークは Cycle 1 Day 2（0.42 ng/mL）であり，その後は正常であった．トロポニン高値の間の心電図では，左軸偏位及び非特異的な前外側の T 波異常がみられた．その後の心電図では，左軸偏位が顕著であった．最終来院時の心電図では，QRS 初期偏位及び前壁中隔梗塞のエビデンスが認められた．治験担当医師により，いずれも臨床的に重要と判断された，最終来院時の心エコー図は正常であった．心性の有害事象は報告されなかった．
治験薬との関連性	肺炎：関連なし 精神状態変動：関連ないともいえない 会話機能障害：関連ないともいえない

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	疲労，鼡径部の皮疹，肺がん第 1 期，右肺下葉切除，胆嚢炎，子宮摘出，半月断裂，血小板減少症
合併症	寝汗，左眼の発赤，四肢の浮腫，高血圧，軽度の慢性閉塞性肺疾患，末梢性ニューロパシー，白血球減少症
重篤な有害事象名	発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 8 月 22 日
転帰	回復（20[redacted]年 8 月 24 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 1 月 30 日 投与群：4.0 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	PX-171-002 に登録され，20[redacted]年 1 月 30 日に治験薬投与を開始した（4 mg/m^2）．プロトコルに従い，4 週間を 1 サイクルとして Day 1，2，8，9，15，16 に，同用量を 2 回／週，3 週間投与した．4.0 mg/m^2 を 6 サイクル投与した．20[redacted]年 7 月 24 日に，11.0 mg/m^2 に増量し，7 月 25，31 日，8 月 1，7，8，21，22 日にも同用量を投与した．20[redacted]年 8 月 22 日に，発熱（101.2ºF），悪寒により入院した．抗生物質静脈内投与（セフタジジム及びバンコマイシン）及び静注による水分補給を開始した．白血球数 1400/μL，好中球絶対数 960/μL であった．血液培養，尿検査，胸部 X 線検査は陰性であった．20[redacted]年 8 月 24 日に併用薬なく退院した．治験責任医師は，Grade 3 の発熱性好中球減少症と診断し，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断した．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	悪寒，発熱，頭部ふらふら感，発汗，体重減少（微少），脱毛症，帯状疱疹，そう痒症，鼻及び喉の詰まり，歯肉潰瘍，喉頭炎，咽喉痛，咳嗽，逆流性食道炎，卵管結紮，上肢及び背中の疼痛，ニューロパシー，乳房生検（良性），子宮摘出，左脚の腫脹
合併症	疲労

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	副鼻腔炎（副鼻腔炎）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 12 月 5 日
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 3 月 27 日 投与群：6.0 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	詳細不明
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	食欲減退，精管切除，椎間板破裂
合併症	疲労，睡眠時無呼吸
重篤な有害事象名	敗血症性ショック（敗血症性ショック） 無反応（言語刺激無反応） 肺炎（肺炎）
重症度	敗血症性ショック：Grade 4 無反応：Grade 3 肺炎：Grade 3
発現日	敗血症性ショック：20[redacted] 年 5 月 25 日 無反応：20[redacted] 年 5 月 25 日 肺炎：20[redacted] 年 5 月 28 日
転帰	敗血症性ショック：回復（20[redacted] 年 6 月 2 日） 無反応：回復（20[redacted] 年 6 月 2 日） 肺炎：回復（20[redacted]年 6 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 4 日 投与群：8.4 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 5 月 4 日に治験薬投与を開始した（8.4 mg/m^2）．20[redacted] 年 5 月 25 日に入院し 20[redacted] 年 6 月 2 日に退院した．退院時診断は，敗血症，呼吸不全，肺炎，急性腎不全，低血圧，代謝性アシドーシス，高血糖，低酸素症，尿路感染であった．入院中の治療は，静注による水分補給，抗生物質，その他の補助治療であった．
治験薬との関連性	敗血症性ショック：関連ないともいえない 無反応：関連ありそうにない 肺炎：関連なし

被験者識別コード：2-01-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	帯状疱疹，白内障，呼吸困難，肺炎，憩室症，シュードモナス性大腸炎，膀胱感染，卵巣摘除，不安，乳房膿瘍
合併症	疲労，酒さ，耳の詰まり及び耳鳴り，眼乾燥，口内乾燥，副鼻腔うっ血＋ドレナージ，薄い水様性鼻汁，軽度の咳嗽，間欠性のガスによる腹部膨満，間欠性軟便，肝障害，膣乾燥，胸椎の圧迫骨折，骨関節炎，末梢性ニューロパシーGrade 1，アレルギー性鼻炎，貧血 Grade 1，血小板減少症 Grade 2
重篤な有害事象名	腎機能不全（腎不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 4 月 27 日
転帰	回復（20[redacted] 年 5 月 2 日）

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

<table>
<tr><td>治験薬の投与状況</td><td>治験薬の投与開始日：20[redacted]年 4 月 24 日
投与群：20.0 mg/m^2 コホート</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象発現の経緯</td><td>累積投与量は，56 mg（2 回投与）であり，全量第 1 サイクルでの投与であった．血液化学検査の結果を以下に示した．血中尿素窒素及びクレアチニンは，いずれも Day 1（治験薬投与前）から増加を示し，投与開始後も増加し続けた．Cycle 1 Day 4 に，Grade 3 の腎不全と診断され，血中尿素窒素 37 mg/dL 及びクレアチニン 3.9 mg/dL として表れていた．
<table>
<tr><th></th><th>BUN (mg/dL)</th><th>Creatinine (mg/dL)</th></tr>
<tr><td>Screening (Day –7)</td><td>13</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>22</td><td>1.9</td></tr>
<tr><td>Day 2</td><td>25</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>Day 4 [1]</td><td>37</td><td>3.9</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>48</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>Day 10 [1]</td><td>47</td><td>3.4</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>32</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>Day 29 [1]</td><td>24</td><td>2.2</td></tr>
<tr><td>Off-study (Day 63)</td><td>30</td><td>2.0</td></tr>
</table>
[1] Values obtained from SAE report; not present in clinical data base

他の随伴症状は，低ナトリウム血症（ナトリウム 133 mEq/L），体重増加，胸部圧迫感，暗色尿，発熱及び悪寒，下痢，継続中の貧血及び血小板減少症であった．ソノグラムより，腎不全の原因は明らかにならず，治験責任医師により，本事象の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．血中尿素窒素及びクレアチニンが，いずれもスクリーニングから Day 1 の間で約 2 倍に増加するなど，治験薬投与開始前から増加していたことが交絡因子と考えられた．治験薬投与は延期されたが，血中尿素窒素及びクレアチニンの増加は継続し，Day 8 ではそれぞれ 48 mg/dL 及び 4.0 mg/dL であった．
当事象発現時の他の併用薬は，ヒドロコドン，アセトアミノフェン，ゾレドロン酸，パントプラゾール，ロラタジン，スリンダク，メトロニダゾールゲル，クロトリマゾールクリーム，エストロゲンクリームであった．Day 29 までに，血中尿素窒素及びクレアチニンはそれぞれ 24 mg/dL 及び 2.2 mg/dL まで減少した．Day 29 に，治験責任医師は，疾患進行により治験を中止した．疾患進行の他の徴候として，腎機能不全，高カルシウム血症，貧血，血小板減少症が認められた．安全性追跡調査時の来院（Day 63）では，血中尿素窒素及びクレアチニンはそれぞれ 30 mg/dL 及び 2.0 mg/dL であった．腎不全は Cycle 1 の間に発現したため，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，用量制限毒性と判断された．ゾレドロン酸は，有害事象との因果関係が疑われる併用薬であった．</td></tr>
<tr><td>治験薬との関連性</td><td>関連ないともいえない</td></tr>
</table>

被験者識別コード：2-01-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳

既往歴	ステロイド療法後の不安感，背中全体，頭皮及び四肢のそう痒性皮疹（20[redacted]年 6 月)%%，食道潰瘍，2 カ所の大腿ステント（19[redacted] 年），頚動脈内膜摘除，2 カ所の腎ステント（19[redacted] 年)*，腹式子宮全摘除及び両側卵管卵巣摘除，回転性めまい
合併症	冠動脈疾患，高血圧 Grade 1（19[redacted] 年），末梢血管疾患，右臀部痛，末梢性ニューロパシー（20[redacted] 年)%%，アレルギー（ペニシリン，レナリドミド，コデイン，テープ，ゴム，ラテックス），貧血 Grade 1（20[redacted] 年 4 月)%%，高コレステロール血症（19[redacted] 年），高トリグリセリド血症（20[redacted] 年)***
重篤な有害事象名	糸球体濾過率減少（糸球体濾過率減少）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted] 年 11 月 8 日%%
転帰	回復（20[redacted] 年 11 月 29 日)%%
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 6 日%% 投与群：27.0 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年%% 11 月 6 日に治験薬投与を開始した（27.0 mg/m^2）．治験薬投与後に，悪心，嘔吐 1 回，乾性咳嗽が報告された．体温は 100.5ºF で悪寒を伴った．治験薬投与は延期された．血清クレアチニン値は，ベースライン時は 1.6 mg/dL，治験薬投与 1 日後は 2.4 mg/dL であった．血清クレアチニン値を低下させるために静脈内輸液が行われたが，11 月 8 日には 2.6 mg/dL に達した．同日，悪心，発熱，腎不全により入院した．治療は，静注による水分補給，赤血球輸血パック（ヘモグロビン 8.6 g/dL），腎機能に応じて用量調節した Levaquin，深部静脈血栓症／消化性潰瘍予防，診断検査（腎臓超音波検査，胸部 CT スキャン）が計画された．11 月 22 日の血清クレアチニン値は 1.7 mg/dL であり，同日，治験薬投与が 27.0 mg/m^2 で再開された．治験責任医師により，急性腎不全は Grade 3，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．20[redacted] 年%%11 月 29 日に回復したと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：2-01-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	うつ病（20[redacted] 年)$$，右側頭部の帯状疱疹（20[redacted] 年 7 月)$$$$$，右下肢の深部静脈血栓症（20[redacted] 年 12 月)$，右膝の関節鏡検査（19[redacted] 年)#，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌性敗血症（20[redacted] 年 5 月)$$，好中球減少症 Grade 3（20[redacted] 年 5 月)$$
合併症	疲労 Grade 1，うつ病（20[redacted] 年)$，単純ヘルペス（20[redacted] 年)$$，帯状疱疹（20[redacted] 年)$$$$$，高血圧 Grade 2（19[redacted] 年），間欠性上気道感染（20[redacted] 年 10 月)$$$，間欠性便秘（20[redacted] 年)$$$，便秘 Grade 1，クレアチニン上昇，間欠性尿路感染（20[redacted] 年 8 月)$，閉経，閉経（5[redacted] 歳），関節炎（19[redacted] 年)##，関節炎 Grade 2（19[redacted] 年)##，背中／肩／関節の骨痛 Grade 2（20[redacted] 年)$$，間欠性頭痛（20[redacted] 年 7 月)$$$$$，ニューロパシーGrade 2（20[redacted] 年 4 月 25 日)$$$，疼痛 Grade 2，貧血 Grade 2，貧血 Grade 2（20[redacted] 年)$，血小板数減少 Grade 1，血小板数 Grade 1
重篤な有害事象名	低血圧（低血圧） 低酸素症（低酸素症）
重症度	低血圧：Grade 2 低酸素症：Grade 3
発現日	低血圧：20[redacted] 年 1 月 10 日$$$$$$ 低酸素症：20[redacted]年 1 月 11 日$$$$$$
転帰	低血圧：回復（20[redacted] 年 1 月 11 日)$$$$$$ 低酸素症：回復（20[redacted]年 1 月 17 日)$$$$$$

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，*なし：「同年」を意味する、*：「翌年」を意味する、***：「3年後」を意味する、%%：「9年後」を意味する、#：「15年後」を意味する、##：「16年後」を意味する、$：「20年後」を意味する、$$：「21年後」を意味する、$$$：「24年後」を意味する、$$$$：「25年後」を意味する、$$$$$：「26年後」を意味する、$$$$$$：「27年後」を意味する

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 1 月 9 日$$$$$$ 投与群：27.0 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	Cycle 1 Day 3 に，Grade 3 の低酸素症が発現し，酸素飽和度が低下した．治験責任医師により，治験薬との関連は関連ないともいえないと判断された．肺水腫も確認された．ウイルス性又は真菌性の非定型肺炎が原因として疑われた．治療は，バンコマイシン，メロペネム，ボリコナゾール，酸素，メチルプレドニゾロン，利尿薬であった，低酸素症は回復し，6 日後に退院した．Day 2（主要な重篤な有害事象の発現前）に，Grade 2 の低血圧（収縮期血圧／拡張期血圧が 96/49 mmHg）により入院し，静脈内輸液を受けた．同時に，赤血球輸血及びダルベポエチンアルファにより Grade 3 の貧血が，マグネシウム補充療法により Grade 1 の低マグネシウム血症が治療された．Grade 2 の一過性のクレアチニン増加も報告された． 治験薬を 20 mg/m^2 に減量して投与を続け，最終的な累積投与量は 2074 mg であり，9 サイクルの間に 51 回投与を受けた．最良抗腫瘍効果は部分奏効であった．治験期間中に発現した他の重要な有害事象は，2 度目の Grade 2 のクレアチニン増加のエピソードであった． 低酸素症は Cycle 1 の間に発現したため，治験責任医師により治験薬との関連性は関連ありと判断され，用量制限毒性と判断された．
治験薬との関連性	低血圧：関連ありそうにない 低酸素症：関連ないともいえない

被験者識別コード：2-02-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
既往歴	左顎骨壊死
合併症	疲労，甲状腺機能亢進症，腎機能不全，ニューロパシー，貧血，血小板減少症
重篤な有害事象名	貧血（貧血） 血小板減少症（血小板減少症） 非心性の胸骨中線胸痛（非心臓性胸痛） 化学的膵炎（膵炎） 低カルシウム血症（低カルシウム血症）
重症度	貧血：Grade 4 血小板減少症：Grade 4 非心性の胸骨中線胸痛：Grade 3 化学的膵炎：Grade 1 低カルシウム血症：Grade 4
発現日	貧血：20[redacted] 年 10 月 31 日 血小板減少症：20[redacted] 年 10 月 31 日 非心性の胸骨中線胸痛：20[redacted] 年 11 月 21 日 化学的膵炎：20[redacted] 年 11 月 22 日 低カルシウム血症：20[redacted] 年 12 月 4 日
転帰	貧血：回復（20[redacted] 年 11 月 5 日） 血小板減少症：回復（20[redacted] 年 11 月 5 日） 非心性の胸骨中線胸痛：回復（20[redacted] 年 11 月 22 日） 化学的膵炎：回復（20[redacted] 年 12 月 5 日） 低カルシウム血症：回復（20[redacted] 年 12 月 4 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 23 日 投与群：27.0 mg/m^2 コホート
重篤な有害事象発現の経緯	貧血，血小板減少症： 20[redacted]年 10 月 31 日の全血球計算では，ヘモグロビン 6.2 g/dL（CTC Grade 4），血小板数 21000/μL（CTC Grade 4）であった．ベースライン値は，ヘモグロビン 7.8 g/dL，血小板数 56000/μL であった．治験薬

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
$$$$$$：「27年後」を意味する

	投与が中断され，赤血球 2 単位が輸血された．歩行可能であり，わずかに労作性息切れが認められた．治験責任医師により，Grade 4 の貧血及び Grade 4 の血小板減少症は治験薬と関連ないともいえないと判断された．治験責任医師により，20[redacted] 年 11 月 6 日に血小板減少症及び貧血は回復したと報告された．同日のヘモグロビン値は 8.9 g/dL，血小板数は 51000/μL であった．治験依頼者のコメント：時間的関連性により治験薬との関連性は関連ないともいえないと考えられるが，再投与で事象が発現しなかったこと，合併症，既往歴が交絡因子と考えられるため，関連ありそうにないと考えられる．治験依頼者は治験責任医師の判断に同意する． 非心臓性胸痛： 20[redacted] 年 11 月 6 日に治験薬投与が 27 mg/m^2 で再開され，11 月 7 及び 20 日にも同用量が投与された．20[redacted] 年 11 月 20 日に治験薬の最終投与が行われ，20[redacted] 年 11 月 27 日*****に治験を中止した．20[redacted] 年 11 月 21 日に，重度の胸痛を訴え来院した．心電図により，虚血性変化はみられず，血清トロポニン値は正常であった．緊急治療室に搬送された．身体検査では，意識は明瞭で無症候であった．被験者により，胸骨中線の間欠性疼痛が複数回発現しており，深呼吸により増幅せず，放射状の広がりもなかったと報告された．関連する悪心，嘔吐，発汗，動悸，頭部ふらふら感，浮動性めまい，失神はみられなかった．外気での酸素飽和度は 100%であった．診断的印象は，非心臓性胸痛であった．治療は，赤血球輸血，アスピリン，ベータブロッカー，酸素（頓用），床上安静が計画された．治験責任医師により，胸痛は Grade 4 で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．また，非心臓性胸痛は 20[redacted] 年 11 月 22 日に回復したと判断された．治験依頼者のコメント：時間的関連性により治験薬との関連性は関連ないともいえないと考えられるが，交絡因子である合併症及び既往歴より，関連ありそうにないと考えられる．治験責任医師に同意する． 膵炎： 20[redacted] 年 11 月 30 日に，導入化学療法及び 20[redacted] 年 11 月 27 日の来院時の血清アミラーゼ及び血清リパーゼ上昇（それぞれ 253 U/L 及び 95 IU/L）の検査のため入院した．腹痛，悪心，嘔吐の訴えはなかった．身体検査により，腹部圧痛，腫瘤，臓器肥大症のエビデンスは認められなかった．治験責任医師により，化学的膵炎は Grade 3 で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．当事象は，20[redacted] 年 12 月 5 日に回復した． 低カルシウム血症： 20[redacted] 年 11 月 30 日，救援化学療法（VDT-PACE）のための待機的入院中に，緊急の治療介入を要する重度の低カルシウム血症が発現した．治療への忍容性は良好であったが，20[redacted]年 12 月 4 日の検査で Grade 4 の低カルシウム血症と判明した．臨床検査値（基準範囲）は，血清カルシウム 5.4 mg/dL（8.4～10.2 mg/dL），血中尿素窒素 32 mg/dL（5～24 mg/dL）であった．他の血液検体は溶血したため信頼性が低かった．バイタルサインは安定で，不整脈はみられなかった．20[redacted] 年 12 月 4 日に，グルコン酸カルシウム 2 g を静注で一度に受けた．ビタミン D 欠乏も認められ，カルシトリオール（活性型ビタミン D）の投与を受けた．Neupogen（フィルグラスチム），Diflucan（フルコナゾール），アシクロビル投与を受け，20[redacted] 年 12 月 7 日に退院した．低カルシウム血症は回復したと報告された．低カルシウム血症は治験薬投与中止後に発現したため，再投与の結果は得られなかった．治験責任医師により，低カルシウム血症は治験薬と関連がないと判断された．治験依頼者のコメント：低カルシウム血症は直近の化学的膵炎と多分関連ありと考えられ，したがって治験薬との関連性は関連ないともいえないと考えられる．交絡因子は，それまでの化学療法及び基礎疾患である．

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
＊＊＊＊＊：「5年後」を意味する

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

治験薬との関連性	貧血：関連ないともいえない 血小板減少症：関連ないともいえない 非心性の胸骨中線胸痛：関連ないともいえない 化学的膵炎：関連ないともいえない 低カルシウム血症：関連ありそうにない

2.7.6.19.4 PX-171-002 part 2

被験者識別コード：2-01-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	腸管閉塞，子宮摘出，空腸穿孔修復，肛門潰瘍切除
合併症	片頭痛，慢性耳鳴，貧血，血小板減少症，季節性のアレルギー性副鼻腔炎，頻脈，胃酸消化障害，過活動性膀胱，うつ病，Cdeline／Demerol／Morphine のアレルギー
重篤な有害事象名	低酸素症（低酸素症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 10 月 10 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 12 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 10 月 7 日 投与群：カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホート
重篤な有害事象発現の経緯	60 歳の当該白人女性患者は，カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン併用コホートに割り付けられ，20[redacted] 年 10 月 7 日に治験薬の投与を開始した（Cycle 1 Day 1）．最終投与日は 20[redacted] 年 10 月 22 日（Cycle 1 Day 16）で累積投与量は 132.0 mg であった． 腫瘍崩壊のリスクが高かったため，20[redacted] 年 10 月 10 日（Cycle 1 Day 4）に 2 回目の治験薬の投与を受けた 2 日後に，予定されていた臨床検査のため来院した．息切れ，倦怠感，及び疲労を訴えた．室内での酸素飽和度は 85%であり，鼻カニューレにより酸素 2 L の吸引を開始した．更に，ヘモグロビン減少（7.9 g/dL）のため赤血球 2 単位を投与された．輸血後も酸素吸入が必要であり，入院した（Grade 3 の低酸素症）． 同日 20[redacted] 年 10 月 10 日（Cycle 1 Day 4）に胸部 X 線検査を実施したが，前回（20[redacted] 年 9 月 11 日）からの変化はみられなかった．CT を実施したが，肺塞栓症はみられなかった．L1 椎体約 2 cm の輝度は，多発性骨髄腫の既往歴と一致した．心電図では Grade 2 の頻脈（心拍数 115 bpm）がみられた．メチルプレドニゾロン（Solu-Medrol）静注及びアテノロールを開始した． 翌日（20[redacted] 年 10 月 11 日，Day 5）に酸素吸入を停止した．同日夕方，被験者は酸素吸入なしで歩行可能となった．尿培養は完了した．尿路感染が認められ，7 日間のシプロフロキサシン 500 mg BID の投与を開始した．20[redacted] 年 10 月 12 日（Day 6）に退院した．尿路感染及び頻脈に対し，2 週間主治医の経過観察を受けるよう指示された． 治験責任医師により，低酸素症（20[redacted] 年 10 月 12 日，Day 6 に回復したと考えられる）は治験薬と多分関連ありと考えられた．
治験薬との関連性	多分関連あり

2.7.6.19.5 PX-171-003 part 2（A1）

被験者識別コード：3-01-[redacted]4

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	ディフィシレ菌大腸炎（4 回），両側乳房切除（線維症［Gstc］），肺生検，腰椎脊椎椎弓切除，骨盤骨生検，子宮摘出，右股関節の人工股関節全置換，人工股関節置換，一過性脳虚血発作，右大腿骨骨折固定，白内障手術，高リスクの HPV，中等度の扁平上皮異形成に伴う外陰部部分切除及び HPV の変異，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の菌血症
合併症	季節性アレルギー，間欠性便秘，サルコイドーシス，うつ病，Keflex アレルギー，慢性間質性膀胱炎，口内疼痛及び粘膜炎，貧血 Grade 1～3，Detrol アレルギー，右臀部痛，Betadine アレルギー，高コレステロール血症，胃食道逆流性疾患，便秘，間欠性不眠症，血小板減少症 Grade 2～3，骨痛，間欠性下痢，慢性腰痛，Levaquin アレルギー，Ditropan アレルギー，低γグロブリン血症，腎不全 Grade 1，粘着テープアレルギー
重篤な有害事象名	低血圧（低血圧） 脱水（脱水） 好中球減少性発熱（発熱性好中球減少症）
重症度	低血圧：Grade 3 脱水：Grade 3 好中球減少性発熱：Grade 3
発現日	低血圧：20[redacted] 年 3 月 31 日 脱水：20[redacted] 年 3 月 31 日 好中球減少性発熱：20[redacted] 年 9 月 13 日
転帰	低血圧：回復（20[redacted] 年 4 月 1 日） 脱水：回復（20[redacted] 年 4 月 2 日） 好中球減少性発熱：回復（20[redacted] 年 9 月 23 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 2 日
重篤な有害事象発現の経緯	低血圧，脱水： 20[redacted] 年 3 月 30 日の治験薬投与後の夜から，強いめまいを感じるようになったと訴えた．20[redacted] 年 3 月 31 日の朝に，錯乱，血圧 70/60 の低血圧，頻脈，前頭部頭痛を伴う強いめまい，軽い息切れ，軽度の発熱（100.7ºF）が発現した．その後同日に，詳細な検査及び治療のため病院に搬送され入院した．血圧が低く，ヘモグロビン 7.7 の汎血球減少性で，血小板数 58，白血球数 5.2 であり，クレアチニン値 1.8 で軽度の腎機能不全であった．積極的な水分補給，広域抗生物質の開始，2 単位の輸血を受けた．入院 1 週間前の上気道感染に対するアジスロマイシンによる下痢がみられていた．同時に，ノルエピネフリン酒石酸塩（Levophed），バンコマイシン，メロペネムを併用していた．20[redacted] 年 3 月 31 日に，感染症がみられ，胸部 X 線検査で認められた右下葉の肺炎の疑いに続発する肺炎の可能性を除外するために，胸部 CT スキャンの実施が提言された．CT スキャンにより，両側胸水がみられ肺炎のエビデンスは認められなかった．入院から 24 時間は，人工呼吸を外すのが困難であったと報告された．20[redacted] 年 4 月 1 日に，再度の胸部 X 線検査により，胸水ではなく新たな下葉の硬化が認められた．バンコマイシン，メロペネム，メトロニダゾール（Flagyl）を継続し，フルコナゾールをミカファンギンに切り替えた．状態は改善し，入院中を通して平熱であった． 20[redacted] 年 4 月 2 日に，安定した状態で退院した．退院時，感染症は追加の抗生物質なしで安定を保つと考えられた．退院時では，白血球数 3.05，ヘモグロビン 11.0，血小板数 40，クレアチニン 0.8 であった．室内の空気で安定して呼吸しており，酸素飽和度は 94%～98%であった．退院時処方は，Premarin，Nexium，Crestor，Oxycontin，オキシコ

	ドン，Zoloft，ペントサン多硫酸ナトリウム（Elmiron），クロトリマゾールトローチであった． 治験担当医師により，Grade 3 の低血圧及び脱水の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の低血圧及び脱水の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 発熱性好中球減少症： 20[redacted] 年 9 月 13 日に，104ºF の発熱性好中球減少症により，主治医のがん専門医の判断で地元の病院に入院した．肺炎と診断され，入院中にクロストリジウム・ディフィシレ菌大腸炎も発現した．20[redacted] 年 9 月 23 日に，体温 97.4ºF の安定な状態で退院した．退院時処方は，メトロニダゾール（Flagyl）7 日間，Ensure，エポエチンアルファ（Procrit），抱合型エストロゲン（Premarin），ファモチジン（Pepcid），ガバペンチン（Neurontin），オキシコドン（OxyContin），シムバスタチン（Zocor），セルトラリン（Zoloft）であった．同日，発熱性好中球減少症は回復したと判断された． 20[redacted] 年 10 月 1 日の追跡来院時に，軽快しているが持続性の脱力及び疲労，下痢又は切迫を伴わない 1 日 4～5 回の軟便，呼吸困難を伴わない時折の湿性咳嗽，退院後からの短期記憶喪失があると訴えた．来院 1 日前に，エポエチンアルファ（Procrit），サルグラモスチム（Leukine）を服用した．同日夕方に，悪寒，身体のうずき及び疼痛が発現した．Leukine の投与によると思われたため中止された．追跡来院時の記録によると，Premarin，エソメプラゾール（Nexium），ガバペンチン（Neurontin），オキシコドン（OxyContin），ペントサン多硫酸ナトリウム（Elmiron），ロスバスタチン（Crestor），セルトラリン（Zoloft），ブタルビタール，クロトリマゾール，オンダンセトロン（Zofran）が投与されていた． 20[redacted] 年 10 月 5 日に，Cycle 9 の治験薬投与開始のため来院した．しかし，好中球絶対数が 640 であり治験の継続に不適であった．20[redacted] 年 10 月 6 日に投与するため，フィルグラスチム（Neupogen）が主治医を通じて注文された．20[redacted] 年 10 月 8 日に臨床検査及び追跡調査のため来院予定であり，Cycle 9 は 20[redacted] 年 10 月 12 日に開始予定であった． 治験担当医師により，Grade 3 の発熱性好中球減少症の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の発熱性好中球減少症の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	低血圧：関連ないともいえない 脱水：関連ないともいえない 好中球減少性発熱：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-01-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	S/P 口蓋垂口蓋咽頭形成，水痘／帯状疱疹感染，腎不全，Purt 設置，Peg 設置，高カルシウム血症 Grade 3，Peg 除去
合併症	便秘，背部痛，全身の骨痛，胃食道逆流性疾患，高血圧，異脂肪血症，良性前立腺肥大，貧血，変性の関節疾患及び椎間板疾患，閉塞性睡眠時無呼吸，低グレードの間欠性発熱，間欠性寝汗，不安，時折の電撃痛，脱毛症，食欲不振 Grade 1，貧血 Grade 3，呼吸困難 Grade 1
重篤な有害事象名	発熱（発熱） 高カルシウム血症（高カルシウム血症） 高カルシウム血症（高カルシウム血症）
重症度	発熱：Grade 2 高カルシウム血症：Grade 3 高カルシウム血症：Grade 2

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

発現日	発熱：20[redacted]年 5 月 24 日 高カルシウム血症：20[redacted]年 6 月 8 日 高カルシウム血症：20[redacted]年 6 月 21 日
転帰	発熱：回復（20[redacted]年 5 月 28 日） 高カルシウム血症：回復（20[redacted]年 6 月 11 日） 高カルシウム血症：回復（20[redacted]年 6 月 24 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 5 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 5 月 24 日に，極度の疲労，脱力を訴え，触れると非常に温かく，救急室に搬送された．体温は 100.3ºF で精神状態変化を伴い，白っぽい痰を伴う咳嗽を訴えた．症候性貧血，発熱に対する精密検査及び抗生物質のため入院した．入院時，極度の脱力により補助なしで立つことができず，話すのが困難であった．白血球数 10.5，ヘモグロビン 8.9，血小板数 104 であった．胸部 X 線検査により，肺炎又は肺水腫のエビデンスはみられず，特に異常はなかった．尿検査により，タンパク質 2＋，白血球数 5，硝子円柱 4 及び一時的な細菌のエビデンスがみられた．経験的に，広域抗生物質であるピペラシリン／タゾバクタム（Zosyn），レボフロキサシン（Levaquin）が投与された．培養は陰性であった．主治医の印象では，症候性貧血，発熱，白色痰を伴う湿性咳嗽であった． 症状は 24 時間以内に迅速に回復した．痰及び便から酵母菌が検出されたが，病変とは考えられなかった．20[redacted]年 5 月 26 日，27 日に，下痢を発現し Imodium が投与された．クロストリジウム・ディフィシレ毒素は陰性であった．20[redacted]年 5 月 27 日の遅くに，下痢は回復した．脳の MRI，脳波解析も受けたが，いずれも正常であった．入院中に，四肢痙攣によりガバペンチン（Neurontin）が投与され回復した．入院中に，赤血球輸血も受けた．20[redacted]年 5 月 28 日に，精神状態はベースラインまで完全に戻り退院した．退院時処方は，塩酸タムスロシン（Flomax），オメプラゾール（Prilosec），Neurontin，メゲストロール（Megace），アシクロビル，徐放性モルヒネ（Kadian），オキシコドン，ロラゼパム（Ativan），ミルタザピン（Remeron），アロプリノール，Levaquin であった． 追加併用薬は，Flomax，Prilosec，Neurontin，Megace，Kadian，オキシコドン，ロラゼパム，Remeron，ミルタザピンであった． 治験担当医師により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．基礎疾患に起因するとも考えられた． 医学専門家により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	発熱：関連ないともいえない 高カルシウム血症：関連なし 高カルシウム血症：関連なし

被験者識別コード：3-01-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	憩室炎，化学療法後の肝炎，結腸切除，右下肢の深部静脈血栓症，白内障手術（左眼），白内障手術（右眼），良性前立腺肥大症に伴う経尿道的前立腺摘除
合併症	間欠性便秘，間欠性後鼻漏，易挫傷，間欠性乾性咳嗽，良性前立腺肥大症，貧血，間欠性好中球減少症，間欠性の息切れ，便秘，高血圧，間欠性血小板減少症 Grade 2
重篤な有害事象名	血小板減少症（血小板減少症）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted]年 9 月 4 日
転帰	回復（20[redacted]年 9 月 6 日）

治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 6 月 29 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 29 日に Cycle 1 の治験薬投与を開始した．20[redacted]年 9 月 5 日に入院した．同日の臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 5×10^3/mm^3（3.6～11.0×10^3/mm^3），ヘモグロビン 8.7 g/dL（13.0～18.0 g/dL），ヘマトクリット 24.1%（40.0～52.0%），血小板数 12 K/μL（147～354 K/μL）であった．尿検査では，白血球数 10～20，赤血球数は非常に多く数えられなかった．凝血塊により排尿できなくなり，膀胱に相当量の尿の貯留が認められたため，フォーリーカテーテルを留置した．20[redacted]年 9 月 5 日の泌尿器科受診では，CT スキャン，尿培養，感度解析が提言され，タムスロシン，デュタステリド，抗生物質の投与の継続が推奨された．同日行われた腹部及び骨盤の CT により，肉芽腫性疾患の後遺症として合致する 1 cm の副腎腺腫及び結腸憩室が認められた．血液専門医により追跡調査の指示を受け，20[redacted]年 9 月 6 日に退院した．20[redacted]年 9 月 14 日に膀胱鏡検査を受け，活動性の出血，排尿不全はみられなかった．膀胱の容量は十分であった．凝血塊は排泄され，血小板数減少に加え出血がみられたため，前立腺炎よりも良性前立腺肥大の可能性があるとされた．本事象は回復したと判断された．治験担当医師により，基礎疾患に起因する可能性が示唆された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-05-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	膝の関節鏡下手術，肺炎，扁桃摘出，虫垂切除，喫煙歴（40 年間 3 箱/日），食欲不振，ウイルス性胃腸炎
合併症	結腸ポリープ，肩部痛及び背部痛，慢性閉塞性肺疾患，貧血 Grade 1，悪心，不眠症，疲労，慢性頭痛，うつ病，嘔吐，左上の歯肉ポケット感染
重篤な有害事象名	消化器不調の悪化（腹部不快感）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 6 月*
転帰	回復（20[redacted]年 3 月 12 日）**
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月*に，高度の嘔吐及び関連する腹部不快感により救急室に搬送された．治験薬投与期間中に，重症度はより低いが同様の事象の発現があったと報告された．また，以前に救急治療が実施される前にボルテゾミブ（Velcade）投与を受けていた．本エピソードは，治験薬投与から 1～2 日後に最も多く発現した．20[redacted]年 5 月 11 日*に，食道胃十二指腸内視鏡検査を受け，幽門狭窄のみられない十二指腸及び空腸ポリープ，胃幽門閉塞のみられない幽門肥厚が認められた．被験者が治験薬の副作用を主張したため，当初は治験薬減量されたが，疾患進行を受け増量された．20[redacted]年 6 月 2 日*に元の用量に戻し，3 回投与を受けた．悪心，嘔吐，腹痛の再発がみられ，元の用量に戻してから 3 度の別個のエピソードが発現した．エピソードは，腹痛及び悪心が発現し，嘔吐の後に回復するのが典型であると報告された．腹部 CT により，胃不全麻痺ではなく胃流出路閉塞と合致する大量の胃液及び破片が胃に確認された．経口造影剤による腹部 CT の直後に，4～5 回の大量の嘔吐が発現した．救急室で嘔吐の後，経鼻胃管が挿入された．制吐剤及び鎮痛剤が投与され落ち着いた．経鼻胃管の排液量が最小限となり，クランプの試行の成功が成功したことから，経鼻胃管を終了した．一晩，無症状であった．全てのエピソードは化学療法の直後に発現していたが，この胃腸症状は直前の投与から約 5 日後に発現した．直近の食道胃十二指腸内視鏡検査で陰性であったことから，被験者及び関係者で協議のうえ，悪心，嘔吐，腹痛がなく忍容性のあった通常

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	の通常食の試験に移ることが決定された．入院中の治療は，エノキサパリンナトリウム（Lovenox），プロピオン酸フルチカゾン／キシナホ酸サルメテロール（Advair），パントプラゾール（Protonix），塩酸ヒドロモルホン（Dilaudid），プロクロルペラジン（Compazine）であった． 20[redacted] 年 6 月 23 日*に，症状の原因が不明であったため外来ベースでの胃内容排出検査の予定を立てて，退院した．外来ベースで精密検査を行うこととした．退院時に，間欠性頭痛を訴えていたと報告されたが，アセトアミノフェン（Tylenol）により良好に制御されていた．退院時処方は，Tylenol，ブプロピオン，Advair，Protonix，プロメタジン（Phenergan），Saw palmetto，収載のない治療パッド（ケタミン 10%，ガバペンチン 6%，クロニジン 0.2%），アルブテロール，酒石酸ゾルピデム（Ambien）であった． 20[redacted] 年 6 月 30 日*に，血液学的な追跡調査を受けた．その時点では，退院時から順調に回復したと報告された．症状の再発はなく，経口投与も忍容性が非常に高かった．主治医は，今後被験者が治験薬投与を受けることはなく，胃腸毒性により治験を中止すると判断した． 腹部不快感は，20[redacted] 年 3 月 12 日**に回復したと判断された． 治験担当医師により，Grade 3 の腹部不快感の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の腹部不快感の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	多分関連あり

被験者識別コード：3-06-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	虫垂切除，2 カ所のヘルニア修復，良性結腸腫瘤に伴う結腸切除，良性結腸腫瘤，左足関節部骨折に伴う外科手術，心筋梗塞，バイパス手術，労作性の息切れ，排尿困難，霧視，低カリウム血症 Grade 3，間欠性上気道感染，白内障，便秘 Grade 2，頚部不快感，背部不快感，間欠性失神エピソード，下肢痙攣，手の痙攣，口唇ヘルペス，肺炎 Grade 3，汎血球減少症，penostomy 蜂巣炎
合併症	疲労 Grade 3～2，ステロイド糖尿病，不眠症 Grade 2～1，高コレステロール血症，間欠性低リン酸血症，浮動性めまい，貧血 Grade 2，下痢 Grade 4～2，好中球減少症 Grade 3 及び 2，血小板減少症 Grade 4 及び 3
重篤な有害事象名	左顔面蜂巣炎（蜂巣炎） クレアチニン高値（血中クレアチニン増加） 上気道感染（上気道感染） 劇症肝不全（肝不全）
重症度	左顔面蜂巣炎：Grade 2 クレアチニン高値：Grade 2 上気道感染：Grade 3 劇症肝不全：Grade 5
発現日	左顔面蜂巣炎：20[redacted] 年 11 月 28 日 クレアチニン高値：20[redacted] 年 1 月 14 日* 上気道感染：20[redacted] 年 1 月 14 日* 劇症肝不全：20[redacted] 年 3 月 7 日*
転帰	左顔面蜂巣炎：回復（20[redacted] 年 12 月 2 日） クレアチニン高値：回復（20[redacted] 年 1 月 19 日*） 上気道感染：回復（20[redacted] 年 1 月 19 日*） 劇症肝不全：死亡（20[redacted] 年 3 月 16 日*）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 10 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 2 であった．5 サイク

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

	ルの間にカルフィルゾミブ投与を 23 回受け，治験期間の 114 日間での累積投与量は 857.72 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）．Day 86 に治験担当医師（及び独立評価委員会）により疾患進行が認められたがカルフィルゾミブを継続し，Day 114 に肝不全により投与を中止した．治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 4 件発現した． 蜂巣炎： Day 19（直前の治験薬投与から 3 日後）に，発熱及び左顔面の腫脹により救急室に搬送された．左顔面の第 5 脳神経眼分枝の帯状疱疹と診断され，Grade 2 の蜂巣炎（左顔面蜂巣炎）により入院した．重篤で治験薬との関連性は関連なしと判断された．血液培養の結果は陰性であった．Day 23 に入院及び併用薬により蜂巣炎は回復したと判断され，安定した状態で退院した．治験薬投与の変更はなかった． 血中クレアチニン増加及び上気道感染： Day 66（直前の治験薬投与から 1 日後）に，Cycle 3 Day 9 の検査のため来院し，前日にクレアチニンが 106 μmol/L から 221 μmol/L に増加していたことが判明した．Grade 2 の血中クレアチニン増加と診断された．重篤で治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．Day 65 から咳嗽がみられたため CT スキャンを行い，肺炎の可能性が否定され，硬化の兆候も認められなかった．Grade 3 の上気道感染と診断された．重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．入院及び併用薬により，血中クレアチニン増加及び上気道感染は回復した．Day 71 に退院し，Day 73 のクレアチニン値は 106 μmol/L であった．Cycle 3 Day 15 の来院で Day 73 から 20 mg/m^2 に減量してカルフィルゾミブを再開し，その後治験期間が終了するまで同量で継続した． 肝不全： Day 115（直前の治験薬投与から 1 日後）に，クレアチニン増加（185.6 μmol/L）によりカルフィルゾミブが投与されなかった．肝機能検査の結果，ALP 147 U/L，ALT 37 U/L，AST 22 U/L，ビリルビン 9.0 μmol/L であった．3 日後に，極度の疲労及び錯乱により地元の病院に入院し，高トランスアミナーゼ血症と診断された（AST 2000 U/L）．アシドーシス及び脳症を伴う劇症肝不全により搬送され，2 日後に他施設の ICU に移された．AST 1120，ALT 1310，ビリルビン 65，乳酸 16，重炭酸塩 4.8（単位不明），B 型肝炎表面抗原陰性，C 型肝炎抗体陰性，頭部 CT 正常であった．高乳酸値及び肝機能異常を伴う高度の代謝性アシドーシスが認められ，肝臓専門医によると他の症状として虚血，感染，治験薬関連の症状が認められた．ラクツロース及び対症療法により，生化学的パラメータが改善し，3 日後に ICU から治験実施医療機関に移された．脳症による錯乱は継続し，肝臓の回復は認められなかった．被験者の家族は蘇生処置をしないことを決定し，被験者は安静とされた．Day 127（直前の治験薬投与から 13 日後）に，次第に肝性昏睡となり死亡した．死亡の二次的要因は疾患進行と報告されたものの，治験担当医師により，死亡は肝不全によるもので，治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．発現時に被験者には，アロプリノール，アセトアミノフェン単独（6 時間ごとに 325～650 mg），アセトアミノフェンとコデインの併用，アトロバスタチンなど肝毒性が知られる併用薬が複数あった．剖検は行われなかった．
治験薬との関連性	左顔面蜂巣炎：関連なし クレアチニン高値：多分関連あり 上気道感染：関連ありそうにない 劇症肝不全：多分関連あり

被験者識別コード：3-08-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳

既往歴	筋痛，疲労，白内障手術，粘膜炎，肺炎，大腸菌による腸壁気腫症
合併症	脂漏性皮膚症，リビドー減退，背部痛及び肋骨痛を伴う圧迫骨折，間欠性便秘，リンパ球減少症 Grade 3，白血球数減少，C7 の拡張性軟部組織腫瘤，基底細胞皮膚がん
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 3 月 8 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 3 月 15 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 15 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 3 月 8 日*に，労作性息切れ，呼吸困難，倦怠感，脱力により救急室に搬送された．約 4～5 日間体調が優れず，20[redacted] 年 3 月 8 日*の朝に突然息切れが発現したと報告された．臨床検査では，白血球数 5.8，ヘモグロビン 99，血小板数 10 であった．救急室にいる間に，左鼻孔から出血し始めた．蒼白及び頻呼吸は継続した．心電図により，V1～V3 の T 波逆転を伴う 124 bpm の洞性頻脈が認められた．静注輸液を開始し，血小板 1 単位が投与された．追跡調査での臨床検査（基準範囲）では，白血球数 5.5×10^9/L（4.0×10^9～11.0×10^9/L），ヘモグロビン 93 g/L（137～180 g/L），ヘマトクリット 0.27（0.40～0.54），血小板数 46×10^9/L（150×10^9～400×10^9/L），好中球絶対数 5.0×10^9/L（2.0×10^9～8.0×10^9/L）であった．アジスロマイシン及びセフトリアキソンを開始し，後にスルファメトキサゾール／トリメトプリム（Septra）に変更した．モルヒネ，バラシクロビル，オメプラゾールも投与された．その後，多発性骨髄腫，脱水，血小板減少症により入院した．胸部 X 線検査では異常はなく，CT スキャンでは，多発性溶解性骨病変の進行のほかに，小舌及び左側下葉に病巣の陰影，右上肺にすりガラス陰影が認められた．20[redacted] 年 3 月 9 日*の呼吸器ウイルスパネルは，ヒトメタニューモウイルス陽性であった．20[redacted] 年 3 月 10 日*に，急性腎不全が発現した．20[redacted] 年 3 月 11 日*に，被験者の状態は軽快しているとされた．貧血があり，赤血球 2 単位が投与された． 20[redacted] 年 3 月 11 日*に治験担当医師により，被験者が安定し，更なる観察及び回復のために入院を継続したと報告された．合併症及び他の有害事象の発現はなく，20[redacted] 年 3 月 15 日*に退院した．同日，肺炎は回復したと判断された． 治験担当医師により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．また，基礎疾患に起因する可能性が示唆された． 医学専門家により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-08-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	虫垂切除，子宮内膜症／部分腸切除，アデノイド切除，発熱性好中球減少症，粘膜炎，時折の上気道感染，背部痛及び臀部痛，好中球減少症 Grade 2
合併症	Sulpha アレルギー，骨関節炎，喘息，うつ病，線維筋痛，胃食道逆流性疾患，季節性アレルギー，肋骨痛，右第 7 肋骨の病的骨折，高カルシウム血症，貧血 Grade 1～2，傍脊椎軟部組織腫瘤（胸椎），pamidronate 投与後の顎骨壊死，左乳房腫瘤（左上部），血小板減少症 Grade 1，好中球減少症 Grade 3

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	高カルシウム血症（高カルシウム血症） 骨痛（骨痛） 肝酵素異常（肝酵素異常） 肝性脳症（肝性脳症）
重症度	高カルシウム血症：Grade 2 骨痛：Grade 3 肝酵素異常：Grade 3 肝性脳症：Grade 2
発現日	高カルシウム血症：20[redacted]年 9 月 18 日 骨痛：20[redacted]年 9 月 18 日 肝酵素異常：20[redacted]年 10 月 26 日 肝性脳症：20[redacted]年 10 月 26 日
転帰	高カルシウム血症：回復（20[redacted]年 9 月 19 日） 骨痛：回復（20[redacted]年 10 月 23 日） 肝酵素異常：回復（20[redacted]年 11 月 9 日） 肝性脳症：回復（20[redacted]年 11 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 10 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 2 であった．10 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 51 回受け，治験期間の 267 日間での累積投与量は 2147 mg であった．Day 211 に治験担当医師（及び独立評価委員会）により疾患進行が認められ，Day 267 に疾患進行により投与を中止した． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 4 件発現した． 高カルシウム血症，骨痛： Day 8 での血清カルシウム濃度は 3.01 mmol/L（基準範囲 2.10～2.55 mmol/L）であり，Day 9 では 2.74 mmol/L に低下した．同日，Grade 2 の高カルシウム血症及び Grade 3 の骨痛により入院した．いずれも重篤で治験薬との関連性は関連なしと判断され，疾患進行と関連ありと判断された．血清カルシウム値を下げるために，パミドロネートによる治療を受けた．Day 9 に，胸椎の MRI により胸椎全体への疾患進行が認められた．カルシウム高値のためゾレドロン酸静注を受けた．Day 10 に，高カルシウム血症は回復したと判断された（臨床データベースによると 2.5 mmol/L）．Day 22 に，胸椎に対する緩和的放射線療法を開始した．Day 44 に，骨痛は回復したと判断され，疼痛の制御が良好で安定状態で退院した．治験薬投与は入院中も継続され，事象回復後も治験実施計画書に従って治験薬が投与された． 肝酵素異常，肝性脳症： Day 47（12 回目の治験薬投与から 3 日後）に，発熱，譫妄，耐え難い疼痛の訴えにより入院した．同日，ALT 751 U/L（基準範囲 1～40 U/L），AST（検査値不明），ALP 603 U/L（基準範囲 30～145 U/L）であった．当初，胆道閉塞の疑いによる入院と報告されたが，「胆道の閉塞なし，その他の新規治療薬なし，疾患による肝浸潤なし，その他の感染のエビデンスなし」と判明し，肝機能障害（SAE 報告書より，2 日目がピークであり，ALT 650［単位不明］，ビリルビン 37［単位不明］，ALP 508 U/L）による肝性脳症と診断された（安全性データベースによるとアンモニア 52［単位不明］）．Day 56 では，ALT 70，ALP 390（単位不明，基準範囲は上記のとおり）であった．Grade 3 の肝酵素異常及び Grade 2 の肝性脳症に対し，病院で対症的及び補助的な治療を受け，Day 61 に回復したと報告された（SAE 報告書では，上肢及び下肢に振戦の残存，ミオクローヌス反射，中枢性運動失調が示されている）．Day 58～71 の間，治験薬投与が中断された．Day 71 に，病院で Cycle 3 Day 1 の投与から 20 mg/m^2 に減量して再開された．その後，Day 2，8，9 に投与された．Day 82 に退院し，Cycle 3 及び Cycle 4 の残りの投与を受けたが，肝酵素の重要な異常は認められなかった．Day 127 に，治験薬は 27 mg/m^2 に再度増量された．Day 141～155 に Grade 2 の ALT 上昇が発現し，治験薬投与の中断及び

	20 mg/m^2 への再度の減量により Day 155 に回復した．肝性脳症の更なる事象は報告されなかった．いずれの事象も重篤で治験薬との関連性は多分関連ありと判断された． 時間的関連性及び再投与での事象発現より，治験依頼者は治験担当医師の判断に同意した．
治験薬との関連性	高カルシウム血症：関連なし 骨痛：関連なし 肝酵素異常：多分関連あり 肝性脳症：多分関連あり

被験者識別コード：3-09-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	胃腸出血，右冠動脈ステント装着，左冠動脈閉塞，心臓発作，白内障，肺のすりガラス陰影，肺塞栓症を伴う肺炎，肺塞栓症
合併症	高コレステロール血症，湿疹，貧血，不眠症，季節性アレルギー，クッシング様（顔面），左手の裂離，帯状疱疹，不安，L4 の圧迫骨折，腰痛，病的骨折
重篤な有害事象名	非心臓性の胸痛（非心臓性胸痛） 胸水（胸水）
重症度	非心臓性の胸痛：Grade 3 胸水：Grade 4
発現日	非心臓性の胸痛：20[redacted] 年 11 月 24 日 胸水：20[redacted] 年 1 月 2 日*
転帰	非心臓性の胸痛：未回復 胸水：回復（20[redacted] 年 1 月 16 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 26 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．5 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 27 回受け，治験期間の 127 日間での累積投与量は 1374 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 2 件発現した． 非心臓性胸痛： Day 91（Cycle 4 Day 2 の投与から 6 日後）に，Grade 3 の非心臓性胸痛が発現した．重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．安全性データベースによると，同日，継続する高度の胸痛が発現し，Day 92 の朝に救急室に搬送され入院した．Day 92 の胸部 X 線検査により，左葉の肺炎がみられた．胸部 CT スキャンにより，多発性骨髄腫の既往と合致する溶解性骨病変の拡散が認められ，塞栓又は肺炎の兆候はなかった．Day 93 の心エコー図では，左心室腔のサイズ及び壁厚は正常，左心室及び右心室全体の収縮機能は正常，下部での微量の心嚢液貯留，僧帽弁及び三尖弁の逆流，左心室駆出率 60%であった．抗生物質静注を受け，Day 93 に退院した．Day 92 及び 93 の投与が行われなかった．Day 93 では，非心臓性胸痛は安定したが回復していなかった． 胸水： Day 130（27 回目の治験薬投与から 3 日後）に，Grade 4 の胸水により入院した．重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．両側からの呼吸音を伴う呼吸窮迫が発現した．胸部 X 線検査により両側の間質性浸潤が認められた．心電図により，洞性頻脈及び心室性期外収縮が認められた．集中治療室に搬送され，低血圧及び敗血症の疑いのため，セフェピム，バンコマイシンの投与を受けた．右側から 1800 mL，左側から 1500 mL の胸水を抜くために胸腔穿刺が行われた．翌日には改善が感じられたが，回復は 15 日後であった．Day

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

	144 に退院した後，被験者は治験参加の同意を撤回した．治験薬の最終投与は Day 127 であった． Day 160 に，新規治療としてレナリドミド及びデキサメタゾンが開始された．Day 476 に原因不明で死亡した．
治験薬との関連性	非心臓性の胸痛：関連ありそうにない 胸水：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-09-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	不眠症，滑液包炎，肺炎，右下肢の高度の蜂巣炎，口腔底の膿瘍を伴う生命を脅かす感染
合併症	高血圧，血小板減少症，白血球減少症，胸骨及び胸郭の形質細胞腫触知，中等度の貧血，深部静脈血栓症，糖尿病，顎骨骨壊死，骨疾患（広域の溶解性骨病変），軽度のクレアチニン増加
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全） 息切れ（呼吸困難）
重症度	うっ血性心不全：Grade 3 息切れ：Grade 5
発現日	うっ血性心不全：20[redacted] 年 12 月 28 日 息切れ：20[redacted] 年 1 月 3 日*
転帰	うっ血性心不全：回復（20[redacted] 年 12 月 31 日） 息切れ：死亡（20[redacted]年 1 月 3 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 29 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．2 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 12 回受け，治験期間の 45 日間での累積投与量は 592.2 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）．Day 15 に，治験担当医師（及び独立評価委員会）により疾患進行が認められたが，治験実施計画書に従いカルフィルゾミブを継続し，Day 45 に疾患進行により投与を中止した．直前の治験薬投与から約 12 日後に抗骨髄腫の後続治療（デキサメタゾン，シクロホスファミド，エトポシド，シスプラチン化学療法［DCEP］）を開始した．治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 2 件発現した． うっ血性心不全： Day 61（直前の治験薬投与から 16 日後）（既に疾患進行により投与中止）に，抗骨髄腫治療である DCEP を午後 7 時頃終了し，赤血球を 2 単位輸血するため一晩入院した．深夜に息切れ，激越，酸素飽和度の低下が認められ，水分過負荷が疑われた．BNP は 2285 pg/mL（基準範囲 0～100 pg/mL）であった．BNP 上昇及び Grade 3 のうっ血性心不全により入院した．うっ血性心不全は，治験担当医師により重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．合併症としての高血圧及び糖尿病，アントラサイクリン系抗骨髄腫治療，DCEP，うっ血性心不全発現の直前 4 日間にわたる水分摂取など複数の危険因子があるため関連ありそうにないと思われるが，治験依頼者は，時間的関連性により治験担当医師の判断に同意した．うっ血性心不全は入院により Day 64 に回復し，同日に被験者は退院した． 呼吸困難： Grade 3 のうっ血性心不全が回復し退院した 3 日後の Day 67（治験薬最終投与から 22 日後）に，被験者の妻及びナースプラクティショナーが被験者の息切れ（呼吸困難）を報告した．被験者は地元の病院に搬送され死亡した．治験担当医師により，死亡と治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．死亡の二次的原因として疾患進行が考えられた． 治験依頼者は，死亡に至った事象と治験薬との時間的関連性を認め，

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

	治験薬との関連性が関連ないともいえないとする治験担当医師の判断に同意している．しかし，うっ血性心不全及びそれに続く死亡に至った呼吸困難には，他の危険因子及び増悪因子がある．併用した DCEP 療法，DCEP 療法の前後に行った水分補給，赤血球 2 単位の輸血である．したがって，治験薬と死亡との関連の可能性はあるが，これらの危険因子及び増悪因子を考慮すると，関連ありそうにないと考えられる．
治験薬との関連性	うっ血性心不全：関連ないともいえない 息切れ：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-09-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted] 歳
既往歴	高血糖，クリプトコッカス性肺炎，膝関節置換，白内障手術
合併症	低血圧，高コレステロール血症，良性前立腺肥大，非ホジキンリンパ腫，腎機能障害によるクレアチン上昇，安定狭心症，右大腿義足，末梢性ニューロパシーGrade 1，頚部変性，血球減少症，症候性貧血 Grade 2，糖尿病，鼻閉，不眠症，疲労，頚部痛，血小板減少症，挫傷，点状出血
重篤な有害事象名	心停止（心停止）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted] 年 11 月 8 日
転帰	死亡（20[redacted] 年 11 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 5 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 0 であった．1 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 2 回受け，治験期間の 2 日間での累積投与量は 80 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）．治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 1 件発現した． 心停止： Day 1 に，Grade 1 の狭心症と診断された．Day 2（カルフィルゾミブ投与前）に，約 5 分間継続する胸痛及び顎痛により早朝に起床した．救急室での臨床検査ではトロポニン値に異常は認められず（< 0.02 ng/mL，基準範囲 0.0～0.4 ng/mL），心電図では正常洞調律であった．心臓専門医により，ニトログリセリンによる治療及び Day 2 のカルフィルゾミブ投与が勧められた．被験者は救急室から自宅に移された．Day 2 に，2 回目のカルフィルゾミブ投与が行われ，その後の 2 日間で狭心症が更に何件か認められた．Day 4 の深夜に悪心を訴え，配偶者が救急車を呼んだ．被験者は Day 5 の午前 0 時半に自宅で死亡した．救急車で救急室に搬送されて到着時死亡と診断され，心停止と判断された．剖検は行われなかった．治験担当医師により，心停止による死亡と治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．冠動脈疾患，糖尿病，貧血といった既往歴など複数の交絡因子はあるが，治験開始早期に心臓症状が発現したという時間的関連性により，治験依頼者は，カルフィルゾミブと心停止による死亡との関連性が関連ないともいえないとする，治験担当医師の判断に同意した．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-09-[redacted]

人種	ヒスパニック
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	息切れ，移植後の肺臓炎，上気道感染，左頭頂部腫瘤

合併症	高血圧，良性前立腺肥大症，うつ病，クレアチニン増加，高カルシウム血症，貧血，全身の骨痛，顔面皮膚真菌症，便秘，不眠症
重篤な有害事象名	両側性肺炎（肺炎） 腎機能低下（腎機能障害） 敗血症（敗血症）
重症度	両側性肺炎：Grade 3 腎機能低下：Grade 3 敗血症：Grade 3
発現日	両側性肺炎：20[redacted] 年 12 月 6 日 腎機能低下：20[redacted] 年 12 月 6 日 敗血症：20[redacted] 年 12 月 13 日
転帰	両側性肺炎：不明（20[redacted] 年 4 月 24 日）* 腎機能低下：不明（20[redacted] 年 4 月 24 日）* 敗血症：不明（20[redacted] 年 4 月 24 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．1 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 6 回受け，治験期間の 16 日間での累積投与量は 252 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 3 件（うち 1 件は治験薬投与中止に至った有害事象）発現した． 肺炎，腎機能障害，敗血症： Day 18 に，主治医の診察を受け，血圧が非常に高く（測定値不明）浮腫が認められた．主治医は利尿促進のためフロセミドを増量した．治験薬最終投与から 3 日後の Day 19 に，悪寒及び 101.2ºF の発熱が認められた．Day 21 に，Grade 3 の肺炎及び腎機能障害（腎機能不全の悪化）のため入院した．いずれの事象も，重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．Day 21 での体重は 214 lb であり，Day 18 での 224 lb から減少した．Day 17（最終観察日）及び Day 3 での血清クレアチニン値は 115 μmol/L であり，ベースラインの 88.4 μmol/L から増加した．入院後の臨床検査値は不明．病院での治療は血液透析及び抗生物質であった．入院から 5 日後の Day 26 に，Grade 3 の敗血症が発現し，Day 16 の投与を最後に，カルフィルゾミブ投与を中止した．敗血症は，重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．地元の主治医によると，被験者は集中治療室からリハビリテーション室に移され，血液透析を 2 日に 1 回受けた．被験者は追跡不能となった．社会保険の情報より，Day 158 に死亡したことが確認された．
治験薬との関連性	両側性肺炎：関連ないともいえない 腎機能低下：関連ないともいえない 敗血症：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-09-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	下痢，倦怠感，レンサ球菌性肺炎，肺炎の疑い，肺炎
合併症	高血圧，軽度の貧血，L2 の圧迫骨折，左腹部の帯状疱疹，骨減少症 AD 変性疾患，T12 から L2 の腰椎椎間板疾患，後部左第 9 肋骨の骨折による変形，前頭側頭頭蓋骨の局所溶骨性病変，低重炭酸塩，複数レベルの変性疾患及び脊椎症，低マグネシウム血症，右腰部の背部痛
重篤な有害事象名	右中葉の肺炎（大葉性肺炎）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted]年 7 月 8 日
転帰	回復（20[redacted] 年 7 月 11 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 6 月 23 日

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

重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 8 日に，Cycle 1 Day 16 として来院した．夜間の午後 11 時から午前 6 時まで，通常とは異なり排泄がなかったと報告された．臨床検査値は，白血球数 11.7，ヘモグロビン 9.3，血中尿素窒素 54（20[redacted] 年 7 月 7 日の 43 から上昇），クレアチニン 3.4（20[redacted] 年 7 月 7 日の 2.6 から上昇）であった．治験薬投与は延期された．輸液静注及びフロセミド（Lasix）の経口投与を受け，翌日追跡調査のため再度来院するよう指示を受け帰宅した．帰宅後，眼部腫脹及び悪寒が発現した．20[redacted] 年 7 月 8 日に再来院し，前日に何度か排泄があったが，通常よりも総量は少ないようだったと報告された．身体検査により，黄色眼濁，結膜炎，眼のそう痒，乾性咳嗽，両足の浮腫，体温 99.3～100.0ºF が確認された．室内の空気での初回の酸素飽和度は 94%であった．再度測定した酸素飽和度は 90%であった．鼻カニューレにより酸素 3 L を吸入し，酸素飽和度は 93～94%に改善した．呼吸困難性で，顕著な悪寒が確認された．分析及び培養のため血液と尿が採取された．眼の培養検査及びグラム染色も行われた．心電図により，120 bpm の洞性頻脈が確認され，虚血性の変化はみられなかった．胸部 X 線検査により，右肺の肺炎が認められた．静注により水分補給され，セフェピム静注及びアセトアミノフェン（Tylenol）による治療が行われた．救急室に搬送され，その後入院した．救急室へ搬送されたときの臨床検査値は，血中尿素窒素 50，クレアチニン 3.0 であった．バンコマイシン静注及びクロニジン経口投与の治療を受けた． 併用薬は，ヒドララジン，カルベジロール（Coreg），ビタミン B12 であった． 治験担当医師により，Grade 2 の右肺の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 2 の右肺の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 20[redacted] 年 7 月 11 日に入院後，熱はすぐに下がった．その後 20[redacted] 年 7 月 11 日に，レボフロキサシン（Levaquin）処方を受け退院した．20[redacted] 年 7 月 16 日に，追跡調査のため来院した．胸部 X 線検査により，肺浸潤の回復がみられたが，右肋骨横隔膜角の鈍化を伴う胸水の残存が認められた．20[redacted] 年 7 月 11 日に，肺炎が回復したと判断された．主治医により，治験開始時に 47 mL/min であったクレアチニンクリアランスが 20 mL/min に悪化したと報告された．病勢は安定していたが，被験者本人と被験者の妻は治験継続に懸念を示した．20[redacted] 年 7 月 22 日に，再度来院し，治験の中止を決定した．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-11-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	膵炎，口腔内痛，関節炎，甲状腺発症，上気道感染，呼吸困難，関節痛 Grade 1，浮腫，心臓の動脈硬化，心臓後裂孔ヘルニア，失神エピソード
合併症	高血圧，疲労，血小板減少症 Grade 1，左肩部痛，うつ病，咳嗽，喘息，貧血 Grade 1
重篤な有害事象名	心停止（心停止）
重症度	Grade 5
発現日	20[redacted] 年 2 月 4 日*
転帰	死亡（20[redacted] 年 2 月 4 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 5 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．4 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 21 回受け，治験期間の 91 日間での累積投与量は 1046 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）．治験期間中

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

	に発現した臨床的に重要な有害事象は，Day 70 から発現した Grade 1 の低血圧であった．併用薬により同日中に回復し，カルフィルゾミブが 1 回投与されなかった． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 1 件発現した． 心停止： Day 92（21 回目のカルフィルゾミブ静注後）に，自宅で胸痛及び頭痛が発現した．高血圧が認められた（収縮期血圧 212 mmHg，拡張期血圧 115 mmHg）．すぐに降圧剤を服用し，硫酸アルブテロール及び臭化イプラトロピウムを入手するため地元の主治医に連絡した．付き添い人のいない少しの間に倒れ込み，反応がなくなった．蘇生処置がとられ，救急隊員により病院に搬送されたが，すぐに死亡が確認された．剖検は行われなかった．治験担当医師により，死亡は心停止によるもので，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 治験担当医師は，死亡の潜在的原因として，フロセミド，カルベジロール，クロニジンを服用していた長期にわたる高血圧の既往を示唆した．これらの服薬状況は不明だが，本治験での被験者のバイタルサインより，スクリーニング時の血圧は 153/81 mmHg であった．治験期間中の高血圧はコントロール不良であり，最高値は Cycle 1 Day 2 の 204/102 mmHg であり，心停止発現の前日（Day 91）では，185/100 mmHg であった． 他の交絡因子として，アテローム性動脈硬化症，コントロール不良の高血圧，喘息や，死亡に至った突発的な心停止を引き起こした高血圧性クリーゼと思われる事象といった，被験者の既往歴がある．更に，被験者は重篤な有害事象を発現することなくカルフィルゾミブ投与を 3 サイクル受けていた．しかし．突然死の発現がカルフィルゾミブ投与から 1 日後であり，時間的関連性より治験依頼者は，死亡に至った心停止と治験薬との関連性は関連ないともいえないとする治験担当医師の判断に同意した．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-11-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	[redacted] 歳
既往歴	甲状腺摘除，高カルシウム血症，胸やけ，腹痛，脱毛症，爪の変化，右腕の疼痛，右上腕骨骨折，呼吸困難
合併症	Codeine アレルギー，造影剤アレルギー，Compozine アレルギー，Darvocet アレルギー，Darvon アレルギー，高血圧，痔核，コレステロール上昇，関節リウマチ，慢性筋骨格痛，うつ病，貧血，Restoril アレルギー，悪心，食欲不振，便秘，脱力，疲労，不眠症，神経過敏，T12 の圧迫骨折，軽度の腎機能不全，右肩のロッド設置
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全） うっ血性心不全（うっ血性心不全）
重症度	うっ血性心不全：Grade 3 うっ血性心不全：Grade 3
発現日	うっ血性心不全：20[redacted] 年 1 月 29 日* うっ血性心不全：20[redacted] 年 2 月 19 日*
転帰	うっ血性心不全：回復（20[redacted] 年 2 月 9 日）* うっ血性心不全：回復（20[redacted] 年 2 月 23 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．4 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 19 回受け，治験期間の 93 日間での累積投与量は 685.5 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験薬投与期間中に，2 件の重篤なうっ血性心不全が発現し，そのうち

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

	1 件により治験薬投与を中止した． うっ血性心不全： Day 74（17 回目のカルフィルゾミブ投与から 2 日後）に，呼吸困難により救急室に搬送され，その後 Grade 3 のうっ血性心不全により入院した．重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．心臓の精密検査により右心室拡大が認められたが，左心室では特に認められなかった．行われた治療は不明であった．Day 85（17 回目の投与後）に，うっ血性心不全は回復したと判断された．抗凝固剤の処方を受けて退院した．Day 92 に，本事象によりカルフィルゾミブは 20 mg/m^2 に減量された． うっ血性心不全： Day 95（19 回目のカルフィルゾミブ投与から 2 日後）に，頻呼吸及び頻脈により救急室に搬送された．ラベタロールの静注投与を受けた後，低血圧となった．心エコー図によると，右心室拡張の悪化，肺高血圧症，三尖弁逆流が認められ，右室収縮期血圧 46～51 mmHg，駆出率 55～65%であった．重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された Grade 3 のうっ血性心不全及び，非重篤で治験薬との関連性は多分関連ありと判断された Grade 3 の肺高血圧症により冠疾患集中治療室に移された．CT 血管造影図により腹水が認められ，肺塞栓のエビデンスはなかった．安全性データベースでは治療の詳細は不明であった．Day 99（19 回目のカルフィルゾミブ投与後）に，うっ血性心不全及び肺高血圧症は回復したと判断され，同日退院した． 治験担当医師により，うっ血性心不全は，治験薬との関連性は関連ないともいえない，Grade 3 の肺高血圧症は，治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．時間的関連性より治験依頼者は，いずれの事象についても治験担当医師の判断に同意した．用量変更後の 2 回目のうっ血性心不全により治験薬投与を中止した． Day 157 に，メルファランを開始し，その後幹細胞移植を受けた．Day 583 の最終観察日では被験者は生存していた．
治験薬との関連性	うっ血性心不全：関連ないともいえない うっ血性心不全：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-11-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	子宮摘出
合併症	高血圧，うつ病，高コレステロール血症，慢性閉塞性肺疾患，臀部痛，貧血 Grade 2，肩部痛，右肩甲骨骨折，口腔内過敏，左踵及び右肘の圧迫性潰瘍，脱力，頭部ふらふら感
重篤な有害事象名	低血圧（低血圧） 脱水（脱水） 貧血（貧血）
重症度	低血圧：Grade 2 脱水：Grade 2 貧血：Grade 3
発現日	低血圧：20[redacted] 年 2 月 13 日* 脱水：20[redacted] 年 2 月 13 日* 貧血：20[redacted] 年 2 月 13 日*
転帰	低血圧：回復（20[redacted]9 年 2 月 19 日)* 脱水：回復（20[redacted] 年 2 月 16 日)* 貧血：回復（20[redacted] 年 2 月 14 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 12 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 2 月 17 日*の初回報告では，被験者は低血圧及び脱水により入院したが，入院日は不明であった．20[redacted] 年 2 月 12 日*に治験薬投与は中止

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

	された． その後の 20[redacted] 年 4 月 14 日及び 15 日*の追加報告から，重篤な有害事象（貧血，低血圧，脱水）が報告された．20[redacted] 年 2 月 13 日*に，ヘマトクリット 22.8 の貧血，クレアチニンが 2.1 に増加，血圧 118/54 の低血圧により入院した．胸部 X 線検査により，少量の胸水を伴う肺水腫が判明した．左肩及び腕の疼痛による可動性の低下を訴えた．左肩及び上腕の X 線検査により，骨折又は脱臼のエビデンスのない左上腕骨近位の溶解の進行がみられた．クレアチニン値がベースラインに戻るまで，生理食塩水の静注により水分補給され，輸血も行われた．入院中に息切れが発現し，鼻カニューレによる酸素 2～3 L の吸引及びフロセミド（Lasix）により回復した．被験者は入院中，退院数日前まで衰弱した．理学療法及び作業療法を受け，可動性が改善した．衰弱，クレアチニン増加，症候性骨病変により，治験を中止した．20[redacted] 年 2 月 19*日に，理学療法及び圧迫性の左踵潰瘍の創傷治療を受け退院した． 20[redacted] 年 2 月 19 日*のクレアチニンは 1.2，ヘモグロビンは 9.4，ヘマトクリットは 27.5 であった．退院時の診断は，脱水及び多発性骨髄腫の進行であった．退院時処方は，アシクロビル，プロクロルペラジン（Compazine），Lexapro，Lyrica，鉄を除くマルチビタミン，トリメトプリム／サルファメトキサゾール（Septra DS），硫酸モルヒネ，モルヒネ（Oramorph SR），フェロジピンであった． 20[redacted] 年 2 月 14 日*に貧血，20[redacted] 年 2 月 16 日*に脱水，20[redacted] 年 2 月 19 日*に低血圧が回復した．． 治験担当医師により，Grade 3 の貧血，Grade 2 の低血圧及び脱水の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の貧血，Grade 2 の低血圧及び脱水の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	低血圧：関連ないともいえない 脱水：関連ないともいえない 貧血：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-11-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	胆嚢切除，子宮摘出，右脚の外科手術，耳鳴
合併症	枯草熱，高血圧，食欲不振，間欠性悪心，間欠性嘔吐，間欠性下痢，霧視，間欠性鼻出血，四肢の脱力，振戦，歩行時のふくらはぎ痛，関節痛，筋肉痛，臀部痛，背部痛，間欠性発熱，悪寒，不眠症，息切れ，乾性咳嗽，右下肢の非圧痕性浮腫，ナトリウム減少，四肢の浮腫
重篤な有害事象名	急性うっ血性右心不全（うっ血性心不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 6 月 1 日
転帰	回復（20[redacted] 年 6 月 9 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．1 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 2 回受け，治験期間の 2 日間での累積投与量は 68 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）．治験期間中に重篤な有害事象が 1 件発現し，治験薬投与を中止した． うっ血性心不全： Day 5（2 回目のカルフィルゾミブ投与から 3 日後）に，疲労，労作性呼吸困難，足首浮腫，鼻出血により救急室に搬送された．スパイラル CT により，心嚢液，胸水，全身浮腫が認められた．肺塞栓及び肺炎のエビデンスはなかった．心エコー図により，高度の拡張機能障害及び右心不全が認められ，駆出率は 45%であった．急性で右心に発現した Grade 3 のうっ血性心不全（重篤），脱水（非重篤）により入院した．

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

	いずれも，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 積極的な利尿により，被験者の体重は入院中に 18.7 lb 減少した．Day 13 に，併用薬によりうっ血性心不全及び脱水は回復したと判断され，退院した． 治験担当医師により，うっ血性心不全は治験薬と関連ないともいえないと判断された．時間的関連性より治験依頼者は，治験担当医師の判断に同意した．更に，有害事象として報告されていないが，うっ血性右心不全と同時に肺高血圧症が発現していたと推測される．うっ血性心不全により治験薬投与を中止した． Day 23 に，シクロホスファミド，ボルテゾミブ，プレドニゾンの新規治療を開始した．Day 90 に，疾患進行により死亡した．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-11-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted] 歳
既往歴	心房細動，消化性潰瘍，子宮脱，膀胱脱，モートン神経腫，高カリウム血症，白内障手術，うっ血性心不全，重症度不明の免疫グロブリン血症，レーシック手術
合併症	僧帽弁逸脱，胃食道逆流性疾患，胃腸障害，低ナトリウム血症，変性関節疾患，関節炎，甲状腺機能低下症，Penicillin アレルギー，貧血
重篤な有害事象名	呼吸困難（呼吸困難） 肺炎（肺炎） 水分過負荷（水分過負荷）
重症度	呼吸困難：Grade 2 肺炎：Grade 2 水分過負荷：Grade 3
発現日	呼吸困難：20[redacted] 年 9 月 24 日 肺炎：20[redacted] 年 3 月 4 日* 水分過負荷：20[redacted] 年 3 月 4 日*
転帰	呼吸困難：回復（20[redacted] 年 9 月 25 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 3 月 6 日)* 水分過負荷：回復（20[redacted] 年 3 月 6 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	呼吸困難： 20[redacted] 年 9 月 21 日に治験薬投与を受け，その後に急性息切れを発現した．20[redacted] 年 9 月 23 日に，リウマチ専門医を受診しフロセミド（Lasix）が処方されたが，改善しなかった．20[redacted]年 9 月 24 日に来院した．心エコー図により，右室収縮期血圧 65～70 mmHg の中等度から高度の肺高血圧症が判明した．肺塞栓症及び水分過負荷の可能性を排除するため入院した．主治医の印象では，呼吸困難は水分過負荷によると考えられた．しかし，症状は複雑であり，肺動脈圧の変化から肺塞栓症が疑われた．慎重に利尿し，BNP を測定することとした．20[redacted] 年 9 月 24 日に V/Q スキャンが行われたが，いずれの診断に対しても技術的に不適であった．20[redacted] 年 9 月 24 日の BNP は 565 pg/mL（基準範囲：0～100 pg/mL），二酸化炭素は 14 mEq/L（基準範囲：19～32 mEq/L）であった．これ以前に実施された臨床検査（基準範囲）では，白血球数 6.17 K/μL（4.8～11.0 K/μL），ヘモグロビン 9.88 g/dL（14.0～18.0 g/dL），ヘマトクリット 29.4%（42.0～52.0%），血小板数 205 K/μL（130～400 K/μL），好中球絶対数 4.41×10^3/μL（4～12×10^3/μL）であった．20[redacted]年 9 月 29 日に，追跡調査のため来院した．利尿薬への反応性は良好であった．呼吸困難は 20[redacted] 年 9 月 25 日に回復したと判断された． 治験担当医師により，呼吸困難の治験薬との関連性は関連ないともい

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

	えないと判断された． 医学専門家により，呼吸困難の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 肺炎，水分過負荷： 20[redacted]年3月4日*に，労作性息切れ及びうっ血性心不全の悪化の疑いにより入院した．入院時に被験者は，2日前から労作性息切れの悪化があり，体液貯留のあるときに感じられると示唆した．身体検査により，軽度の両足の圧痕浮腫が判明し，肺検査により両肺底部の捻髪音が右よりも左で大きく確認された．肺炎の疑いにより数日間レボフロキサシン（Levaquin），体液貯留によりフロセミド（Lasix）の投与を受けていた．被験者は症状が始まったときより改善したと述べた．また，鼻閉の症状が数日間みられていた．入院時の臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 3.19 K/mm^3（3.07～11.77 K/mm^3），ヘモグロビン 10.6 gm%（11.6～15.6 gm%），ヘマトクリット 32.2%（33.9～45.9%），血小板数 84 K/mm^3（129～355 K/mm^3），BNP 1527 pg/mL（0～100 pg/mL）であった．胸部X線検査により，左下葉硬化が確認された．心電図により，洞調律，左房拡大，V1～V3でのT波逆転がみられた．うっ血性心不全の悪化とともに，肺炎による息切れと診断された．自宅で開始した抗生物質治療（Levaquin）とともに，利尿のためフロセミド（Lasix）静注を受けた．シプロフロキサシンとともにセフトリアキソンも開始した．20[redacted]年3月5日*に，心エコー図により軽度の求心性左室肥大，Grade 1の拡張機能障害（弛緩パターンの異常），軽度から中等度の右室拡大，軽微から軽度の僧帽弁逆流，中等度の三尖弁逆流が認められた．症状は改善し，20[redacted]年3月6日*に退院した． 退院時処方はLasix及びモキシフロキサシンであった． 治験担当医師により，肺炎及び水分過負荷は治験薬と関連ありそうにないと判断された． 医学専門家により，肺炎及び水分過負荷は治験薬と関連ありそうにないと判断された．
治験薬との関連性	呼吸困難：関連ないともいえない 肺炎：関連ありそうにない 水分過負荷：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-15-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	乳がん（上皮内がん），膀胱瘤，転倒による両膝損傷，右ふくらはぎ及び右足首の発疹，背部不快感，左顎の骨の歯科的問題，右ふくらはぎ損傷による蜂巣炎
合併症	脚の静脈瘤，左膝痛，間欠性脱力，右脚痛，大腿骨／脛骨／腓骨の溶骨性病変，右坐骨痛，アレルギーにより慢性化した間欠性上気道感染，疲労，子宮／膀胱脱，時折の頭部ふらふら感，関節炎
重篤な有害事象名	アレルギー反応（過敏症）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted]年5月5日
転帰	回復（20[redacted]年5月17日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年4月13日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時のECOG Performance Statusは0であった．2サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を7回受け，治験期間の50日間での累積投与量は266 mgであった（最終用量は20 mg/m^2）．治験期間中に重篤な有害事象が1件発現し，治験薬投与を中止した． 過敏症： Day 23（6回目のカルフィルゾミブ投与から7日後）に，Grade 2の過

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

	敏症を発現した．重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．同日，頭から爪先までのそう痒を伴うびまん性蕁麻疹及び 101.1ºF の発熱を訴え，診察を受けた．被験者は，前の週末中を通して微熱があったと報告した．セフトリアキソン静注（Rocephin），コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム静注（Solu-Medrol），塩酸ジフェンヒドラミン静注（Benadryl）を受けた．救急室に搬送され，臨床検査値（基準範囲）は白血球数 12.8×10^9（4.0×10^9～11.0×10^9），好中球絶対数 10.720×10^9（2.500×10^9～7.00×10^9）であった．血液培養により，グラム陽性球菌群が検出された．尿培養は陰性であった．ウイルス学的検査では，A 型インフルエンザ抗原，B 型インフルエンザ抗原，RSV 抗原が陰性であった．救急室でバンコマイシンが投与され，静脈内輸液を開始した．その後入院し，症状の観察及び管理を受けた．咽頭培養は陰性で，他の血液培養も 1 日目以降は増殖がみられなかった．その後の数日間，頭部，頚部，躯幹の浮腫が発現し．皮疹はびまん性を増した．浮腫により左眼が完全に開かなくなった．Day 24 に皮膚パンチ生検を実施し，好酸球の拡散を伴う，血管周囲の表皮への炎症性浸潤が確認された．皮膚炎の正確な性質は明らかにならなかったが，好酸球の存在及び臨床像より，薬物反応が原因と考えられた．気道確保のため集中治療室に移された．過敏症反応により，カルフィルゾミブ投与を延期した．治験担当医師により，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断され，併用薬として投与されていた（投与中止された）アロプリノールとの関連性も考えられた． Day 50 に，カルフィルゾミブ投与を再開した．治験実施計画書に従い，デキサメタゾンが投与された．Day 51 に，過敏症が再度発現した．非重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断され，メチルプレドニゾロンのボーラス投与を行うため，治験薬投与が中止された．被験者は，メチルプレドニゾロンの経口投与を受けた．過敏症及びアレルギー反応により治験薬投与を中止した．Day 77 に，いずれも回復した． Day 302 に，被験者はボルテゾミブ及びデキサメタゾンの新規治療を開始した．Day 450 の最終観察日では被験者は生存していた．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-15-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	扁桃摘出，腺切除，C-Section，膀胱再建に伴う Tah／Bso，帯状疱疹，右手の血腫，下痢，発熱，高度の外痔核による直腸出血，ウイルス性尿路感染
合併症	貧血，好中球減少症，マグネシウム減少，甲状腺機能低下症，高血圧，両側性手根管症候群，血小板減少症
重篤な有害事象名	コントロール不良の高血圧（高血圧）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 5 月 20 日
転帰	未回復（20[redacted] 年 5 月 24 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 12 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 5 月 20 日に，Cycle 1 Day 9 として来院し，血圧上昇の問題がみられていた．血圧は，207/84 mmHg であった．心臓専門医を受診し，治験の許可を得ていた．同日の帰宅前に血圧を再測定した結果，157/61 mmHg であった．同日夕方，体調不良を訴え，自宅で血圧を測定した結果，200 台に上昇していた．当初，追加のヒドララジンを服用するよう指示を受けたが，高血圧は改善しなかった．血圧 205/90 mmHg で救急室に搬送され，強い脱力感を訴えた．120 台の速い心房細動が判明した．追加の治療は，クロニジン，ニトログリセリ

	ンペースト，ラベタロール静注，ジルチアゼム静注（Cardizem），エノキサパリンナトリウム（Lovenex），小児用アスピリンであった．正常な洞調律に戻り，徐脈（40 台後半～50 台前半）もみられた．観察のため入院し，心房細動が回復しても高血圧は持続した．治験薬投与に変更はなかった． 治験担当医師により，Grade 3 の高血圧の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の高血圧の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-15-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	8[redacted] 歳
既往歴	前立腺がん，前立腺がんに対する近距離照射療法，非転移性の結腸がん，結腸がんに対する詳細不明の化学療法，褥瘡性潰瘍，左膝の化膿性関節炎，軽度の閉塞性換気障害，肺炎及び菌血症
合併症	糖尿病，高血圧，慢性腎不全，慢性貧血，性腺機能低下，全身性疼痛，関節炎
重篤な有害事象名	肺臓炎（肺臓炎） うっ血性心不全（うっ血性心不全）
重症度	肺臓炎：Grade 3 うっ血性心不全：Grade 3
発現日	肺臓炎：20[redacted] 年 12 月 30 日 うっ血性心不全：20[redacted] 年 4 月 2 日*
転帰	肺臓炎：回復（20[redacted] 年 1 月 7 日）* うっ血性心不全：未回復（20[redacted] 年 4 月 4 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 2 であった．7 サイクルの間にカルフィルゾミブ投与を 35 回受け，治験期間の 186 日間での累積投与量は 1736 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）．Day 186 の投与を最後に，疾患進行により治験薬投与を中止した．Day 200 に，治験担当医師（及び独立評価委員会）により客観的疾患進行が認められた．Day 253 に．CC-4047 により新規治療を開始した．Day 277 の最終来院日では被験者は生存していた． 治験期間中に発現した臨床的に重要な有害事象は，Grade 2 の血中クレアチニン増加であり，Cycle 7 でカルフィルゾミブ投与が 3 回中止された（Day 2，8，9）． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 2 件発現した． 肺臓炎： Day 94（22 回目のカルフィルゾミブ投与から 1 日後）に，酸素補給を要する息切れ及び最高 102ºF の発熱により入院した．3 回の X 線検査で両肺野が不明瞭であり，無気肺又は肺硬化を示した．血液培養及び喀痰培養は陰性であったが，経験的に抗生物質が投与された．気管支痙攣に関連する重要な症状のための肺検査に伴い，息切れは改善した．アルブテロール吸入及びアトロピン吸入を受けた．Grade 3 の肺臓炎と診断された．重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．治験担当医師は，肺臓炎は被験者の基礎疾患に起因すると判断した．Day 102 に，併用薬により肺臓炎は回復し，退院して自宅に戻った．本事象により，カルフィルゾミブ投与が 2 回行われなかった． うっ血性心不全： Day 187（Cycle 7 Day 16）（35 回目のカルフィルゾミブ投与から 1 日

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

	後）に，息切れが発現した．病院で「BNP 8462（単位不明）の重い心不全」とされた．フロセミド静注により利尿がみられ，症状は改善した．翌日，心エコー図により，左心室収縮機能の著しい低下を伴う虚血性心筋症，駆出率 25～30%の左心室拡張機能不全，多発性逆流性弁病変，高度の肺高血圧症（有害事象として報告されていない），収縮機能低下が認められた．医師は，Grade 3 の駆出率減少を伴ううっ血性心不全（Grade 3 の重篤な有害事象）と診断し，有害事象として報告した．いずれの事象も補助療法及び併用薬により安定化し，駆出率減少は継続中であったが，Day 189 に退院した．Day 187 の治験薬投与は，Grade 3 のうっ血性心不全により行われなかった．Cycle 8（Day 1，2）の治験薬投与は，駆出率減少により行われなかった． 交絡因子として既往歴の高血圧及び糖尿病があるが，症候性のうっ血性心不全が発現したのは治験期間中であった．心エコー図により虚血性と示唆されるが，局所壁運動異常は確認されておらず，確認されたとしてもカルフィルゾミブによる潜在的な可能性は排除されない．したがって，治験依頼者は，うっ血性心不全の治験薬との関連性は関連ないともいえないとした，治験担当医師の判断に同意した．更に，治験依頼者は，有害事象として報告されなかった肺高血圧症と治験薬との関連性は，関連ないともいえないと判断した．
治験薬との関連性	肺臓炎：関連ありそうにない うっ血性心不全：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-15-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	肺炎，低カリウム血症
合併症	Penicillin アレルギー，アレルギー，高血圧，胸やけ，腎不全，良性前立腺肥大，脱毛症，慢性貧血 Grade 2，高カルシウム血症，慢性閉塞性肺疾患，喘息，疲労 Grade 2，呼吸困難，変形性椎間板疾患，半横隔膜上昇，背部痛，右肋骨痛
重篤な有害事象名	腎機能不全の悪化（腎不全）
重症度	Grade 1
発現日	20[redacted] 年 2 月 4 日
転帰	回復（20[redacted] 年 2 月 13 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．1 サイクルの間に治験薬投与を 5 回受け，治験期間の 15 日間での累積投与量は 195 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）．Day 16 に治験担当医師により疾患進行と判断され，Day 15 の投与を最後に，治験薬投与を中止した．治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 1 件発現した． 腎不全： 登録時の合併症は腎不全であった．Day 1 でのクレアチニン値は 123.8 μmol/L，クレアチニンクリアランスは 61.2 mL/min であった．Day 15 に，非重篤のクレアチニン増加（176.8 μmol/L）が認められた．Day 16 での血清クレアチニンは 221.0 μmol/L，クレアチニンクリアランスは 33.4 mL/min であった．Day 17（5 回目のカルフィルゾミブ投与から 2 日後）に，腎機能不全の悪化が認められ，10 日間継続した．同日の血清クレアチニン値は 3.2 mg/dL（基準範囲：0.3～1.5 mg/dL）であった．腎不全は Grade 1 で重篤と判断された．Day 18 に入院し，ハイドレーション及び可能な透析（詳細不明）を受けた．腎不全は回復し，Day 26 に退院した．同日の血清クレアチニン値は 1.8 mg/dL であった．治験担当医師により，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断され，基礎疾患との関連性が示唆された．時間的関連性より，

	カルフィルゾミブが関連した可能性が考えられる． 本事象により，Day 16 の投与が行われず，Day 15 の投与を最後に疾患進行のため治験薬投与は中止された． Day 17 に，ボルテゾミブ，レナリドミド，デキサメタゾン，ボリノスタットによる新規治療を開始した．Day 647 の最終観察日で生存が確認された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	乳がん，左乳房切除，乳がんの腫瘤摘除，両側卵巣摘除，頚部椎間板手術，サリドマイド投与後の疲労，サリドマイド投与後の浮動性めまい，手根管手術，右股関節部骨折，右股関節半形成，間欠性下痢，間欠性便秘，疲労，発汗，不眠症，間欠性咳嗽，デキサメタゾン投与後の動悸，デキサメタゾン投与後の発汗，デキサメタゾン投与後の気分動揺，Vel Dt Pace（8 レジメン）後の口腔内痛，白内障手術
合併症	慢性閉塞性肺疾患，慢性気管支炎，高血圧，胃食道逆流性疾患，高脂血症，インスリン依存性糖尿病，非アルコール性脂肪性肝炎，低カルシウム血症，季節性喘息，右臀部痛，両側大腿の疼痛，体液貯留，脱毛症，低マグネシウム血症，左膝痛，労作性呼吸困難，左膝の変形性関節症，顎の骨壊死，慢性腎機能不全，頻脈
重篤な有害事象名	高カリウム血症（高カリウム血症）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 9 月 3 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 5 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 25 日

重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 9 月 3 日に，Cycle 1 Day 8 の治験薬投与のため来院した．症状はなく，体調は良いと報告された．バイタルサインは，血圧 130/60，脈拍 126，呼吸数 16，体温 98.7ºF であった．最初の臨床化学検査では，カリウム値 6.2 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）であった．ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（Kayexalate）30 mg が投与された．約 4 時間後に，カリウムの再検査値は 6.6 mmol/L であり，再度 Kayexalate 30 mg が投与された．精密検査のため救急室に搬送された．何回か治験薬が投与されなかった． 病院及び救急室で Kayexalate 約 180 mg が投与され，最終的に大量の排便が確認された．20[redacted] 年 9 月 4 日の追跡調査時のカリウム値は 5.4 であった．Kayexalate 60 mg が更に投与され，カリウム値は 5.0 まで減少した．尿電解質では尿細管カリウム勾配が 3.7 であり，低アルドステロン症が疑われた．基礎疾患の糖尿病及び腎不全に関連し，元々低アルドステロン症の傾向にあった可能性が考えられた．基礎疾患の糖尿病及び腎不全は，治験薬により悪化した可能性がある．腎専門医による診断が推奨されたが，被験者は定期的な外来受診及び内分泌専門医による追跡調査を受けることとし，帰宅することを希望した．オルメサルタンメドキソミル（Benicar）は中止された．貧血症状がみられ，血液 2 単位が輸血された．ヘモグロビン値は改善し，退院時には安定と判断された．20[redacted] 年 9 月 5 日に，重篤な有害事象は回復したと判断された．退院時処方は，カルシウムとビタミン D の合剤，アセチルサリチル酸（Ecotrin），インスリン（Humalog），アムロジピン（Norvasc）であった． 治験担当医師により，Grade 3 の高カリウム血症の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の高カリウム血症の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 治験依頼者により，Grade 3 の高カリウム血症の治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	心臓バイパス手術，ステロイド性ミオパシー
合併症	高血圧，高脂血症，悪心 Grade 1，疲労 Grade 1，貧血 Grade 2，左前腕痛，間欠性徐脈
重篤な有害事象名	肺水腫（肺水腫）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 4 月 3 日
転帰	回復（20[redacted] 年 4 月 4 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 4 月 1 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 4 月 3 日に，入院した．20[redacted] 年 4 月 3 日の胸部 X 線検査により，前回の検査から新たに軽度の肺水腫による変化が判明した． 治験担当医師により，Grade 3 の肺水腫の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．肺水腫の他の要因は，デキサメタゾンであると判断された． 医学専門家により，Grade 3 の肺水腫の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	多数の薬物アレルギー，高血圧，貧血 Grade 2，背部痛，間欠性ビタミン K 欠乏，頻脈，低アルブミン血症 Grade 3，緑内障，間欠性下痢，左心室肥大，間欠性疲労，低ナトリウム血症 Grade 1，低カリウム血症 Grade 3，血小板減少症，低マグネシウム血症 Grade 2，間欠性好中球減少症，臀部痛
重篤な有害事象名	股関節部の病的骨折（病的骨折） 大腸菌性菌血症（大腸菌性菌血症） 多発性骨髄腫の進行（疾患進行）
重症度	股関節部の病的骨折：Grade 3 大腸菌性菌血症：Grade 3 多発性骨髄腫の進行：Grade 5
発現日	股関節部の病的骨折：20[redacted] 年 7 月 31 日 大腸菌性菌血症：20[redacted] 年 8 月 17 日 多発性骨髄腫の進行：20[redacted] 年 9 月 9 日
転帰	股関節部の病的骨折：回復（20[redacted] 年 8 月 11 日） 大腸菌性菌血症：回復（20[redacted] 年 9 月 3 日） 多発性骨髄腫の進行：死亡（20[redacted]年 9 月 19 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 4 月 23 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬の総投与量は，45 mg であった．治験薬最終投与は 20[redacted] 年 8 月 14 日であった．血便が確認され，脱力及び疲労の進行がみられ，発話及び動作は不良であった．入院後，貧血及び低カリウムが確認された．最初に経験的にメトロニダゾール（Flagyl）が投与された．20[redacted] 年 8 月 17 日の尿検査及び尿培養により，感染が示唆された．尿培養では，最終的にシトロバクター属が培養された．便培養は陰性であった．体温は 102ºF であった．20[redacted] 年 8 月 20 日に，CT スキャンにより両肺底部の肺炎がみられ，バンコマイシンが開始された．その後，グラム陰性菌血症による可能性が高い敗血症，複数回の下痢による可能性が高い非ギャップ性アシドーシスがみられた．急性腎損傷も発現し，クレアチニン値のピークは 4 台であった．これは敗血症による低血圧に起因する急性尿細管壊死によるものと考えられた．腎検査の結果，重炭酸塩を含む静注輸液を開始した．被験者の婚約者により，被験者の状態は入院当初の状態に戻ったと報告された．また婚約者により，発話が減少し，話し方が弱くなり，しばしば錯乱及び失見当識がみられると報告された．更なる治療及び精神状態変化の検査のため他院に搬送された．大腸菌性菌血症のため 14 日間コースのメロペネム及びピペラシリン／タゾバクタム（Zosyn）の投与を受けた．被験者のシトロバクター及び大腸菌はシプロフロキサシン（Cipro）に対する感受性が高かったため，これらの治療を 14 日間コースで受けることが計画された．真菌尿のためフルコナゾール（Diflucan）が当初開始されていたが，予防のため継続することとした．急性腎損傷は，重炭酸塩投与により改善した．下痢は治験薬に関連すると考えられた．下痢のため，ロペラミド（Imodium）及びコレスチラミンを開始した．食欲減退のため，酢酸メゲストロール（Megace）及び塩酸メチルフェニデート（Ritalin）を開始した．感染症治療の効果に伴い精神状態は改善した．20[redacted] 年 9 月 3 日に，退院しリハビリ施設に移った．同日，有害事象は回復したと判断された．20[redacted] 年 8 月 20 日から 20[redacted] 年 8 月 28 日までの治験薬投与が行われなかった． 退院時処方は，シプロフロキサシン（Cipro），ロペラミド（Imodium），コレスチラミン，塩酸メチルフェニデート（Ritalin），酢酸メゲストロール（Megace）であった． 治験担当医師により，Grade 3 の大腸菌性菌血症の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．他の要因として基礎疾患が示唆された． 医学専門家により，Grade 3 の大腸菌性菌血症の治験薬との関連性は関

	連ないともいえないと判断された.
治験薬との関連性	股関節部の病的骨折：関連なし 大腸菌性菌血症：関連ないともいえない 多発性骨髄腫の進行：関連なし

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	なし
合併症	高血圧，憩室症，高血糖，多嚢胞肝，間欠性筋痙攣，背部痛，貧血 Grade 1，左頚部リンパ節症，左手首関節骨折，左手首関節不快感，好中球減少症 Grade 3，左頚部のアデノパシー，低カリウム血症
重篤な有害事象名	菌血症（菌血症） 胸水（胸水） 左心室収縮機能不全（心室機能不全） 肺塞栓（肺塞栓症）
重症度	菌血症：Grade 2 胸水：Grade 2 左心室収縮機能不全：Grade 3 肺塞栓：Grade 4
発現日	菌血症：20[redacted] 年 5 月 16 日 胸水：20[redacted] 年 1 月* 左心室収縮機能不全：20[redacted] 年 3 月 22 日* 肺塞栓：20[redacted] 年 3 月 22 日*
転帰	菌血症：回復（20[redacted] 年 5 月 19 日） 胸水：未回復（20[redacted] 年 2 月 12 日）* 左心室収縮機能不全：回復（20[redacted] 年 6 月 9 日）* 肺塞栓：回復（20[redacted]年 12 月）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 5 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．10 サイクルの間に治験薬投与を 57 回受け，治験期間の 281 日間での累積投与量は 3377.8 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）．重篤な有害事象が 4 件発現し，そのうち 1 件（胸水）により治験薬投与を中止した． 菌血症： 治験薬投与から 4 日後の Day 13 に，3 日間継続する 102ºF の発熱，頭痛，悪心，嘔吐，右上腹部痛を訴え救急室に搬送された．ウイルス感染の疑いがあり，入院となった．臨床検査値（単位及び基準範囲不明）は白血球数 9.4，赤血球数 3.13，ヘモグロビン 10.0，ヘマトクリット 29.3，血小板数 118，好中球絶対数 6.7 であった．胸部 X 線検査により心拡大が認められ，胸膜腔はクリアで，骨及び軟部組織構造に異常はみられなかった．Day 15 の血液培養で，セラチア・マルセッセンス陽性であった．Grade 2 の菌血症と診断された．重篤で治験薬との関連性は関連なしと判断された．Day 16 に，併用薬により菌血症は回復したと判断された．シプロフロキサシンが処方され退院した．Day 15 及び Day 16 のカルフィルゾミブ投与は行われなかった． 胸水： 治験薬投与から 3 日後（48 回目の投与後）Day 243 に，呼吸困難及び脱力が発現した．被験者は，発現期間中は診断を受けていなかった．そのためカルフィルゾミブ投与は継続され，Day 285 に回復するまで息切れが発現していたことは報告されなかった．Day 290 に，新たに発現した胸部不快感，咳嗽，喘鳴のため来院した．胸部 X 線検査により，左肺基底に少量の胸水を伴う浸潤が認められた．Grade 2 の胸水と診断された．重篤で治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．発現日は Day 243 で，Day 285 の時点で未回復（継続中）と判断された．モ

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

	キシフロキサシン塩酸塩及びイブプロフェンによる治療が行われた．Day 281 の投与を最後に，Day 285 に胸水により治験薬投与を中止した． 心室機能不全，肺塞栓症： 治験薬最終投与から 42 日後の Day 323 に，喘鳴，乾性咳嗽，間欠性発熱，全身倦怠により入院した．CT スキャンにより，非定型肺炎を示す両肺塞栓及び両肺浸潤が認められた．経胸壁心エコー図により，駆出率 20%の運動機能低下が認められた．胸部 X 線検査により，前述の肺浸潤の回復が確認された．両肺の Grade 4 の肺塞栓症及び Grade 3 の左心室機能不全と診断された．いずれも重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．左心室機能不全は Day 402 に，肺塞栓症は Day 607 に回復したと判断された．
治験薬との関連性	菌血症：関連なし 胸水：多分関連あり 左心室収縮機能不全：関連ないともいえない 肺塞栓：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	ウイルス性気管支炎
合併症	心房細動，高血圧，胃食道逆流性疾患，臀部痛，背部痛，うつ病，不安，不眠症，頻脈，右眼の帯状疱疹，脱力，低アルブミン血症 Grade 1，疲労，咳嗽
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全） 多発性骨髄腫の進行（疾患進行）
重症度	うっ血性心不全：Grade 4 多発性骨髄腫の進行：Grade 5
発現日	うっ血性心不全：20[redacted] 年 7 月 11 日 多発性骨髄腫の進行：20[redacted] 年 7 月 11 日
転帰	うっ血性心不全：未回復（20[redacted] 年 7 月 18 日） 多発性骨髄腫の進行：死亡（20[redacted] 年 7 月 18 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 2 であった．1 サイクルの間に治験薬投与を 2 回受け，治験期間の 2 日間での累積投与量は 72 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験期間中に発現した臨床的に重要な有害事象は，治験薬初回投与 3 日前に発現した Grade 3 の貧血，Day 4 に発現した Grade 3 の血小板減少症（治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された）であった．いずれも死亡時まで継続中であった． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 2 件発現した． うっ血性心不全，疾患進行： 治験薬投与 1 日後の Day 3 に，疾患進行及び機能状態低下により入院した．入院時に，精神状態変化（Grade 2）及び息切れ（Grade 3 の呼吸困難）の発現も報告された．精密検査により，Grade 4 のうっ血性心不全（治験薬との関連性は関連ないともいえない）及び BNP 値 872.0（単位及び基準範囲不明）が確認された．対症療法として，利尿薬及びジゴキシンによる治療を受け，安定が報告された．肺水腫の悪化及び脱力の進行により，入院中の経過は悪化した．入院中に発現した他の有害事象は，Grade 2 の肺炎及び胸水であった．緩和のためモルヒネを投与されたが，Day 10（治験薬最終投与から 8 日後）に，疾患進行により死亡した．治験担当医師により，治験薬との関連性は関連なしと判断され，基礎疾患の進行によると判断された．

	既往歴の高血圧，心房細動，頻脈，合併症の僧帽弁疾患のほか，基礎疾患の進行及び治験開始時の Performance Status 不良など，複数の交絡因子があるが，以前にうっ血性心不全と診断されたことはなかった．したがって治験依頼者は，うっ血性心不全の治験薬との関連性を，関連ないともいえないとした治験担当医師の判断に同意した．また，治験依頼者は，治験薬と関連ないともいえないうっ血性心不全が死亡の前に発現した時間的関連性より，被験者の死亡に二次的に寄与したと結論づけた． 治験依頼者は，疾患進行が死亡の一次的な原因であると同意した．
治験薬との関連性	うっ血性心不全：関連ないともいえない 多発性骨髄腫の進行：関連なし

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	アジア人／太平洋諸島系
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	白内障手術（左眼）
合併症	サラセミア及びサラセミア形質，神経根障害を伴う脊椎症，左臀部痛，腰痛，頭部ふらふら感，アテローム性冠動脈硬化症，間欠性低マグネシウム血症，ステロイド誘発性糖尿病，高血圧，尿閉，高コレステロール血症，甲状腺機能低下症，ブドウ糖上昇，管状腺腫，呼吸困難 Grade 1，尿閉，間欠性下痢，間欠性便秘，便秘，血小板減少症，不安定歩行 Gi，下肢静止不能症候群，乾性咳嗽，鼻閉
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 7 月 24 日*
転帰	未回復（20[redacted] 年 7 月 24 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 7 月 24 日*に，3 日間の湿性咳嗽を訴え救急室に搬送された． 20[redacted] 年 7 月 23 日*に，被験者は治験担当医師を来訪し，レボフロキサシン（Levaquin）の投与を受けた．また，胸部 X 線検査により，左下葉の浸潤が認められた．その時点での好中球絶対数が少なかったため，予定されていた化学療法は実施されなかった．更なる検査のため救急室へ行くよう指示された．救急室での身体検査により，肺全体での中等度の空気の動き及び左下葉での喘鳴が認められた．20[redacted] 年 7 月 24 日*に，入院し抗生物質による治療を受けた．同日遅くに，退院した．退院時診断は，肺炎，貧血，多発性骨髄腫であった．退院時処方は，レボフロキサシン（Levaquin），アセトアミノフェン／ヒドロコドン，アシクロビル，アセチルサリチル酸（Aspirin），プラバスタチン，プレガバリン（Lyrica），ロピニロール，タムスロシン塩酸塩（Flomax），シタグリプチンリン酸塩（Januvia），メトホルミン，レボチロキシンナトリウム（Synthroid），リシノプリル，マルチビタミン，ビタミン B 複合体，カルシウム／ビタミン D であった． 治験担当医師により，重篤な肺炎は 20[redacted] 年 7 月 24 日*に発現し，20[redacted] 年 7 月 24 日*に安定化したと報告された．治験薬投与に関連した処置はとられなかった． 治験担当医師により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．被験者の基礎疾患に起因すると考えられた． 医学専門家により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

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

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	片側甲状腺切除，レイノー症候群
合併症	骨減少症，甲状腺機能低下症，貧血 Grade 2，尾骨不快感，不眠症，デキサメタゾン投与後の体重増加，嗜眠，心拍数増加，疲労 Grade 1，貧血 Grade 2，寒冷不耐症
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎） 肺炎（肺炎）
重症度	肺炎：Grade 3 肺炎：Grade 3
発現日	肺炎：20[redacted] 年 9 月 24 日 肺炎：20[redacted] 年 9 月 30 日
転帰	肺炎：回復（20[redacted] 年 9 月） 肺炎：回復（20[redacted] 年 10 月 7 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	肺炎： 20[redacted] 年 9 月 24 日に，息切れ及び低酸素症により外部の病院に入院した．精密検査により，うっ血性心不全が疑われた．20[redacted] 年 9 月 29 日から 20[redacted] 年 9 月 30 日の治験薬投与が行われなかった． 治験担当医師により，重篤な有害事象は肺炎と診断された．20[redacted] 年 9 月に回復したと判断された． 治験担当医師により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 肺炎： 20[redacted] 年 9 月 30 日に，肺炎に関連する症状により外部の病院に入院した．20[redacted] 年 10 月 7 日に，重篤な有害事象は回復したと判断された．Cycle 1 Day 15 の追跡調査では安定していた．20[redacted] 年 9 月 30 日から 20[redacted] 年 10 月 1 日の治験薬投与が行われなかった． 治験担当医師により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は，関連ないともいえないと判断された．被験者の基礎疾患及び免疫抑制に起因すると考えられた． 医学専門家により，Grade 3 の肺炎の治験薬との関連性は，関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	肺炎：関連ないともいえない 肺炎：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	播種性帯状疱疹，急性腎不全，左上腹部痛
合併症	Compazine アレルギー，尋常性ざ瘡，間欠性股部白癬，弾発指，2 型糖尿病，ステロイド誘発性高血糖，ステロイド誘発性体重増加，高血圧，高脂血症，甲状腺機能低下症，浮腫，下痢，白内障，右脚靭帯裂傷，右足痛，低ナトリウム血症，間欠性血小板減少症，血小板減少症
重篤な有害事象名	ニューロパシー悪化（ニューロパシー） 急性腎不全（急性腎不全） 死亡（死亡）
重症度	ニューロパシー悪化：Grade 3 急性腎不全：Grade 3 死亡：Grade 5

発現日	ニューロパシー悪化：20[redacted]年 9 月 29 日 急性腎不全：20[redacted]年 10 月 13 日 死亡：20[redacted]年 11 月 4 日
転帰	ニューロパシー悪化：回復（20[redacted]年 10 月 3 日） 急性腎不全：回復（20[redacted]年 10 月 28 日） 死亡：死亡（20[redacted]年 11 月 4 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 29 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．2 サイクルの間に治験薬投与を 5 回受け，治験期間の 31 日間での累積投与量は 190 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）．Day 15 に，治験担当医師（及び独立評価委員会）により客観的疾患進行が認められたが，治験実施計画書に従い治験薬投与を継続した．治験薬投与は有害事象による死亡の 6 日前の Day 31 まで継続された． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 3 件発現した． ニューロパシー： Day 1 の治験薬投与前に，Grade 3 のニューロパシー（末梢性ニューロパシーの悪化）により救急室に搬送された．重篤で治験薬との関連性は関連なしと判断された．安全性データベースによると，同日の発現前に，骨髄生検の後に被験者が転倒するのが目撃されており，末梢性ニューロパシーにより脚の感覚がなかったことが示唆される．被験者は転倒の後，予定通り治験薬投与を受けに来院することが可能であった．投与終了後．歩行が困難となり神経痛の悪化の診察のために入院した．疼痛は改善し，Day 5 に入院及び併用薬によりニューロパシーの悪化は回復し，理学療法を受けて退院した．本事象によりカルフィルゾミブ投与が 1 回行われなかった． 急性腎不全： 治験薬投与から 6 日後の Day 15 に，Grade 3 の急性腎不全により入院した．重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．SAE 報告書によると，同日の臨床検査値は，カリウム 5.2 mmol/L（基準範囲：3.5～5.0 mmol/L），クレアチニン 2.82 mg/dL であった．体液量の減少が疑われ輸液が実施された．Day 30 に，入院及び併用薬により腎機能は回復し退院した．Day 31 の血清クレアチニン値は 141 μmol/L であった．当事象により，Day 15 及び Day 16 のカルフィルゾミブ投与が行われなかった．治験期間中の腎機能の臨床検査値を示す．

Study Day	Creatinine (mcmol/L)	Creatinine Clearance (mL/min)	BUN (mmol/L)
–8	97.20	50.90 L	10.70 H
1	106.1	65.70 L	9.60 H
2	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND
8	106.1	ND	6.10
9	132.6 H	ND	8.60 H
10	ND	ND	ND
15	300.6 H	ND	10.70 H
16	221.0 H	ND	11.10 H
17	165.3 H	ND	7.90 H
30	123.8 H	56.30 L	6.40
31	141.4 H	ND	8.20 H

Source: Listing 16.2.8.4

	死亡： Day 37（治験薬投与から 6 日後）に，訪問看護師の来訪に応答せず，地元の警察が，被験者が自宅で死亡しているのを確認した．剖検が実施されたかは不明で，死亡証明書は入手できなかった．治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断され，治験担当医師により，治験薬と関連ないともいえないと死亡症例報告書に記載された． 基礎疾患の進行，既往歴及び合併症の急性腎不全など複数の交絡因子があるが，時間的関連性及び死亡がカルフィルゾミブ投与から 6 日後

	であったことより，治験依頼者は，治験薬との関連性を関連ないともいえないとした治験担当医師の判断に同意した．
治験薬との関連性	ニューロパシー悪化：関連なし 急性腎不全：関連ありそうにない 死亡：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-16-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	胆嚢炎，胆嚢切除，前立腺がん
合併症	Penicillamine 及び Clindamycin アレルギー，高血圧，脊椎炎，椎間板疾患，憩室炎，慢性嚥下障害，血小板減少症，腰痛，甲状腺機能低下症，便秘，良性前立腺肥大症，胃食道逆流性疾患，季節性アレルギー，左脚痛，血小板減少症，貧血 Grade 2
重篤な有害事象名	嚥下障害（嚥下障害） 肺塞栓症（肺塞栓症） 肺炎（肺炎） 頭蓋内出血（頭蓋内出血）
重症度	嚥下障害：Grade 3 肺塞栓症：Grade 4 肺炎：Grade 3 頭蓋内出血：Grade 5
発現日	嚥下障害：20[redacted] 年 11 月 4 日 肺塞栓症：20[redacted] 年 1 月 11 日* 肺炎：20[redacted] 年 2 月 2 日* 頭蓋内出血：20[redacted] 年 3 月 21 日*
転帰	嚥下障害：回復（20[redacted] 年 11 月 6 日） 肺塞栓症：回復（20[redacted] 年 1 月 15 日）* 肺炎：回復（20[redacted] 年 2 月 11 日）* 頭蓋内出血：死亡（20[redacted] 年 3 月 22 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 8 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．6 サイクルの間に治験薬投与を 28 回受け，治験期間の 162 日間での累積投与量は 1529 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）．Day 147 に，治験担当医師及び独立評価委員会により客観的疾患進行が認められた． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 4 件発現した． 嚥下障害： Day 28（治験薬投与から 13 日後）に，Grade 3 の嚥下障害により入院した．重篤で治験薬との関連性は関連なしと判断された．数カ月前から嚥下障害の悪化が続いていた．「食物がひっかかり，喉を通り難い」感覚があり，この感覚は，液体よりも固形物の方が大きいと訴えた．複数回の嚥下調査及び食道造影像を行った．20[redacted] 年 7 月の食道造影像では，閉塞のない運動障害がみられた．外部の医療言語聴覚士の診察も受けたが，改善しなかった．嚥下不可能になり入院し，体重が 10 lb 減少し，直近の 2 週間は薬を服用することができなかった．入院中の食道造影は，中等度から高度の誤嚥により早期に中止され，医療言語聴覚士による追跡調査が推奨された．翌日（Day 30），嚥下障害は回復し退院した．Day 28 及び Day 29 のカルフィルゾミブ投与は行われなかった． 肺塞栓症： Day 96（治験薬投与から 4 日後）に，発熱により他院の救急室に搬送された．検査により低炭素状態と判断され，肺塞栓症の疑いにより精密検査が行われた．肺換気血流スキャンにより，両肺の Grade 4 の肺塞

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

	栓症と診断された．重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．ダルテパリンによる治療を受け，深部静脈血栓症の予防のためワルファリンが開始された．Day 100 に，肺塞栓症は回復したと判断され退院した．Day 99 及び Day 100 のカルフィルゾミブ投与は行われなかった． 肺炎： Day 118（治験薬投与から 26 日後）に，嚥下障害により搬送され，Grade 3 の肺炎と診断された．口腔咽頭の嚥下障害と同様，重篤で治験薬と関連ないともいえないと判断された．セフトリアキソン及びアジスロマイシンを開始した．更に，成長障害及びカロリー所要増加の継続により，PEG を設置し静脈内輸液及びチューブによる食物摂取を開始した．病院で抗生物質投与を 10 日間受け，Day 127 に肺炎が回復したと判断され退院した．Day 118～128 のカルフィルゾミブ投与が行われなかった． 頭蓋内出血： Day 165（治験薬投与から 3 日後）に，ダルテパリン及びワルファリン併用中に，頭蓋内出血が発現した．入院し，安全性データベースによると INR は 4.5 であった．翌日（治験薬投与から 4 日後）に，死亡した．頭蓋内出血による死亡は，治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され，関連ありそうにない有害事象として報告された．更に，SAE 報告書で治験担当医師は，死亡は「既存の状態／疾患に関連」及び「ワルファリンによる抗凝固」と判断した．治験依頼者は，死亡が既存の疾患に関連したとする治験担当医師の判断に同意した．
治験薬との関連性	嚥下障害：関連なし 肺塞栓症：関連ないともいえない 肺炎：関連ないともいえない 頭蓋内出血：関連ありそうにない

被験者識別コード：3-17-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	菌血症，肺炎，間欠性ヘルペス性眼病変，レンサ球菌感染，血漿交換
合併症	不整脈，乾癬，副鼻腔炎，関節炎，手指爪の真菌感染，房室結節剥離，血尿
重篤な有害事象名	心房細動（心房細動）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 6 月 30 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 7 月 13 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 6 月 30 日*に，動悸の既往歴により入院し，心電図で心房細動が確認された．静注輸液を開始し，遠隔測定装置でのバイタルサイン安定しており，心拍数 80～90＋で低酸素症又は胸痛もなかった．臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 3.6 K/μL（4.0～11.0 K/μL），赤血球数 2.80 M/μL（4.20～5.70 M/μL），ヘモグロビン 10.2 g/dL（13.0～18.0 g/dL），ヘマトクリット 29.7（38.0～52.0），血小板数 195 K/UL（150～350 K/μL），CKMB 1.1 ng/mL（0.2～5.0 ng/mL），トロポニン I 0.01 ng/mL（0.03～0.05 ng/mL）であった．心電図により，心室応答の遅延及び左前束ブロックを伴う心房細動，並びにやや早期の移行パターンが認められたが，心エコー図により，診断は保留された．心臓専門医の診察では，心房細動の発現と回復を繰り返すことの潜在的危険性について被験者と協議され，抗凝固療法が推奨された．しかし，被験者がカーレースなど高リスクなスポーツの中止を拒否したため，エノキサパリンナトリウム（Lovenox）皮下投与を行った．ヘマトクリットは 27 から 25 台に減少し，静注輸液による可能性が考えられた

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

	ため赤血球パックの輸血を受けた．洞調律に自然回復し，20[redacted]年 7 月*1 日に安定状態で退院した．心エコー図評価，Lovenox 及びそれに続くワルファリン（Coumadin）による抗凝固レジメンの可能性又は後状態によりレーシングカーの運転を強く希望する場合はアスピリンによる代替治療の可能性の再評価のため，地元の心臓専門医による検査が推奨された．Cycle 11 Day 2 の治験薬投与が行われなかった． 退院時処方は，バラシクロビル塩酸塩（Valtrex）及びアロプリノールであった． 20[redacted] 年 7 月 13 日*に，心房細動は回復したと報告された． 治験担当医師により，Grade 3 の心房細動の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．既往歴の上室性頻脈及び剥離と関連がある可能性が考えられた． 医学専門家により，Grade 3 の心房細動の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-17-[redacted]

人種	アジア人／太平洋諸島系
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	肝炎，耳鳴
合併症	高血圧，高脂血症，トリグリセリド上昇，腎結石，慢性腎不全，L1 圧迫の持続，L4～L5 の椎間板突出，糖尿病，疲労，坐骨症状
重篤な有害事象名	虚血性心疾患（心筋虚血）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 8 月 25 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 11 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 7 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 8 月 25 日に，Cycle 2 Day 1 開始のため来院したが，労作性呼吸困難が認められた．治験薬投与の約 2 日後から息切れが発現したと報告された．Cycle 2 Day 1 の投与は，うっ血性心不全の疑いのある新たな症状のため延期された．臨床検査値は，白血球数 4.7，ヘモグロビン 9.9，ヘマトクリット 28，BNP 30 であった．主治医は，胸部 X 線検査，心エコー図検査の実施を指示し，心臓専門医による診察を推奨した．20[redacted] 年 8 月 25 日に，胸部 X 線検査により，うっ血性心不全のエビデンスは認められず，左下葉に軽度の無気肺の変化がみられた．心電図により，洞調律が認められ，右脚ブロックの発現がみられた．心エコー図では，両心房拡張がみられ駆出率は 71%，左右心室壁の厚さ，サイズ，機能は正常，軽度の大動脈硬化症が認められ，壁運動異常，血栓，血塊，心嚢液貯留は認められなかった．20[redacted] 年 8 月 26 日に，心臓専門医による診察を受けた．主治医の診断では，特に通常時の BNP 低値により息切れはうっ血性心不全と疑われ，血球数が少なかったことから貧血による可能性が考えられた．心臓専門医により，基礎疾患として冠動脈疾患の可能性を排除するため負荷心エコー図検査が推奨された．20[redacted] 年 8 月 31 日に，負荷心エコー図により，虚血及び運動不耐性の傾向が示唆された．20[redacted] 年 9 月 1 日に，追跡調査のため心臓専門医に来院した．主治医の診断により，負荷テスト陽性及び息切れの悪化により冠動脈疾患のエビデンスが認められた．翌週に，心カテーテルが予定された． 20[redacted] 年 9 月 11 日に，虚血性心疾患は回復した．20[redacted] 年 9 月 17 日に治験担当医師の診察を受け，心電図では正常洞調律であり，正常と判断された．外部の心臓専門医も受診し，20[redacted] 年 9 月 10 日の Exercise Myoview Scan では，ストレス誘発性心筋虚血のエビデンスは認められず，異常はなかった．左心室前壁に，過去の心筋梗塞によるとみられる小さな傷が確認された．左心室駆出率は正常であった（66%）．運

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

	動負荷心電図で虚血が陽性であったが，虚血性心疾患のエビデンスは認められなかった．被験者は，呼吸が少し楽に感じるようになり，水泳を再開した．この時点で被験者は，心カテーテルを受けないと決定した． 20[redacted] 年 10 月 2 日に心臓専門医を受診した．トレッドミル試験陽性の，重要な動脈疾患が認められた．画像検査では陰性であったが，試験のうち心電図が陽性であり，動脈疾患の危険因子が複数あることから，主治医は心カテーテルを推奨した．被験者は拒否したため，多発性骨髄腫の治療レジメンを継続し，血糖のコントロールを厳しくした．被験者は 3 カ月間追跡調査を受けることとした． 治験担当医師により，Grade 3 の心筋虚血の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の心筋虚血の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-17-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	Pcn アレルギー，Fla 9y1 及び Tykosin アレルギー，顎の関節鏡下処置，卵管結紮，ツベルクリン反応皮膚検査陽性，乳腺がん，甲状腺小結節，心停止（20[redacted] 年&&&），クロストリジウム・ディフィシレ性腸炎の再発，左下葉の肺炎
合併症	SAR，高血圧 Grade 1，軽度の胸痛 Grade 1，心筋症，QT 症候群，間欠性尿路感染，慢性腎機能不全，関節リウマチ Grade 1，手根管症候群，不眠症，高コレステロール血症 Grade 1，間欠性湿性咳嗽，心房細動
重篤な有害事象名	低ナトリウム血症（低ナトリウム血症） クレアチニン増加（血中クレアチニン増加） 不整脈（不整脈）
重症度	低ナトリウム血症：Grade 3 クレアチニン増加：Grade 3 不整脈：Grade 3
発現日	低ナトリウム血症：20[redacted] 年 4 月 3 日 クレアチニン増加：20[redacted] 年 4 月 22 日 不整脈：20[redacted] 年 4 月 22 日
転帰	低ナトリウム血症：回復（20[redacted] 年 4 月 9 日） クレアチニン増加：回復（20[redacted] 年 4 月 28 日） 不整脈：回復（20[redacted] 年 4 月 28 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 3 月 4 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 4 月 1 日に，ヘモグロビン値が 8.7 g/dL であり赤血球 1 単位が輸血された．20[redacted] 年 4 月 2 日のクレアチニン値は 1.99 mg/dL であり水分補給による治療を受けた．20[redacted] 年 4 月 2 日の夜に 1 時間程度，頭部ふらふら感，息切れ，複視が認められた．20[redacted] 年 4 月 3 日に来院し，全身脱力，労作時の息切れ，しびれ感，足先のピリピリ感を訴え，起立時又は歩行時にふらつきがあった．20[redacted] 年 4 月 3 日に，息切れ及び浮動性めまいにより入院した．身体検査では，血圧 120/80，心拍数 80，室内での酸素飽和度 88%，ナトリウム 126 であった．デキサメタゾン（Decadron）20 mg/日による治療及び静注輸液を受けた．担当医師の印象では，多発性骨髄腫，カルフィルゾミブ投与中の疾患進行の疑い，一時的な貧血及び息切れを伴う複視であった．クレアチニン増加及び来院時のその他の症状により，20[redacted] 年 4 月 2 日に予定されていたカルフィルゾミブ投与を受けなかったと報告された． 20[redacted] 年 4 月 4 日，被験者は体調が良くなったと報告した．白血球数 6.7，ヘモグロビン 8.5，ヘマトクリット 24.6，血小板数 89，クレアチ

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

	ニン 1.42，ナトリウム 131，血圧 110/62，酸素飽和度 100%であった．担当医師の印象では，一時的に貧血及び息切れと関連のあった複視は回復し，低ナトリウム血症は高張食塩水により軽快していた．20[redacted] 年 4 月 5 日，ナトリウム 133，ヘモグロビン 8.2 であった．高張食塩水は生理食塩水に変更され，赤血球 1 単位の輸血を受けた．20[redacted] 年 4 月 6 日に，血圧を 140/85 以下に維持するためクロニジンパッチが貼付された． 20[redacted] 年 4 月 6 日に，心房細動が発現した．BNP 値は 1116.6 に上昇し，うっ血性心不全が示唆された．20[redacted] 年 4 月 3 日の胸部 X 線検査により，うっ血性心不全を伴う心肥大又は間質性肺臓炎，少量の胸水，心嚢液貯留が認められた．画像よりうっ血性心不全が示唆された．同日の V/Q スキャンにより肺塞栓症のエビデンスは認められず，脳 MRI により悪性腫瘍は陰性であった．被験者は胸痛を否定し，浮腫，浮動性めまい，失神発作は認められなかった．右頚部に著しい疼痛が認められた．観察のためテレメトリーを装着した．20[redacted] 年 4 月 6 日に，体調が少し良好となり，時折動悸がみられるだけとなった．低ナトリウム血症及び脱水はほぼ完治した．エコーにより，駆出率 40%で左心室のサイズ及び厚さは正常，狭窄を伴わない大動脈硬化症，中等度の僧帽弁逆流，軽度から中等度の左右心房拡大，右室拡大，高度の三尖弁逆流が認められた．三尖弁の内側面が弁運動とは独立して振動していることが明らかとなり，腱断裂の可能性が示唆された．ラミプリルが減量され，ベシル酸アムロジピン（Norvasc）が投与された． 20[redacted] 年 4 月 7 日に，静注輸液による水分補給及び必要に応じて酸素補助が継続された．心筋症，発作性心房細動，高血圧，僧帽弁逆流，三尖弁逆流の印象があり，心臓専門医の診察を受けた．軽微なくるぶし浮腫が認められ，カルベジロール（Coreg）を開始した．クロニジンパッチは延期された．20[redacted] 年 4 月 8 日に，体調が良好となり，息切れ又は新たな症状は否定された．20[redacted] 年 4 月 9 日の臨床検査（基準範囲）では，白血球数 3.3 K/UL（4.0～11.0 K/μL），ヘモグロビン 8.6 g/dL（11.5～15.5 g/dL），血小板数 80 K/μL（150～350 K/μL），ナトリウム 136 mEq/L（135～147 mEq/L），クレアチニン 0.92 mg/dL（0.6～1.0 mg/dL）であった．入院中を通して発熱はなく，外来で追跡調査を行うこととし 20[redacted] 年 4 月 9 日に退院した．有害事象は回復したと判断された．20[redacted] 年 4 月 2 日から 20[redacted] 年 4 月 9 日の治験薬投与が行われなかった． 退院時処方は，ベシル酸アムロジピン（Norvasc），カルベジロール（Coreg），パントプラゾール（Protonix），スリンダク（Clinoril），トリメトプリムスルファメトキサゾール（Bactrim DS）であった．
治験薬との関連性	低ナトリウム血症：関連ないともいえない クレアチニン増加：関連ありそうにない 不整脈：関連ありそうにない

被験者識別コード：3-18-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	扁桃摘出，虫垂切除，左肩部痛，胸痛，高カルシウム血症，間欠性発熱，上気道感染，左膝の間欠性腫脹，左上腕痛，左大腿部痛，肺水腫，湿性咳嗽，インフルエンザ，白癬皮疹，右小指の嚢胞切除，背部痙攣，精神状態変化，好中球減少性発熱，髄膜炎の疑い，低カリウム血症，RS ウイルス感染，出血性膀胱炎，不安，うつ病，皮膚の赤斑，咳嗽，下肢浮腫，悪心
合併症	高血圧，緑内障，冠動脈疾患，間欠性貧血，間欠性疲労，間欠性発熱，左腎の外方増殖性病変，間欠性血小板減少症，慢性背部痛，胃食道逆流性疾患，乾性咳嗽の持続

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	発熱（発熱） 発熱（発熱） 肺炎（肺炎）
重症度	発熱：Grade 2 発熱：Grade 2 肺炎：Grade 3
発現日	発熱：20[redacted]年 9 月 4 日 発熱：20[redacted]年 9 月 18 日 肺炎：20[redacted]年 1 月 6 日*
転帰	発熱：回復（20[redacted]年 9 月 9 日） 発熱：回復（20[redacted]年 9 月 20 日） 肺炎：回復（20[redacted]年 1 月 12 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 3 日
重篤な有害事象発現の経緯	Cycle 1 Day 1 及び 2 の投与後に被験者は，ここ 2 日間，副鼻腔うっ血及び 103ºF の発熱があり咳に黄色っぽい痰が絡むようになったと報告した．軽度の息切れも報告された．20[redacted]年 9 月 4 日に入院した．培養結果が出るまでの間，バンコマイシン及びセフェピムによる治療が行われた．血液及び尿培養は陰性であった．20[redacted]年 9 月 8 日に，発熱は改善した．発熱は治験薬の副作用と考えられた．その後，20[redacted]年 9 月 9 日に安定状態で退院した．同日，発熱は回復したと判断された．治験薬に対する措置は取られなかった．退院時処方はアロプリノールであった． 治験担当医師により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された． 医学専門家により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された． 20[redacted]年 9 月 4 日から 20[redacted]年 9 月 9 日まで，治験薬と関連がある培養陰性の発熱により入院した．20[redacted]年 9 月 18 日に，Cycle 1 Day 16 の投与のため再来院した．38.3℃の発熱及び疲労感及び脚の不安定感が報告された．20[redacted]年 9 月 4 日（Cycle 1 Day 2）に発現した症状と類似していると報告された．Cycle 1 Day 16 の治験薬投与を受け，観察のため入院した．20[redacted]年 9 月 18 日に，血液培養及び尿培養が実施され，臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 5.5 K/cumm（3.8～9.8 K/cumm），好中球絶対数 4.5 K/cumm（1.8～6.6 K/cumm），血中尿素窒素 27 mg/dL（8～25 mg/dL），クレアチニン 1.63 mg/dL（0.70～1.30 mg/dL）であった．静注輸液を開始した．20[redacted]年 9 月 19 日に，臨床検査値は血中尿素窒素 32，クレアチニン 1.41 であった．抗生物質を開始し，そのまま維持したと報告されたが，治療報告書では発熱に対して抗生物質の投与は行われていなかった．敗血症のエビデンスはなく，血流学的に安定であった．培養は陰性であった．20[redacted]年 9 月 20 日に，発熱はなく，体調は良く，安定と判断された．静注輸液により回復したウイルス性疾患，急性腎不全と関連がある可能性のある原因不明の発熱と診断され退院した．退院時処方は，アロプリノール，アムロジピン（Norvasc），メトプロロールコハク酸エステル（Toprol XL），ガバペンチン（Neurontin）であった．治験薬に関する変更はなかった．有害事象は 20[redacted]年 9 月 20 日に回復したと判断された． 治験担当医師により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された． 医学専門家により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．
治験薬との関連性	発熱：多分関連あり 発熱：多分関連あり 肺炎：関連なし

被験者識別コード：3-18-[redacted]

人種	白人

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	鼡径部ヘルニア修復，肺炎球菌性肺炎，耳下腺唾石症，右中葉肺底の軽微な瘢痕性円板状無気肺，右鎖骨下グローション設置，腎臓左上端の小結節，高度の右側腹部痛，発熱，肝機能異常，右下葉の肺炎，少量の右胸水，グローション除去，左鎖骨下グローション設置，腫瘍腔切除，2.5 cm の壊死性 infuse-A-port ポケットを覆う L cm の潰瘍，腎細胞がん，平衡障害，浮動性めまい，認知障害，集中困難，紅斑性皮疹，頚部及び肩部の皮疹，間欠性下痢，幹細胞採取のための白血球除去療法，フェレーシスカテーテルの挿入，好中球減少性発熱，間欠性嘔吐，粘膜炎，脱水，間欠性発熱，ウイルス血症 Hv6，好中球減少症，全身性そう痒，骨盤及び股関節の外科手術，肋骨骨折，頸椎 C1 骨折，肺虚脱，自動車事故，間欠性発熱，悪寒，発熱の悪化 Grade 2，息切れ，乾性咳嗽，臀部痛
合併症	T7 及び T8 椎体の軽度の前方楔入，びまん性骨減少症，軽度の右胸腰椎側弯症，結腸及び S 状結腸の憩室症，軽度の前立腺肥大，間欠性疲労，間欠性悪心，間欠性クレアチニン増加 Grade 1
重篤な有害事象名	パラインフルエンザ性上気道感染（パラインフルエンザウイルス感染） フソバクテリウム・ヌクレアタム感染（フソバクテリウム感染） 市中感染性左葉肺炎（肺炎）
重症度	パラインフルエンザ性上気道感染：Grade 3 フソバクテリウム・ヌクレアタム感染：Grade 3 市中感染性左葉肺炎：Grade 3
発現日	パラインフルエンザ性上気道感染：20[redacted] 年 4 月 12 日* フソバクテリウム・ヌクレアタム感染：20[redacted] 年 4 月 17 日* 市中感染性左葉肺炎：20[redacted]年 10 月 15 日*
転帰	パラインフルエンザ性上気道感染：回復（20[redacted] 年 4 月 15 日）* フソバクテリウム・ヌクレアタム感染：回復（20[redacted]年 4 月 21 日）* 市中感染性左葉肺炎：回復（20[redacted] 年 10 月 23 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 12 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 17 日*に入院し，市中感染性肺炎のため静注セフェピム及びバンコマイシンによる治療を受けた．入院時に，8～10 回の軟便，水様便，緑便による大量の水様下痢を発現した．クロストリジウム・ディフィシル検査は陰性であった．経口メトロニダゾール（Flagyl）が開始され，効果は高かった．当初，グレードの高い最高 39.6℃の急激な発熱を繰り返したが，培養は陰性であった．退院にかけて熱は下がった．被験者は単腎であり，入院時のクレアチニン値は高かった．静注輸液による治療を受け，退院時にはクレアチニン値は 1.69 に改善した． 退院日に，ヘモグロビン値は 8.0 で血液希釈によると考えられ，赤血球 2 単位の輸血を受けた．20[redacted] 年 10 月 23 日*に退院し，市中感染性左葉肺炎は回復したと判断された．退院時処方は，肺炎に対するモキシフロキサシン及び下痢に対する Flagyl であった． 治験薬に関する変更はなかった． 治験担当医師により，Grade 3 の市中感染性左葉肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の市中感染性左葉肺炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	パラインフルエンザ性上気道感染：関連ありそうにない フソバクテリウム・ヌクレアタム感染：関連ありそうにない 市中感染性左葉肺炎：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-19-[redacted]

人種	ヒスパニック

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	右鼠径ヘルニア，左精索静脈瘤手術，腸内寄生虫，肺炎
合併症	胃酸逆流性疾患，前立腺炎，湿疹，疲労
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 1 月 4 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 1 月 17 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 13 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 1 月 4 日*に，咽喉痛，咳嗽，脱水により来院した．治験薬投与は中止されていた．20[redacted] 年 1 月 5 日*に，精査及び発熱，咳嗽のの症状治療のため救急室に搬送された．20[redacted] 年 1 月 5 日*に鼻腔洗浄で採取された RS ウイルスは陽性であった．20[redacted] 年 1 月 14 日*に，喀痰培養により中等度のエンテロバクター・クロアカ，少量のハフニア・アルベイ，常在気道細菌叢が培養された．チゲサイクリン，Zosyn，リファンピン，免疫グロブリン静注を受け，すべて 20[redacted] 年 1 月 17 日*に投与終了した．入院中に，高血圧に対しアムロジピンを開始した．20[redacted] 年 1* 月 17 日に，胸部 X 線検査により改善がみられた．20[redacted] 年 1 月 18 日* に，無症候であり退院した． 退院時処方は，アムロジピン及びアレンドロン酸ナトリウム（Fosamax）であった． 20[redacted] 年 1 月 25 日*の追跡調査時に被験者は，「体調は良くなった」と報告した．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-19-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	脊椎固定，腹痛，胃緊縛術（初回），胆嚢切除，膝手術，胃緊縛術，皮膚病変，左手根管，帯状疱疹，心カテーテル，陰茎インプラント，左膝窩及び大腿の深部静脈血栓症，肺塞栓
合併症	高血圧，糖尿病，両下肢の慢性蜂巣炎，慢性息切れ，腰椎の骨関節炎，間欠性浮動性めまい，間欠性疲労，高脂血症，両下肢の浮腫，間欠性便秘，うつ病，間欠性徐脈，慢性腎機能不全，間欠性疲労，副腎機能不全，インポテンス，慢性うっ滞性皮膚炎，拡張機能障害，夜間頻尿，睡眠時無呼吸，低マグネシウム血症
重篤な有害事象名	急性腎不全（急性腎不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 10 月 30 日
転帰	回復（20[redacted] 年 11 月 2 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 3 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 0 であった．7 サイクルの間に治験薬投与を 35 回受け，治験期間の 202 日間での累積投与量は 1491 mg であった（最終用量は 15 mg/m^2）．Day 202 の投与を最後に，疾患進行により治験薬投与を中止した． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 1 件発現した． 急性腎不全： Day 58（Cycle 3 Day 2）に，Grade 3 の急性腎不全が報告された．Grade 1 の尿流量減少及び Grade 3 のクレアチニン増加を伴った．臨床データベースによると，Day 58 に，血清クレアチニンはベースラインの 106 μmol/L から 318 μmol/L に増加した．被験者は，仕事が非常に忙しく，最小限の水や飲料しか摂取しなかったと報告した．尿検査により，細菌が稀にみられ，赤血球沈査 2～5/HPF，白血球沈査 2～5/HPF，

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

	シュウ酸カルシウム結晶 1+，硝子円柱 10～25，ケトン体微量，タンパク質 30，白血球エステラーゼ少量が認められた．尿培養は陰性であった．Day 58 に，静注輸液を開始し，レボフロキサシン静注を受け，Grade 3 の急性腎不全により入院した．同日に予定されていた治験薬投与は行われなかった．腎不全は 4 日間継続し，重篤と判断された（入院を要したため）．Day 61 に，クレアチニン値は 1.3（安全性データベースによる，単位及び基準範囲不明）に減少した．急性腎不全は回復したと判断され，退院した．治験薬投与は，20 mg/m^2 に減量して継続された． 治験担当医師により，急性腎不全の治験薬との関連性は，多分関連ありと判断された．また，治験担当医師により，他の要因として併用薬のメトホルミン，ヒドロクロロチアジド，リシノプリル，水分経口摂取の欠如が示唆された．被験者の基礎疾患，進行中の慢性腎機能不全など複数の交絡因子があるが，治験依頼者は，時間的関連性により治験担当医師の判断に同意した． 臨床データベースによると，疾患進行により Cycle 7（Day 202）に治験を中止した．治験中止時のクレアチニン値は 106 μ mol/L であった． Day 393 の最終観察では安定状態で生存していた．
治験薬との関連性	多分関連あり

被験者識別コード：3-19-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	胆嚢切除，子宮全摘出，左膝の関節鏡下手術，原因不明の脳炎，前庭神経症，後頚部痛，腰椎 L4 圧迫骨折，間欠性寝汗，発熱性好中球減少症，筋痙攣，腕及び脚のミオクローヌス性単収縮，L4 椎骨形成術，胸痛，L1／L2／L3 上終板骨折，帯状疱疹，L1～L3 椎骨形成術，憩室炎
合併症	運動誘発喘息，うつ病，高血圧，慢性背部痛，Vincristine アレルギー，不安，脳髄液中の単純ヘルペス，神経因性膀胱，病的眼振，高度の骨粗鬆症，不眠症，膝の骨関節炎，サリドマイドアレルギー，間欠性ほてり，間欠性貧血，腰椎症，間欠性便秘，間欠性頭痛，間欠性悪心，右上側腹部痛，Vancomycin アレルギー，Cyclophosphamide アレルギー，季節性アレルギー，両脚痛，左肩部痛
重篤な有害事象名	非心性の胸痛（非心臓性胸痛） RS ウイルス陽性肺炎（RS ウイルス肺炎）
重症度	非心性の胸痛：Grade 3 RS ウイルス陽性肺炎：Grade 3
発現日	非心性の胸痛：20[redacted] 年 9 月 25 日 RS ウイルス陽性肺炎：20[redacted] 年 1 月 4 日*
転帰	非心性の胸痛：回復（20[redacted] 年 9 月 30 日） RS ウイルス陽性肺炎：回復（20[redacted] 年 1 月 13 日*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 3 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 1 月 4 日*に，同日の鼻腔洗浄の培養で示された RS ウイルス感染の治療のため入院した．尿培養では，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった．胸部 X 線検査により，右下葉肺炎を示す右下葉硬化が認められた．入院中に，リバビリン（Virazole），免疫グロブリン静注（ヒト），ブドウ糖輸液，リネゾリド（Zyvox），メチルプレドニゾロン，ジフェンヒドラミン，メロペネム（Merrem），イプラトロピウム臭化物，アルブテロール，モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物（Nasonex），パントプラゾールナトリウム（Protonix），バラシクロビル（Valtrex），アセチルサリチル酸（Aspirin），エスシタロプラムシュウ酸塩（Lexapro），トリアムテレン／ヒドロクロロチアジド，アセトアミノフェン，ネビボロール（Bystolic），カリウム（K-Dur），メトロニダゾール，エノキサパ

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

	リン（Lovenox），ロラゼパム／ハロペリドール／ジフェンヒドラミン（ABH CAPS），ロラゼパムであった．20[redacted]年1月11日*に，AST及びALTの急激な増加が発現したが，退院日までに減少傾向がみられた． 20[redacted]年1月13日*に，安定状態で退院した．抗生物質のコース及びRSウイルス感染の治療が完了していた．48時間発熱はなかった．臨床検査値は，白血球数4.3，ヘモグロビン9.1，ヘマトクリット28.1，血小板数268，好中球絶対数2.19，AST 116，ALT 71であった．退院時診断は，貧血，RSウイルス感染，尿路感染，原因不明の肝機能検査値上昇であった．重篤な有害事象は，同日回復したと判断された． 20[redacted]年1月4日*から20[redacted]年1月19日*の治験薬投与が行われなかった．
治験薬との関連性	非心性の胸痛：関連なし RSウイルス陽性肺炎：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-20-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	皮膚がん（切除），モートン神経腫，右鼡径ヘルニア修復，腎結石症，アキレス腱修復，心筋梗塞，心筋梗塞
合併症	憩室炎，アレルギー性鼻炎，冠動脈疾患，貧血，左深部静脈血栓症，左肺塞栓症
重篤な有害事象名	両心室機能不全（心室機能不全） 血尿（血尿） 心虚血（心筋虚血） 貧血（貧血） 血小板減少症（血小板減少症） 発熱性好中球減少症（発熱性好中球減少症） クレアチニン増加（血中クレアチニン増加）
重症度	両心室機能不全：Grade 3 血尿：Grade 3 心虚血：Grade 2 貧血：Grade 3 血小板減少症：Grade 3 発熱性好中球減少症：Grade 3 クレアチニン増加：Grade 2
発現日	両心室機能不全：20[redacted]年4月17日 血尿：20[redacted]年4月17日 心虚血：20[redacted]年4月17日 貧血：20[redacted]年4月17日 血小板減少症：20[redacted]年4月17日 発熱性好中球減少症：20[redacted]年4月17日 クレアチニン増加：20[redacted]年6月16日
転帰	両心室機能不全：未回復（20[redacted]年4月21日） 血尿：回復（20[redacted]年4月21日） 心虚血：回復（20[redacted]年4月21日） 貧血：回復（20[redacted]年4月21日） 血小板減少症：回復（20[redacted]年4月21日） 発熱性好中球減少症：回復（20[redacted]年4月21日） クレアチニン増加：回復（20[redacted]年6月18日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年4月14日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時のECOG Performance Statusは1であった．3サイクルの間に治験薬投与を9回受け，治験期間の63日間での累積投与量は329 mgであった（最終用量は20 mg/m^2）． 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が7件発現し，うち1件（血中ク

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

	レアチニン増加）により治験薬投与を中止した． 心室機能不全，血尿，心筋虚血，貧血，血小板減少症，発熱性好中球減少症： Day 4 に，Grade 3 の血尿，血小板減少症，発熱性好中球減少症により入院した．いずれも重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．Grade 3 の貧血も発現し，重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．安全性データベースによると，ヘモグロビン 10.8 g/dL（基準範囲：13.5～17.5 g/dL），白血球数 1.1×10^9/L（基準範囲：3.5×10^9～10.5×10^9/L），血小板数 56×10^9/L（基準範囲：150×10^9～450×10^9/L）であった．Day 4 に，経食道心エコー図により，左室駆出率 33%，局所壁運動異常，右室推定収縮期血圧 52 mmHg，軽度の僧帽弁逆流，軽度の三尖弁逆流が認められた．Grade 3 の心筋虚血及び Grade 3 の心室機能不全（両心室）と診断された．いずれも重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された． 呼吸困難に対しフロセミドが投与され，効果がみられた．発熱に対しバンコマイシン及びセフェピムが，血小板減少症に対し血小板 2 単位が投与された．Day 6 に，安定状態で退院した．入院中に，555（安全性データベースより単位不明）の QTc 延長がみられた．当初オンダンセトロン及びプロクロルペラジンエジシル酸塩によるものと考えられ，いずれも中止されたが QTc 延長は継続した．治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断されたが，重篤とは判断されなかった． Day 8 に，補助療法により，心室機能不全以外のすべての事象が回復したと判断された．心室機能不全は安定，QTc 延長は継続中と判断された．Day 8，9，15，16 の治験薬投与が行われなかった．用量は，心筋虚血及び貧血により Day 31 から 15 mg/m^2 に減量され，Day 63 から 20 mg/m^2 に再度増量された． 血中クレアチニン増加： Day 64（9 回目の治験薬投与から 1 日後）に，Grade 2 の血清クレアチニン増加及び尿路感染により入院した．クレアチニン増加（265.2 μmol/L，ベースライン 88.4 μmol/L より増加）は重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．安全性データベースによると，直前の 2 週間にわたる経口摂取の低下及び悪心がみられ，2 日前に発現し回復した呼吸困難が報告された．尿培養により，大腸菌陽性であった．Grade 2 の尿路感染と診断され，非重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．治療は，トリメトプリム／スルファメトキサゾール及び静注による水分補給であった．Day 66（9 回の治験薬投与後）に，クレアチニンは 114.9 μmol/L で正常となり，クレアチニン増加及び尿路感染は回復した．しかし，クレアチニン増加及び尿路感染により治験を中止した． Day 74 に，新たにメルファラン及びメチルプレドニゾロンを開始し，Day 149 に疾患進行により死亡した． 治験依頼者は，Day 4 に発現した心筋虚血及び両心室機能不全と治験薬投与との時間的関連性を認めた．しかし，被験者には，2 回の心筋梗塞を含む心疾患の既往歴が多くあり，発現後も再発なく 2 サイクルの治験薬投与を受けた．したがって，治験依頼者は，治験薬との関連性は関連ありそうにないとした治験担当医師の判断に同意した．
治験薬との関連性	両心室機能不全：関連ありそうにない 血尿：関連ないともいえない 心虚血：関連ありそうにない 貧血：関連ありそうにない 血小板減少症：関連ないともいえない 発熱性好中球減少症：関連ないともいえない クレアチニン増加：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-32-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

性別	女性
年齢	4[redacted] 歳
既往歴	下垂体腫瘍，下垂体腫瘍切除
合併症	胃食道逆流性疾患，時折の不安発作，間欠性頭痛，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，関節炎，軽度の血小板減少症，不眠症，便秘，右側の疼痛，右側の胸水，息切れ
重篤な有害事象名	クレアチニン増加（血中クレアチニン増加） 症候性胸水（胸水） 肺炎（肺炎） 脊髄圧迫（脊髄圧迫）
重症度	クレアチニン増加：Grade 2 症候性胸水：Grade 3 肺炎：Grade 3 脊髄圧迫：Grade 4
発現日	クレアチニン増加：20[redacted] 年 11 月 12 日 症候性胸水：20[redacted] 年 11 月 13 日 肺炎：20[redacted] 年 11 月 18 日 脊髄圧迫：20[redacted] 年 11 月 28 日
転帰	クレアチニン増加：回復（20[redacted] 年 11 月 19 日） 症候性胸水：未回復 肺炎：回復（20[redacted] 年 11 月 26 日） 脊髄圧迫：未回復（20[redacted] 年 12 月 1 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 11 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 11 月 11 日の来院中に，腫瘍及び胸水による右側疼痛及び息切れが発現した．20[redacted] 年 11 月 13 日の来院中に，異常な息切れ及び急性の苦悶が発現し，精査及び管理のため入院した．貧血が発現し，赤血球 2 単位の輸血を受けた．胸部 X 線検査により，右中葉の硬化の疑い及び左肺門部浸潤が認められ，右側の大量の滲出液もみられた．直前の CT スキャンが確認され，大量の右胸水を伴う右傍脊椎の腫瘍，右下葉の圧迫，大量の胸水による無気肺が認められた．大量の胸水及び発熱より肺炎が疑われた．モキシフロキサシン 1 日 400 mg 静注を開始した．放射線治療による胸腔穿刺を受けた．PT 延長及び INR 上昇が認められ，PT 延長のため新鮮凍結血漿 4 単位の投与を受け，INR は 2.1，PT は 33.5 に改善した．胸水約 1200 mL のドレナージを受け，その後の胸部 X 線検査では胸水の改善が認められた．胸水は悪性で非感染性と考えられた．しかし翌日に，再度胸水が認められた． 入院中に，経口摂取不良によると考えられるクレアチニン増加も認められた．静注による水分補給により，退院時にはクレアチニン値は 2.1 から 1.0 に減少した．入院中のすべての血液培養は陰性であった．20[redacted] 年 11 月 16 日に，安定状態で退院した．退院時処方は，ヒドロモルフォン（Dilaudid），硫酸モルヒネ，モキシフロキサシンであった．細胞学検査の結果では，胸水は退院時に継続中であった．20[redacted] 年 11 月 14 日に息切れが安定，20[redacted] 年 11 月 19 日にクレアチニン増加が回復，20[redacted] 年 11 月 16 日に発熱が回復した． 20[redacted] 年 1 月 23 日*の追加報告により，息切れは胸水の症状とされた． 20[redacted] 年 4 月 2 日**の追加報告により，症候性胸水の転帰は安定（未回復）とされた． 治験担当医師により，Grade 2 のクレアチニン増加の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断され，基礎疾患にも起因すると判断された． 治験担当医師により，Grade 3 の症候性胸水の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．基礎疾患（滲出液）及び合併症（肺炎）も要因として考えられた． 医学専門家により，Grade 2 のクレアチニン増加の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 3 の症候性胸水の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

治験薬との関連性	クレアチニン増加：関連ないともいえない 症候性胸水：関連ないともいえない 肺炎：関連ありそうにない 脊髄圧迫：関連なし

被験者識別コード：3-32-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	8[redacted]歳
既往歴	前立腺がん，前立腺への光子線及び中性子線の照射，白内障（左眼），白内障（右眼），白内障手術（右眼），白内障手術（左眼），抜歯
合併症	冠動脈疾患，貧血，高血圧，甲状腺機能低下症，皮膚乾燥，背部痛，肋骨痛
重篤な有害事象名	心停止（心停止） 注入反応（注入に関連した反応） AST 増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） ALT 増加（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加） 大動脈狭窄（大動脈弁狭窄） 心房粗動（心房粗動）
重症度	心停止：Grade 4 注入反応：Grade 4 AST 増加：Grade 2 ALT 増加：Grade 2 大動脈狭窄：Grade 3 心房粗動：Grade 3
発現日	心停止：20[redacted]年 11 月 18 日 注入反応：20[redacted]年 11 月 18 日 AST 増加：20[redacted]年 11 月 19 日 ALT 増加：20[redacted]年 11 月 19 日 大動脈狭窄：20[redacted]年 11 月 19 日 心房粗動：20[redacted]年 11 月 22 日
転帰	心停止：回復（20[redacted]年 11 月 18 日） 注入反応：回復（20[redacted]年 11 月 18 日） AST 増加：回復（20[redacted]年 11 月 22 日） ALT 増加：回復（20[redacted]年 11 月 22 日） 大動脈狭窄：未回復 心房粗動：回復（20[redacted]年 11 月 22 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 17 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．1 サイクルの間に治験薬投与を 2 回受け，治験期間の 2 日間での累積投与量は 79.2 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 6 件発現した．うち 1 件（心停止）により治験薬投与中止に至った． 心停止，注入に関連した反応，AST 増加，ALT 増加，大動脈弁狭窄，心房粗動： Cycle 1 Day 2 に，治験薬の投与後に，治験実施計画書に従い水分補給及びデキサメタゾン前治療を受けた．投与への忍容性は高く，紅潮，発赤，灼熱感はみられなかった．安全性データベースによると，投与の約 1 時間後に，喘鳴及び急速に進行する呼吸器のうっ血を伴う震え，寒気，冷湿，発汗，強い錯乱／無反応が認められた．脈拍の検出が難しくなり，末期呼吸であった．心停止が確認され，モニターでは心室性頻脈が確認された．顔面は赤くなかったが浅黒く，チアノーゼ様であり，完全心停止となった．電気的ショックが数度与えられ，エピネフリン及びアトロピンが 3 回投与された．救急室へ搬送中に血圧及び脈拍が戻った．Grade 4 の注入に関連した反応による Grade 4 の心

	停止と診断され，いずれも重篤で治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．しかし，救急医は事象が心原性であった可能性を懸念した．過敏症反応の既往歴はなかった．主治医は，気道検査の際に被験者が吸引した可能性を懸念した．胸部 X 線検査により，気管内チューブの位置に問題はなかったが，左側に浸潤が認められた．経験的に，セフェピム及びバンコマイシンを投与し，血液循環状態をみて氷で冷却した．安全性データベースによると，臨床検査が実施され，全血球計算より軽度の白血球増加症が認められ，トロポニンは 0.22 ng/mL で上昇は認められなかった．臨床検査結果より，Gtade 2 の ALT 増加（250 U/L，基準範囲：0～65 U/L），AST 増加（249 U/L，基準範囲：0～60 U/L）は重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．肝の低血圧性ショックによる可能性があると判断された．救急室へ入院中は，比較的安定していた．その後，観察下で病院に入院した．同日の遅くに，心停止及び注入に関連した反応は回復したと判断された．Day 3 に，Grade 3 の大動脈弁狭窄が認められた．Day 4 に，昇圧薬が不要となり抜管した．錯乱は回復した．Day 6 に，ALT 増加及び AST 増加は治療なく回復した．Day 6 に，Grade 3 の心房粗動が発現し，治験薬との関連性はないと判断された．ジルチアゼムが投与され，同日回復した．Grade 4 の心停止により治験を中止した．新規治療の開始はなかった．Day 9 に心カテーテルを実施し，肺高血圧症（治験担当医師により，非重篤で治験薬と関連はなく，Grade 2 と判断された），高度の冠動脈疾患が認められた．同日，経皮経管冠動脈形成が成功した．Day 16 に退院した．Day 46 に肺炎により死亡した． 治験依頼者は，心停止及び注入に関連した反応の治験薬との関連性を多分関連ありとした，治験担当医師の判断に同意した．肺高血圧症は，大動脈狭窄に関連すると考えられるため，非重篤な肺高血圧症の治験薬との関連性を関連なしとした治験担当医師の判断に同意した．治験薬を 2 日間しか投与されなかったという時間的関連性からも支持された．
治験薬との関連性	心停止：多分関連あり 注入反応：多分関連あり AST 増加：関連ありそうにない ALT 増加：関連ありそうにない 大動脈狭窄：関連なし 心房粗動：関連なし

被験者識別コード：3-34-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	肺炎，一過性脳虚血発作
合併症	疲労，洞不全症候群 S/P ペースメーカー装着，冠動脈疾患 S/P ステント装着，心房細動，高コレステロール血症，うつ病，帯状疱疹
重篤な有害事象名	急性腎不全（急性腎不全） 肺炎（肺炎）
重症度	急性腎不全：Grade 3 肺炎：Grade 3
発現日	急性腎不全：20[redacted] 年 11 月 14 日 肺炎：20[redacted] 年 12 月 20 日
転帰	急性腎不全：回復（20[redacted] 年 11 月 18 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 12 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 11 月 12 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．2 サイクルの間に治験薬投与を 7 回受け，治験期間の 36 日間での累積投与量は 272.6 mg であった（最終用量は 15 mg/m^2）．

	治験期間中に発現した臨床的に重要な有害事象は，Day 29～35 から発現した Grade 2 の血中クレアチニン増加で，治験薬は 15 mg/m^2 に減量された． 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 2 件発現した． 急性腎不全： Day 3 に，Grade 3 の急性腎不全が発現し 5 日間継続した．血尿及び精神状態変化も認められた．腎不全は重篤（入院が必要）で治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．血清クレアチニンはベースラインの 121 μmol/L から Day 3 には 324 μmol/L まで増加し，治験期間中に基準範囲内外を変動した．安全性データベースによると，入院中に血液量増加症が発現し，軽度のうっ血性心不全と診断された．うっ血性心不全は有害事象として報告されなかったが，Day 3 に発現した Grade 3 の BNP 上昇が，継続中の非重篤で治験薬と関連のない有害事象として報告された．Day 7 に，入院及び併用薬により急性腎不全は回復したと判断された．安全性データベースによると，同日のクレアチニン値は 1.12 mg/dL（99 μmol/L）であった．翌日退院した．治験薬に関する変更はなかった． 肺炎： Day 39（直前の治験薬投与から 3 日後）に，亜急性息切れ及び喘鳴により来院した．入院の 2 日前に，白っぽい痰と息苦しさを伴う咳嗽が発現したが，発熱，悪寒，胸痛は認められなかった．胸部 X 線検査により，右下葉に浸潤の疑いが示された．Grade 3 の肺炎は，重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．Day 42 に，併用療法下で退院した．併用療法は，入院前の治療（シタロプラム，ワルファリン，タムスロシン）及びレボフロキサシンであった．有害事象は，Day 48 に入院及び併用薬により回復したと判断された．Day 42，43 の治験薬投与が実施されなかった．更なる治療のため「複数の有害事象」及び「効果不十分」により治験の同意が撤回され，最終投与日は Day 36 であった．他の継続中の有害事象は，Grade 3 の帯状疱疹，Grade 2 の良性前立腺肥大，Grade 1 の末梢性浮腫，Grade 2 の精神状態変化，Grade 3 の心雑音及び BNP 上昇であり，Grade 2 の精神状態変化（非重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された）以外はいずれも治験薬との関連はないと判断された． Day 153 にサリドマイド，ベンダムスチン，プレドニゾンによる新規治療を開始した．Day 367 に疾患進行により死亡した．
治験薬との関連性	急性腎不全：多分関連あり 肺炎：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-34-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	炎症性乳がん，補助化学療法（5-Fluorouracil，Adnamycan，Cytoxan），左乳房切除，左乳房の体外ビーム照射，黄色ブドウ球菌性敗血症，左臀部の帯状疱疹，サイトメガロウイルス抗原血症
合併症	両腕及び両脚の斑状出血，疲労，貧血，不眠症，浮腫（左上肢に痕），全身性疼痛，脱毛症
重篤な有害事象名	急性肺炎（肺炎） 敗血症（敗血症） 肝不全（肝不全）
重症度	急性肺炎：Grade 3 敗血症：Grade 4 肝不全：Grade 5
発現日	急性肺炎：20[redacted] 年 12 月 8 日 敗血症：20[redacted] 年 12 月 9 日 肝不全：20[redacted] 年 12 月 11 日

転帰	急性肺炎：未回復 敗血症：未回復 肝不全：死亡（20[redacted]年 12 月 12 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．1 サイクルの間に治験薬投与を 5 回受け，治験期間の 16 日間での累積投与量は 196 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験期間中に発現した臨床的に重要な有害事象は，Day 7 に発現し Day 15 に治療なく回復した Grade 3 の低アルブミン血症及び Grade 3 の血小板減少症，Day 7 に Grade 3 で発現し，Day 9 に Grade 4 に悪化し Day 15 に軽快したリンパ球減少症であった．いずれも治験薬と関連ないともいえないと判断され，治験薬に関する変更はなかった．Day 15 に Grade 4 の血小板減少症が発現し，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断され，治験薬投与が行われなかった．死亡時に継続中であった． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 3 件発現した． 肺炎，敗血症，肝不全： SAE 報告書によると，Day 21（直前の治験薬投与から 5 日後）に，24 時間にわたる息切れ及び咳嗽を伴う右側胸痛により救急室に搬送された．在宅時には発熱，悪寒も認められた．精密検査により，肺炎（右肺門部の浸潤）が認められ，うっ血性心不全（Grade 1 で治験薬との関連性は関連ありそうにない）と一致する所見が明らかとなった．酸素飽和度は 92%，心拍数は 136 bpm であった．臨床検査値は，白血球数 2.5，ヘモグロビン 9.6 g/dL，血小板数 11000/UL，好中球絶対数 1500（単位不明）であった．Grade 3 の肺炎と診断され，重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．抗生物質を開始し，長期にわたる頻脈及び毒性発現により集中治療室に移された．翌日，Grade 4 の敗血症を発現し，重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．敗血症は，抗生物質及び免疫グロブリン静注による治療に変更され，主治医は，高度のタンパク質・カロリー欠乏により経腸栄養法の必要性，低リン酸血症によりリン酸塩の補充の必要性を示した．肝不全の急激な悪化（肝不全），治験薬と関連ありそうにないと判断された高度の代謝性アシドーシスが発現した．安全性データベースによると，肝機能検査値（基準範囲）は，ALT 1059 U/L（14～54 U/L），AST 1665 U/L（15～41 U/L），ビリルビン 51.3 μmol/L（5.1～20.5 μmol/L）であった．鎮痛ケアが決定され，Day 25（直前の治験薬投与から 9 日後）に死亡した．肺炎及び敗血症に対する入院中の併用薬（一部は肝毒性発現の可能性があると知られている）は，アセトアミノフェン／ヒドロコドン，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，セフタジジム，ピペラシリン／タゾバクタム，トブラマイシン，レボフロキサシン，メトロニダゾール，バンコマイシンであった．治験担当医師により，肝不全は死亡の第一理由であり，治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．疾患進行（治験担当医師により Day 15 に被験者に認められた）は死亡の第二理由と判断された． 治験依頼者は，本症例が複雑であるため治験薬の関与を判断するのは困難であると考えた．肝不全発現前の治験期間中の有害事象及び肝機能検査を再確認しても高トランスアミナーゼ血症又は高ビリルビン血症は認められなかった．ビリルビン上昇（29.1 μmol/L），Cycle 1 Day 1 から発現した間欠性の ALT 上昇のピーク値 81 U/L が当事象発現 3 日前に認められた．死亡前の鎮痛ケアに移行したため，肝機能の一連の臨床検査値は得られなかった．更に，通常，多発性骨髄腫と関連するとされる肺炎が認められ，肺炎の悪化による敗血症が肝不全の要因である可能性があることから，治験依頼者は，死亡に至った肝不全の治験薬との関連性を関連ありそうにないとした治験担当医師の判断に同意した．他の要因は，上述の潜在的な肝毒性のある併用薬が考えられ

	る．治験依頼者は，Grade 4 の敗血症も，肝不全及び疾患進行につながることで死亡に寄与したと結論づけた．
治験薬との関連性	急性肺炎：関連ないともいえない 敗血症：関連ありそうにない 肝不全：関連ありそうにない

被験者識別コード：3-34-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted] 歳
既往歴	腎機能不全，高カルシウム血症，左肋骨骨折
合併症	上室性頻脈，疲労，貧血 Grade 2，左肋骨痛，脱毛症
重篤な有害事象名	発熱（発熱） 慢性感染性副鼻腔炎（慢性副鼻腔炎）
重症度	発熱：Grade 2 慢性感染性副鼻腔炎：Grade 2
発現日	発熱：20[redacted] 年 2 月 19 日 慢性感染性副鼻腔炎：20[redacted] 年 5 月 7 日
転帰	発熱：回復（20[redacted] 年 2 月 23 日） 慢性感染性副鼻腔炎：回復（20[redacted] 年 5 月 8 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 1 月 20 日
重篤な有害事象発現の経緯	発熱： 20[redacted] 年 2 月 20 日に来院し，前夜から 104ºF の発熱が発現したと報告した．軽度の腹部痛，軽度の恥骨上部膨満，悪心，尿量不足も報告された．前の週から軽度の乾性咳嗽が発現しており，軽度の上気道感染を伴う鼻汁が認められた．低血圧及び発熱がみられ，モキシフロキサシン静注及びアセトアミノフェン（Tylenol）が投与された．臨床検査値（基準範囲）は，白血球数 5.7×10^9/L（3.4×10^9～10×10^9/L），赤血球数 2.55×10^{12}/L（4×10^{12}～5.2×10^{12}/L），ヘモグロビン 8.6 g/dL（12～15.5 g/dL），ヘマトクリット 24.5%（36～46%），血小板数 98×10^9/L（140×10^9～450×10^9/L），血中尿素窒素 33 mg/dL（8～23 mg/dL），クレアチニン 1.74 mg/dL（0.42～1.06 mg/dL）であった．クレアチニンは 24 時間で 0.91 から増加した．血液培養は PICC から採取され，静注輸液を受けた．高熱及び輸液を受けた後の収縮期血圧が 70 台であったことにより，病院から救急室に搬送された．救急室での胸部 X 線は陰性であった．心電図により洞性頻脈が認められた．尿検査では微量タンパク質以外は陰性であり，尿培養を実施した．軽度の凝血異常が認められた．静注輸液，バンコマイシン及びセフェピムの静注を開始した．救急室での診断は，敗血症，血中尿素窒素増加，クレアチニン増加であった．その後，慢性腎不全により入院した．輸血及びアズトレオナムを開始した．低血圧の静注輸液への反応性は高かった．20[redacted] 年 2 月 21 日に，急性腎不全は回復したと判断された．20[redacted] 年 2 月 23 日に，発熱は回復したと判断され，退院した．20[redacted] 年 2 月 20 日の治験薬投与が行われなかった． 治験担当医師により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．培養で陰性であった敗血症と関連があると考えられた． 医学専門家により，Grade 2 の発熱の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 慢性感染性副鼻腔炎： 入院中に，鼻腔の CT スキャンが実施され，慢性副鼻腔炎のエビデンスが認められた．アレルギー性か感染性か明確ではなかった．血液培養は陰性であった．20[redacted] 年 5 月 7 日に，貧血に対し赤血球輸血を受けた．20[redacted] 年 5 月 8 日の臨床検査値は，白血球数 4900，ヘマトクリット 29%，血小板数 102000 であった．入院中，好中球減少症はみられず，

	収縮期血圧は 90 以上であった．軽度の慢性感染性副鼻腔炎の発現が疑われた．その後 20[redacted] 年 5 月 8 日に退院し，モキシフロキサシンを 1 週間投与された．20[redacted] 年 5 月 8 日に重篤な有害事象は回復したと判断された． 治験薬に関する変更はなかった．治験担当医師により，Cycle 5 Day 1 開始までに抗生物質レジメンを完了し，疾患進行により 20[redacted] 年 5 月 15 日に治験を中止したと報告された． 治験担当医師により，Grade 2 の慢性感染性副鼻腔炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された． 医学専門家により，Grade 2 の慢性感染性副鼻腔炎の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	発熱：関連ないともいえない 慢性感染性副鼻腔炎：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-34-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	A 型肝炎，虫垂切除，Tah/Bso，膀胱修復，胆嚢手術
合併症	片頭痛，高脂血症，間欠性副鼻腔炎，不眠症，労作性息切れ，左脚の脱力
重篤な有害事象名	肺炎（肺炎） 拡張型心筋症（うっ血性心筋症）
重症度	肺炎：Grade 3 拡張型心筋症：Grade 3
発現日	肺炎：20[redacted] 年 3 月 6 日* 拡張型心筋症：20[redacted] 年 4 月 14 日*
転帰	肺炎：回復（20[redacted] 年 3 月 23 日）* 拡張型心筋症：未回復（20[redacted] 年 4 月 17 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 12 月 22 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．4 サイクルの間に治験薬投与を 19 回受け，治験期間の 101 日間での累積投与量は 724.4 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 2 件（うっ血性心筋症は投与中止に至った）発現した． 肺炎： Day 75（15 回目の治験薬投与から 1 日後）に，Grade 3 の肺炎により入院した．重篤で治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．Day 92 に，入院及び併用薬により肺炎は回復したと判断された．Day 86，87 の治験薬投与は行われず，Day 93 からは 20 mg/m^2 に減量された． うっ血性心筋症： Day 114（19 回目の治験薬投与から 13 日後）に，直前の治験薬投与サイクル後に発現し改善がみられない持続性の呼吸困難により来院した．身体検査により，新たに重要な所見として両下肢浮腫及び運動不耐性が認められた．胸部 X 線検査により，心拡大，胸水，うっ血性心不全と合致する間質性浮腫が認められた．心電図により，ST 及び T 波の変動を伴う洞性頻脈が認められた．経胸壁心エコー図により，Grade 3 の拡張型心筋症が認められ重篤と判断された．駆出率は 30%未満であった．治療は，ACE 阻害薬，ベータ遮断薬，フロセミドであった．Day 117 に，うっ血性心筋症は未回復で安定したと判断され，退院した．治験担当医師により，治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．治験依頼者は，時間的関連性により治験担当医師の判断に同意した．うっ血性心筋症により，Day 114，115 の治験薬投与が行われず，Day 101 の投与を最後に，治験を中止した．

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

	Day 170 に，シクロホスファミド，デキサメタゾン，ボルテゾミブを開始した．Day 352 に疾患進行により死亡した．
治験薬との関連性	肺炎：関連ないともいえない 拡張型心筋症：多分関連あり

被験者識別コード：3-34-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	白内障手術，肺水腫，智歯抜歯，急性腎不全，肺炎球菌性髄膜炎，顎への放射線
合併症	Compazine アレルギー，疲労，排尿時のまれな灼熱感，聴覚障害，咳嗽を伴う非心性の筋骨格系胸痛，関節硬直，筋力低下，高コレステロール血症，労作性息切れ，非閉塞性冠動脈疾患，後天性溶血性貧血
重篤な有害事象名	急性腎不全（急性腎不全） 肺水腫（肺水腫）
重症度	急性腎不全：Grade 3 肺水腫：Grade 3
発現日	急性腎不全：20[redacted] 年 6 月 23 日 肺水腫：20[redacted] 年 6 月 27 日
転帰	急性腎不全：回復（20[redacted] 年 6 月 26 日） 肺水腫：回復（20[redacted]年 6 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 6 月 25 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 6 月 28 日に，肺水腫により入院した．当初，同じ週に 2 回治験薬投与を受けた後，呼吸困難を発現した．慢性よりも急性が疑われる腎前性の腎不全に対し，赤血球パック 3 単位及び輸液のボーラス投与を複数回受けた．入院前の日には，体調は良好であったが治験薬投与後に安静時及び労作時の呼吸困難が発現した．来院し，ヘマトクリットが 28 であったため赤血球 1 単位の輸血を受けた．呼吸困難が継続したため救急室に搬送された．入院時に，約 101ºF の低グレードの発熱，痰を伴わない咳嗽が認められた．身体検査により，呼吸数 25，室内での酸素飽和度 93%，頚静脈圧約 10 cm，両肺基底のラ音が認められた．アセトアミノフェン（Tylenol），オンダンセトロン（Zofran），フロセミド（Lasix），レボフロキサシン（Levaquin）が投与された．入院時の臨床検査値は，白血球数 5.9，ヘモグロビン 10.8，ヘマトクリット 30.4，血小板数 154000，血中尿素窒素 37，クレアチニン 2.26，クレアチンホスホキナーゼ 26，ミオグロビン 32，トロポニン 0.02，BNP 1252，D-ダイマー1.12 であった．AST 及び ALT も増加がみられた．胸部 X 線検査により，ウイルス性又は非対称性肺水腫と合致する間質性浸潤が認められた．Lasix による治療後，積極的な利尿が生じ，呼吸困難は顕著に回復した．酸素補給は必要最小限となり，困難なく歩行可能であった．市中感染性肺炎のため，Levaquin 及び吸入器を継続した．入院中に発熱はなかった．エノキサパリン（Lovenox）も予防投与された． 20[redacted] 年 6 月 28 日に，経胸壁心エコー図により，左心室のサイズ正常，駆出率 58%で収縮機能正常，肺動脈収縮期血圧 43 mmHg の軽度の肺高血圧症が示された．軽度の三尖弁逆流及び微量の僧帽弁逆流のエビデンスも認められた． 20[redacted] 年 6 月 29 日に，退院し肺水腫は回復したと判断された．退院時処方は，Levaquin，シムバスタチン，酒石酸メトプロロール（Lopressor），アセチルサリチル酸（Aspirin），アロプリノールであった． 治験薬の減量及び投与延期に至った． 治験担当医師により，Grade 3 の肺水腫の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．他の要因として生理食塩水注射が考えら

	れた． 医学専門家により，Grade 3 の肺水腫の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．
治験薬との関連性	急性腎不全：関連なし 肺水腫：関連ないともいえない

被験者識別コード：3-35-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	リウマチ熱，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，冠動脈バイパス移植，肺塞栓症
合併症	肥満，関節炎，片頭痛，肺気腫，心雑音，高血圧，冠動脈疾患，糖尿病，バレット食道，高コレステロール血症，うっ血性心不全，胃食道逆流性疾患，足部浮腫，うつ病，不眠症，椎間板変性疾患，慢性疲労，脚痛，睡眠時無呼吸，背部痛，霧視，労作性呼吸困難，全身性脱力，便秘
重篤な有害事象名	背部痛（背部痛） 肺炎（肺炎） 慢性うっ血性心不全の突発発症（うっ血性心不全） 慢性心不全の悪化（うっ血性心不全） 低血圧（低血圧）
重症度	背部痛：Grade 3 肺炎：Grade 3 慢性うっ血性心不全の突発発症：Grade 3 慢性心不全の悪化：Grade 3 低血圧：Grade 2
発現日	背部痛：20[redacted] 年 7 月 7 日 肺炎：20[redacted] 年 8 月 30 日 慢性うっ血性心不全の突発発症：20[redacted] 年 10 月 30 日 慢性心不全の悪化：20[redacted]年 11 月 7 日 低血圧：20[redacted] 年 4 月 7 日*
転帰	背部痛：未回復（20[redacted] 年 7 月 16 日） 肺炎：回復（20[redacted] 年 9 月 3 日） 慢性うっ血性心不全の突発発症：回復（20[redacted] 年 11 月 1 日） 慢性心不全の悪化：未回復（20[redacted] 年 11 月 10 日） 低血圧：回復（20[redacted] 年 4 月 9 日)*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 7 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．12 サイクルの間に治験薬投与を 60 回受け，治験期間の 324 日間での累積投与量は 3471.6 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）．追跡調査期間の Day 408 に疾患進行が認められ，その後の抗骨髄腫治療は報告されなかった．Day 420 の最終観察時に生存していた． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 4 件発現した．治験期間中に，うっ血性心不全が 3 件発現した．いずれも Grade 3 であり，うち 2 件は重篤と判断された． 肺炎： Day 34（Cycle 2）に，錯乱，咳嗽，発熱，貧血により入院した．精密検査により，胸部 X 線検査でみられた肺全体の血管うっ血を伴う下葉浸潤のエビデンスが明らかとなった．VQ スキャンでは，肺塞栓症の可能性は低かった．心エコー図では，左室駆出率は 50～55%であり，拡張機能障害及び大動脈狭窄が疑われた．入院中に急性腎不全及び貧血が発現した．Garde 3 の肺炎及び Grade 3 のうっ血性心不全と診断された．肺炎は，共存症の慢性塞栓性肺疾患及び合併症と関連があり，重篤で治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．うっ血性

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

	心不全は，非重篤で治験薬との関連性は関連なしと判断された．バンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム，エノキサパリン，フロセミド，赤血球輸血による治療を受けた．うっ血性心不全及び肺炎は 5 日後に回復し，安定状態で退院した．Day 36，44 の治験薬投与が行われなかった． うっ血性心不全： Day 95（Cycle 3，16 回目の治験薬投与から 2 日後）に，呼吸困難及び胸部絞扼感などの症状により入院した．悪心，発汗，胸部圧迫感の増強を伴う化学療法後に発現した．救急室での臨床検査（基準範囲）は，ヘモグロビン 8.8 g/dL（14.0～18.0 g/dL）の貧血，血小板数 91×10^3（145～450），BNP 2470，クレアチンホスホキナーゼ 34，クレアチンホスホキナーゼ心筋型アイソザイム 2.6，トロポニン 0.05 であった．胸部 CT スキャンにより，動脈瘤のエビデンス，心嚢液貯留，胸水はみられなかった．急性うっ血性心不全悪化（Grade 3 のうっ血性心不全）が認められ，心筋虚血及び非典型的胸痛の疑いが否定された．心電図により，第一度 AV ブロック，心房性期外収縮，心室性期外収縮，R 波早期移行帯，非特異性 ST 変動を伴う洞性徐脈が認められた．慢性貧血は多発性骨髄腫によると考えられ，赤血球 2 単位が輸血された．利尿薬，メトプロロール，ニトログリセリンを開始した．心臓専門医により，Lasix，アトルバスタチンカルシウム，リシノプリル，アセチルサリチル酸の継続が推奨された．トロポニンの微増は，ほとんど基礎疾患のうっ血性心不全に起因すると考えられ，更なる精密検査は推奨されなかった．入院中を通して安定しており，Day 97 に退院した．うっ血性心不全は同日回復したと判断された．治験薬に関する変更はなかった． 治験担当医師により，うっ血性心不全の治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．治験依頼者は治験担当医師の判断に同意した． うっ血性心不全： Day 103（Cycle 4 Day 16 の治験薬投与から 3 日後，退院から 6 日後）に，息切れが発現した．胸部 X 線検査により，進行中のうっ血性心不全と合致し，左動脈圧上昇，境界間質性浮腫を伴う心血管パターンが認められた．利尿薬により症状が改善したが，被験者は退院を拒否した．翌日，息切れの進行性悪化により転院した．身体検査により，3/6 の収縮期駆出性雑音が認められた．BNP は 1684 に上昇し，胸部 X 線検査はうっ血性心不全と合致した．被験者は入院し，利尿薬の静注を受けた．主治医の印象は，大動脈狭窄による拡張機能障害又は弁膜障害であった．心エコー図により，駆出率 30～40%，中等度の収縮抑制及び壁運動異常を伴う左室拡張，軽度の右室機能障害を伴う軽度の右室拡張，左心房でより大きい左右心房拡張，高度の大動脈狭窄，軽度の大動脈逆流，微量の僧帽弁逆流，微量の三尖弁逆流，軽度から中等度の肺高血圧症（有害事象として報告されなかった）が認められた．Grade 3 のうっ血性心不全の悪化を繰り返し発現していると認められた．この事象は併用薬により安定したと判断されたが，Day 106 で未回復であった．治験薬に関する変更はなかった．その後の Day 113 の来院で全身脱力，疲労，安静時及び労作時の息切れが報告された．主治医により，慢性喘息及びうっ血性心不全と判断された．全体的な予後は悪く，心臓専門医により追跡調査が推奨された．治験薬投与は 12 サイクルを完了した．うっ血性心不全はこの他には報告されなかった．うっ血性心不全の最終的な転帰は安定で未回復であった．治験担当医師により，うっ血性心不全の治験薬との関連性は関連ありそうにないとされ，合併症のうっ血心不全及び慢性塞栓性肺疾患，ストレスに起因すると判断された．しかし，時間的関連性及び以前のうっ血性心不全のエピソードでの治験薬との関連性により，治験薬と関連がある可能性があった．更に，長期にわたる肺気腫の既往歴により，有害事象として報告されなかったが心エコー図で認められた肺高血圧症が治験薬に起因するとは考えられなかった．

	低血圧： Day 254（直前の投与から 1 日後）に，Cycle 10 Day 2 の治験薬投与のため来院した．低血圧の傾向がみられ，血圧は 88/54 mmHg，クレアチニンは一晩で 1.58 mg/dL から 2.33 mg/dL（基準範囲：0.66～1.25 mg/dL）に増加し，血中尿素窒素は 46 mg/dL（基準範囲：9～20 mg/dL）であった．低血圧及びクレアチニン増加により入院した． 入院時には，血圧は 80/48 から 92/52 の範囲で低血圧であった．血清クレアチニンは Day 253 の 1.58 mg/dL から Day 254 の 2.3 mg/dL（基準範囲：0.66～1.25 mg/dL）へ顕著な増加が認められ，尿酸 9.2 mg/dL（基準範囲：3.5～8.5 mg/dL）であり高尿酸血症が認められた．「化学療法」に起因すると考えられる貧血も認められ，輸血が行われた．血液培養及び尿培養は陰性であり，敗血症の疑いに対する重要な根拠は認められなかった．抗生物質静注，アロプリノール，静注輸液による水分補給を開始した．血圧は改善し，退院時にはバイタルサインは安定状態であり，腎機能不全の改善が認められた．退院日（Day 256）の臨床検査値（基準範囲）は，クレアチニン 1.32 mg/dL（0.66～1.25 mg/dL），ヘモグロビン 8.5 g/dL（13.5～17.5 g/dL），尿酸 5.6 mg/dL（3.5～8.5 mg/dL）であった．Day 254 の治験薬投与が行われなかった． 治験担当医師により，Grade 2 の低血圧の治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断された．しかし，治験薬投与から 1 日後に，クレアチニン増加及び尿酸増加を伴い低血圧が発現した時間的関連性により治験薬が寄与した可能性がある．
治験薬との関連性	背部痛：関連なし 肺炎：関連ありそうにない 慢性うっ血性心不全の突発発症：関連ないともいえない 慢性心不全の悪化：関連ありそうにない 低血圧：関連ありそうにない

被験者識別コード：3-36-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	腎盂腎炎，腎細胞がん，右腎結石，上気道感染，右中耳炎，ヘリコバクター・ピロリ感染，霧視，菌血症
合併症	良性前立腺肥大，間欠性腎結石，深部静脈血栓症，胸骨腫瘤，高血圧，手根管症候群，間欠性クレアチニン増加，関節炎，骨減少症，肥満，異脂肪血症，アテローム硬化性心疾患，間欠性浮腫，間欠性悪心，疲労，ビタミン D 欠乏，副甲状腺機能亢進症，睡眠時無呼吸，間欠性浮動性めまい，間欠性食欲喪失，慢性胃炎，結腸ポリープ，起立性うっ血，間欠性カンジダ症，頻脈，間欠性便秘，両側性肺塞栓症
重篤な有害事象名	うっ血性心不全（うっ血性心不全）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 5 月 15 日
転帰	未回復（20[redacted]年 5 月 22 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 3 月 31 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．2 サイクルの間に治験薬投与を 12 回受け，治験期間の 44 日間での累積投与量は 594 mg であった（最終用量は 27 mg/m^2）． 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 1 件発現した． うっ血性心不全： 安全性データベースによると，ベースライン時の心エコー図では，左心室のサイズは正常であり，正常低収縮機能，心尖壁の高度の運動機能低下が認められ，駆出率は 50%であった．Day 46（12 回目の治験薬投与後）に，再度の心エコー図により，高度で広範囲の収縮機能不全

	を伴い，左室のサイズは正常であり，駆出率は 20%に低下した．心エコー図の所見は心アミロイドーシスと合致しなかった．安全性データベースによると，Day 50 の心臓専門医の診断により，クレアチニン値がベースラインの 1.4 から 1.9（単位及び基準範囲不明）に増加し，両下肢浮腫，体重増加の悪化（ベースラインから 14 lb 増加）が認められ，フロセミドの増量を要した．重篤と判断された Grade 3 のうっ血性心不全により入院した．NYHA クラス 3 の心不全に分類された．積極的利尿による治療の結果，浮腫及び呼吸困難は軽減した．心カテーテルにより，3 血管の左心非閉塞性冠動脈アテローム性動脈硬化が判明した．右室の心内膜心筋生検により，軽度の筋細胞肥大及び軽度の間質性線維症が認められ，アミロイドはみられなかった．うっ血性心不全により，Day 44 の治験薬投与を最後に，治験を中止した．Day 53 に，うっ血性心不全は併用薬により安定したが未回復と判断され，退院した．治験担当医師により，治験薬との関連性は関連ないともいえないと判断された．治験依頼者は，時間的関連性により治験担当医師の判断に同意した． Day 70 に，レナリドミド及びデキサメタゾンによる新規治療を開始し，最終観察日の Day 422 に生存していた．
治験薬との関連性	関連ないともいえない

被験者識別コード：3-38-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	裂孔ヘルニア，椎弓切除，顕微鏡的椎間板切除術，椎間板偏位，夜間頻尿，心カテーテル，急性上気道感染 NOS
合併症	発作性心房細動，貧血，良性高血圧，腰痛症，非インスリン依存の糖尿病，冠動脈疾患，帯状疱疹，不安，リンパ球減少症，疲労
重篤な有害事象名	譫妄／錯乱（譫妄） 低酸素症（低酸素症） 急性腎不全（急性腎不全）
重症度	譫妄／錯乱：Grade 4 低酸素症：Grade 4 急性腎不全：Grade 3
発現日	譫妄／錯乱：20[redacted] 年 8 月 21 日 低酸素症：20[redacted] 年 8 月 21 日 急性腎不全：20[redacted] 年 8 月 21 日
転帰	譫妄／錯乱：回復（20[redacted] 年 9 月 8 日） 低酸素症：回復（20[redacted] 年 9 月 21 日） 急性腎不全：回復（20[redacted] 年 9 月 15 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 8 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 0 であった．1 サイクルの間に治験薬投与を 2 回受け，治験期間の 2 日間での累積投与量は 80.4 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）． 治験薬投与期間中に重篤な有害事象が 3 件発現し，いずれも治験薬投与中止に至った． 急性腎不全，譫妄，低酸素症： Day 2 の夕方から発熱，息切れ，錯乱を発現し，Day 3 に，クレアチニン 309.4 μ mol/L の Grade 3 の欠尿性急性腎不全，播種性血管内凝固，Grade 4 の譫妄，両側肺浸潤を伴う Grade 4 の低酸素性呼吸困難（低酸素症）により入院した．コーヒー残渣様吐物の嘔吐が 1 回発現し，挿管された．クレアチニンがベースライン時では 150.3 μ mol/L，Day 2 では 183.9 μ mol/L である軽度の腎機能不全の状態で，Day 2 に治験薬投与を受けた．安全性データベースによると，同日夕方に，Day 2 の臨床検査値からは腫瘍崩壊症候群の明確なエビデンスのない，自己限定性

	の悪寒戦慄が発現した．ステロイドを開始し，Day 4 に血漿交換を受けた．Day 7 に，抜管され気管カニューレが挿入された．呼吸器培養により，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌陽性であり，ナフシリンのコースを完了した．Day 21 に，併用薬により譫妄が回復したと判断され，Day 28 に，急性腎不全が回復したと判断された．Day 34 に被験者により気管カニューレが外され，同日，低酸素症は回復したと判断された．治験担当医師により，急性腎不全，譫妄，低酸素症の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された．治験依頼者は，時間的関連性により治験担当医師の判断に同意した．腎不全，譫妄，低酸素症により，治験は中止された． Day 83 に，シクロホスファミドによる新規治療を開始した．最終観察日の Day 391 に生存していた．
治験薬との関連性	譫妄／錯乱：多分関連あり 低酸素症：多分関連あり 急性腎不全：多分関連あり

被験者識別コード：3-45-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	類線維腫，第 2 期 S 状結腸がん，肝腺がん
合併症	疲労，不安及びストレス，下垂体障害／腫瘍，糖尿病，Hyoscyamine アレルギー，貧血，慢性疼痛，粘着テープアレルギー，Chloraprep アレルギー，低アルブミン血症，低カリウム血症，急性腎機能不全，クレアチニン増加，間欠性低ナトリウム血症，咳嗽
重篤な有害事象名	急性腎不全（急性腎不全） 急性腎不全（急性腎不全）
重症度	急性腎不全：Grade 3 急性腎不全：Grade 3
発現日	急性腎不全：20[redacted] 年 9 月 23 日 急性腎不全：20[redacted] 年 10 月 9 日
転帰	急性腎不全：未回復（20[redacted] 年 9 月 27 日） 急性腎不全：未回復（20[redacted] 年 10 月 14 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 9 月 21 日
重篤な有害事象発現の経緯	治験薬投与開始時の ECOG Performance Status は 1 であった．2 サイクルの間に治験薬投与を 5 回受け，治験期間の 37 日間での累積投与量は 181.2 mg であった（最終用量は 20 mg/m^2）．Day 37 に疾患進行により治験を中止したにもかかわらず，Day 50 に，治験担当医師（及び独立評価委員会）により客観的疾患進行が認められた． 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象が 2 件発現した． 急性腎不全： Day 2 に，主治医のがん専門医の診察を受け，2 回目の治験薬投与を受ける予定であったが，ヘモグロビン 7.5 の貧血であり，低カリウム血症及び低マグネシウム血症の電解質不均衡が認められた．翌日（Day 3）に，再来院し輸血及び電解質補給を受けた．ヘモグロビンは 7.9 に増加したが，血中尿素窒素及びクレアチニンより，急性腎不全の悪化が認められ，急性腎不全として報告された（ベースライン時のクレアチニンは 186 μmol/L であり，Day 3 に 274 μmol/L に増加した）．入院時に，生理食塩水静注による水分補給を開始し，感染を否定するために尿検査を行った．治療はすべて低用量で行われた．胸部 X 線検査により，左心臓後部の含気に改善が認められたが，硬化症及び／又は無気肺が懸念された．更に，乳酸脱水素酵素の 1089 U/L（基準範囲 90～250 U/L）への増加及び尿酸増加により，潜在的腫瘍崩壊症候群が疑われた．入院中に，水分補給が継続され，乳酸脱水素酵素，クレアチニ

	ン，尿酸は減少傾向にあった．入院中に腫瘍崩壊症候群の基準を満たさないと報告された．Day 7 に，急性腎不全が安定で未回復と判断され退院した．これらの有害事象により，Day 2 の治験薬投与が行われず，Cycle 1 の残りの投与は 3 週間延期された．治験担当医師により，急性腎不全の治験薬との関連性は多分関連ありと判断された． 急性腎不全： 2 回目の急性腎不全のエピソードは Day 19（治験薬投与前）に発現し，6 日間継続した．Grade 3 で重篤と判断されたが，治験薬との関連はないと判断された．SAE 報告書によると，Day 19，20 の病院検査室での血清クレアチニンは，それぞれ 3.3 mg/dL，3.9 mg/dL であった．腎の超音波検査により，骨髄腫による腎実質性病変が示唆された．Day 24 に，急性腎不全は安定で未回復と判断された（SAE 報告書によると，クレアチニン 3.4 mg/dL［基準範囲：0.5～1.5 mg/dL］）．臨床データベースによると，血清クレアチニンは Day 29 の 309 μ mol/L から治験終了時（Day 50）の 575 μ mol/L に増加し，腎機能は低下し続けた．疾患進行は Day 50 に報告され，治験が中止された．当初治験担当医師により，腎機能不全の治験薬との関連性は多分関連ありと判断されたが，治験依頼者は，Grade 3 の毒性が治験薬再投与なく再発したこと，骨髄腫による腎病変が報告されたことから，最初の腎機能不全発現では時間的関連性があったものの，本事象では基礎疾患に起因すると判断した．治験担当医師は，治験薬との関連性は関連ありそうにないと判断を変更し，基礎疾患と関連があると判断した． Day 78 にボルテゾミブによる新規治療を開始し，Day 155 に疾患進行により死亡した．
治験薬との関連性	急性腎不全：多分関連あり 急性腎不全：関連ありそうにない

2.7.6.19.6 PX-171-006

被験者識別コード：6-27-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
既往歴	胆嚢切除，子宮頚管拡張術及び掻爬，自然流産，脊椎圧迫骨折
合併症	貧血，薬物過敏症，背部痛，胸壁痛，腹痛，聴力低下，膀胱脱，関節痛，浮動性めまい
重篤な有害事象名	洞不全症候群（洞不全症候群）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 7 月 9 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 7 月 12 日*）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 15 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 10 月 15 日にカルフィルゾミブの静脈内投与（15 mg/m^2，総量 25.7 mg）を開始した．カルフィルゾミブの最終投与日は 20[redacted] 年 7 月 2* 日（第 10 サイクル 9 日目）であった． 20[redacted] 年 7 月 9 日*，救急室を訪れた．被験者の息子より，会話中に黙り，手の振戦が始まって，その後意識を消失した，との報告があった．このエピソードは約 10 秒間続き，そのうち実際に意識を失っていたのは数秒であった．被験者は，奇妙な感覚を覚え，制御不能な手の震えを感じたが，その後起こったことは覚えていない，と話した．意識がすぐに戻った後に，発作後錯乱はみられなかった．被験者の息子は，同日の早い時間に被験者が何度かめまいを訴えていたと話した．救急室滞在中の心拍数は 30～50 台（以前行われた心電図検査では，ベースライン時の心拍数は 50 台）であった．心電図検査では，心拍数 86 bpm の心電図異常，心室期外収縮を伴う移動性心房ペースメーカー及び右脚ブロックが認められた．20[redacted] 年 7 月 2 日*8 時 59 分に得られた心電図と比較すると，PR 間隔の短縮を伴う洞性徐脈が移動性心房ペースメーカーへと置き換わっていた．前壁誘導で非特異的 T 波異常が陰性 T 波になり，側壁誘導では非特異的 T 波が改善し，QT 間隔が延長していた．被験者は，その後入院となり，症候性（「奇妙な間隔」の再発）の 6.2 秒の徐脈による心停止を 1 回発現し，床に倒れた．その後，補充収縮 1 回を伴う 6.5 秒の心停止及び 7 秒の心停止を発現した．これらのエピソードは症候性で，手の振戦を認めたが，意識消失のエピソードはなかった．洞性徐脈の主要因は，化学療法の副作用又は年齢であると報告された．静脈内輸液を投与され，経静脈ペーシングを受けた．収縮期血圧が依然として 150 を超えていたため，ヒドロクロロチアジドによる治療を受けた．20[redacted] 年 7 月 10 日*，カテーテル処置室で経静脈カテーテルの挿入の準備中，6 秒以上の心停止を複数回発現し，意識を消失した．その後，更に合併症を伴うことなくペースメーカーの植え込み手術を受けた．20[redacted] 年 7 月 12 日*，セファレキシン（Keflex）を 1 週間分処方され退院した．治験薬の投与は中断された．併用薬はアセチルサリチル酸，バラシクロビル及びオメプラゾールであった． 20[redacted] 年 7 月 29 日*の続報によると，20[redacted] 年 10 月 8 日のベースライン時の心電図（治験薬投与開始日以前）では，心拍数 76 bpm，正常洞調律及び右脚ブロックの異常な心電図が観察された．経静脈ペースメーカーの挿入後，20[redacted] 年 7 月 10 日*にシングルチャンバーのペースメーカーを植え込んだ．20[redacted] 年 7 月 11 日*，心電図により，心室デマンド型ペースメーカー，並びに心室期外収縮又は異常な伝導（非特異的な心室内伝導ブロック及び T 波異常）を伴う心房細動が認められた．20[redacted]* 年 7 月 11 日，8～10 拍の心室性頻脈エピソードを複数回発現し，カリウム値が 2.8 であった．カリウム 40 mg を 1 回静脈内投与，メトプロロール 12.5 mg を 6 時間ごとに投与（後にメトロプロロール［Toprol］12.5 mg を 1 日 1 回に変更）した．20[redacted] 年 7 月 12 日*，洞性徐脈より回復したと判断された．

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

	退院時の診断は，症候性の徐脈（一次診断）及び洞不全症候群（二次診断）であった.
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	洞不全症候群はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した.

被験者識別コード：6-19-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
既往歴	悪性黒色腫
合併症	湿疹，胃食道逆流性疾患，単純ヘルペス，高コレステロール血症，疲労
重篤な有害事象名	上気道感染（上気道感染）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 9 月 4 日
転帰	回復（20[redacted] 年 9 月 20 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 2 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 2 月 24 日にカルフィルゾミブの静脈内投与（15 mg/m^2，総量 32.3 mg）を開始した．直近のカルフィルゾミブ投与日は第 7 サイクル 16 日目（日付未報告）であった. 20[redacted] 年 9 月 9 日，被験者より治験チームに電話があり，20[redacted] 年 9 月 4 日に，恐らく上気道感染と思われる発熱及び咽喉痛のため，外部の病院に入院したと連絡があった．20[redacted] 年 9 月 10 日に退院予定であると報告した．20[redacted] 年 9 月 15 日にフォローアップのための来院及び第 8 サイクル 1 日目の投与を計画されていた．上気道感染は安定と判断された．治験薬に対する措置は取られなかった. 20[redacted] 年 10 月 5 日の続報によると，入院中の検査結果は以下のとおりであった：20[redacted] 年 9 月 5 日，胸部 X 線検査により前回の検査と比較して右肺に改善がみられ，急性所見は認められなかった．20[redacted] 年 9 月 7 日，胸部 X 線検査により，軽度の両肺底部線状無気肺又は瘢痕が認められた．20[redacted] 年 9 月 7 日，胸部 CT 検査により，胸腔内に病変はみられなかった．血液及び尿培養は陰性であった．20[redacted] 年 9 月 5 日の白血球数は 7.7×10^3/μL（基準範囲：4.8～10.8×10^3/μL）であった．インフルエンザ A 型及び B 型の迅速抗原検査は陰性であった．20[redacted] 年 9 月 8 日のマイコプラズマ性肺炎の免疫グロブリン M 検査は陰性であった．レボフロキサシン（Levaquin），バンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム，シプロフロキサシン（Cipro），アセトアミノフェン（Tylenol），クロルフェニラミン／ヒドロコドン（Tussionex）及びパントプラゾール（Protonix）による治療を行った．20[redacted] 年 9 月 20 日，上気道感染より回復した.
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	上気道感染はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した.

被験者識別コード：6-19-[redacted]

人種	アフリカ系アメリカ人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	子宮摘出，乳房の良性新生物
合併症	高血圧，うつ病，高コレステロール血症，インスリン依存性糖尿病，背部痛，疲労

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

重篤な有害事象名	下痢（下痢） 尿路感染（尿路感染） 脱水（脱水）
重症度	下痢：Grade 3 尿路感染：Grade 3 脱水：Grade 3
発現日	下痢：20[redacted]年 8 月 5 日 尿路感染：20[redacted]年 8 月 5 日 脱水：20[redacted]年 8 月 5 日
転帰	下痢：回復（20[redacted]年 8 月 27 日） 尿路感染：回復（20[redacted]年 8 月 13 日） 脱水：回復（20[redacted]年 8 月 27 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 5 月 6 日
重篤な有害事象発現の経緯	3 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted]年 5 月 6 日にカルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），84 日目（20[redacted]年 6 月 29 日）に最終投与を行った（20 mg/m^2）．レナリドミド（20 mg）を 54 日目まで経口投与した．デキサメタゾン（40 mg）を，55 日目までカルフィルゾミブの投与に先行して静脈内又は経口投与した． 92 日目（20[redacted]年 8 月 5 日），直近のカルフィルゾミブ投与から 8 日後，2～3 日間継続して下痢（Grade 3），悪心及び嘔吐が認められ，また Grade 3 の脱水を発現した．93 日目，入院となった．入院時の尿培養で大腸菌陽性，並びに血液培養で大腸菌及びサルモネラ属菌陽性を示した．尿検査により膿尿が顕著に認められた（白血球 30～49/HPF）．他に，尿路感染の予測診断及び敗血症（ともに Grade 3）の症状があり，レボフロキサシン，静脈内輸液，アシドフィルス菌，メトロニダゾール及びコレスチラミンを投与した．101 日目，尿路感染及び敗血症より回復し，退院した．治験薬の投与は，敗血症，下痢，脱水及び尿路感染のため中止となった．114 日目（20[redacted]年 8 月 27 日），骨髄腫（詳細不明）の進行のため，治験を中止した．同日，下痢及び脱水より回復と判断された．
治験薬との関連性	下痢：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない 尿路感染：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない 脱水：カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	下痢，脱水及び尿路感染の発現はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した．

被験者識別コード：6-28-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	凝固亢進，夜間頻尿，扁桃摘出，椎骨形成術，呼吸困難
合併症	高血圧，疲労，寝汗，頭痛，髄膜腫，背部痛，筋痙縮，便秘，腎障害，インスリン非依存性糖尿病，前立腺がん，呼吸困難，痙攣
重篤な有害事象名	呼吸困難（呼吸困難）
重症度	Grade 2
発現日	20[redacted]年 10 月 26 日***
転帰	回復（20[redacted]年 10 月 27 日）***
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 8 日
重篤な有害事象発現の経緯	44 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted]年 9 月 8 日にカルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），1263 日目（20[redacted]年 2 月 21 日）に最終投与を行った（27 mg/m^2）．第 1 サイクルの 1，2，8，9 日目に 0.9%の生理食塩水 250 mL の点滴を受けた．レナリドミド****

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
＊＊＊：「3年後」を意味する
＊＊＊＊：「4年後」を意味する

	（25 mg）を 1269 日目（20[redacted]年 2 月 27 日）****まで経口投与した．デキサメタゾン（40 mg）を，1269 日目（20[redacted] 年 2 月 27 日）****までカルフィルゾミブの投与に先行して経口投与した．治験担当医師は，141 日目（20[redacted] 年 1 月 26 日）* に非常に良い部分奏効であると判断した． 254 日目，肺塞栓症から回復してから 14 日後，呼吸困難（Grade 2，非重篤）を発現した．本事象は投与終了まで継続した． 1145 日目（20[redacted] 年 10 月 26 日）***，直近のカルフィルゾミブ投与から 3 日後，被験者はそれまで呼吸困難の既往歴が 4 年あったが，極めて軽度の労作で息切れを認めた．Grade 2 の呼吸困難と診断され，入院した．入院時の胸部 X 線写真より右肺中下葉に 9 mm の肺結節の疑いと診断された．CT スキャンからは，左第 3 及び第 4 肋骨前方に膨張性安定病変が示唆された．1146 日目，前回の報告書（20[redacted] 年 5 月 4 日*，心房は正常範囲内，肺高血圧は低下，下大静脈は正常）と比較し，左心室の弛緩障害がみられたことと一致して，経胸壁心エコー図から，左心室全体及び各領域の収縮機能は正常，駆出分画率は 60～65%，左心室拡張期充満異常であることがわかった．同日（20[redacted] 年 10 月 27*** 日），呼吸困難から回復と判断された．治験薬に対する措置は取られなかった．1150 日目，肺機能検査より肺機能は正常であるが，軽度の反応性気道疾患であり，肺気量測定時に軽度のエアートラッピングがみられたことが示された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと多分関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	呼吸困難はカルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと多分関連ありと判断した．

被験者識別コード：6-01-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	裂孔ヘルニア修復，末梢性浮腫，不安，発熱，悪寒，精索静脈瘤摘除，肩関節手術，直腸瘻修復，副鼻腔炎，体重減少，肺炎
合併症	四肢痛，貧血，高尿酸血症，便秘，寝汗，背部痛，頭痛，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，勃起不全，腎結石症，椎間板変性症，排尿困難，胸壁痛，心嚢液貯留
重篤な有害事象名	肺炎連鎖球菌性肺炎（肺炎球菌性肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 12 月 18 日
転帰	回復（20[redacted] 年 12 月 22 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 12 月 15 日

被験者識別コード，年齢以外のマスキングにおいて，
＊なし：「同年」を意味する
＊　：「翌年」を意味する
＊＊＊：「3年後」を意味する
＊＊＊＊：「4年後」を意味する

重篤な有害事象発現の経緯	2 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted] 年 12 月 15 日に，カルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），44 日目（20[redacted]* 年 1 月 27 日）に最終投与を行った（27 mg/m^2）．レナリドミド（25 mg）の経口投与を 1 日目から開始し，「医師の指示」により 5 日目に中止した．レナリドミド（25 mg）の投与を第 2 サイクル（1 日目）より再開し，最終投与を 45 日目に行った．デキサメタゾン 40 mg をカルフィルゾミブの投与に先行して静脈内投与し，45 日目（20[redacted] 年* 1 月 28 日）まで投与を行った． 4 日目，直近のカルフィルゾミブ投与から 2 日後，悪寒とともに最高 102°F の発熱がみられた．胸部 X 線写真より，右肺中葉に浸潤が認められ，尿検体の肺炎連鎖球菌抗原検査に対して陽性であった．肺炎球菌性肺炎（Grade 3）の推定診断により入院した．肺炎に対してピペラシリン／タゾバクタム，バンコマイシン及びレボフロキサシンが投与された． 6 日目，被験者は無症状及び平熱であった．8 日目，肺炎より回復し，退院した．退院時，Augmentin 及びモキシフロキサシンの投薬を受けた．8 日目～15 日目，被験者が肺炎に対する治療を受けていたこの間，全治験薬（カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン）の投与が中断された．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺炎球菌性肺炎はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した．

被験者識別コード：6-16-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
既往歴	関節鏡検査
合併症	胸壁痛，腹部不快感，胆嚢炎，背部痛，胆嚢切除，不眠症，胸痛，頭痛，良性前立腺肥大症
重篤な有害事象名	顔面浮腫（顔面浮腫）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 10 月 8 日
転帰	回復（20[redacted] 年 10 月 15 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 10 月 1 日
重篤な有害事象発現の経緯	1 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted] 年 10 月 1 日にカルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），2 日目（20[redacted] 年 10 月 2 日）に最終投与を行った（20 mg/m^2）．レナリドミド（25 mg）を 6 日目まで経口投与した．デキサメタゾン（4 mg），1 日目のみにカルフィルゾミブの投与に先行して経口投与した． 8 日目（20[redacted] 年 10 月 8 日），直近のカルフィルゾミブ投与から 6 日後，顔の腫れ（基本語：顔面浮腫，Grade 3）を発現し，入院した．第 1 サイクル 2 日目のカルフィルゾミブ投与を受けた後しばらくして，顔の腫れを認めた．また，6 日目にアレルギー反応を呈したため，アロプリノール及び Bactrim の投与を中止していた．本入院に関して，その他の所見，治療的介入又は管理についての報告はなかった．本事象発現のため，1 日目にデキサメタゾンの投与が中止となった．また，7 日目にレナリドミドの投与が中止となった．カルフィルゾミブは，8 日目及び 9 日目の投与が行われなかった．12 日目，すべての治験薬の投与が中止となった．15 日目，追跡調査のため来院した．腫れの症状は消失し，本事象より回復したと判断された．28 日目（20[redacted] 年 10 月 28 日），被験者は治験を中止した．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない

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

治験責任医師又は分担医師のコメント	顔面浮腫はカルフィルゾミブ及びレナリドミドと関連ないともいえないと判断した.

被験者識別コード：6-16-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
既往歴	石灰沈着症，膝関節形成，手根管除圧，失神
合併症	関節炎，背部痛，肺高血圧症，リンパ球減少症，腹部血腫，心拡大，無力症，血中クレアチニン増加，低アルブミン血症，貧血，低カルシウム血症，低ナトリウム血症，総蛋白増加，呼吸困難，慢性疲労症候群，胸痛，筋力低下，末梢性浮腫
重篤な有害事象名	胃腸出血（胃腸出血）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 10 月 10 日
転帰	回復（20[redacted]年 10 月 29 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 10 月 6 日
重篤な有害事象発現の経緯	1 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted]年 10 月 6 日にカルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），2 日目（20[redacted]年 10 月 7 日）に最終投与を行った（20 mg/m^2）．レナリドミド（25 mg）を 4 日目まで経口投与した．デキサメタゾン（4 mg）を，1 日目のみにカルフィルゾミブの投与に先行して投与した（投与経路未報告）． 5 日目（20[redacted]年 10 月 10 日），直近のカルフィルゾミブ投与から 3 日後，胃腸出血（基本語：胃腸出血，Grade 3）のため他院に入院した．外部の記録は入手不可能なため，本事象及び入院に関してのこれ以上の詳細はない．被験者の注記すべき既往歴としては，治験開始より約 278 日前より「胃腸出血」のため Augmentin の投与を毎日受けていたが，この事象及び詳細については報告されなかった．24 日目，Augmentin の投与が中止された．同日，被験者は胃腸出血より回復し，退院した．後遺症として軽度～中程度の貧血（ヘモグロビン濃度：90 g/L）が残った．8 日目～16 日目，カルフィルゾミブの投与が行われなかった．胃腸出血のため，また，骨髄腫の進行（詳細不明）が示唆されたため，被験者は 24 日目（20[redacted]年 10 月 29 日）に治験を中止した． 投与中止後，長期試験の追跡期間に入り（378 日目まで），2 つの全身療法レジメンが行われた（42 日目より開始）．473 日目（20[redacted]年 1 月** 21 日），被験者は疾患進行により死亡した．剖検が実施されたかどうかは不明であった．被験者の外部記録は入手困難であるため，死亡についての更なる詳細はない．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	胃腸出血はカルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえないと判断した.

被験者識別コード：6-19-[redacted]

人種	アジア人，太平洋諸島系住民
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
既往歴	虫垂切除
合併症	薬物過敏症，季節性アレルギー，高血圧，胃食道逆流性疾患，痔核，裂孔ヘルニア，前立腺炎，不安，糖尿病，高脂血症，末梢性浮腫，疲労，勃起不全，関節痛
重篤な有害事象名	低酸素血症（低酸素血症） 肺炎（肺炎）

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
＊＊　：「翌々年」を意味する

重症度	低酸素血症：Grade 3 肺炎：Grade 3
発現日	低酸素血症：20[redacted]年 2 月 9 日* 肺炎：20[redacted]年 5 月 4 日*
転帰	低酸素血症：回復（20[redacted]年 2 月 10 日）* 肺炎：回復（20[redacted]年 5 月 10 日）*
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 9 月 28 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted]年 9 月 28 日，カルフィルゾミブの投与を開始した。 低酸素血症： 20[redacted]年 2 月 8 日*（第 5 サイクル 15 日目），52.1 mg/m^2（総量 52.1 mg）のカルフィルゾミブ投与を行った．同日，治験薬投与後に発熱し，救急室を訪れて追加の評価が行われた．検査により，102°F の発熱及び咳嗽が継続していた．20[redacted]年 2 月 8 日*に行われた胸部 X 線検査では，硬化像は認められなかった．当初，レボフロキサシン（Levaquin）及びアルブテロールを投与後に退院を予定していたが，室内の空気で酸素飽和度 90%以下の低酸素状態，及び心拍数 120 の洞性頻脈となった．臨床検査結果（基準範囲）は，酸素分圧 56 mmHg（75～100 mmHg），白血球数 10.4 K/UL（4.0～11.0 K/UL），ヘモグロビン 12.3 g/dL（14.0～18.0 g/dL），ヘマトクリット 36.6%（40.0%～54.0%），血小板数 268 K/UL（140～400 K/UL）及び好中球絶対数 7.27 K/UL（1.7～7.30 K/UL）であった．退院時，血液及び尿培養は陰性であった．20[redacted]年 2 月 9 日*，胸部 CT 検査により，肺塞栓症は認められず，下肺葉に陰影を伴うわずかな気腫を認め，感染が疑われた．20[redacted]年 2 月 9 日*の胸部 X 線検査により，左肺下葉に多くみられる亜区域性の古い瘢痕又は亜区域性の無気肺と思われる亜区域性の線状影が観察された．肺炎，気胸，胸水又は肺葉の硬化像はみられなかった．アジスロマイシン及び硫酸サルブタモール（Vantin）の経口投与及び咳嗽に対してベンゾナテート（Tessalon Perle）の投与を行った．入院の残りの期間中の最高体温は 36.9℃で，室内の空気で酸素飽和度 95%以上を維持していた．20[redacted]年 2 月 10 日*，安定した状態で退院し，アジスロマイシンを 3 日間及び Vantin を 8 日間服用し続けるよう指示を受けた．20[redacted]年 2 月 16 日*及びクリニックにて 20[redacted]年 2 月 22 日*に，追加の血液検査を受ける予定であった．治験薬の投与は一時行われなかった． 併用薬は，ベシル酸アムロジピン（Norvasc），アセチルサリチル酸（Aspirin），炭酸カルシウム・ビタミン D，エゼチミブ（Zetia），レナリドミド，リシン（L-lysine），オルメサルタンメドキソミル／ヒドロクロロチアジド（Benicar HCT），オメプラゾール（Prilosec），カリウム（Klor-con），デキストロプロポキシフェン（Darvon），ドキュセートナトリウム／アレクサンドリアセンナ（Senokot-S），バラシクロビル塩酸塩（Valtrex）及びレボサルブタモール（Xopenex）であった． 20[redacted]年 3 月 26 日*の続報によると，20[redacted]年 2 月 9 日*に，ネブライザーによるレバルブテロール投与を行った．20[redacted]年 2 月 10 日*，鼻洗浄の際のウイルス培養から，後に CMV が検出された．20[redacted]年 2 月 18 日*，フォローアップのためクリニックを受診した．担当医師は，感染源の特定のため，感染症専門病院で精密検査を受けるべきだと述べた．担当医師は，治験薬の投与を引き続き中断する予定と述べた．20[redacted]年 2*月 25 日，感染症専門病院を受診し，バルガンシクロビルによる治療を開始した．20[redacted]年 3 月 25 日*，CMV 感染のフォローアップのため来院した．CMV 抗原血症再検査は陰性であった．20[redacted]年 3 月 11 日*，フォローアップのため来院した．被験者は，経過良好で，快方に向かっていると報告した．被験者は，バルガンシクロビル投与を始めた最初の 5 日間，投薬指示を誤解していたため，更に 14 日間服用を継続するよう指示を受けた．20[redacted]年 2 月 10 日*，重篤な有害事象より回復したと判断された．CMV 抗原血症検査は，20[redacted]年 3 月 11 日*は保留とされた． 肺炎：

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

	第 7 サイクル 2 日目（20[redacted]年 4 月 27 日*）に，直近のカルフィルゾミブ投与（27 mg/m^2，総量 52.1 mg）を行った． 20[redacted]年 5 月 2 日*，発熱（100.8°F）を認め，救急室を受診した．診断を受け，モキシフロキサシン塩酸塩（Avelox）の経口投与を受けて帰宅した．20[redacted]年 5 月 4 日*，発熱（102°F）を発現し，救急室を再度受診した．被験者は，白黄色の痰を伴う湿性咳嗽，疲労，脱力，咽頭痛及び労作性呼吸困難が 4 日間続いていると訴えた．臨床検査結果（基準範囲）は，白血球数 7.5 K/UL（4.0～11.0），ヘモグロビン 13.7 g/dL（14.0～18.0），ヘマトクリット 40.6%（40.0～54.0），血小板数 115 K/UL（140～440）及び好中球絶対数 5.46 K/UL（1.70～7.30）であった．胸部 X 線検査より，遺残陰影を伴う左肺底部無気肺が認められ，肺炎の可能性が示唆された．セフェピム及びリネゾリド（Zyvox）の静脈内投与を受けた．本報告時，肺炎は継続していた．20[redacted]年 5 月* 3 日の治験薬の投与は行われなかった． 併用薬は，ベシル酸アムロジピン（Norvasc），ヒドロクロロチアジド／オルメサルタンメドキソミル（Benicar HCT），エゼチミブ（Zetia）及びアセチルサリチル酸（Aspirin）であった． 20[redacted]年 6 月 8 日*の続報によると，20[redacted]年 4 月 27 日*に肺炎発現前の直近の治験薬の投与が行われた．20[redacted]年 5 月 4 日*に行われた血液培養及びバンコマイシン耐性腸球菌の培養は陰性であった．20[redacted]年 5 月 5* 日，ウイルス培養は，パラインフルエンザウイルス 3 型に対して陽性であった．同日，サイトメガロウイルス抗原血症は陰性であった． 20[redacted]年 5 月 10 日*，胸部 X 線検査では，急性の心肺疾患の所見は認められなかった． 20[redacted]年 6 月 18 日*の続報によると，20[redacted]年 5 月 4 日*，湿性咳嗽が 4 日間続き，救急室を受診した．同日，発熱及び肺炎の評価及び治療のため入院となった．入院時，熱はなく，最高体温は 38.4℃であった．胸部 X 線検査により左下葉肺炎が認められた．抗生物質の静脈内投与を行った．20[redacted]年 5 月 6 日*，胸部 X 線再検査で，肺炎の改善がみられた．20[redacted]年 5 月 7 日*，予防的に抗生物質（Avelox）の投与を受け，安定した状態で退院した．退院時，72 時間以上熱がない状態で，血液，尿，痰及び鼻汁培養で増殖はみられなかった．発熱及び肺炎のため，入院時に治験薬の投与が中断され，退院時の投与状況は第 7 サイクル 12 日目であった．退院時，治験薬の投与は中断されたままで，治験薬投与の再評価を行うため，クリニックでフォローアップを受ける予定であった．退院時の診断は，多発性骨髄腫，貧血及び肺炎であった． 退院時，モキシフロキサシン（Avelox），ベシル酸アムロジピン（Norvasc），オルメサルタンメドキソミル／ヒドロクロロチアジド（Benicar HCT），アセチルサリチル酸（Aspirin）及びエゼチミブ（Zetia）の投薬を受けた． 20[redacted]年 5 月 10 日*，肺炎より回復した． 20[redacted]年 5 月 14 日*，クリニックを受診し，自家幹細胞移植について相談した．その際体調は良く，新たな問題はなかった．被験者は，少し前に細菌性肺炎のため入院し，治療が継続予定であることを除いて，良好な臨床的有効性を示し 7 サイクルを完了していた． 併用薬はオメプラゾール（Prilosec）及びバラシクロビル（Valtrex）であった．
治験薬との関連性	低酸素血症：カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし 肺炎：カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ありそうにない
治験責任医師又は分担医師のコメント	低酸素血症及び肺炎はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した．

被験者識別コード：6-19-[redacted]

人種	白人

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

2.7.6 個々の試験のまとめ
カルフィルゾミブ

性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
既往歴	急性腎不全，嚢胞切除，植皮
合併症	造影剤反応，心房細動，疲労，高コレステロール血症，薬物過敏症，季節性アレルギー，食物アレルギー，高血圧，脂漏性角化症，慢性腎不全，骨粗鬆症，甲状腺機能低下症，疼痛
重篤な有害事象名	発疹（発疹）
重症度	Grade 4
発現日	20[redacted] 年 11 月 25 日
転帰	回復（20[redacted] 年 12 月 23 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 9 日
重篤な有害事象発現の経緯	2 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted] 年 11 月 9 日にカルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），37 日目に最終投与を行った（27 mg/m^2）．レナリドミド（25 mg）を 15 日目まで経口投与し，その後投与を中止した．デキサメタゾン（40 mg）を 36 日目までカルフィルゾミブの投与に先行して静脈内投与した． 6 日目，Grade 1 の全身性発疹が発現した．発疹に対して，最初にロラタジン，ラニチジン及びジフェンヒドラミンを投与した．15 日目，リジンの追加投与を開始した．これらの薬剤による治療は，治験薬投与期間中継続された．入院は必要とされなかった．Grade 1 の全身性発疹は 22 日目まで継続していた． 17 日目（20[redacted] 年 11 月 25 日），直近のカルフィルゾミブ投与から 2 日後，「進行性」の発疹（基本語：発疹）が認められた．発疹は重篤及び Grade 4 と判断された．2 日後（19 日目），全身の 80%に発疹が認められ緊急来院した．粘膜病変や水疱はみられず，Grade 3 又は 4 の毒性であった．発疹に対し，ジフェンヒドラミンを静脈内投与し，不特定の皮膚用局所軟膏による治療を行った．「フィルグラスチム又はペグフィルグラスチムは投与されず，（救急室から）帰宅した」と CIOMS で報告された．発疹のため，16 日目のカルフィルゾミブ投与は行われず，第 2 サイクルの開始が遅延した． 22 日目（20[redacted] 年 11 月 30 日），直近のカルフィルゾミブの投与から 7 日後，Grade 4 の好中球減少症に対して，かかりつけの医師より治療を受けた．22 日目の臨床検査値（基準範囲）は，同日中に好中球絶対数は 0.44 K/UL から 0.0 K/UL（1.70～7.30 K/UL）に，好中球百分率は 26.0%から 0.0%（42～66%）になった．ヘモグロビン値は 10.7 g/dL（14.0～18.0 g/dL），血小板数は 111 K/UL（140～440 K/UL），白血球数は 1.4 K/UL（4.0～12.0 K/UL）であった． 発疹に対し，フィルグラスチムによる治療，並びにレボフロキサシン，フルコナゾール及びバラシクロビル塩酸塩による予防的抗生物質療法を行った．Neupogen による治療を開始し，翌週からカルフィルゾミブによる治療を再開するよう指示を受けた．25 日目，好中球減少症は Grade 4 から Grade 3 と重症度が下がった（32 日目まで継続）．同日より，発疹に対してメチルプレドニゾロンの投与を開始した．担当医師は，被験者の発疹が「Revlimid（レナリドミド）に典型的な発疹」であると考え，その結果，レナリドミドの投与は再開されなかった． 36 日目及び 37 日目，カルフィルゾミブ（27 mg/m^2）の投与を再開した．38 日目（20[redacted] 年 12 月 16 日），カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの最終投与から 1 日後，発熱（38.5℃）並びに「四肢及び胸部に重度の発疹」を発現し，緊急来院した．水分補給され，デキサメタゾン（3 回投与）及びモキシフロキサシン塩酸塩（2 回投与）の投与を受けた．ラニチジン，グリクラジド及びリジンによる治療を開始した．同日，発熱より回復した． 40 日目，重篤な有害事象である発疹が軽快した．右上腕の皮膚パンチ生検より，「わずかな皮膚好酸球を伴う境界部皮膚炎」であることが示された．45 日目，Grade 4 の発疹より回復したと判断された．発疹により，43 日目～51 日目のカルフィルゾミブ投与は行われなかった．53 日目（20[redacted] 年 12 月 31 日），治験を中止した．

治験薬との関連性	カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	発疹はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した．

被験者識別コード：6-27-[redacted]

人種	アジア人，太平洋諸島系住民
性別	女性
年齢	8[redacted]歳
既往歴	膀胱がん，膀胱新生物手術，子宮摘出，結腸腺腫，帯状疱疹
合併症	薬物過敏症，手変形，下痢，便秘，憩室，痔核，高血圧，骨粗鬆症，アルツハイマー病型痴呆
重篤な有害事象名	結腸拡張及び狭窄（結腸狭窄）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted]年 7 月 27 日*
転帰	未回復
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted]年 11 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	9 サイクルのカルフィルゾミブ投与が行われた．20[redacted]年 11 月 24 日，カルフィルゾミブの初回投与を行い（20 mg/m^2），243 日目（20[redacted]年 7*月 24 日）に最終投与を行った（27 mg/m^2）．レナリドミド（25 mg）を 134 日目まで経口投与した．デキサメタゾン（40 mg）を，249 日目までカルフィルゾミブの投与に先行して静脈内又は経口投与した． 246 日目（20[redacted]年 7 月 27 日)*，直近（及び最終）のカルフィルゾミブ投与から 3 日後，Grade 3 の結腸拡張及び狭窄（基本語：結腸狭窄）を伴う腸管閉塞を示唆する徴候及び症状がみられ，入院となった．被験者の娘は，入院前に被験者が嘔吐並びに高度の腹痛を伴う非血性及び非膿性の下痢が数回あったと訴えていた，と報告した．入院時の血液培養及び糞便培養で細菌，真菌及びクロストリジウム・ディフィシレは陰性であった．腹痛の原因は不明であり，初期鑑別診断は「膵臓由来」，胆石疝痛又は感染であった．入院時，低血圧（82/41 mmHg）が認められたため，生理食塩水による水分補給を行った． 247 日目，血圧は 127/74 mmHg であった．同日急性腎不全（Grade 2），血中アミラーゼ増加（Grade 4），尿路感染（Grade 2），脱水（Grade 1）及び嘔吐（Grade 1）と診断された．急性腎不全は，腎前性体液量減少が原因である可能性が高いと報告された．249 日目，入院から 3 日後，腹部 X 線写真より，肺底区の無気肺及び結腸のガス性膨満の増強が認められた．251 日目及び 252 日目，一連の腎尿管膀胱 X 線検査の結果，結腸の膨満に著しい改善はみられなかった．鑑別診断は，麻薬性イレウス又は結腸運動障害であった．尿培養により，乳糖発酵性グラム陰性桿菌による急性細菌性膀胱炎が認められ，セフタジジム及びメトロニダゾールが投与された．255 日目，濃縮赤血球 1 単位を輸血した．258 日目，腹部及び骨盤 CT により，高い重症度の末端大腸閉塞の可能性が示された．260 日目，大腸内視鏡検査により，潰瘍隣接部に粘液膿性の構造異常の疑いを伴う結腸炎症が認められた．264 日目，腎尿管膀胱 X 線検査により，結腸の膨満は糞便形成及び排便減少が原因であると考えられた． 269 日目，腸の罹患部分の外科的切除及び端々吻合を行った．治験担当医師は，切除切片の病理より，虚血性大腸炎の所見が得られたと報告したが，「治験薬との関連性を完全に排除することはできない」と述べた． 246 日目，臨床的有効性の評価より疾患進行が認められたため，翌日に治験薬の投与を中止した．これ以前の疾患進行は 20[redacted]年 6 月 11 日*（200 日目）に報告されており，最終尿中モノクローナルタンパク値は 00.02 g/24 時間であった．246 日目には，血清モノクローナルタンパク

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

	値は 1.6 g/dL であり，ナディア（最下値）である 1.0 g/dL から 60%高い値であった．247 日目の最終来院時の臨床検査値は，カルシウム 2.08 mmol/L，クレアチニン増加 194.48 μmol/L（基準値：133 μmol/L 未満），白血球数 5.00×10^3/μL，好中球 3.75×10^3/μL，ヘモグロビン 126 g/L，血小板数 64×10^3/μL であった．247 日目（20[redacted] 年 7 月 28*日），治験を中止した． 被験者の状態は「非常に良く」，ウォーキングを始めた．271 日目の朝，見当識は保たれ，家族の質問に答えることができた．同朝の腹部検査では，「問題なし」と報告された．ヘマトクリット値が 22%（範囲は報告されなかった）であり貧血を認めた．肉眼的出血及び発熱は認められなかった．血圧は 24 時間で 90/105 mmHg の範囲であった． 同日午後 2 時に，1 回目の清澄流動食の食事が準備されたが，無反応であったと報告された．血圧は 48/27 mmHg，心拍数は 45 であった．蘇生措置拒否状態となり，蘇生措置は取られなかった．剖検も行われなかった．治験担当医師は，死亡の原因は疾患進行であり，副次的な原因は結腸拡張及び狭窄であると判断した．死亡したのは治験薬の最終投与から 28 日後であった．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミド及びデキサメタゾンと関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	腹痛及び結腸狭窄はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した． カルフィルゾミブの累積作用の可能性から，本事象とカルフィルゾミブとの因果関係はないともいえないと報告した．腹痛は，カルフィルゾミブと関連があり，疾患進行，年齢，心臓病の薬や他の薬などの付加的要因がある可能性を指摘した．また，被験者の娘は担当医師に，カテコールアミン誘発性の心室性頻脈を引き起こす可能性のある遺伝子変異が同定されていたことを以前報告していたが，実際に症状が発現したことはなかった．入院期間中，モニタリングされ，心室性頻脈は報告されなかった．治験担当医師は，既知の疾患進行があり，このため投与を中止したと述べた．

被験者識別コード：6-34-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
既往歴	胸膜炎，肺炎，関節鏡検査，腸管機能障害，椎骨形成術，皮膚生検
合併症	糖尿病，ジルベール症候群，男性型脱毛症，背部痛，筋痛，疲労
重篤な有害事象名	急性肺炎（肺炎）
重症度	Grade 3
発現日	20[redacted] 年 11 月 29 日*
転帰	回復（20[redacted] 年 12 月 2 日*）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：20[redacted] 年 12 月 1 日
重篤な有害事象発現の経緯	20[redacted] 年 12 月 1 日，カルフィルゾミブの投与を開始し，20[redacted]年 11 月 24*日（第 12 サイクル 9 日目）に直近のカルフィルゾミブ投与を行った．20[redacted] 年 11 月 29 日*，被験者は，前の週に直近の治験薬の投与を受けた際，少し不快感を覚えたが発熱はなかった，と報告した．白血球数は正常で，治験薬の投与を受けた．その後 48 時間以内に体温が上昇し始め，咳嗽を認めた．週末にかけて体温が 101°F の状態が続き，20[redacted] 年*11 月 28 日，湿性咳嗽に血が混じるようになり，安静時にはないが活動時に少し息切れを認めた．酸素飽和度は，安静時で 98%，3 分間の歩行時には 93%，その後の回復期には最低で 66%に下がった．20[redacted] 年*11 月 29 日の臨床検査結果（基準範囲）は，白血球数 3.4 K/UL（4.0～11.0），ヘモグロビン 11.9 g/dL（13.5～18.0），ヘマトクリット 36.0%（40.0～52.0），血小板数 128 K/UL（150～400）及び好中球絶対数 2.3 K/UL（2.0～8.0）であった．同日の胸部 X 線検査では，広範囲の両

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

	側中肺野及び下肺野肺炎が認められた．20[redacted]年 11 月 29 日*，被験者は入院し，百日咳の可能性のためアジスロマイシン，バンコマイシン及びセフトリアキソンを含む抗生物質の静脈内投与を受け，経鼻酸素カニューレを装着した．本報告時，急性肺炎は継続していた．20[redacted]年 11*月 30 日～12 月 1 日の間，治験薬の投与は行われなかった． 併用薬は，ロラゼパム，メトホルミン塩酸塩（Glucophage），パラセタモール，酒石酸水素ヒドロコドン（Vicodin），バラシクロビル塩酸塩（Valtrex），アルファリポ酸，塩酸レボカルニチン（L-carnatine），アセチルサリチル酸（Aspirin），ロペラミド塩酸塩（Imodium），ゾレンドロン酸（Zometa），エノキサパリンナトリウム（Lovenox），カルシウム，イブプロフェン，アロプリノール及びアルプラゾラムであった． 20[redacted]年 12 月 23 日*の続報によると，20[redacted]年 11 月 23 日*，カルフィルゾミブ投与を受けた後，その日の夜遅くに 103°F の発熱を認めたが，救急室を受診しなかった．アセトアミノフェン（Tylenol）を服用し，翌朝体調が良くなった．20[redacted]年 11 月 24 日*，第 12 サイクル 9 日目の投与のため来院した．投与を受けた後，帰宅してから悪寒戦慄を認め，103°F の発熱がみられた．発熱は実際には 104°F を上回っていた．再度 Tylenol を服用したが，その週を通じて発熱が続いた．20[redacted]年 11 月 29*日，咳をした時に痰に血が混じっていたことから救急室を受診し，入院となった．入院中，痰及び糞便培養を行ったが，結果はすべて陰性であった．入院中，右上腹部痛を認め，超音波検査により正常な外観ではあるが肝腫大（肝臓 20 cm），並びに急性な異常ではない肝実質，右腎嚢胞及び膀胱憩室がみられた．20[redacted]年 12 月 1 日*，息切れが改善した．胸部 X 線検査では，肺炎は悪化していないが変化がみられなかった．20[redacted]年 12 月 1 日*，治療法をモキシフロキサシン塩酸塩（Avelox）及びアジスロマイシンの経口投与に変更した．20[redacted]年 12 月 2 日*の臨床検査では，白血球数 4.7，ヘモグロビン 10.5，ヘマトクリット 31.4 及び血小板数 211 であった．20[redacted]年 12 月 2 日*，アジスロマイシンを 3 日分及び Avelox を 5 日分処方され退院した．20[redacted]年 12 月 13 日*，フォローアップのため来院し，咳嗽又は血液の混じった痰はみられなかった．また，胸痛や息切れもなかった．治験担当医師は，休薬することを決断したが，最終サイクルの投与未実施の回については後に追加投与は行わず，休薬後は維持ベースの治療を行うこととした．8 日目及び 9 日目のカルフィルゾミブ投与後に発現した発熱は，カルフィルゾミブに伴うものではなく，肺炎によるものという考えを述べた．20[redacted]年 12 月*15 日に実施した胸部 X 線検査では，胸部は清明であった．20[redacted]年 12*月 2 日，重篤な有害事象より回復したと判断された．20[redacted]年 1 月**まで治験薬の投与が中断された． 退院時，アジスロマイシン及び Avelox の投薬を受けた．
治験薬との関連性	カルフィルゾミブと関連ないともいえない，レナリドミドと関連ありそうにない，デキサメタゾンと多分関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	肺炎はカルフィルゾミブと関連ないともいえないと判断した．また，デキサメタゾンが，考えられる他の原因と述べた．

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
＊＊　：「翌々年」を意味する