表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
NDMM 患者を対象とした試験						
C16006	39 施設 海外	試験継続中／ 61	第 1/2 相、オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）、第 2 相推奨用量による治療（第 2 相）	導入期 A 群 ・イキサゾミブを 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に投与。メルファラン 9 mg/m^2 及びプレドニゾン 60 mg/m^2 を 1～4 日目に併用。（42 日サイクル）（最長 9 サイクル） ・第 1 相：イキサゾミブ用量漸増の開始用量 3 mg、MTD 3 mg ・第 2 相：設定せず。 B 群 イキサゾミブを週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。メルファラン 6 mg/m^2 及びプレドニゾン 60 mg/m^2 を 1～4 日目に併用。(28 日サイクル）（最長 13 サイクル） ・第 1 相：イキサゾミブ用量漸増の開始用量 3 mg、MTD 4 mg ・第 2 相：イキサゾミブ用量 4 mg C 群 ・イキサゾミブを週 1 回（1、8、15、22 及び 29 日目）投与。メルファラン 9 mg/m^2 及びプレドニゾン 60 mg/m^2 を 1～4 日目に併用。（42 日サイクル）（最長 9 サイクル） ・第 1 相：イキサゾミブ用量漸増の開始用量 3 mg、MTD 4 mg D 群 ・イキサゾミブを 1、8、22 及び 29 日目に投与。メルファラン 9 mg/m^2 及びプレドニゾン 60 mg/m^2 を 1～4 日目に併用。（42 日サイクル）（最長 9 サイクル） ・第 1 相：イキサゾミブ用量漸増の開始用量 4 mg、MTD 4 mg 維持期 SD 以上の患者には、イキサゾミブ（単剤）を導入期終了時の耐用量で週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル） PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	第 1 相：安全性、MTD、第 2 相推奨用量 第 2 相：有効性（CR+VGPR 率）	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応とならない NDMM 患者

表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
NDMM 患者を対象とした試験						
C16008	15 施設 米国	CSR 完成、投与継続中／ 64	第 1/2 相、オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）、第 2 相推奨用量による治療（第 2 相）	導入期（16 サイクルまで） ・イキサゾミブを週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与。レナリドミド 25 mg を 1～14 日目に、デキサメタゾン 20 mg（1～8 サイクル）又は 10 mg（9～16 サイクル）を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に併用。（21 日サイクル） ・第 1 相：イキサゾミブ用量漸増開始用量 3 mg、MTD 3.7 mg、第 2 相推奨用量 3 mg ・第 2 相：イキサゾミブ用量 3 mg 又は導入期終了時の耐用量 維持期（17 サイクル以降） SD 以上の患者には、イキサゾミブ（単剤）を導入期終了時の耐用量で週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与。（21 日サイクル） PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	第 1 相：安全性、忍容性、MTD、第 2 相推奨用量に関する情報 第 2 相：有効性（CR と VGPR による奏効率）、安全性	NDMM 患者
C16014[d]	155 施設 国際共同	試験継続中／ [redacted]	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	1～18 サイクル ・イキサゾミブ 4 mg（又はプラセボ）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与。（28 日サイクル） ・クレアチニンクリアランスが低い場合はレナリドミド 10 mg で開始し、忍容であれば 15 mg に増量 ・75 歳以上の患者ではデキサメタゾンの用量を 20 mg にする。 19 サイクル以降 イキサゾミブ及びレナリドミド（デキサメタゾンは投与しない）をサイクル 18 終了時の耐用量で投与。 PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	有効性（PFS） 安全性	未治療かつ年齢（65 歳以上）又は合併症のために自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応とならない NDMM 患者
C16019[d]	221 施設 国際共同	試験継続中／ [redacted]	第 3 相、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検	イキサゾミブ 3 mg（忍容であれば 5 サイクル目で 4 mg に増量）（又はプラセボ）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル） 投与は最長約 24 ヵ月（26 サイクル）、あるいは、PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで継続する。	有効性（PFS） 安全性	導入療法に続いて自家造血幹細胞移植を受け、部分奏効が認められた NDMM 患者

表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
NDMM 患者を対象とした試験						
C16020	22 施設 海外	試験継続中／ [redacted]	第 2 相、オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）、第 2 相推奨用量による治療（第 2 相）	NDMM 患者 導入期（13 サイクルまで） · A 群：イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。シクロホスファミド 300 mg/m^2 を 1、8 及び 15 日目に投与。デキサメタゾン 40 mg（75 歳以上では 20 mg）を 1、8、15 及び 22 日目に投与。（28 日サイクル） · B 群：イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。シクロホスファミド 400 mg/m^2 を 1、8 及び 15 日目に投与。デキサメタゾン 40 mg（75 歳以上では 20 mg）を 1、8、15 及び 22 日目に投与。（28 日サイクル） 維持期（14 サイクル以降） SD 以上の患者にはイキサゾミブ（単剤）を導入期終了時の耐用量で週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル） RRMM 患者 · C 群：イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。シクロホスファミド 300 mg/m^2 を 1、8 及び 15 日目に投与。デキサメタゾン 40 mg（75 歳以上では 20 mg）を 1、8、15 及び 22 日目に投与。（28 日サイクル） 全ての患者（A、B 及び C 群）は、PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	有効性（NDMM 患者の奏効率と RRMM 患者の全奏効率を併合） 安全性	年齢（65 歳以上）又は合併症のために自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の適応とならない NDMM 患者 1～3 ラインの前治療歴を有し、プロテアソーム阻害剤に不応性でない RRMM 患者
再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者を対象とした試験						
C16007	9 施設 海外	CSR 完成、投与継続中／ 27	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大	· イキサゾミブを週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル） · 最初の 3 サイクルで血液に対する効果が認められない場合は、デキサメタゾン 40 mg をサイクル 4 以降の 1～4 日目に投与 · 用量漸増の開始用量：4 mg · MTD／第 2 相推奨用量：4 mg 患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、12 サイクル以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	安全性、忍容性、MTD、第 2 相推奨用量に関する情報	· 用量漸増パート：1 ライン以上の前治療歴を有し、測定可能な主要臓器（心臓又は腎臓）病変を認める再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者 · MTD 拡大パート：上記に加え、プロテアソーム阻害剤未使用又はプロテアソーム阻害剤治療歴を有する患者

表 2.7.4.9-1 イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者を対象とした試験						
C16011	63 施設 国際共同	試験継続中／ [redacted] （イキサゾミブ投与：[redacted]、対照薬剤投与： [redacted]	第 3 相、ランダム化、オープン、比較試験	A 群 · イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 20 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。（28 日サイクル） B 群（以下の治療から担当医師が選択する） · デキサメタゾン（単剤）20 mg を 1～4 日目、9～12 日目及び 17～20 日目に投与。（28 日サイクル） · デキサメタゾン 20 mg を 1～4 日目に投与。併用してメルファラン 0.22 mg/kg を 1～4 日目に投与。（28 日サイクル） · デキサメタゾン 20 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。以下のいずれかの薬剤と併用（28 日サイクル）。 - シクロホスファミド 500 mg を 1、8 及び 15 日目に投与 - レナリドミド 15 mg を 1～21 日目に投与 - サリドマイド 50 mg（最大 200 mg）を 1～28 日目に投与 · B 群のいずれのレジメンでもデキサメタゾンは 2 サイクル以降 40 mg に増量可。 全てのレジメン（メルファラン・デキサメタゾンレジメン以外）は、PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。メルファラン・デキサメタゾンレジメンは、最良効果が得られた後 2 サイクル又は最長 18 ヵ月、あるいは総投与量 600 mg まで投与する事ができる。	有効性（血液学的奏効、2 年間の主要臓器の悪化率又は死亡率） 安全性	1 又は 2 ラインの前治療後に再発又は難治性となった生検により確定診断された再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者
リンパ腫患者を対象とした試験						
C16017	14 施設 海外	試験継続中／ [redacted]	第 2 相、オープン、リードイン、用量設定	· イキサゾミブを週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与（28 日サイクル）（最長 12 サイクル） · 用量漸増の開始用量：4.0 mg · 第 2 相推奨用量：5.3 mg 患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、12 サイクル以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	有効性（全奏効率）	1 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の患者： · リードイン用量設定パート：非ホジキンリンパ腫患者 · 第 2 相集団：濾胞性リンパ腫患者 プロテアソームサブユニットタイプ 1（PSMB1）発現あり／なし

表 2.7.4.9-1 イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
臨床薬理試験						
C16009	4 施設 米国	試験継続中／ 91	第 1 相、オープン、多施設共同、逐次的	サイクル 1：28 日サイクル（1、2、3 群）又は 21 日サイクル（4、5 群） · 1 群（ケトコナゾールとの DDI）：イキサゾミブ 2.5 mg を 1 及び 15 日目に、ケトコナゾール 400 mg を 12～25 日目に投与。 · 2 群（相対的バイオアベイラビリティ）：イキサゾミブ 4 mg を 1 及び 15 日目に投与。「カプセル A→カプセル B」と「カプセル B→カプセル A」のクロスオーバー。 · 3 群（食事の影響）：イキサゾミブ 4 mg を 1 及び 15 日目に投与。「空腹時→食後」と「食後→空腹時」のクロスオーバー。 · 4 群（リファンピシンとの DDI）：イキサゾミブ 4 mg を 8 日目に、リファンピシン 600 mg を 1～14 日目に投与。 · 5 群（クラリスロマイシンとの DDI）：イキサゾミブ 2.5 mg を 6 日目に、クラリスロマイシン 500 mg（1 日 2 回）を 1～16 日目に投与。 サイクル 2 以降（全ての群） · イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル）。患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、12 サイクル以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。 · サイクル 4 で 5.5 mg（治験実施計画書改訂第 1 版）又は 5.3 mg（治験実施計画書改訂第 2 版）に増量してもよい。	安全性、ケトコナゾールとの DDI（1 群）、相対的バイオアベイラビリティ（2 群）、食事の影響（3 群）、リファンピシンとの DDI（4 群）、クラリスロマイシンとの DDI（5 群）	有効な標準治療が存在しない進行性固形がん又は悪性リンパ腫患者
C16013	5 施設 香港、韓国、シンガポール	試験継続中／ 43	第 1 相、オープン、	· イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与。（28 日サイクル） · 第 2 相／第 3 相推奨用量：イキサゾミブ 4 mg PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	アジア人を対象とした PK、第 2 相／第 3 相推奨用量の決定、忍容性	1～3 ラインの前治療歴を有するアジア人 RRMM 患者

表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
臨床薬理試験						
C16015	11 施設 米国、カナダ	試験継続中／ 30	第 1b 相、オープン	・パート A：イキサゾミブ 3 mg を 1 日目に単回投与（15 日間投与） ・パート B（PK サイクルを完了後に試験継続を選択した患者）：イキサゾミブ 4 mg（パート A で忍容性が良好でない場合は低用量）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与（任意）。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル）。患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、13 サイクル以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	腎機能正常又は血液透析を要する末期腎不全を含む重度腎機能障害を有するがん患者における PK	腎機能正常又は血液透析を要する末期腎不全を含む重度腎機能障害を有し、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者
C16016	1 施設 米国	試験継続中／ 4	第 1 相、2 パート、オープン	パート A：[^{14}C]イキサゾミブ 4 mg（経口液剤、総放射能約 500 nCi を含有）を 1 日目に投与。イキサゾミブ 4 mg（カプセル剤）を 14 及び 21 日目に投与。 パート B（試験継続を選択した患者）：イキサゾミブ 4 mg（カプセル剤）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）	PK、マスバランス（全放射能、代謝、排泄）	進行性固形がん又は悪性リンパ腫患者
C16018	4 施設 米国	試験継続中／ 41	第 1 相、オープン	パート A： ・イキサゾミブを 1 日目に単回投与（15 日間投与） ・肝機能障害の程度に基づき用量を設定（重度肝機能障害：1.5 mg、中等度肝機能障害：2.3 mg、肝機能正常：4 mg） パート B（PK サイクルを完了後、試験継続を選択した患者）： ・イキサゾミブを週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル）。 ・患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、13 サイクル以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。 ・用量はパート A と同じとするが、増量してもよい。	肝機能正常、中等度肝機能障害又は重度肝機能障害を有する患者の PK、安全性、忍容性	肝機能正常、中等度肝機能障害又は重度肝機能障害を有する進行性固形がん又は血液腫瘍患者
TB-MC01003 4	5 施設 日本	試験継続中／ 14	第 1 相、オープン、日本人 PK	コホート 1[e] ・イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル） コホート 2：PK サイクルを完了後、試験継続を選択した患者[e] ・イキサゾミブ 4 mg を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与。（28 日サイクル） ・PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	日本人を対象とした安全性、忍容性、PK	2 ライン以上の前治療歴〔ボルテゾミブ、サリドマイド（又はレナリドミド）、コルチコステロイドを含む〕を有する日本人 RRMM 患者

a 表中のデータは、C16010 試験では 2014 年 10 月 30 日時点、それ以外の試験では 2014 年 10 月 2 日時点のものである。なお、2014 年 10 月 2 日までに試験が完了している場合は、総括報告書のデータベースロック時点のものである。
b 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回でも受けた患者）と規定する。
c 全ての試験でイキサゾミブは経口投与された。
d C16014 試験、C16019 試験、及び C16010 中国継続試験は盲検下であるため、一部のデータ（死亡及び重篤な有害事象）のみ集計している。
e 当該試験のコホート 1（イキサゾミブ 4 mg）及びコホート 2（イキサゾミブ 4 mg + レナリドミド及びデキサメタゾン）の結果及び海外での試験結果に基づき、イキサゾミブ 5.5 mg（コホート 3 及び 4）は検討しなかった。
CR：完全奏効、DDI：：薬物相互作用、MTD：最大耐量、NDMM：初発の多発性骨髄腫、PD：病勢の進行、PFS：無増悪生存期間、PK：薬物動態、PSMB1：プロテアソームサブユニット β タイプ 1、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫、SD：（病態の）安定、VGPR：最良部分奏効
Source：5.3.5.3-2 Table 18.1.1.2.2、C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験、C16007 試験、C16008 試験、C16009 試験、C16010 試験、C16013 試験及び TB-MC010034 試験データ

2.7.4.9.2 本剤の静脈内投与試験の概要

表 2.7.4.9-2　イキサゾミブ（静脈内投与）の臨床試験の概要

試験番号	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数 [a]	試験 デザイン	用法・用量、 及び期間	主目的	患者集団
C16001	7 施設 米国、カナダ	試験完了／ 116	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大	イキサゾミブ週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）静脈内投与、その後、10 日間の休薬期間を設ける。（21 日サイクル） 用量漸増の開始用量： 0.125 mg/m^2 MTD 拡大：1.76 mg/m^2	安全性、MTD、第 2 相推奨用量に関する情報	用量漸増コホート：進行性固形がん患者 MTD 拡大コホート：非小細胞肺癌、頭頸部癌、軟部組織肉腫又は前立腺癌患者で PK/PD のために生体検査実施可能な患者
C16002	7 施設 米国、カナダ	試験完了／ 30	第 1 相、オープン、用量漸増	イキサゾミブ週 1 回（1、8 及び 15 日目）静脈内投与、その後、13 日間の休薬期間を設ける。（28 日サイクル） 用量漸増の開始用量： 0.125 mg/m^2 MTD 拡大：2.34 mg/m^2	安全性、MTD、第 2 相推奨用量に関する情報	悪性リンパ腫患者

a 安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回でも受けた患者）と規定する。
MTD：最大耐量、PD：薬力学、PK：薬物動態
Source：C16001 試験及び C16002 試験データ

2.7.4.9.3 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象に該当する基本語の定義

表 2.7.4.9-3 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象に該当する基本語の定義

カテゴリー	特に注目すべき又は臨床的に重要な有害事象	各事象に該当する基本語を定義するために用いた検索ストラテジー
特に注目すべき有害事象	新規の原発性悪性腫瘍	悪性腫瘍 SMQ + PT：骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群の転化、分類不能な骨髄異形成症候群
臨床的に重要な有害事象	末梢性ニューロパチー	HLT：末梢性ニューロパチーNEC（PT「神経炎」を除く）
	発疹	PT：急性熱性好中球性皮膚症、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、薬疹、多形紅斑、剥脱性発疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、そう痒症、全身性そう痒症、紫斑、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、レッドマン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血管炎性皮疹
	腎機能障害	急性腎不全 SMQ
	脳症	非感染性脳症／譫妄 SMQ（狭域）
	肝機能障害	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ、 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ、 肝臓関連臨床検査、徴候および症状 SMQ
	低血圧	HLT：低血圧性障害（PT「全身性炎症反応症候群」及び「血管麻痺症候群」を除く） HLT：血管検査 NEC（血圧測定を含む）（血圧低下に関連する PT のみ）
	心不全	心不全 SMQ（PT「浮腫」及び「末梢性浮腫」を除く）
	不整脈	不整脈 SMQ
	心筋梗塞	心筋梗塞 SMQ
	血小板減少症	PT：血小板減少症、血小板数減少
	好中球減少症	PT：好中球減少症、好中球数減少
	悪心	PT：悪心
	嘔吐	PT：嘔吐
	下痢	PT：下痢

有害事象は MedDRA 第 16.0 版に従いコード化した。
略語：HLT=high level term; NEC=not elsewhere classified; PT=preferred term; SMQ=standardized MedDRA query

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.4 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.8 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験） 7
2.7.6.2 海外第 1 相試験（C16003 試験） 28
2.7.6.3 海外第 1 相試験（C16004 試験） 65
2.7.6.4 海外第 1/2 相試験（C16005 試験） 100
2.7.6.5 国際共同第 3 相試験（C16010 試験） 133
2.7.6.6 海外第 1 相試験（C16013 試験） 173
2.7.6.7 海外第 1 相試験（C16009 試験） 194
2.7.6.8 海外第 1/1b 相試験（C16015 試験） 230
2.7.6.9 海外第 1 相試験（C16016 試験） 249
2.7.6.10 海外第 I 相試験（C16018 試験） 263
2.7.6.11 海外第 1 相試験（C16001 試験） 286
2.7.6.12 海外第 1 相試験（C16002 試験） 322
2.7.6.13 海外第 1 相試験（C16007 試験） 338
2.7.6.14 海外第 1/2 相試験（C16008 試験） 349
補遺 1. 死亡／重篤な有害事象の詳細 ..... 補遺 1
補遺 2. 重篤な有害事象の一覧（C16010 試験、本剤群：Safety Population） ..... 補遺 12

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
5-HT3	5-hydroxytryptamine 3 serotonin receptor	－
ADME	absorption, distribution, metabolism and, excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AL amyloidosis	systemic light-chain amyloidosis	軽鎖アミロイドーシス
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APAC	Asia-Pacific	アジア太平洋
ASCT	autologous stem cell transplant	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATF-3	activating transcription factor-3	活性化転写因子-3
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から定量可能な濃度が得られた最後の時点までの AUC
$AUC_{0\text{-t}}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours postdose	投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUE	area under the blood 20S proteasome inhibition-time curve	20S プロテアソームの阻害効果－時間曲線下面積
$AUE_{0\text{-t}}$	area under the blood 20S proteasome inhibition-time curve from 0 to t hours postdose	投与後 t 時間までの 20S プロテアソーム阻害効果－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	－
BSA	body surface area	体表面積
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
C_0	maximum concentration immediately following bolus injection	急速静注後 0 時間の濃度（推定値）
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	case report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CRrenal	Complete renal response	－
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	% coefficient of variation	変動係数(%)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
dFLC	the difference between amyloid forming and non-amyloid forming FLC	アミロイド形成 FLC と非アミロイド形成 FLC における差異
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EBMT	European Group for Bone and Bone Marrow Transplant	欧州血液骨髄移植学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
E_{max}	maximum effect	最大効果
EORTC QLQ–C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	－

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
FACT/GOG Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecology Oncology Group Neurotoxicity	－
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FLC	free light chain	遊離軽鎖
GEP-70	gene expression profile-70	遺伝子発現プロファイル-70
H&N	head and neck cancer	頭頸部癌
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunogloblin	免疫グロブリン
IMiD	immunomodulating drug	免疫調節剤
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISA	International Society of Amyloidosis	アミロイドーシス国際学会
ISS	International Staging System	－
ITT	intent-to-treat	－
IWG	International Working Group	国際ワーキンググループ
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LenDex	lenalidomide and dexamethasone	レナリドミドとデキサメタゾン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MR	minimal response	－
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRrenal	Minimal renal response	－
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
nCR	near complete response	－
NDMM	newly diagnosed multiple myeloma	初発の多発性骨髄腫
NF-κB	nuclear factor-κB	－
NOS	not otherwise specified	他に特定されない
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide	－
OS	overall survival	全生存期間
PC	prostate cancer	前立腺癌
PD	progressive disease	病勢の進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
POEMS	polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes	－
PR	partial response	部分奏効
PRrenal	Partial renal response	－
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
QOL	quality of life	生活の質

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
QTc	heart rate corrected QT interval	心拍数補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相推奨用量
RP3D	recommended phase 3 dose	第 3 相推奨用量
RRMM	relapsed and/or refractory multiple myeloma	再発又は難治性の多発性骨髄腫
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
STS	soft tissue sarcom	軟部組織肉腫
$t_{1/2}$	terminal elmination half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TPEC	tumor pharmacodynamic expansion cohort	がん薬力学的作用拡大コホート
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VGPR	very good partial response	最良部分奏効

2.7.6 個々の試験のまとめ

項番号	試験番号 相 添付資料番号	対象疾患 試験デザイン	主目的	用法・用量	患者数[a] （安全性解析対象）	評価 ／参考
2.7.6.1	TB-MC010034 第 1 相 （国内） 5.3.3.3-4	RRMM 患者（日本人） オープン	安全性、忍容性、薬物動態	週 1 回投与、4 mg、単剤又は LenDex と併用	14	評価
2.7.6.2	C16003 第 1 相 （海外） 5.3.5.2-3	RRMM 患者 オープン、用量漸増、MTD 拡大	安全性、忍容性、MTD、RP2D	週 2 回投与、単剤 用量漸増の開始用量：0.24 mg/m^2 MTD/RP2D：2 mg/m^2	60	評価
2.7.6.3	C16004 第 1 相 （海外） 5.3.5.2-4	RRMM 患者 オープン、用量漸増、MTD 拡大	安全性、忍容性、MTD	週 1 回投与、単剤 用量漸増の開始用量：0.24 mg/m^2 MTD：2.97 mg/m^2	60	評価
2.7.6.4	C16005 第 1/2 相 （海外） 5.3.5.2-5	NDMM 患者 オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）及び RP2D による治療（第 2 相）	第 1 相：安全性、忍容性、MTD、RP2D 第 2 相：有効性（奏効率）、忍容性、毒性	導入期 週 1 回投与、LenDex と併用 第 1 相用量漸増の開始用量：1.68 mg/m^2 MTD：2.97 mg/m^2 第 2 相（RP2D）：4 mg 維持期 週 1 回投与、単剤	65	評価
2.7.6.5	C16010 第 3 相 （国際共同） 5.3.5.1-1	RRMM 患者 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	有効性（PFS）	週 1 回投与、4 mg を LenDex と併用	全体 720 日本人 41	評価
2.7.6.6	C16013 第 1 相 （日本を除くアジア） 5.3.3.3-1	RRMM 患者（アジア人） オープン	薬物動態、RP2D／RP3D、忍容性	週 1 回投与、4 mg を LenDex と併用	43	評価
2.7.6.7	C16009 第 1 相 （海外） 5.3.1.1-1	進行性固形がん又はリンパ腫患者 オープン	安全性、ケトコナゾールとの DDI（1 群）、相対的 BA（2 群）、食事の影響（3 群）、リファンピシンとの DDI（4 群）、クラリスロマイシンとの DDI（5 群）	サイクル 1：28 日サイクル（1、2、3 群）又は 21 日サイクル（4、5 群） 1、2、3 群：単回投与×2 4、5 群：単回投与 1、5 群は 2.5 mg、2、3、4 群は 4 mg サイクル 2 以降 週 1 回投与、単剤 4 mg	112	評価
2.7.6.8	C16015 第 1/1b 相 （海外） 5.3.3.3-2	腎機能正常又は重度腎機能障害を有する RRMM 又は進行性固形がん患者 オープン	腎機能正常又は重度腎機能障害を有する患者の薬物動態	パート A 単回投与、3 mg パート B（継続を選択した患者） 週 1 回投与、4 mg（忍容性が良好でない場合は低用量）をデキサメタゾンと併用（任意）	41	評価

項番号	試験番号 相 添付資料番号	対象疾患 試験デザイン	主目的	用法・用量	患者数[a] （安全性解析対象）	評価 ／参考
2.7.6.9	C16016 第 1 相 （海外） 5.3.2.3-1	進行性固形がん又はリンパ腫患者 オープン	薬物動態、マスバランス（全放射能、代謝、排泄）	パート A 放射標識した経口液剤として 4 mg 単回投与後、カプセル剤として 4 mg を 14 及び 21 日目に投与 パート B（継続を選択した患者） 週 1 回投与、用量はパート A と同じ（漸増可）	7	評価
2.7.6.10	C16018 第 1 相 （海外） 5.3.3.3-3	肝機能障害を有する進行性固形がん又は血液腫瘍患者 オープン	薬物動態、安全性、忍容性	パート A 単回投与（1.5 mg、2.3 mg 又は 4 mg） パート B（継続を選択した患者） 週 1 回投与、単剤（4 mg）	48	評価
2.7.6.11	C16001 第 1 相 （海外） 5.3.5.2-1	固形がん患者 オープン、用量漸増、MTD 拡大	安全性、MTD、RP2D	週 2 回静脈内投与、単剤 用量漸増の開始用量：0.125 mg/m^2 MTD：1.76 mg/m^2	116	参考
2.7.6.12	C16002 第 1 相 （海外） 5.3.5.2-2	リンパ腫患者 オープン、用量漸増	安全性、MTD、RP2D	週 1 回静脈内投与、単剤 用量漸増の開始用量：0.125 mg/m^2 MTD：2.34 mg/m^2	30	参考
2.7.6.13	C16007 第 1 相 （海外） 5.3.5.2-6	再発又は難治性の AL アミロイドーシス患者 オープン、用量漸増、MTD 拡大	安全性、忍容性、MTD、RP2D	週 1 回投与、単剤又はデキサメタゾンと併用 用量漸増の開始用量：4 mg MTD/RP2D：4 mg	27	参考
2.7.6.14	C16008 第 1/2 相 （海外） 5.3.5.2-7	NDMM 患者 オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）及び RP2D による治療（第 2 相）	第 1 相：安全性、忍容性、MTD、RP2D 第 2 相：有効性（奏効率）、忍容性、毒性	導入期 週 2 回投与、LenDex と併用 第 1 相：3 mg 又は 3.7 mg 第 2 相（MTD/RP2D）：3 mg 維持期 週 2 回投与、単剤	64	参考

a　この表の患者数は、安全性解析対象集団（治験薬の投与を 1 回でも受けた患者）と規定する。

AL アミロイドーシス：軽鎖アミロイドーシス、BA：バイオアベイラビリティ、DDI：薬物相互作用、LenDex：レナリドミドとデキサメタゾン、MTD：最大耐量、NDMM：初発の多発性骨髄腫、PFS：無増悪生存期間、RP2D：第 2 相推奨用量、RP3D：第 3 相推奨用量、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫

2.7.6.1 国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-4（評価）

日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした MLN9708 の第 1 相試験

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的：再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者における単独投与時及びレナリドミドとデキサメタゾン（LenDex）併用投与時の MLN9708（本剤）の忍容性、安全性及び薬物動態を検討する。 副次目的：RRMM 患者における本剤の抗腫瘍効果を検討する。
試験デザイン	本試験は、以下の 4 コホートから構成されるオープン、多施設共同試験である。 ・コホート 1：本剤 4.0 mg ・コホート 2：本剤 4.0 mg + LenDex ・コホート 3：本剤 5.5 mg ・コホート 4：本剤 5.5 mg + LenDex 各コホート 3 例をコホート 1(4.0 mg)から順次組み入れる。ただし、用量制限毒性(DLT)評価期間（本剤の初回投与からサイクル 2 の投与 1 日目の投与前までの期間）中に 1 例の DLT を認めた場合には、同一コホートで更に 3 例を追加し、計 6 例で検討した。3 例中 2 例に DLT が認められた場合には、当該用法・用量を忍容不能とし、6 例中 2 例に DLT が認められた場合には、当該用法・用量の忍容性を効果安全性評価委員会と協議の上、治験依頼者が判断することとした。 治験依頼者は、DLT 評価期間中の DLT 等の安全性データに基づき、当該用法・用量の忍容性を評価し、必要に応じて効果安全性評価委員会と協議の上、次コホートの用量、移行の可否を判断した。忍容可能と判断した場合、次コホートへの移行は、コホート 2（4.0 mg + LenDex）、コホート 3（5.5 mg）及びコホート 4（5.5 mg + LenDex）の順に実施することとした。 DLT は、本剤との関連性が否定できない有害事象のうち、以下の項目に該当するものと規定した（Grade は「有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版」に従う）。 1. 8 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症（500/mm^3 未満） 2. 発熱又は感染症を伴う Grade 3 以上の好中球減少症（1,000/mm^3 未満）。発熱は腋窩体温が 38.0°C 以上と定義する 3. 8 日以上持続する Grade 4 の血小板減少症（25,000/mm^3 未満） 4. 臨床上明らかな出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症又は輸血が必要とされる Grade 3 以上の血小板減少症（50,000/mm^3 未満） 5. 血小板数が 10,000/mm^3 未満 6. 疼痛を伴う Grade 2 の末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー 7. Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下のものは除く ・Grade 3 以上の関節痛／筋肉痛 ・7 日間未満の Grade 3 以上の疲労 ・予防的措置を含む制吐療法によりコントロールすることができる Grade 3 の悪心／嘔吐。予防的制吐療法とは標準のスケジュールに従って 5-hydroxytryptamine 3 serotonin receptor（5-HT3）アンタゴニストを投与する制吐療法と定義する。ただし、デキサメタゾンは制吐剤として投与しないこと ・支持療法によりコントロールすることができる Grade 3 の下痢 8. 本剤に関連する血液毒性又は非血液毒性からの回復不良によりサイクル 2 の開始が 15 日以上遅延する場合 9. 本剤に関連するその他の Grade 2 以上の非血液毒性で、治験責任医師が本剤の投与中止が必要と判断した場合 10. 本剤に関連する有害事象によりレナリドミドの予定投与回数の少なくとも 80%を投与することができない場合（LenDex 併用コホートのみ）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	治験実施計画書に規定された次サイクル開始基準を満たし安全性に問題がない患者から、サイクル 2 の投与前に治験薬継続投与について文書による同意を取得した。同意が得られなかった患者は、治験薬のサイクル 1 の最終投与から 29 日目に、規定された治験終了時の検査を実施し試験を終了した。治験薬継続投与について同意が得られた患者は、進行（PD）又は忍容不能な毒性の発現等がない限り、最長 12 サイクルまで投与を継続できることとした。さらに、12 サイクルを超えて投与を継続することで患者にベネフィットが生じると判断された場合、投与を継続できることとした。
試験の種類	第 1 相試験
対象	選択基準 本試験への参加に文書で同意し、かつ以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 ［疾患関連事項］ 1. Southwest Oncology Group の骨髄腫診断基準に基づき、多発性骨髄腫と診断された日本人患者 2. 以下の治療薬をすべて含む、2 レジメン以上の前治療を行っている患者 ・ボルテゾミブ ・サリドマイド又はレナリドミド ・ステロイド 3. 登録前に病勢進行と判断された患者、又は最終骨髄腫治療レジメン治療中に不耐容となり、治療継続できなかった患者 4. 以下の測定値のうち 1 つ以上によって定義される測定可能病変を有する患者 ・血清中 M 蛋白：1 g/dL 以上（10 g/L 以上） ・尿中 M 蛋白：200 mg/24 hours 以上 ・血清中遊離軽鎖（FLC）濃度の異常：κ/λ 比が異常かつ 10 mg/dL 以上 5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 から 2 の患者 ［患者背景］ 6. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 7. サイクル 1 終了時まで入院が可能である患者 ［臨床検査値］ スクリーニング検査時に以下の臨床検査値の基準を満たす患者。ただし、好中球数及び血小板数の検査前 7 日以内に顆粒球コロニー刺激因子製剤又は輸血を実施していないこと。 8. 好中球数：1,000/mm^3 以上 9. 血小板数：75,000/mm^3 以上 10. 総ビリルビン：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下 11. ALT 及び AST：ULN の 3 倍以下 12. クレアチニンクリアランス（CrCL）値：Cockcroft-Gault 式を用いて算出する ・本剤単剤コホート：CrCL が 30 mL/min 以上 ・LenDex 併用コホート：CrCL が 60 mL/min 以上 ［その他一般事項］ 13. 前治療による有害事象から回復又は軽快（Grade 1）している患者。なお、好中球数は 1,000/mm^3 以上とする 14. 治験責任医師／治験分担医師が 3 ヵ月以上の生存が期待できると判断した患者 15. レナリドミドの適正管理手順を遵守できる患者（LenDex 併用コホートのみ） 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する患者は対象から除外した。 ［疾患関連事項］ 1. 形質細胞腫のみの患者 2. 形質細胞性白血病の患者 3. 中枢神経系浸潤が認められる患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	［治療に関する事項］ 4. 登録前 14 日以内に放射線療法を受けた患者 5. 登録前 21 日以内に抗悪性腫瘍薬の投与を受けた患者 6. 登録前 21 日以内に他の治験薬投与を受けた患者。ただしカルフィルゾミブの場合は最終投与から 60 日以上経過していること 7. 登録前 42 日以内に抗体製剤の投与を受けた患者 8. 登録前 14 日以内に強力な CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン、エノキサシン）、強力な CYP3A 阻害剤（クラリスロマイシン、テリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール）又は強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）の全身投与を受けた患者及びイチョウ葉エキス、セントジョーンズワート及びグレープフルーツ含有食品を使用・摂取した患者 9. プレドニゾロン換算で 10 mg/day を超える副腎皮質ホルモンによる療法を実施中の患者。ただし、吸入及び局所ステロイド剤は許容とする ［その他の医学的状態］ 10. Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する患者 11. Grade 2 以上の下痢を有する患者 12. 登録前 14 日以内に全身麻酔を伴う手術を施行された患者 13. 登録前 14 日以内に抗生物質の全身投与を要する感染症又は他の重篤な感染症を発症した患者 14. 登録 6 ヵ月以内に高血圧、心不整脈、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類で III 度以上の心不全、狭心症、心筋梗塞又は脳梗塞等、コントロール不良の心血管系の病態を併発している患者 15. スクリーニング期間中の 12 誘導心電図で心拍数補正した QT 間隔（QTc）が 470 msec を超える患者 16. スクリーニング期間中のヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の患者 17. 本剤（添加剤を含む）、ホウ素及びホウ素含有製品に対して過敏症を有する患者 18. レナリドミド又はデキサメタゾン（それぞれの添加剤を含む）に対して過敏症を有する患者（LenDex 併用コホートのみ） 19. 治験薬の経口吸収又は忍容性の妨げになるおそれのある胃腸疾患（嚥下困難、炎症性胃腸炎やクローン病など）又は胃腸手術（内視鏡手術は許容）の既往歴のある患者 20. コントロール不良の糖尿病を有する患者 21. 間質性肺炎若しくは肺線維症の既往歴のある患者、又は胸部画像所見で間質性肺炎若しくは肺線維症の合併が認められた患者 22. 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴又は合併症を有する患者（LenDex 併用コホートのみ） 23. 治験薬初回投与前 2 年以内に他の悪性腫瘍と診断されたか、それに対する治療を受けた患者、又は過去に別の悪性腫瘍と診断され、残存腫瘍が認められる患者。非黒色腫皮膚癌又は上皮内癌（タイプは問わない）を有する場合は、完全に摘出されていれば除外しない ［その他一般事項］ 24. 以下の期間に適切な避妊（コンドーム、経口避妊薬等）の意思がない患者 ・妊娠可能な女性*患者：同意取得時から本剤、デキサメタゾン、レナリドミドの最終投与の 3 ヵ月後まで ・妊娠可能なパートナーがいる男性患者：同意取得時から本剤、デキサメタゾン、レナリドミドの最終投与の 4 ヵ月後まで * 妊娠可能な女性とは、閉経（最終月経から 1 年以上経過）しておらず、かつ両側卵管結紮術、両側卵巣摘出術又は子宮全摘出術を受けていない女性と定義する。ただし、化学療法により月経が中断している可能性がある場合は閉経とみなさない。 25. 妊娠中（妊娠検査陽性等）又は授乳中の患者。なお授乳は本剤、デキサメタゾン、レナリドミド投与開始から投与終了 6 週間後まで禁止とする 26. 登録前 28 日以内に治験中の医療機器が使用されている患者 27. 文書による同意又は試験手順を遵守する能力を損なうような障害を有する患者 28. 治験責任医師／治験分担医師が、本試験の実施が困難であると判断した患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	12～24 例（各コホート 3～6 例） ［計画被験者数の設定根拠］ 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日薬食審査発第 1101001 号）」及び先行する海外の臨床試験を参考に設定した。なお、本設定は統計学的根拠に基づいたものではない。
投与方法・投与量及び投与期間	本試験では 2.3、3.0、4.0 又は 5.5 mg のイキサゾミブを含有するカプセル剤を使用した。1 カプセルを 1 サイクル 28 日のうち、週 1 回、3 週間経口投与（1、8、15 日目）し、22 日目は投与しなかった。これを最大 12 サイクルまで繰り返した。LenDex 併用コホートでは、併用療法として 1 サイクル 28 日のうち、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に経口投与し、デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15、22 日目に経口投与した。 サイクル 1 ではイキサゾミブの用量調整は行わず、レナリドミド及びデキサメタゾンも原則として用量調整を行わないこととした。サイクル 2 以降で用量を調整する必要が生じた場合は治験実施計画書規定の減量基準に従って投与量を調整した。
評価項目及びその評価基準	1. 主要評価項目 ・DLT、有害事象、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査 ・イキサゾミブ血漿中濃度 2. 副次評価項目 ・完全奏効（CR）、最良部分奏効（VGPR）及び部分奏効（PR）となった患者数
解析方法	［患者の登録及び内訳］ 患者の登録（スクリーニングされた患者及び登録された患者）及び患者の内訳（投与、試験治療の完了及び試験の状況）について集計した。登録されたすべての患者について、各解析対象集団に含めた患者数及び各解析対象集団から除外した患者数を集計した。 ［治験実施計画書からの逸脱、人口統計学的データ及びその他の患者背景］ 登録されたすべての患者について、何らかの重大な治験実施計画書からの逸脱が見られた患者数を集計し、また、それぞれの重大な治験実施計画書からの逸脱を分類し、集計した。Safety analysis set における全患者の人口統計学的データ及びその他の患者背景について集計した。 ［安全性の解析］ Safety analysis set における本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンの投与量について要約した。 治験薬投与後に発現した有害事象、試験治療との関連性が否定できない有害事象（本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかとの関連性が否定できないと考えられる有害事象）及び重篤な有害事象を「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 16.0 版」に従い器官別大分類及び基本語別にコード化し、safety analysis set において集計した。DLT analysis set において、DLT の発現率を集計した。臨床検査値のデータ、12 誘導心電図、バイタルサイン及び ECOG performance status を safety analysis set において集計した。 ［薬物動態の解析］ 薬物動態パラメータを PK analysis set において算出し、またコホート別に各パラメータの要約統計量を算出した。さらに、各採血時点のイキサゾミブの血漿中濃度の要約統計量を算出し、またコホート別に血漿中濃度－時間プロファイルの図を作成した。 ［有効性の解析］ 腫瘍縮小効果を国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の「治療効果判定統一基準（2006 年版）」に従い評価した。評価を行ったデータは、response evaluable analysis set において要約した。
医療機関数	5 施設
試験期間	2012 年 6 月 5 日～2014 年 1 月 6 日（データカットオフ日）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験には、4.0 mg コホートに 7 例、4.0 mg + LenDex コホートに 7 例の計 14 例が登録され、全例に本剤が 1 回以上、単独又は LenDex との併用で投与された。なお、国際共同第 3

相試験における推奨用量が本剤 4.0 mg 及び LenDex の併用投与と決定し、日本人 RRMM 患者において本剤 4.0 mg 及び LenDex の併用投与時の安全性及び忍容性が確認されたことから、当初計画していた本剤 5.5 mg のコホートは検討されなかった。

データカットオフ時点で 6 例（4.0 mg コホート：2 例、4.0 mg + LenDex コホート：4 例）が治験薬の投与を継続していた。また、8 例（4.0 mg コホート：5 例、4.0 mg + LenDex コホート：3 例）が本試験を中止した。中止の理由は、有害事象が 3 例（4.0 mg コホート：1 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）、PD が 3 例（4.0 mg コホート）、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（4.0 mg + LenDex コホート）及び、病状悪化が 1 例（4.0 mg コホート）であった。7 例（4.0 mg コホート：5 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）が安全性追跡調査を完了し、4.0 mg + LenDex コホートの 1 例が安全性追跡調査を実施せず試験を中止した。

データカットオフ時点で 4.0 mg コホートの治療サイクル数の中央値は 7.0 サイクル（範囲：1～21 サイクル）、4.0 mg + LenDex コホートの治療サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった。

本試験に登録された 14 例すべてを safety analysis set 及び PK analysis set に含めた。また、14 例のうち DLT analysis set には 12 例、response evaluable analysis set には 13 例を含めた。4.0 mg + LenDex コホートの 1 例は登録後に除外基準抵触が判明したため DLT analysis set 及び response evaluable analysis set から除外し、4.0 mg コホート 1 例は医師の判断によりサイクル 1 の 15 日目に本剤を投与せず中止したため、DLT analysis set から除外した。

2）患者背景

Safety analysis set における患者背景を表 2.7.6.1-2 に示した。本試験の 4.0 mg コホート及び 4.0 mg + LenDex コホートに登録された患者の年齢の中央値は、62.5 歳（範囲：53～71 歳）であり、性別は、男性が 8 例、女性が 6 例であった。

表 2.7.6.1-2　患者背景（Safety Analysis Set）

	MLN9708		
	4.0 mg (N = 7)	4.0 mg + LenDex (N = 7)	All Subjects (N = 14)
Sex - n (%)			
Male	3 (43)	5 (71)	8 (57)
Female	4 (57)	2 (29)	6 (43)
Age - years			
n	7	7	14
Mean (SD)	63.4 (4.20)	60.3 (5.82)	61.9 (5.14)
Median	63.0	58.0	62.5
Min, Max	59, 71	53, 69	53, 71
Age Group - n (%)			
< 65 years	5 (71)	5 (71)	10 (71)
>= 65 years	2 (29)	2 (29)	4 (29)
Height - cm			
n	7	7	14
Mean (SD)	156.49 (7.932)	165.29 (8.245)	160.89 (9.015)
Median	154.20	164.50	162.10
Min, Max	148.6, 168.7	156.0, 179.5	148.6, 179.5
Weight - kg			
n	7	7	14
Mean (SD)	58.01 (8.477)	58.01 (9.688)	58.01 (8.745)
Median	56.90	60.60	58.75
Min, Max	48.7, 71.5	44.0, 69.0	44.0, 71.5
Body Surface Area[a] - m^2			
n	7	7	14
Mean (SD)	1.585 (0.1438)	1.628 (0.1652)	1.607 (0.1504)
Median	1.561	1.702	1.575
Min, Max	1.45, 1.83	1.41, 1.82	1.41, 1.83
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status - n (%)			
0	6 (86)	6 (86)	12 (86)
1	1 (14)	0 (0)	1 (7)
2	0 (0)	1 (14)	1 (7)
Medical and Surgical History - n (%)			
Yes	7 (100)	7 (100)	14 (100)
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Body Surface Area (m^2) = Height $(cm)^{0.5}$ * Weight $(kg)^{0.5}/60$

Source：TB-MC010034 試験（Table 8-3）

3）有効性

本試験に登録された 14 例のうち 13 例（4.0 mg コホート：7 例、4.0 mg + LenDex コホート：6 例）を response evaluable analysis set とした。腫瘍縮小効果の要約を表 2.7.6.1-3 に示した。13 例のうち、PR が 1 例（4.0 mg + LenDex コホート）に認められ、安定（SD）が 7 例（4.0 mg コホート：4 例、4.0 mg + LenDex コホート：3 例）に認められた。PD は 2 例（各コホートに 1 例）に認められた。他の 3 例（4.0 mg コホート：2 例、4.0 mg + LenDex コホート：1 例）は評価不能であった。データカットオフ時点で最良効果として CR 又は VGPR は認められなかった。5 例（4.0 mg コホート：3 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）が本剤を 12 サイクル以上投与された。この 5 例のうち 1 例（4.0 mg + LenDex コホート）は最良効果として PR が認められ、その他の 4 例は最良効果として SD が認められた。データカットオフ時点で、PR が認められた 1 例（4.0 mg + LenDex コホート）はサイクル 12 の投与を継続中であり、M 蛋白が最大 100%低下した。

表 2.7.6.1-3　腫瘍縮小効果の要約（Response Evaluable Analysis Set）

	MLN9708		
	4.0 mg (N = 7)	4.0 mg + LenDex (N = 6)	All Subjects (N = 13)
Best Response - n (%)			
Complete Response (CR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stringent Complete Response (sCR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partial Response (PR)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
Very Good Partial Response (VGPR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stable Disease (SD)	4 (57)	3 (50)	7 (54)
Progressive Disease (PD)	1 (14)	1 (17)	2 (15)
Not Evaluable (NE)	2 (29)	1 (17)	3 (23)
Objective Response Rate (CR + PR)			
Subjects With Objective Response - n	0	1	1
Objective Response Rate (95% CI[a]) - %	0.0 (0.0 to 34.8)	16.7 (0.4 to 64.1)	7.7 (0.2 to 36.0)
Duration of Response - months			
Subjects With Objective Response - n	0	1	1
Subjects Who Progressed - n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects Who Were Censored - n (%)	0 (0)	1 (17)	1 (8)
Median (95% CI)	- (- to -)	NE (NE to NE)	NE (NE to NE)
Time to Response[b] - months			
Subjects With Objective Response - n	0	1	1
Mean (SD)	- (-)	2.07 (-)	2.07 (-)
Median	-	-	-
Min, Max	-, -	-, -	-, -
Time to Progression[c] - months			
Subjects With Any Events - n (%)			
Subjects Who Died	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects Who Progressed	1 (14)	1 (17)	2 (15)
Subject Censored - n (%)			
Censored	6 (86)	5 (83)	11 (85)
Median (95% CI[b])	NE (3.7 to NE)	NE (2.0 to NE)	NE (2.0 to NE)
Maximum M-Protein Change[d] - n (%)			
-100%	0 (0)	1 (17)	1 (8)
-100%<, <=-90%	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-90%<, <=-75%	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-75%<, <=-50%	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-50%<, <=-25%	1 (14)	2 (33)	3 (23)
-25%<, <=25%	6 (86)	2 (33)	8 (62)
25%<	0 (0)	1 (17)	1 (8)

Response code is based on International uniform response criteria for multiple myeloma.

[a] Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the F distribution method given in Collett (2002).

[b] Time, in months, to earliest of CR or PR.

[c] Time, in months, to earliest of PD.

[d] Maximum M-Protein Change is the largest percent change from baseline among all post-baseline measures.

CI = Confidence Interval

Source：TB-MC010034 試験（Table 9-1）

4）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.1-4 に示した。有害事象は 14 例全例に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 12 例に認められ、Grade 4 が 8 例（57%）、Grade 3 が 4 例（29%）であった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（29%）で認められ、試験治療中止に至った有害事象は 3 例（21%）に認められた。

表 2.7.6.1-4　有害事象の要約（Safety Analysis Set）

	MLN9708		
	4.0 mg (N = 7) n (%)	4.0 mg + LenDex (N = 7) n (%)	All Subjects (N = 14) n (%)
Any Treatment-Emergent Adverse Event			
Number of Subjects	7 (100)	7 (100)	14 (100)
Worst Grade			
Grade 1	0 (0)	1 (14)	1 (7)
Grade 2	0 (0)	1 (14)	1 (7)
Grade 3	2 (29)	2 (29)	4 (29)
Grade 4	5 (71)	3 (43)	8 (57)
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious			
Yes	3 (43)	1 (14)	4 (29)
No	4 (57)	6 (86)	10 (71)
Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Treatment			
Yes	1 (14)	2 (29)	3 (21)
No	6 (86)	5 (71)	11 (79)

Grades were based on CTCAE version 4.03.
Source：TB-MC010034 試験（Table 10-1）

すべての有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）、試験治療との関連性が否定できない有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）をそれぞれ表 2.7.6.1-5、表 2.7.6.1-6 に示した。

4.0 mg コホートでは、有害事象は 7 例全例に認められ、主な事象（30%以上）は、好中球減少症（6 例、86%）、血小板減少症（6 例、86%）、下痢（6 例、86%）、リンパ球減少症（6 例、86%）、白血球減少症（5 例、71%）、悪心（5 例、71%）、嘔吐（4 例、57%）、不眠症（3 例、43%）、発熱（3 例、43%）、食欲減退（3 例、43%）及び斑状丘疹状皮疹（3 例、43%）であった。また、試験治療との関連性が否定できない有害事象は 7 例全例に認められ、主な事象（30%以上）は、好中球減少症（6 例、86%）、血小板減少症（6 例、86%）、リンパ球減少症（6 例、86%）、白血球減少症（5 例、71%）、下痢（5 例、71%）、悪心（5 例、71%）、嘔吐（4 例、57%）、発熱（3 例、43%）、食欲減退（3 例、43%）及び斑状丘疹状皮疹（3 例、43%）であった。

4.0 mg + LenDex コホートでは、有害事象は 7 例全例に認められ、主な事象（30%以上）は、好中球減少症（4 例、57%）、血小板減少症（4 例、57%）、下痢（4 例、57%）、白血球減

少症（4 例、57%）、嘔吐（3 例、43%）であった。また、試験治療との関連性が否定できない有害事象は 6 例に認められ、主な事象（30%以上）は、好中球減少症（4 例、57%）、血小板減少症（4 例、57%）及び白血球減少症（4 例、57%）であった。

表 2.7.6.1-5　すべての有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Analysis Set）

	MLN9708					
	4.0 mg (N = 7) n (%)		4.0 mg + LenDex (N = 7) n (%)		All Subjects (N = 14) n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Any Treatment-Emergent Adverse Event Number of Subjects	7 (100)	7 (100)	7 (100)	5 (71)	14 (100)	12 (86)
好中球減少症 Neutropenia	6 (86)	4 (57)	4 (57)	2 (29)	10 (71)	6 (43)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (86)	3 (43)	4 (57)	2 (29)	10 (71)	5 (36)
下痢 Diarrhoea	6 (86)	2 (29)	4 (57)	0 (0)	10 (71)	2 (14)
白血球減少症 Leukopenia	5 (71)	2 (29)	4 (57)	1 (14)	9 (64)	3 (21)
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (86)	5 (71)	2 (29)	2 (29)	8 (57)	7 (50)
悪心 Nausea	5 (71)	1 (14)	2 (29)	0 (0)	7 (50)	1 (7)
嘔吐 Vomiting	4 (57)	1 (14)	3 (43)	0 (0)	7 (50)	1 (7)
不眠症 Insomnia	3 (43)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	5 (36)	0 (0)
発熱 Pyrexia	3 (43)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	4 (29)	0 (0)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (14)	1 (14)	2 (29)	1 (14)	3 (21)	2 (14)
貧血 Anaemia	2 (29)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	3 (21)	1 (7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
気管支炎 Bronchitis	1 (14)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
便秘 Constipation	1 (14)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
食欲減退 Decreased appetite	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
疲労 Fatigue	2 (29)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	2 (14)
高血圧 Hypertension	2 (29)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	1 (7)
低カリウム血症 Hypokalaemia	2 (29)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	1 (7)
腹痛 Abdominal pain	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
C一反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
味覚異常 Dysgeusia	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
紅斑 Erythema	0 (0)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
頭痛 Headache	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
しゃっくり Hiccups	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
高マグネシウム血症 Hypermagnesaemia	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
低血圧 Hypotension	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)

1/2

Adverse events were coded using the MedDRA version 16.0.
Grades were based on CTCAE version 4.03.
A subject counts once for each preferred term.
Source：TB-MC010034 試験（Table 10-13）

表 2.7.6.1-5　すべての有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Analysis Set）（続き）

	MLN9708					
	4.0 mg (N = 7) n (%)		4.0 mg + LenDex (N = 7) n (%)		All Subjects (N = 14) n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
骨痛 Bone pain	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1 (7)	1 (7)
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1 (7)	1 (7)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1 (7)	1 (7)
網膜剥離 Retinal detachment	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)
失神 Syncope	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (14)	1 (7)	1 (7)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
血中マグネシウム減少 Blood magnesium decreased	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
体部白癬 Body tinea	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
口唇炎 Cheilitis	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
凍瘡 Chillblains	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
挫傷 Contusion	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
痙攣 Convulsion	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
咳嗽 Cough	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
発声障害 Dysphonia	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
表皮融解 Epidermolysis	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
顔面浮腫 Face oedema	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
インフルエンザ Influenza	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
喉頭炎 Laryngitis	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
筋痙縮 Muscle spasms	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
胸水 Pleural effusion	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
発疹 Rash	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
斑状皮疹 Rash macular	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
腎障害 Renal disorder	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
皮膚びらん Skin erosion	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
口内炎 Stomatitis	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)

2/2

Adverse events were coded using the MedDRA version 16.0.
Grades were based on CTCAE version 4.03.
A subject counts once for each preferred term.
Source：TB-MC010034 試験（Table 10-13）

表 2.7.6.1-6　試験治療との関連性が否定できない有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Analysis Set）

	MLN9708					
	4.0 mg (N = 7) n (%)		4.0 mg + LenDex (N = 7) n (%)		All Subjects (N = 14) n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Any Treatment-Related Adverse Event Number of Subjects	7 (100)	6 (86)	6 (86)	3 (43)	13 (93)	9 (64)
好中球減少症 Neutropenia	6 (86)	4 (57)	4 (57)	2 (29)	10 (71)	6 (43)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (86)	3 (43)	4 (57)	2 (29)	10 (71)	5 (36)
白血球減少症 Leukopenia	5 (71)	2 (29)	4 (57)	1 (14)	9 (64)	3 (21)
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (86)	5 (71)	2 (29)	2 (29)	8 (57)	7 (50)
下痢 Diarrhoea	5 (71)	2 (29)	2 (29)	0 (0)	7 (50)	2 (14)
悪心 Nausea	5 (71)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	6 (43)	1 (7)
嘔吐 Vomiting	4 (57)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	5 (36)	1 (7)
発熱 Pyrexia	3 (43)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	4 (29)	0 (0)
貧血 Anaemia	2 (29)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	3 (21)	1 (7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
便秘 Constipation	1 (14)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
食欲減退 Decreased appetite	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21)	0 (0)
疲労 Fatigue	2 (29)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	2 (14)
低カリウム血症 Hypokalaemia	2 (29)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	1 (7)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (14)	1 (14)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	1 (7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
C一反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
味覚異常 Dysgeusia	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
頭痛 Headache	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
しゃっくり Hiccups	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
低血圧 Hypotension	2 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
高血圧 Hypertension	1 (14)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)
腹痛 Abdominal pain	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
異常体重減少 Abnormal loss of weight	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
体部白癬 Body tinea	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)

1/2

Adverse events were coded using the MedDRA version 16.0.
Grades were based on CTCAE version 4.03.
A subject counts once for each preferred term.
Source：TB-MC010034 試験（Table 10-14）

表 2.7.6.1-6　試験治療との関連性が否定できない有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Analysis Set）（続き）

	MLN9708					
	4.0 mg (N = 7) n (%)		4.0 mg + LenDex (N = 7) n (%)		All Subjects (N = 14) n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
気管支炎 Bronchitis	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
口唇炎 Cheilitis	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
痙攣 Convulsion	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
咳嗽 Cough	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
発声障害 Dysphonia	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
紅斑 Erythema	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
顔面浮腫 Face oedema	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
不眠症 Insomnia	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
喉頭炎 Laryngitis	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
筋痙縮 Muscle spasms	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
発疹 Rash	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
球状皮疹 Rash macular	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
腎障害 Renal disorder	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
口内炎 Stomatitis	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	1 (7)	0 (0)

2/2

Adverse events were coded using the MedDRA version 16.0.
Grades were based on CTCAE version 4.03.
A subject counts once for each preferred term.
Source：TB-MC010034 試験（Table 10-14）

② Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 12 例（4.0 mg コホート：7 例、4.0 mg + LenDex コホート：5 例）に認められた（表 2.7.6.1-5）。主な Grade 3 以上の有害事象（2 例以上）は、4.0 mg コホートでは、リンパ球減少症（5 例）、好中球減少症（4 例）、血小板減少症（3 例）、下痢（2 例）、白血球減少症（2 例）及び疲労（2 例）であり、4.0 mg + LenDex コホートでは、好中球減少症（2 例）、血小板減少症（2 例）及びリンパ球減少症（2 例）であった。

Grade 4 の有害事象は 8 例（4.0 mg コホート：5 例、4.0 mg + LenDex コホート：3 例）に認められ、発現した事象は 4.0 mg コホートでは、血小板減少症（3 例）、リンパ球減少症（3 例）、網膜剥離（1 例）、4.0 mg + LenDex コホートでは、好中球減少症（2 例）、高カルシウム血症（1 例）、血小板減少症（1 例）及び白血球減少症（1 例）であった。網膜剥離（4.0 mg コホート）及び高カルシウム血症（4.0 mg + LenDex コホート）以外の Grade 4 の有害事象は、試験治療との関連性が否定されなかった。

③ 死亡

データカットオフ時点までに、試験期間中の死亡は認められなかった。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象は4例（4.0 mgコホート：3例、4.0 mg + LenDexコホート：1例）で認められた（表2.7.6.1-7）。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は4.0 mgコホートの2例で認められ、発現した事象は1例での気管支炎（Grade 2）、もう1例での低カリウム血症（Grade 3）及び血小板減少症（Grade 4）であった。

本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象について、2.7.6補遺1に詳細を示した。

表 2.7.6.1-7　重篤な有害事象（Safety Analysis Set）

Treatment Group	Subject Identifier	Age Sex	Race	Preferred Term	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Intermittent	Outcome	Severity (CTCAE Grade)	Relationship to Study Treatment	Action Taken
4.0 mg	TB-A*	[redacted] Female	Japanese	気管支炎 Bronchitis	[redacted] (71)	[redacted] (85)	-	1	Grade 2	Y	7, 8
4.0 mg	TB-B*	[redacted] Female	Japanese	低カリウム血症 Hypokalaemia	[redacted] (11)	[redacted] (20)	-	1	Grade 3	Y	7
				血小板減少症 Thrombocytopenia	[redacted] (12)	[redacted] (52)	-	1	Grade 4	Y	7
4.0 mg	[redacted]	[redacted] Male	Japanese	網膜剥離 Retinal detachment	[redacted] (44)	[redacted] (99)	-	1	Grade 4	N	7, 8
4.0 mg + LenDex	[redacted]	[redacted] Male	Japanese	骨痛 Bone pain	[redacted] (37)		Y	4	Grade 3	N	7

Adverse events were coded using the MedDRA version 16.0

Grades were based on CTCAE version 4.03.

End Date = Date Ended, Worsened in Severity or Resulted in Death.

Action Taken 1 = No Action Taken, 2 = Dose Held, 3 = Dose Reduced, 4 = Dose Increased, 5 = Dose Delayed, 6 = Dose Discontinued Permanently, 7 = Concomitant Medication Administered, 8 = Concomitant Procedure Performed, 9 = Discontinued From Study.

Outcome 1 = Resolved, 2 = Resolving, 3 = Resolved with Sequelae, 4 = Unresolved, 5 = Death, 6 = Unknown.

Data Cut-Off Date: 06JAN2014

Source：TB-MC010034 試験（Listing 2、Listing 14）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑤ 投与中止に至った有害事象

3 例（4.0 mg コホート：1 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）が有害事象により試験治療を中止した。これらの事象は、4.0 mg コホートの 1 例は下痢（Grade 3）、4.0 mg + LenDex コホートの 2 例のうち 1 例は好中球減少症（Grade 3）及び血小板減少症（Grade 3）、もう 1 例は好中球減少症（Grade 4）及び血小板減少症（Grade 4）であった。

⑥ DLT

本剤 4.0 mg（週 1 回単独投与又は LenDex との併用投与）は日本人 RRMM 患者において忍容可能と考えられた。DLT は、4.0 mg コホートにおける DLT analysis set 6 例のうち 1 例、4.0 mg + LenDex コホートにおける DLT analysis set 6 例のうち 1 例で発現した。本試験で報告された DLT は 4.0 mg コホートの 1 例に認められた下痢（Grade 3）、悪心（Grade 3）、低カリウム血症（Grade 3）、高血圧（Grade 3）、血小板減少症（Grade 4）及び低ナトリウム血症（Grade 3）、また、4.0 mg + LenDex コホートの 1 例に認められた血小板減少症（Grade 4）及び好中球減少症（Grade 4）であった。

⑦ 臨床検査

Grade 3 以上の血液学的検査値異常は 9 例（4.0 mg コホート：6 例、4.0 mg + LenDex コホート：3 例）に認められ、その内容は好中球減少 6 例（4.0 mg コホート：4 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）、ヘモグロビン減少 3 例（4.0 mg コホート：2 例、4.0 mg + LenDex コホート：1 例）、白血球減少 5 例（4.0 mg コホート：3 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）、リンパ球減少 8 例（4.0 mg コホート：6 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）及び血小板減少 5 例（4.0 mg コホート：3 例、4.0 mg + LenDex コホート：2 例）であった。

Grade 3 以上の血液生化学的検査値異常は 3 例（4.0 mg コホート：2 例、4.0 mg + LenDex コホート：1 例）に認められ、その内容はアルブミン減少 2 例（4.0 mg コホート：1 例、4.0 mg + LenDex コホート：1 例）、ナトリウム減少 2 例（4.0 mg コホート：1 例、4.0 mg + LenDex コホート：1 例）、補正カルシウム増加 1 例（4.0 mg + LenDex コホート）、カリウム減少 1 例（4.0 mg コホート）、リン減少 2 例（4.0 mg コホート：1 例、4.0 mg + LenDex コホート：1 例）であった。

Grade 3 以上の尿検査値異常は認められなかった。

⑧ バイタルサイン、体重及び ECOG performance status

データカットオフ時点までにベースライン以降のバイタルサイン、体重及び ECOG performance status には、臨床的に意義のある変化は認められなかった。4.0 mg コホートの 1 例で高血圧（Grade 3）の DLT が認められたが、薬物治療によって回復した。

⑨ 12 誘導心電図

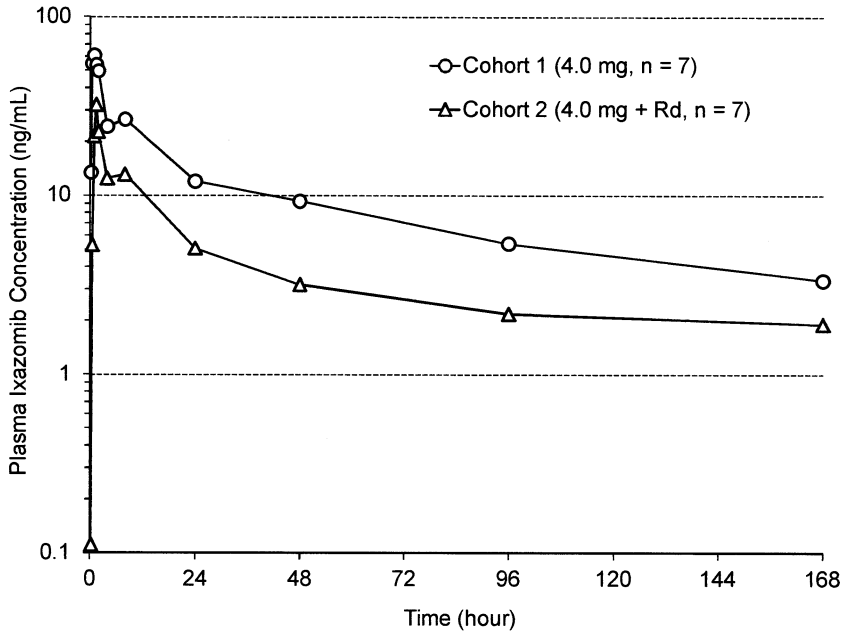
データカットオフ時点までにベースライン以降の 12 誘導心電図結果に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。4.0 mg コホートの 1 例で臨床的に意義のある心電図の異常所見として、サイクル 1 において第一度房室ブロックが認められたが、試験の終了時には異常は認められなかった。

5）薬物動態

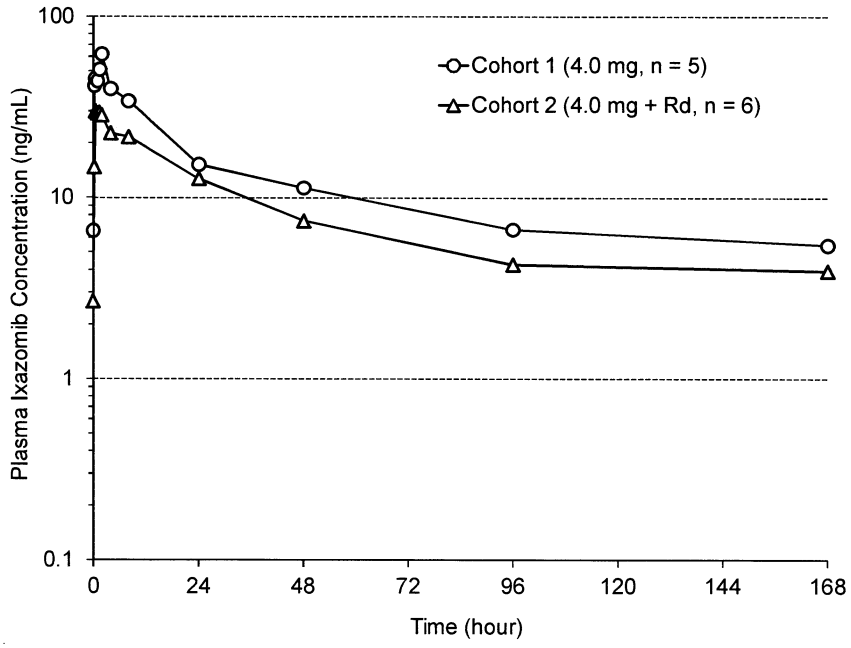
本剤の週1回経口投与開始後の1日目（投与1回目）及び15日目（投与3回目）において、イキサゾミブの血漿中薬物動態を評価した。本剤4.0 mgコホート及び4.0 mg + LenDexコホートの1日目及び15日目でのイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図2.7.6.1-1、血漿中薬物動態パラメータを表2.7.6.1-8に示した。

本剤4.0 mgコホート及び4.0 mg + LenDexコホートの1日目及び15日目ともに、イキサゾミブの血漿中濃度は投与後約1～2時間（中央値）で最高濃度に達し、その後終末相では緩慢な低下が認められた。両コホートの15日目における血漿中濃度の平均消失半減期（$t_{1/2}$）は約130～140時間、また、平均蓄積比は約2であった。投与開始後15日目では、2つのコホート間でイキサゾミブの薬物動態プロファイルに関する顕著な差は認められなかった。

Day 1



Day 15



Cohort 1 = 4.0 mg cohort, Cohort 2 = 4.0 mg + LenDex cohort, Rd = LenDex
Source：TB-MC010034 試験（Figure 11-1）

図 2.7.6.1-1　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル
（Log-Linear Scale）

表 2.7.6.1-8　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ

	Day 1						Day 15									
	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (h•ng/mL)	DN_C_{max} (ng/mL/mg)	DN_$AUC_{0\text{-}168h}$ (h•ng/mL/mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (h•ng/mL)	DN_C_{max} (ng/mL/mg)	DN_$AUC_{0\text{-}168h}$ (h•ng/mL/mg)	$t_{1/2}$ (h)	Lambda Z (1/h)	p/t	R_{ac}
4.0 mg cohort																
n	7	7	7	7	7	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Arithmetical mean	2.31	90.2	3.18	1446	22.6	362	1.76	88.5	5.04	1848	22.1	462	141	0.00521	23.8	2.18
SD	2.47	54.6	1.92	1136	13.7	284	1.08	59.9	3.57	1105	15.0	277	37.8	0.00142	25.6	0.821
Minimum	0.483	6.58	0.652	208	1.65	52.0	0.250	16.3	2.63	753	4.08	188	96.8	0.00360	6.13	1.60
Median	1.08	83.3	3.63	1447	20.8	362	1.83	84.3	3.38	1261	21.1	315	143	0.00485	18.2	1.98
Maximum	7.17	153	6.16	3703	38.3	926	3.25	180	11.1	3206	45.0	802	193	0.00716	68.4	3.62
CV%	107.05	60.53	60.41	78.57	60.52	78.58	61.13	67.66	70.90	59.79	67.63	59.86	26.78	27.23	107.55	37.58
Geometric Mean	1.46	65.3	2.56	1071	16.4	268	1.34	68.8	4.27	1588	17.2	397	137	0.00506	16.1	2.09
4.0 mg + Rd cohort																
n	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Arithmetical mean	2.27	37.0	1.74	613	9.27	153	2.14	44.1	3.79	1243	11.0	311	125	0.00554	13.4	1.82
SD	2.18	19.3	0.705	253	4.85	63.1	2.49	42.0	2.14	666	10.5	167	4.22	0.000190	10.1	0.424
Minimum	1.00	16.6	1.03	281	4.15	70.3	0.467	19.7	0.924	541	4.93	135	118	0.00533	6.16	1.11
Median	1.45	33.3	1.62	644	8.33	161	1.38	30.5	3.96	1276	7.62	319	126	0.00549	8.73	1.92
Maximum	7.17	69.5	2.94	961	17.4	240	7.08	129	6.75	2254	32.3	564	130	0.00587	31.4	2.35
CV%	95.96	52.22	40.50	41.18	52.28	41.14	116.20	95.18	56.50	53.56	95.27	53.59	3.37	3.43	75.31	23.24
Geometric Mean	1.79	32.9	1.63	564	8.22	141	1.37	34.5	3.15	1086	8.62	272	125	0.00554	10.9	1.78

$AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 168 hours, C_{max} = maximum observed plasma concentration, C_{trough} = minimum observed plasma concentration,
DN_$AUC_{0\text{-}168h}$ = $AUC_{0\text{-}168h}$/dose, DN_C_{max} = C_{max}/dose, Lambda Z = rate constant, p/t = peak/trough ratio (C_{max}/C_{trough}),
R_{ac} = accumulation ratio ($AUC_{0\text{-}168h}$ [Day 15]/$AUC_{0\text{-}168h}$ [Day 1]), Rd = LenDex, $t_{1/2}$ = half-life, T_{max} = time the maximum plasma concentration was observed.
Source：TB-MC010034 試験（Table 11-1）

（3）結論

日本人 RRMM 患者における本剤 4.0 mg の単独投与又は本剤 4.0 mg と LenDex との併用投与は安全であり忍容可能であった。

2.7.6.2 海外第 1 相試験（C16003 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（評価）

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study of the Oral Form of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： ・RRMM 患者を対象として、本剤を週 2 回経口投与した場合の安全性プロファイル、忍容性及び最大耐量（MTD）を検討する。 ・21 日サイクルで本剤を週 2 回投与（1、4、8 及び 11 日目）したときの第 2 相推奨用量（RP2D）を決定する。 副次目的： ・本剤の経口投与時における血漿中薬物動態を検討する。 ・本剤の経口投与時における血液中 20S プロテアソーム活性に対する薬力学的作用を検討する。 ・RRMM 患者において、本剤の全奏効率（CR + PR）及び CR + PR + minimal response（MR）率を求める。 ・プロテアソーム阻害剤（PI）未使用、ボルテゾミブ使用後再発又はカルフィルゾミブ使用後の RRMM 患者において、本剤の全奏効率及び CR + PR + MR 率を求める。 探索的目的： ・多発性骨髄腫細胞での本剤による治療標的分子下流の変動を活性化転写因子-3（ATF-3）の発現で評価する。 ・多発性骨髄腫細胞での本剤における薬剤感受性バイオマーカー候補 p65 について評価する。 ・本剤の投与と心電図パラメータの潜在的関係について検討する。 ・チトクローム P450（CYP）及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果の関連性について評価する。
試験デザイン	本試験は多発性骨髄腫の成人患者を対象とした本剤のオープン、多施設共同、用量漸増試験であり、最初は第 1/2 相試験としてデザインされたが、多発性骨髄腫に対する臨床診療の変更に基づき、その後第 1 相試験に修正した。本試験は本剤の経口製剤を用いた最初の試験で、同意の得られた RRMM 患者を組み入れた。用量漸増コホートでは、ボルテゾミブ、免疫調節剤（IMiD）であるサリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む 2 ライン以上の前治療歴（併用も可）のある再発の多発性骨髄腫患者に本剤を投与した。MTD 決定後、実臨床で見られる多様な患者集団における本剤の効果を検討するため、4 つの MTD 拡大コホート（「対象」参照）に患者を登録した。この MTD 拡大コホートは、ボルテゾミブ、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む前治療を 1 ライン以上受けている患者を対象とした。 本試験は、本剤を 1、4、8 及び 11 日目に週 2 回経口投与した（21 日サイクル）場合の安全性プロファイルと MTD を検討することを目的とした。用量漸増はフィボナッチ数列の変法を用いて、前回の用量に対して 2、1.67、1.5、1.4 及び 1.33 倍の順に進め、3 + 3 の用量漸増計画を用いて MTD を決定した。MTD は、サイクル 1 で DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最高用量と定義した。DLT はサイクル 2 以降の期間中を含め試験期間中のどの時点でも発現する可能性があったが、サイクル 1 で認められた DLT のみを用量漸増の決定、用量レベルの拡大等の評価に用いた。MTD の決定後、本剤の安全性、忍容性及び有効性を更に検討するため患者を 4 つの MTD 拡大コホートに組み入れた。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	DLT は、本剤との関連性が否定できない有害事象のうち、以下の項目に該当するものと規定した（Grade は「CTCAE 第 3.0 版」に従う）。 1. 8 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症（500/mm^3 未満） 2. 発熱又は感染症を伴う Grade 3 の好中球減少症。発熱は口腔内体温が 38.5°C 以上と定義する。 3. 8 日以上持続する Grade 4 の血小板減少症（25,000/mm^3 未満） 4. 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 5. 血小板数が 10,000/mm^3 未満 6. 疼痛を伴う Grade 2 の末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー 7. 最適な予防的制吐にもかかわらず発症した Grade 3 以上の悪心／嘔吐。最適な予防的制吐とは標準の用量及び標準のスケジュールに従って 5-HT3 アンタゴニストを投与する制吐療法と定義する。ただし、デキサメタゾンは制吐剤として投与しないこと。 8. 最大限の支持療法にもかかわらず発症した Grade 3 以上の下痢 9. Grade 3 の QTc 延長（500 msec 超）（治験実施計画書で規定した時点で 3 回連続測定した平均値、専門医の判定に基づく）。心電図は 1 時間以内に 3 回の測定を行い、専門医による評価がなされたものとする。その結果、QTc の平均値が 500 msec 超の場合、DLT と判断する。 10. Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下のものは除く。 ・Grade 3 の関節痛／筋肉痛 ・7 日間未満の Grade 3 の疲労 11. 本剤に関連する血液毒性又は非血液毒性からの回復不良によりサイクル 2 の開始が 15 日以上遅延する場合 12. 本剤に関連するその他の Grade 2 以上の非血液毒性で、治験責任医師が本剤の投与中止が必要と判断した場合
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準： 次の測定値の一つ以上に該当する測定可能病変を有する多発性骨髄腫と診断された患者（性別不問）を適格とした：血清 M 蛋白 1 g/dL 以上（10 g/L 以上）〔用量漸増コホートについては、0.5 g/dL 以上（5 g/L 以上）〕及び／又は尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上。また、年齢は 18 歳以上で、ECOG performance status が 0、1 又は 2 で、以下の前治療歴を有する RRMM 患者を適格とした。 ・用量漸増コホート：ボルテゾミブ、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む 2 ライン以上の前治療歴を有する再発の多発性骨髄腫患者 ・MTD 拡大コホート（以下の 4 コホートから構成される）：ボルテゾミブ、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者 1. Relapsed and Refractory cohort：用量漸増コホートの必須条件を満たし、直近の前治療に対し不応性（投与中又は最終投与後 60 日以内に PD が認められた場合）であった患者 2. PI-Naive cohort：PI の使用歴がなく、サリドマイド若しくはレナリドミド又はステロイドを含む前治療歴を有する RRMM 患者 3. VELCADE-Relapsed cohort：前治療でのボルテゾミブ使用後に再発（ボルテゾミブに対し不応性ではない）し、他の PI の使用歴がない RRMM 患者 4. Carfilzomib cohort：カルフィルゾミブによる前治療歴があり、直近の前治療に対し再発又は不応性（投与中又は最終投与後 60 日以内に PD が認められた場合）であった患者
計画被験者数	本試験では約 70 例の登録を計画した。用量漸増コホートでは、36 例の登録が計画され、各用量レベルにつき、本剤を 3 例に投与することとした。前コホートの 3 例がサイクル 1 を完了した後に、次コホートの 3 例の投与を開始することとした。必要に応じ、一つの用量レベルのコホートに最大 3 例追加することとした。MTD の決定後、MTD 拡大コホートに Relapsed and Refractory cohort に約 10 例、Carfilzomib cohort に約 6 例、PI-Naive cohort に約 6 例、VELCADE-Relapsed cohort に約 12 例を登録する計画とした。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	本剤を 1、4、8 及び 11 日目に週 2 回経口投与した（21 日サイクル）。用量漸増コホートでの本剤の開始用量は 0.24 mg/m^2 であった。以降の用量は 0.48、0.80、1.20、1.68 及び 2.23 mg/m^2 で、2.23 mg/m^2 の検討後に 2 mg/m^2 の投与も追加した。MTD 拡大コホートでは 2 mg/m^2 を投与した。 12 ヵ月を超えて投与を継続することで患者にベネフィットが生じると判断された場合を除き、投与期間は最長で 12 ヵ月とした。PD 又は忍容不能な毒性が認められた場合は投与を中止した。
評価項目及びその評価基準	［薬物動態評価］ イキサゾミブの血漿中濃度測定用の採血を、サイクル 1 の 1、4 及び 11 日目とサイクル 2 の 1 日目の投与前（投与前 1 時間以内）に行った。更にサイクル 1 の 1 及び 11 日目の投与後 15、30 分、1、1.5、2、4、8 及び 24 時間並びにサイクル 1 の 11 日目の投与後 96 及び 168 時間（15 及び 18 日目）に採血した。イキサゾミブの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。イキサゾミブの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（T_{max}）及び投与後 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-72}）を 1 及び 11 日目の本剤投与後に算出した。また、11 日目の投与後の $t_{1/2}$ 及び蓄積率も算出した。 ［薬力学的作用の評価］ 血液中 20S プロテアソーム活性測定用の採血を薬物動態評価用と同時点で行った。血液中 20S プロテアソーム活性は蛍光法を用いて測定した。しかし、第三者検査機関で実施した 20S プロテアソーム活性試験のデータの正確性を裏付けできないという問題が確認されたことから、本試験で得られた 20S プロテアソーム活性試験のデータは評価しないこととした。 ［薬理遺伝学的及びその他の探索的評価］ CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果の関連性について評価するために、スクリーニング期間又はサイクル 1 の 1 日目の本剤の初回投与前に採血を実施した。なお、本試験ではこれらの検体を用いた解析は実施しなかった。実施中の薬物動態試験の結果が出た後に、これらの検体を解析する可能性がある。 治療標的分子への薬剤結合性評価として ATF-3 発現の増加を検討するために、スクリーニング時及びサイクル 1 の 1 日目の投与後 6（± 2）時間に骨髄穿刺検体を採取した。ベースライン時に採取した骨髄穿刺検体は、nuclear factor–κB（NF-κB）伝達経路の重要な因子である p65 の発現について免疫組織化学法を用いて評価した。 心電図は 1 及び 11 日目の本剤の投与前後に測定（それぞれ 3 回）し、イキサゾミブの血漿中濃度と心電図検査項目（QTc 及び心拍数など）における潜在的関係について評価した。本試験で得られた心電図データは他の試験で得られた心電図データと併合し、その後実施する濃度－QTc 併合解析の結果は別途報告する。 ［有効性の評価］ 奏効は、IMWG の基準に欧州血液骨髄移植学会（EBMT）の基準における MR と near complete response（nCR）を追加した基準を用い、治験責任医師が評価した。奏効の評価はサイクル 3 の 1 日目から開始し 2 サイクルごとに実施した。奏効の分類は CR、厳格な完全奏効（sCR）、PR、VGPR、nCR、MR、SD 及び PD とした。CR は IMWG の基準に従い確定した。PD は標準的な診療方針及び各実施医療機関での臨床検査結果に従い確定した。 髄外病変が確認されている患者については、その評価のためスクリーニング期間中に陽電子放射断層撮影（PET）-CT、CT 又は MRI を実施した。MTD 拡大コホートに組み入れられた患者については、スクリーニング期間中に画像評価を実施した場合、奏効又は PD を確認するため必要に応じて同じ画像評価法を繰り返し実施した。スクリーニング時に全身骨検査を実施した。スクリーニング時に溶骨性病変が見られた場合は、骨病変の増加又は新たな骨病変を示唆する症状又は徴候について、医師が必要と判断した時点及び試験終了時に画像評価を実施した。試験中及び追跡期間での画像評価は、スクリーニング時と同じ画像評価法を用いた。放射線画像は各実施医療機関で評価し、評価結果を診療記録と共に保管した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	血清 FLC 測定、血清及び尿の免疫固定法、M 蛋白及び免疫グロブリン（Ig）の定量用に、血液検体及び尿検体（血清 FLC 測定では血液のみ）を、スクリーニング時、サイクル 1 の 1 日目、2 サイクルごと（サイクル 3 の 1 日目から開始）及び試験終了時に採取した。 骨髄穿刺検体又は生検検体は、形態分析及び細胞遺伝学的解析を含む腫瘍評価のためにスクリーニング時に採取した。その後、骨髄穿刺検体又は生検検体を、CR 若しくは nCR を確認又は PD の疑いについて評価するために、必要に応じ採取した。 ［安全性の評価］ 安全性の評価は、有害事象及び重篤な有害事象、サイクル 1 で認められた DLT、症状についての身体検査、バイタルサイン及び臨床検査値に基づいて実施した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 3.0 版」に従って評価した。スクリーニング時に心電図検査（1 回）を実施し、1、2、11 及び 12 日目のあらかじめ規定した時点で心電図検査（3 回連続）を実施した。神経毒性評価のため Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Oncology Group Neurotoxicity（FACT/GOG Ntx）質問票の患者による記入もスクリーニング時及び各サイクルの 1 日目に行った。
解析方法	［薬物動態解析］ 薬物動態解析は、本剤の加水分解生成物であるイキサゾミブの濃度に基づき実施した。イキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロットは、各患者の濃度対時間のデータを用いて作成した。各患者で得られたデータに基づき、ノンコンパートメント解析を用いて、C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}72}$、$t_{1/2}$ 及び蓄積率などの薬物動態パラメータを算出した。本剤の各用量コホートで、各パラメータの記述統計量を算出した。用量比例性の解析では、パワーモデルを用いて $AUC_{0\text{-}72}$ と実際の投与量（mg 単位）との相関性を評価した。 ［探索的解析］ ATF-3 発現評価を、採取時間及び採取腫瘍に関する品質管理検査を通った 1 組の骨髄穿刺検体（各患者における投与前及び投与後の各 1 検体）について、免疫組織化学法を用いて実施した。各検体、6 枚の 10 μm の薄切標本を作製し、ATF-3 発現を評価した。投与前検体及び投与後検体における総 ATF-3 発現の変動を、t 検定を用いて統計学的に検討した。 NF-κB 伝達経路評価は、骨髄穿刺検体を用いて PhenoPath が開発した二重免疫組織化学法で実施した。血漿中腫瘍細胞を抗 CD138 抗体で視覚化し、p65 抗体を用いて NF-κB の評価とした。 ［有効性］ 有効性の解析は、全奏効率（CR + PR）及び CR + PR + MR 率を集計した。すべての患者で、各奏効の分類の患者数と割合を集計した。奏効までの時間、奏効期間及び他の有効性の評価項目を、必要に応じ示すこととした。細胞遺伝学的解析結果も記述した。高リスクの細胞遺伝学的解析結果は次のいずれかの異常を有する場合と定義した： t(4;14)、t(14;16)及び del 17（p53 遺伝子欠損を含む） ［安全性］ 有害事象発現率は次のカテゴリーについて集計した。すべての有害事象、本剤の投与後に認められた有害事象、主な有害事象（患者の 10%以上で発現）、重篤な有害事象、本剤との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本剤の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象。有害事象は MedDRA 第 15.0 版基本語により要約した。用量漸増コホートではサイクル 1 で認められた DLT の患者ごとの一覧も作成した。 血液学的及び生化学的検査項目については、「CTCAE 第 3.0 版」に従ってベースラインから投与後の最悪 Grade への変化を示すシフトテーブルを作成した。臨床検査値、ECOG performance status 及びバイタルサインの経時的変化を示す図も作成した。指定の各時点での心電図の心拍数及び QTc を、ベースラインから投与後の各時点までの平均変化量と共に要約した。FACT/GOG Ntx 質問票の 11 項目のサブスケールスコアを患者ごとに一覧を作成し、各時点での各項目について示した。総合スコアの要約表は、すべての患者について各時点を通し示した。スクリーニング時から試験期間を通して使用したすべての併用薬について、WHO Drug Dictionary に従う基本語により分類した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
医療機関数	米国 5 施設（他 1 施設は、患者の登録がなかったため含めなかった）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データベースロック時点）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験に 60 例が登録され、本剤を 1 回以上投与された。用量漸増コホートに組み入れられた 26 例の内訳は、0.24 mg/m^2：3 例、0.48 mg/m^2：3 例、0.8 mg/m^2：3 例、1.20 mg/m^2：3 例、1.68 mg/m^2：3 例、2 mg/m^2：7 例及び 2.23 mg/m^2：4 例であった。MTD 拡大コホートにおいては 40 例が組み入れられ 2 mg/m^2 を投与された。用量漸増コホートで 2 mg/m^2 コホートに組み入れられた 7 例中 5 例は Relapsed and Refractory cohort に併合され、1 例は VELCADE-Relapsed cohort に併合された。40 例の内訳は、Relapsed and Refractory cohort：20 例、VELCADE-Relapsed cohort：12 例、PI-Naive cohort：6 例及び Carfilzomib cohort：2 例であった。

60 例中 43 例（72%）が治験実施計画書に従い試験治療を完了（4 サイクル以上の治療を受けた場合又はサイクル 1 終了後に PD が認められた場合と定義）した。その内訳は本剤を 4 サイクル以上投与された患者が 22 例（37%）、サイクル 1（21 日以上）終了後に PD が認められた患者が 21 例（35%）であった。最も多かった試験中止の理由は PD であり、37 例（62%）であった。データベースロック時点で 6 例が本剤投与中であった。

2）患者背景

Safety population における患者背景を表 2.7.6.2-2 に示した。

60 例中 32 例（53%）は男性で、54 例（90%）は白人であった。年齢の中央値は 65 歳であった。診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 57.4 ヵ月であった。IgG 骨髄腫を有する患者は 38 例（63%）、IgA 骨髄腫を有する患者は 11 例（18%）、軽鎖骨髄腫を有する患者は 11 例（18%）であった。International Staging System（ISS）基準に従う病期は、stage I が 20 例（33%）、stage II が 20 例（33%）及び stage III が 19 例（32%）であった。ベースライン時に測定可能病変を有していた患者は 57 例（95%）であり、ベースライン時に溶骨性病変を有していた患者は 58 例中 41 例（71%）であった。多発性骨髄腫において確立された予後因子であり、ISS の病期の主な誘因である β_2-ミクログロブリン（正常値：3.0 mg/L 未満）及びアルブミン（正常値：3.5～5.0 g/dL）の検査結果は次のとおりである。β_2-ミクログロブリン値の中央値は 3.60 mg/L で、18 例（30%）はベースライン時に高値（5.5 mg/L 超、予後不良と関連）を示した。アルブミンに関しては、33 例（55%）がベースライン時に 3.5 g/dL 未満（予後不良と関連）を示した。MTD 拡大コホート全体の CrCL の中央値は 67.66 mL/min で、PI-Naive cohort を除く各 MTD 拡大コホートと類似する値であった。PI-Naive cohort での中央値は 107.31 mL/min であった。60 例中 22 例（37%）が中等度又は重度の腎障害を有していた〔中等度：19 例（32%）、重度：3 例（5%）〕。細胞遺伝学的データが 50 例から得られた。50 例中 12 例（24%）に高リスクの細胞遺伝子が認められ、すべてが del 17 を有し、これらのうち 5 例では複数の高リスクの異常が認められた。

Safety population 60 例中 50 例（83%）が、本試験登録前に 3 ライン以上の前治療歴があり、16 例（27%）が 6 ライン以上の前治療歴があった。36 例（60%）で幹細胞移植歴があった。

表 2.7.6.2-2　患者背景（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts N = 26	MTD Expansion Cohorts N = 40	Total[a] N = 60
Age (yr)[b]			
Median	65.0	65.0	65.0
Min, max	50, 83	50, 86	50, 86
Sex, n (%)			
Male	16 (62)	19 (48)	32 (53)
Race, n (%)			
White	22 (85)	38 (95)	54 (90)
Black	4 (15)	1 (3)	5 (8)
Other[c]	0	1 (3)	1 (2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (4)	3 (8)	4 (7)
Not Hispanic or Latino	24 (96)	37 (93)	55 (92)
Missing	1 (4)	0	1 (2)
Body surface area (m^2)[d]			
Median	1.97	1.90	1.92
Min, max	1.3, 2.5	1.2, 2.5	1.2, 2.5
Time since diagnosis, months			
Median	56.7	58.3	57.4
Min, max	13, 291	12, 151	12, 291

Abbreviations: Max = maximum, min = minimum, MTD = maximum tolerated dose.

Percentages may not sum to 100% because of rounding.

a Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and 1 patient was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

b Age at date of informed consent.

c The patient within the "other" category for race was identified as Persian.

d The body surface area (m^2) is defined as $([\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}] / 3600)^{1/2}$.

Source：C16003 試験（Table 10-2）

3）有効性

強力な前治療を受けた患者集団の多様性を考慮し、本試験では、抗腫瘍効果を M 蛋白の減少及び IMWG 治療効果判定基準で評価した。本剤投与後の最大の M 蛋白減少の要約を表 2.7.6.2-3 に示した。投与後の M 蛋白データが得られた 50 例において、13 例（26%）で M 蛋白の 25%以上の減少が示された。50 例中 6 例（12%）で M 蛋白の 25%から 50%未満の減少が認められ、また、50%以上の減少が 7 例（14%）、90%以上の減少が 2 例（4%）及び 100%の減少が 1 例（2%）に認められた。25%以上の臨床的に意義のある減少は 1.2 mg/m^2 以上を投与された患者及びすべての MTD 拡大コホートの患者で認められた。これら 13 例中 9 例で、M 蛋白の減少が客観的奏効（未確定を含む）とみなされた。MTD 拡大コホートで 25%以上の M 蛋白の減少が認められた 11 例中 4 例（すべて Relapsed and Refractory cohort）は、いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であることが報告されていた。M 蛋白の減少は、PD が認められるまでの投与期間を通じて、比較的安定していた。

表 2.7.6.2-3　本剤投与後の最大の M 蛋白減少の要約（Response-Evaluable Population）

Best M-Protein Response Category	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)								MTD Expansion Cohorts, n (%)					Total[a]
	0.24 N = 2	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 2	2 N = 6	2.23 N = 2	Total N = 21	RR N = 20	VR N = 11	PIN N = 6	Car N = 2	Total N = 39	N = 55
100% reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)	1 (2)
Immunofixation negative	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)	1 (2)
≥ 90% reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	1 (17)	0	2 (5)	2 (4)
≥ 50% reduction	0	0	0	1	0	0	1	2 (10)	1 (5)	2 (18)	2 (33)	0	5 (13)	7 (13)
90% - < 100% reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	1 (3)	1 (2)
75% - < 90% reduction	0	0	0	1	0	0	0	1 (5)	0	0	0	0	0	1 (2)
50% - < 75% reduction	0	0	0	0	0	0	1	1 (5)	1 (5)	1 (9)	1 (17)	0	3 (8)	4 (7)
25% - < 50% reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (20)	1 (9)	0	1 (50)	6 (15)	6 (11)
< 25% reduction to < 25% increase	1	1	2	0	1	2	1	8 (38)	8 (40)	6 (55)	3 (50)	0	17 (44)	24 (44)
≥ 25% increase	1	2	0	1	1	3	0	8 (38)	5 (25)	1 (9)	1 (17)	1 (50)	8 (21)	13 (24)
No postbaseline assessment of measurable M-protein parameter[b]	0	0	1	1	0	1	0	3 (14)	2 (10)	1 (9)	0	0	3 (8)	5 (9)

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

b　Of the 5 patients with "no postbaseline assessment," 2 had progression on the basis of plasmacytoma rather than M-protein changes, and 3 had no underlying postbaseline M-protein data on which to base a disease assessment.

Source：C16003 試験（Table 11-4）

治験責任医師の評価に基づく抗腫瘍効果の要約を表 2.7.6.2-4 に示した。55 例が response-evaluable population と判断され、内訳は用量漸増コホートの 21 例及び MTD 拡大コホートの 39 例であった。評価は、サイクル 3 から開始し、2 サイクルごとに 1 日目に実施した。

全奏効率（CR + PR）は、確定のみでは 9%であり、未確定を含む場合では 15%であった。MR を含めた場合の確定のみの奏効率（CR + PR + MR）は全体で 15%、用量漸増コホートでは 10%、MTD 拡大コホートでは 15%であった。

9 例で MR、PR 又は CR が認められた（未確定を含む）。最良効果は、PI-Naive cohort の 1 例における未確定 CR（確定 VGPR）であった。それ以外に PR（確定のみ）が 4 例で認められた（用量漸増コホートで 2 例、Relapsed and Refractory cohort 及び VELCADE-Relapsed cohort で各 1 例）。最良効果として MR（確定のみ）が 3 例で、いずれも MTD 拡大コホートに組み入れられていた。

MR、PR 又は CR が認められた 9 例中 6 例で、ボルテゾミブに不応性であったか否かに関するデータが得られた。そのうち 3 例（PR：2 例、未確定 PR 及び確定 MR：1 例）はいずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であった。データが得られた他の 3 例は、いずれの前治療でもボルテゾミブに不応性ではなく、全例が VELCADE-Relapsed cohort に組み入れられていた。

表 2.7.6.2-4　治験責任医師の評価に基づく抗腫瘍効果の要約（Response-Evaluable Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)								MTD Expansion Cohorts, n (%)					
Response	0.24 N = 2	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 2	2 N = 6	2.23 N = 2	Total N = 21	RR N = 20	VR N = 11	PIN N = 6	Car N = 2	Total N = 39	Total[a] N = 55
Confirmed best response														
CR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	0	1	0	0	1	2 (10)	1 (5)	1 (9)	1 (17)	0	3 (8)	5 (9)
VGPR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)	1 (2)
nCR[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MR	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	1 (9)	1 (17)	0	3 (8)	3 (5)
SD	2	3	1	2	2	3	1	14 (67)	11 (55)	6 (55)	3 (50)	1 (50)	21 (54)	33 (60)
PD	0	0	2	0	0	3	0	5 (24)	7 (35)	3 (27)	1 (17)	1 (50)	12 (31)	14 (25)
CR + PR	0	0	0	1	0	0	1	2 (10)	1 (5)	1 (9)	1 (17)	0	3 (8)	5 (9)
CR + PR + MR	0	0	0	1	0	0	1	2 (10)	2 (10)	2 (18)	2 (33)	0	6 (15)	8 (15)
CR + VGPR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (17)	0	1 (3)	1 (2)
Best response unconfirmed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, CR = complete response, MR = minimal response, MTD = maximum tolerated dose, nCR = near complete response, PD = progressive disease, PIN = Proteasome Inhibitor–Naive MTD expansion cohort, PR = partial response, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, sCR = stringent complete response, SD = stable disease, VGPR = very good partial response, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

b　Near complete response was defined as positive immunofixation analysis of serum or urine as the only evidence of disease and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and ≤ 5% plasma cells in bone marrow (confirmation with repeat bone marrow biopsy not needed).

Source：C16003 試験（Table 11-5）

4）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に示した。Safety population の 60 例すべてで有害事象が認められ、このうち Grade 3 以上の有害事象が 47 例（78%）に認められた。本剤との関連性が否定できない有害事象が 53 例(88%)に認められ、このうち Grade 3 以上の有害事象は 37 例(62%)に認められた。重篤な有害事象は 31 例（52%）で認められ、このうち本剤との関連性が否定できない有害事象は 15 例（25%）に認められた。投与変更に至った有害事象は 36 例（60%）に認められ、このうち 8 例（13%）が投与中止に至った。試験期間中に死亡が 2 例認められ、いずれも治験責任医師により本剤との関連性が否定された。

表 2.7.6.2-5　有害事象の要約（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2)								MTD Expansion Cohorts					
Event	0.24 N = 3	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 3	2 N = 7	2.23 N = 4	Total N = 26	RR N = 20	VR N = 12	PIN N = 6	Car N = 2	Total N = 40	Total[a] N = 60
Any AE	3	3	3	3	3	7	4	26 (100)	20 (100)	12 (100)	6 (100)	2 (100)	40 (100)	60 (100)
DLT	0	0	0	0	0	0	1	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (2)
Grade 3 or higher AE	0	2	2	3	2	6	4	19 (73)	16 (80)	9 (75)	6 (100)	2 (100)	33 (83)	47 (78)
Drug-related AE	1	2	2	2	3	7	4	21 (81)	19 (95)	12 (100)	6 (100)	1 (50)	38 (95)	53 (88)
Drug-related Grade 3 or higher AE	0	1	1	1	2	4	4	13 (50)	13 (65)	8 (67)	5 (83)	1 (50)	27 (68)	37 (62)
SAE	0	0	2	2	0	4	3	11 (42)	13 (65)	6 (50)	3 (50)	2 (100)	24 (60)	31 (52)
Drug-related SAE	0	0	1	0	0	2	1	4 (15)	7 (35)	4 (33)	1 (17)	1 (50)	13 (33)	15 (25)
AE resulting in study drug dose reduction	0	0	0	1	1	2	3	7 (27)	9 (45)	4 (33)	6 (100)	2 (100)	21 (53)	27 (45)
AE resulting in study drug dose modification[b]	1	1	0	1	2	4	3	12 (46)	13 (65)	6 (50)	6 (100)	2 (100)	27 (68)	36 (60)
AE resulting in study drug discontinuation	0	0	0	0	0	1	0	1 (4)	6 (30)	1 (8)	1 (17)	0	8 (20)	8 (13)
Death	0	0	1	0	0	0	0	1 (4)	1 (5)	0	0	0	1 (3)	2 (3)

Abbreviations: AE = adverse event, Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, DLT = dose-limiting toxicity, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, SAE = serious adverse event, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study medication or until the start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug-related by the investigator.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

b　Dose modification includes dose delay, dose reduction, and drug discontinuation.

Source：C16003 試験（Table 12-4）

10%以上に認められた有害事象（全Grade/Grade 3以上）を表2.7.6.2-6に示した。5%以上に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象を表2.7.6.2-7に示した。すべての有害事象及びすべての本剤との関連性が否定できない有害事象については、C16003試験　総括報告書Table 14.4.1.2及びTable 14.4.1.6に示した。

本試験に登録された全患者で有害事象が認められ、主な有害事象（20%以上）は、疲労33例（55%）、悪心30例（50%）、血小板減少症27例（45%）、下痢23例（38%）、発熱及び嘔吐各20例（33%）、咳嗽18例（30%）、食欲減退17例（28%）、斑状皮疹16例（27%）、関節痛及び上気道感染各14例（23%）、貧血、呼吸困難及び好中球減少症各12例（20%）であった。

本剤との関連性が否定できない有害事象は53例（88%）で認められ、主な本剤との関連性が否定できない有害事象（20%以上）は、悪心及び血小板減少症各25例（42%）、疲労24例（40%）、嘔吐15例（25%）、下痢14例（23%）並びに発熱12例（20%）であった。

表 2.7.6.2-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)															
	0.24 N = 3		0.48 N = 3		0.8 N = 3		1.2 N = 3		1.68 N = 3		2 N = 7		2.23 N = 4		Total N = 26 n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1 adverse event	3	0	3	2	3	2	3	3	3	2	7	6	4	4	26 (100)	19 (73)
疲労 Fatigue	1	0	2	0	1	0	1	0	2	0	3	1	2	0	12 (46)	1 (4)
悪心 Nausea	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	4	0	4	1	12 (46)	1 (4)
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	4	4	3	3	10 (38)	9 (35)
下痢 Diarrhoea	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3	0	3	1	10 (38)	1 (4)
発熱 Pyrexia	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1	5 (19)	1 (4)
嘔吐 Vomiting	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	4	1	10 (38)	1 (4)
咳嗽 Cough	1	0	1	0	2	0	1	0	2	0	1	0	0	0	8 (31)	0
食欲減退 Decreased appetite	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1	0	6 (23)	0
斑状皮疹 Rash macular	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	2	1	7 (27)	1 (4)
関節痛 Arthralgia	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	5 (19)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	4	0	1	0	11 (42)	0
貧血 Anaemia	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5 (19)	1 (4)
呼吸困難 Dyspnoea	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	7 (27)	0
好中球減少症 Neutropenia	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	5 (19)	4 (15)
便秘 Constipation	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	5 (19)	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1	5 (19)	1 (4)
脱水 Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	3 (12)	1 (4)

1/4

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.2-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	MTD Expansion Cohorts, n (%)											
	RR N = 20		VR N = 12		PIN N = 6		Car N = 2		Total N = 40		Total[a] N = 60	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1 adverse event	20 (100)	16 (80)	12 (100)	9 (75)	6 (100)	6 (100)	2 (100)	2 (100)	40 (100)	33 (83)	60 (100)	47 (78)
疲労 Fatigue	11 (55)	3 (15)	8 (67)	1 (8)	2 (33)	0	2 (100)	1 (50)	23 (58)	5 (13)	33 (55)	6 (10)
悪心 Nausea	7 (35)	0	8 (67)	0	5 (83)	0	1 (50)	0	21 (53)	0	30 (50)	1 (2)
血小板減少症 Thrombocytopenia	11 (55)	10 (50)	4 (33)	4 (33)	3 (50)	3 (50)	2 (100)	2 (100)	20 (50)	19 (48)	27 (45)	25 (42)
下痢 Diarrhoea	4 (20)	0	6 (50)	1 (8)	3 (50)	0	2 (100)	0	15 (38)	1 (3)	23 (38)	2 (3)
発熱 Pyrexia	7 (35)	0	5 (42)	0	2 (33)	0	1 (50)	1 (50)	15 (38)	1 (3)	20 (33)	2 (3)
嘔吐 Vomiting	5 (25)	0	4 (33)	0	1 (17)	0	1 (50)	0	11 (28)	0	20 (33)	1 (2)
咳嗽 Cough	7 (35)	0	3 (25)	0	0	0	1 (50)	0	11 (28)	0	18 (30)	0
食欲減退 Decreased appetite	6 (30)	0	6 (50)	1 (8)	0	0	1 (50)	0	13 (33)	1 (3)	17 (28)	1 (2)
斑状皮疹 Rash macular	4 (20)	0	2 (17)	0	3 (50)	3 (50)	1 (50)	0	10 (25)	3 (8)	16 (27)	4 (7)
関節痛 Arthralgia	4 (20)	0	3 (25)	0	2 (33)	0	0	0	9 (23)	0	14 (23)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	6 (30)	0	1 (8)	0	0	0	0	0	7 (18)	0	14 (23)	0
貧血 Anaemia	5 (25)	3 (15)	1 (8)	0	0	0	2 (100)	2 (100)	8 (20)	5 (13)	12 (20)	6 (10)
呼吸困難 Dyspnoea	4 (20)	0	1 (8)	0	0	0	1 (50)	0	6 (15)	0	12 (20)	0
好中球減少症 Neutropenia	5 (25)	5 (25)	3 (25)	3 (25)	0	0	0	0	8 (20)	8 (20)	12 (20)	11 (18)
便秘 Constipation	2 (10)	0	4 (33)	0	1 (17)	0	0	0	7 (18)	0	11 (18)	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	3 (25)	1 (8)	1 (17)	1 (17)	1 (50)	0	5 (13)	2 (5)	10 (17)	3 (5)
脱水 Dehydration	2 (10)	0	4 (33)	2 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (50)	0	8 (20)	3 (8)	10 (17)	4 (7)

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.2-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)															
	0.24 N = 3		0.48 N = 3		0.8 N = 3		1.2 N = 3		1.68 N = 3		2 N = 7		2.23 N = 4		Total N = 26	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	4 (15)	1 (4)
頭痛 Headache	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	4 (15)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3 (12)	0
無力症 Asthenia	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2 (8)	0
背部痛 Back pain	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	4 (15)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	5 (19)	2 (8)
悪寒 Chills	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3 (12)	0
筋痙縮 Muscle spasms	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	5 (19)	0
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2 (8)	1 (4)
発疹 Rash	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2 (8)	0
尿路感染 Urinary tract infection	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0
骨痛 Bone pain	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	3 (12)	2 (8)
挫傷 Contusion	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2 (8)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	3 (12)	2 (8)
低血圧 Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2 (8)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2 (8)	0

3/4

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.2-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	MTD Expansion Cohorts, n (%)											
	RR N = 20		VR N = 12		PIN N = 6		Car N = 2		Total N = 40		Total[a] N = 60	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
浮動性めまい Dizziness	2 (10)	0	3 (25)	0	1 (17)	1 (17)	1 (50)	0	7 (18)	1 (3)	10 (17)	2 (3)
頭痛 Headache	4 (20)	0	2 (17)	0	1 (17)	0	0	0	7 (18)	0	10 (17)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	3 (15)	0	3 (25)	0	1 (17)	0	0	0	7 (18)	0	9 (15)	0
無力症 Asthenia	4 (20)	0	2 (17)	0	1 (17)	0	0	0	7 (18)	0	8 (13)	0
背部痛 Back pain	4 (20)	1 (5)	1 (8)	0	0	0	0	0	5 (13)	1 (3)	8 (13)	1 (2)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (10)	1 (5)	2 (17)	0	0	0	0	0	4 (10)	1 (3)	8 (13)	2 (3)
悪寒 Chills	3 (15)	0	2 (17)	0	0	0	0	0	5 (13)	0	8 (13)	0
筋痙縮 Muscle spasms	3 (15)	0	2 (17)	0	0	0	0	0	5 (13)	0	8 (13)	0
肺炎 Pneumonia	3 (15)	2 (10)	2 (17)	1 (8)	0	0	2 (100)	2 (100)	7 (18)	5 (13)	8 (13)	6 (10)
発疹 Rash	4 (20)	1 (5)	0	0	1 (17)	0	0	0	5 (13)	1 (3)	7 (12)	1 (2)
尿路感染 Urinary tract infection	2 (10)	1 (5)	2 (17)	0	1 (17)	0	0	0	5 (13)	1 (3)	7 (12)	1 (2)
骨痛 Bone pain	3 (15)	2 (10)	0	0	0	0	0	0	3 (8)	2 (5)	6 (10)	4 (7)
挫傷 Contusion	2 (10)	0	2 (17)	0	0	0	1 (50)	0	5 (13)	0	6 (10)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (5)	1 (5)	1 (8)	0	0	0	1 (50)	0	3 (8)	1 (3)	6 (10)	3 (5)
低血圧 Hypotension	2 (10)	0	1 (8)	0	1 (17)	0	1 (50)	1 (50)	5 (13)	1 (3)	6 (10)	1 (2)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1 (8)	0	3 (50)	0	0	0	4 (10)	0	6 (10)	0

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.2-7　主な本剤との関連性が否定できない有害事象（5%以上）（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)								MTD Expansion Cohorts, n (%)					
Preferred Term	0.24 N = 3	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 3	2 N = 7	2.23 N = 4	Total N = 26	RR N = 20	VR N = 12	PIN N = 6	Car N = 2	Total N = 40	Total[a] N = 60
Patients with at least 1 related adverse event	1	2	2	2	3	7	4	21 (81)	19 (95)	12 (100)	6 (100)	1 (50)	38 (95)	53 (88)
悪心 Nausea	1	0	1	0	0	4	4	10 (38)	7 (35)	8 (67)	3 (50)	0	18 (45)	25 (42)
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	1	0	0	1	4	3	9 (35)	11 (55)	4 (33)	3 (50)	1 (50)	19 (48)	25 (42)
疲労 Fatigue	1	2	0	1	2	1	2	9 (35)	10 (50)	6 (50)	0	0	16 (40)	24 (40)
嘔吐 Vomiting	0	1	0	0	1	2	4	8 (31)	5 (25)	3 (25)	0	0	8 (20)	15 (25)
下痢 Diarrhoea	0	1	0	2	0	3	2	8 (31)	3 (15)	5 (42)	0	0	8 (20)	14 (23)
発熱 Pyrexia	0	0	1	0	0	0	3	4 (15)	4 (20)	3 (25)	1 (17)	0	8 (20)	12 (20)
好中球減少症 Neutropenia	0	1	1	1	1	1	0	5 (19)	5 (25)	2 (17)	0	0	7 (18)	11 (18)
斑状皮疹 Rash macular	0	1	0	0	0	2	2	5 (19)	3 (15)	2 (17)	2 (33)	0	7 (18)	11 (18)
悪寒 Chills	0	0	0	0	0	0	2	2 (8)	2 (10)	2 (17)	0	0	4 (10)	6 (10)
発疹 Rash	0	0	0	0	1	0	1	2 (8)	4 (20)	0	0	0	4 (10)	6 (10)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	0	0	1	0	0	1	0	2 (8)	2 (10)	3 (25)	0	0	5 (13)	6 (10)
食欲減退 Decreased appetite	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	3 (15)	1 (8)	0	0	4 (10)	5 (8)
貧血 Anaemia	0	1	0	0	0	1	0	2 (8)	3 (15)	0	0	0	3 (8)	4 (7)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	1	0	2	3 (12)	0	0	1 (17)	0	1 (3)	4 (7)
紅斑 Erythema	0	0	0	0	1	0	1	2 (8)	2 (10)	0	0	0	2 (5)	4 (7)
丘疹性皮疹 Rash papular	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (10)	2 (17)	0	0	4 (10)	4 (7)
筋痙縮 Muscle spasms	0	1	1	0	0	1	0	3 (12)	1 (5)	1 (8)	0	0	2 (5)	4 (7)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	0	0	1	0	0	0	1	2 (8)	1 (5)	1 (8)	0	0	2 (5)	4 (7)
無力症 Asthenia	0	0	0	0	0	1	0	1 (4)	2 (10)	1 (8)	0	0	3 (8)	3 (5)

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-12）

表 2.7.6.2-7　主な本剤との関連性が否定できない有害事象（5%以上）（Safety Population）（続き）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)								MTD Expansion Cohorts, n (%)					
Preferred Term	0.24 N = 3	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 3	2 N = 7	2.23 N = 4	Total N = 26	RR N = 20	VR N = 12	PIN N = 6	Car N = 2	Total N = 40	Total[a] N = 60
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	1	1 (4)	0	1 (8)	1 (17)	0	2 (5)	3 (5)
便秘 Constipation	0	0	0	0	0	0	1	1 (4)	1 (5)	1 (8)	0	0	2 (5)	3 (5)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	2 (17)	0	0	3 (8)	3 (5)
そう痒症 Pruritus	0	0	0	0	0	1	2	3 (12)	1 (5)	0	0	0	1 (3)	3 (5)
頭痛 Headache	0	0	0	0	0	0	1	1 (4)	2 (10)	0	0	0	2 (5)	3 (5)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	0	1	1	2 (8)	1 (5)	1 (8)	0	0	2 (5)	3 (5)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	0	0	1	1	1	3 (12)	1 (5)	0	0	0	1 (3)	3 (5)
白血球数減少 White blood cell count decreased	0	0	0	0	1	0	1	2 (8)	0	1 (8)	0	0	1 (3)	3 (5)

2/2

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Five patients who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient was included in the VR MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-12）

② Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 の有害事象は safety population 60 例中 45 例（75%）に認められ、Grade 4 の有害事象は 23 例（38%）に認められた。5 例以上に認められた Grade 3 の有害事象は、好中球減少症／好中球数減少 10 例（17%）、血小板減少症／血小板数減少 10 例（17%）、疲労 6 例（10%）、肺炎 6 例（10%）、貧血 5 例（8%）であった。Grade 3 の発疹関連事象は 6 例（10%）に認められた。好中球減少症及び血小板減少症は、本剤投与後に減少し、次の投与前にはベースラインに戻る周期的なパターンを示した。血小板減少症の 10 例中 2 例では、血小板輸血が行われた。3 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症 16 例（27%）及び高尿酸血症 3 例（5%）であった。

本剤との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は 30 例（50%）で認められ、本剤との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は 16 例（27%）で認められた。主な本剤との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は、好中球減少症 9 例（15%）、血小板減少症 8 例（13%）及び疲労 4 例（7%）で、2 例以上で認められた本剤との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は血小板減少症 14 例（23%）のみであった。

③ 死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.2-8 に示した。試験期間中の死亡が 2 例で報告され、いずれも治験責任医師により本剤との関連性が否定された。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-9 に示した。Safety population 60 例中 31 例（52%）に重篤な有害事象が認められた。このうち 24 例は MTD で認められ、MTD 未満の用量では 4 例、MTD を超える用量である 2.23 mg/m^2 では 3 例に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、血小板減少症、肺炎及び発熱でいずれも 6 例（10%）であった。本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は 15 例（25%）に認められ、主なものは血小板減少症 5 例（8%）、発熱 4 例（7%）及び腹痛 3 例（5%）であった。

表 2.7.6.2-8　試験期間中の死亡（Safety Population）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	Primary Cause of Death	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Relation to Study Drug
0.8 mg/m^2	03-A*	[redacted] M	WHITE	POSSIBLE UNDIAGNOSED CARDIOVASCULAR DISORDER	[redacted]	C7D23	心血管障害 Cardiovascular disorder	Not related
RR	03-B*	[redacted] M	WHITE	PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA	[redacted]	C3D24	多発性骨髄腫 Multiple myeloma	Not related

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, D = Day, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort

Source：C16003 試験（Table 12-15、Table 14.4.2.1、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
0.8 mg/m^2	03-A*	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-08-07/ ONGOING	C7D20	頭蓋内出血 Haemorrhage intracranial	HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-08-07/ ONGOING	C7D20	無気肺 Atelectasis	HOS	NR	2	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-08-09/ 20[redacted]-08-09	C7D22	起立性低血圧 Orthostatic hypotension	CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-10/ 20[redacted]-08-10	C7D23	心血管障害 Cardiovascular disorder	CM/HOS	NR	5	FATAL
0.8 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-03-22/ 20[redacted]-04-09	C1D22	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
1.2 mg/m^2	03-I*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-07-07/ 20[redacted]-07-08	C18D18	胸痛 Chest pain	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-01-27/ 20[redacted]	C27D11	病的骨折 Pathological fracture	CP/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
1.2 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-04-23/ 20[redacted]-04-26	C1D12	骨痛 Bone pain	CM/CP/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

1/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
2 mg/m^2	03-C*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-12-28/ ※20[redacted]-01-04	C4D22	脱水 Dehydration	CM/HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-12-30/ ※20[redacted]-01-04	C4D24	急性腎不全 Renal failure acute	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
2 mg/m^2	03-D*	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-11-08/ ONGOING	C1D8	脊髄圧迫 Spinal cord compression	DIS/CM/CP/HOS	NR	4	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-11-08/ ONGOING	C1D8	形質細胞腫 Plasmacytoma	HOS	NR	4	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
2 mg/m^2	03-E*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-12-14/ 20[redacted]-12-20	C1D15	血小板減少症 Thrombocytopenia	NAT	R	4	RECOVERED/ RESOLVED
2 mg/m^2	03-F*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-02-18/ ONGOING	C4D11	血小板減少症 Thrombocytopenia	CM	R	4	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
2.23 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-08-05/ 20[redacted]-08-06	C1D11	悪心 Nausea	CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-05/ 20[redacted]-08-06	C1D11	腹痛 Abdominal pain	CM/CP/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-05/ 20[redacted]-08-06	C1D11	嘔吐 Vomiting	CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

2/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
2.23 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-08-20/ 20[redacted]-08-23	C2D5	非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	DH/CM/CP/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-20/ 20[redacted]-08-23	C2D5	腹痛 Abdominal pain	DH/CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-20/ 20[redacted]-08-23	C2D5	低リン酸血症 Hypophosphataemia	CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-17/ 20[redacted]-09-19	C3D11	悪心 Nausea	DH/DR/CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-17/ 20[redacted]-09-19	C3D11	嘔吐 Vomiting	DH/DR/CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-17/ 20[redacted]-09-19	C3D11	腹痛 Abdominal pain	DH/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-17/ 20[redacted]-09-19	C3D11	血小板減少症 Thrombocytopenia	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				20[redacted]-10-08/ 20[redacted]-10-13	C4D12	肺炎 Pneumonia	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				20[redacted]-10-08/ 20[redacted]-10-13	C4D12	敗血症 Sepsis	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

3/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
2.23 mg/m^2	03-N *	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-08-02/ 20[redacted]-08-05	C1D15	脱水 Dehydration	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-02/ 20[redacted]-08-05	C1D15	下痢 Diarrhoea	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-02/ 20[redacted]-08-05	C1D15	浮動性めまい Dizziness	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-02/ 20[redacted]-08-02/	C1D15	転倒 Fall	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
2.23 mg/m^2	03-L*	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-01-24/ 20[redacted]-01-31	C7D15	発熱 Pyrexia	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-03-18/ 20[redacted]-03-18/	C1D11	発熱 Pyrexia	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-18/ ONGOING	C1D11	悪性黒色腫 Malignant melanoma	HOS	NR	4	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-03-18/ 20[redacted]-03-18/	C1D11	悪寒 Chills	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-18/ 20[redacted]-04-12	C1D11	発疹 Rash	CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

4/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C* , 03-D* , [redacted] 03-E* , and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-03-18/ 20[redacted]-04-19	C1D11	ブドウ球菌皮膚感染 Staphylococcal skin infection	CM/HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-09-17/ 20[redacted]-09-27	C2D12	多形紅斑 Erythema multiforme	DR/CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-17/ 20[redacted]-09-20	C2D12	発熱 Pyrexia	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	03-J*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-03-10/ 20[redacted]-03-16	C1D11	不整脈 Arrhythmia	HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	03-B*	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-03-18/ 20[redacted]-03-28	C1D12	肺炎 Pneumonia	CM/CP/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				20[redacted]-03-26/ 20[redacted]-03-28	C1D20	トロポニン増加 Troponin increased	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-26/ 20[redacted]-03-28	C1D20	水分過負荷 Fluid overload	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-12/ 20[redacted]-04-15	C2D16	過粘稠度症候群 Hyperviscosity syndrome	CP/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-12/ 20[redacted]-04-15	C2D16	低酸素症 Hypoxia	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

5/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
Relapsed and Refractory MTD	03-B *	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-04-30/ 2[redacted]-05-11	C3D12	多発性骨髄腫 Multiple myeloma	HOS	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-12/ 2[redacted]-05-12	C3D24	多発性骨髄腫 Multiple myeloma	NAT	NR	5	FATAL
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-04-28/ 2[redacted]-05-09	C2D11	血小板減少症 Thrombocytopenia	CM	R	4	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-26/ ONGOING	C3D18	背部痛 Back pain	CM/CP/HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				2[redacted]-05-26/ 2[redacted]-05	C3D18	転倒 Fall	HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-31/ ONGOING	C3D23	転倒 Fall	DIS/CP/HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] F	WHITE	2[redacted]-03-28/ 2[redacted]-04-03	C1D11	高尿酸血症 Hyperuricaemia	CM	R	4	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-03-29/ 2[redacted]-04-01	C1D12	尿路感染 Urinary tract infection	CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

6/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-04-04/ 20[redacted]-04-07	C1D18	発熱 Pyrexia	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-04/ 20[redacted]-04-13	C1D18	真菌検査陽性 Fungal test positive	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-05/ 20[redacted]-04-08	C1D19	麻疹様発疹 Rash morbilliform	CM/HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-06/ 20[redacted]-04-08	C1D20	低酸素症 Hypoxia	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-07/ 20[redacted]-04-07	C1D21	発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	DR/DD/CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-05-15/ ONGOING	C3D6	骨痛 Bone pain	DIS/CM/HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-06-25/ 20[redacted]-06-25	C3D12	頭痛 Headache	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-06-25/ 20[redacted]-06-25	C3D12	低血圧 Hypotension	CM/CP/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-06-25/ 20[redacted]-06-25	C3D12	脱水 Dehydration	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-06-25/ 20[redacted]-06-26	C3D12	貧血 Anaemia	CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED

7/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9 重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
Relapsed and Refractory MTD	03-0*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-06-16/ ONGOING	C2D17	肺炎 Pneumonia	DIS/CM/CP/HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Relapsed and Refractory MTD	[redacted]	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-12-28/ ※20[redacted]-01-03	C1D17	骨痛 Bone pain	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				20[redacted]-02-06/ 20[redacted]-02-14	C3D14	圧迫骨折 Compression fracture	CM/CP/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
VELCADE-Relapsed MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-02-28/ 20[redacted]-03-22	C1D1	肺炎 Pneumonia	DH/CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-21/ 20[redacted]-03-24	C1D22	腎不全 Renal failure	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-21/ 20[redacted]-03-24	C1D22	精神状態変化 Mental status changes	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
VELCADE-Relapsed MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-06-11/ 20[redacted]-06-15	C5D20	菌血症 Bacteraemia	DD/CM/HOS	NR	1	RECOVERED/ RESOLVED
VELCADE-Relapsed MTD	03-K*	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-04-27/ 20[redacted]-05-11	C2D9	脱水 Dehydration	DH/DR/DD/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
VELCADE-Relapsed MTD	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-04-07/ 20[redacted]-04-16	C2D17	胃炎 Gastritis	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

8/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted], 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
VELCADE-Relapsed MTD	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-04-18/ 20[redacted]-05-02	C1D14	腹痛 Abdominal pain	HOS	R	1	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-18/ 20[redacted]-05-02	C1D14	低酸素症 Hypoxia	HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-19/ ONGOING	C1D15	肺高血圧症 Pulmonary hypertension	DIS/HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-04-19/ 20[redacted]-05-02	C1D15	血小板減少症 Thrombocytopenia	CM	R	4	RECOVERED/ RESOLVED
VELCADE-Relapsed MTD	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-07-17/ 20[redacted]-07-20	C2D7	起立性低血圧 Orthostatic hypotension	DH/CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
PI-naïve MTD	03-G *	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-10-20/ 20[redacted]-10-23	C8D18	急性腎不全 Renal failure acute	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-10-20/ 20[redacted]-10-22	C8D18	脱水 Dehydration	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-10-20/ 20[redacted]-10-23	C8D18	浮動性めまい Dizziness	CP/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
PI-naïve MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-05-17/ 20[redacted]-05-23	C2D9	発熱 Pyrexia	DH/CM/HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
PI-naïve MTD	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-06-02/ 20[redacted]-06-05	C1D18	発熱 Pyrexia	DR/DD/CM/HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-06-26/ 20[redacted]-07-14	C2D14	腹痛 Abdominal pain	CM/HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

9/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted], 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.2-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age Sex	Race	AE Start Date / Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Related	Intensity	Outcome
Carfilzomib MTD	[redacted]	6[redacted] F	WHITE	2[redacted]-05-23/ 2[redacted]-05-28	C2D8	血小板減少症 Thrombocytopenia	DH/HOS	R	4	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				2[redacted]-05-24/ 2[redacted]-05-26	C2D9	高カルシウム血症 Hypercalcaemia	HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-24/ 2[redacted]-06-03	C2D9	肺炎 Pneumonia	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
Carfilzomib MTD	[redacted]	7[redacted] F	WHITE	2[redacted]-06-29/ 2[redacted]-07-20	C3D10	肺炎 Pneumonia	DH/CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-16/ 2[redacted]-07-20	C4D6	敗血症性ショック Septic shock	DH/CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				2[redacted]-09-08/ 2[redacted]-09-18	C6D18	肺炎 Pneumonia	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-09-08/ 2[redacted]-09-18	C6D18	低血圧 Hypotension	CM/HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

10/10

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Abbreviations: C = Cycle, CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, D = Day, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, MTD = maximum tolerated dose, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, PI naïve = proteasome inhibitor naïve.

a Patients 03-C*, 03-D*, [redacted] 03-E*, and 03-F* who were enrolled in the 2 mg/m^2 dose cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and Patient [redacted] was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

Source：C16003 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑤ 本剤の投与変更に至った有害事象

本剤の投与変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象は36例（60%）に認められた。このうち減量に至った有害事象は27例（45%）、投与中止に至った有害事象は8例（13%）であった。主な投与変更に至った有害事象（5%以上）は、血小板減少症16例（27%）、斑状皮疹6例（10%）、好中球減少症3例（5%）及び疲労3例（5%）であった。

10件の有害事象により8例が投与中止に至った。投与中止に至った有害事象〔いずれも1例（2%）〕は、骨痛、転倒、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、肺炎、そう痒性皮疹、肺高血圧症、脊髄圧迫及び血小板減少症であった（疲労、悪心及び末梢性ニューロパチーは同一症例に発現）。有害事象により投与中止に至ったすべての患者は、2 mg/m^{2}を投与されていた。

⑥ DLT及びMTD

用量漸増コホートでは、0.24 mg/m^{2}より開始し、1.68 mg/m^{2}まではDLTは認められなかった。検討した最高用量である2.23 mg/m^{2}のDLT-evaluable population 3例中1例で、DLTとして斑状皮疹（Grade 3）1件が認められた。更に1例が血小板減少症（Grade 4）を発現し、これは厳密にはDLTの定義に合致しなかったが、治験責任医師及び治験依頼者の協議の結果、DLTと判断された。その後設定された2 mg/m^{2}コホートでは、DLT-evaluable population 6例でDLTは認められなかった。以上より、MTDを2 mg/m^{2}と決定した。

⑦ 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象についての主な検討結果は次のとおりである。

Safety population 60例中48例（80%）に末梢性ニューロパチー及び／又は末梢性感覚ニューロパチーの既往歴があった。末梢性ニューロパチーNECは10例（17%）で認められ、内訳は、末梢性ニューロパチーが9例（15%）、末梢性感覚ニューロパチーが1例（2%）であった。本剤との関連性が否定できない末梢性ニューロパチーが6例（10%）で認められ、本剤との関連性が否定できない末梢性感覚ニューロパチーが1例（2%）で認められた。7例すべてにニューロパチー（Grade 1）の既往があり、いずれも糖尿病性ではなかった。本剤との関連性が否定できないGrade 3以上のニューロパチーは認められなかった。1例が末梢性ニューロパチー（Grade 2）を含む中等度の有害事象のため、本剤の投与を中止した。

低血圧又は起立性低血圧が10例に認められた。これらのうち9例に胃腸障害として下痢、悪心、嘔吐、食欲減退及び／又は脱水が認められた。本剤との関連性が否定できない起立性低血圧が4例（7%）及び本剤との関連性が否定できない低血圧が2例（3%）に認められた。Grade 3の起立性低血圧が2例（3%）、Grade 3の低血圧が1例（2%）に認められ、このうち起立性低血圧2例は本剤との関連性が否定できなかったが、低血圧は関連性が否定された。Grade 4の低血圧又は起立性低血圧は認められなかった。

胃腸障害の有害事象が大部分の患者（45例、75%）に認められた。本剤との関連性が否定できない悪心（Grade 2）のため、1例が本剤の投与を中止した。主なGrade 3の本剤との関連性が否定できない胃腸障害の有害事象は腹痛2例（3%）、下痢1例（2%）、悪心1例（2%）及び嘔吐1例（2%）で、Grade 4の胃腸障害の有害事象は認められなかった。36例（60%）

が制吐剤を使用し、最も多く使用された薬剤はオンダンセトロン（38%）及びプロクロルペラジン（38%）であった。

血小板減少症／血小板数減少は28例に認められ、内訳は血小板減少症27例（45%）、血小板数減少1例（2%）であった。多くはMTD以上の用量で認められ、MTD未満の用量では3例（0.48、1.2及び1.68 mg/m^{2}コホートに各1例）で血小板減少症が認められた。血小板減少症は一過性で自己限定的であった。血小板数はサイクルの約15日目までに最低となり、次サイクルの治療開始までに回復した。治験実施計画書に従い、血小板減少症は担当医師の臨床的判断によって管理された。6例に8件の出血を伴う有害事象が認められ、その内訳は、斑状出血（Grade 1）、鼻出血（Grade 1、2例）、点状出血（Grade 1）、血尿（Grade 1）、喀血（Grade 1）、鼻出血（Grade 2）、点状出血（Grade 2）であった。1例で血小板減少症（Grade 3）が血小板輸血をしたにもかかわらずGrade 4へ悪化した。この患者は血小板数が完全に回復せずPDとなったため試験を中止した。

Safety population 60例中14例（23%）に好中球減少症／好中球数減少が認められ、このうち1例（2%）は発熱性好中球減少症であった。Grade 3の好中球減少症／好中球数減少は10例（17%）で認められ、1例は発熱性好中球減少症（Grade 3）を併発していた。Grade 4の好中球減少症は2例（3%）で認められ（Relapsed and Refractory cohort及び1.2 mg/m^{2}コホートに各1例）、いずれも感染症を伴わず、入院又は抗生物質の投与を必要としなかった。

Safety population 60例中37例（62%）に皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）の有害事象が認められた。斑状皮疹が、DLTとして1件認められた（治験実施計画書に定義されたDLT基準に合致した）。本試験で認められた発疹は多様な臨床的症状を呈し、限局性又はより全身的に発現し、胸部、腹部及び背部に多く認められ、頸部、顔面、腕、手及び大腿に出現することもあった。最も多く報告された基本語は斑状皮疹（22件）であった。発疹の初回発現までの時間は、81%が本剤開始2サイクル以内であった。これらの発疹は一過性で多くは自己限定的であった。治験実施計画書では局所又は経口ステロイドの使用若しくは皮膚軟化クリームの予防的使用を提案していたが、担当医師の判断により発疹の治療をすることも可能であった。

⑧ 臨床検査

ベースライン時にヘモグロビンがGrade 0、1又は2であった56例中6例（11%）がGrade 3へ推移し、1例（2%）がGrade 4へ推移した。ベースライン時に血小板数がGrade 0、1又は2であった57例中15例（26%）がGrade 3へ推移し、15例（26%）がGrade 4へ推移した。ベースライン時に白血球数がGrade 0、1又は2であった58例中14例（24%）がGrade 3へ推移したが、Grade 4への推移は認められなかった。ベースライン時に好中球数がGrade 0、1又は2であった58例中16例（28%）がGrade 3へ推移し、5例（9%）がGrade 4へ推移した。ベースライン時にリンパ球数がGrade 0、1又は2であった52例中20例（38%）がGrade 3へ推移し、2例（4%）がGrade 4へ推移した。ベースライン時にGrade 0、1又は2であったが、試験中にGrade 3又は4へ推移した割合が2%を超えたのは、アルブミン、カルシウム、クレアチニン及びナトリウムであった。

臨床検査値に関する主な有害事象は、血小板減少症 27 例（45%）、貧血 12 例（20%）、好中球減少症 12 例（20%）及び主に PD 又は胃腸毒性に伴う水分欠乏と関連のある血中クレアチニン増加 8 例（13%）であった。

⑨ バイタルサイン、体重及び体表面積

バイタルサイン、体重及び体表面積（BSA）の変化に傾向は認められなかった。

⑩ 12 誘導心電図

用量漸増コホートの 2 例で、3 回の連続した心電図測定結果のうち各 1 回に偶発的な臨床的に意義のある心電図の異常が認められた。

⑪ FACT/GOG Ntx による神経毒性評価

FACT/GOG Ntx 質問票の 11 項目による集計の結果、全患者のスコアの中央値は、スクリーニング時（53 例）が 35.0 点（範囲：15.0～44.0 点）、試験終了時が 35.0 点（範囲：13.0～42.0 点）であった（注：高値ほど神経症状の改善が認められることを示し、44 点が最高値である）。末梢性ニューロパチーNEC（本剤との関連性を問わない）を認めた 10 例において、スクリーニング時（2 例はサイクル 1 の 1 日目）と試験終了時のスコアは、44/44（スクリーニング時／試験終了時：以下同様）、41/35、40/39、42/44、42/40、28/13、36/30、42/42、17/18 及び 30/23 であった。

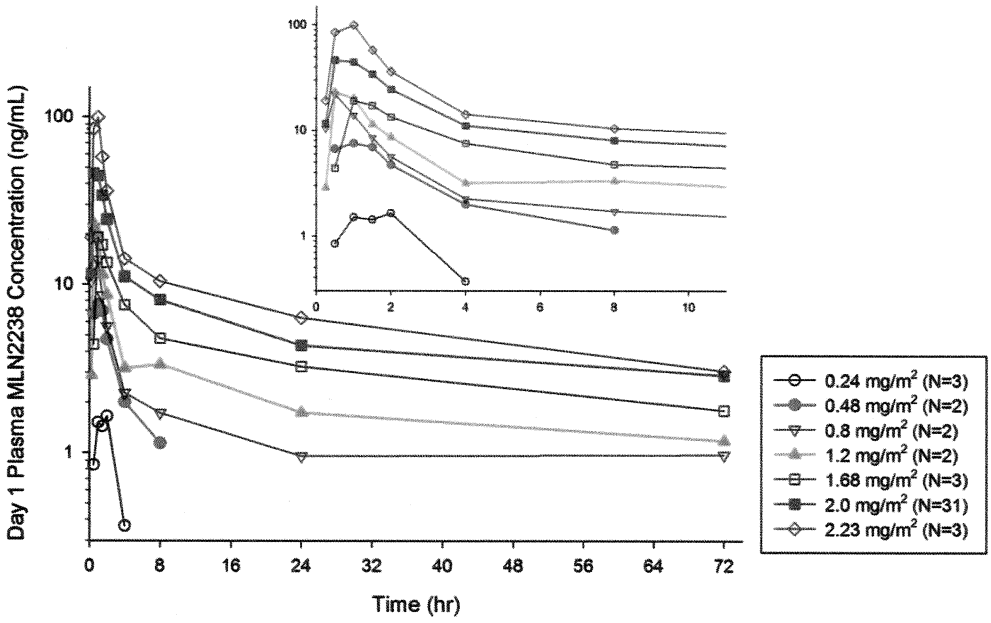
これらの結果から、FACT/GOG Ntx 質問票のスコアと末梢性ニューロパチーが相関するかどうかは明確でなかった。

5）薬物動態

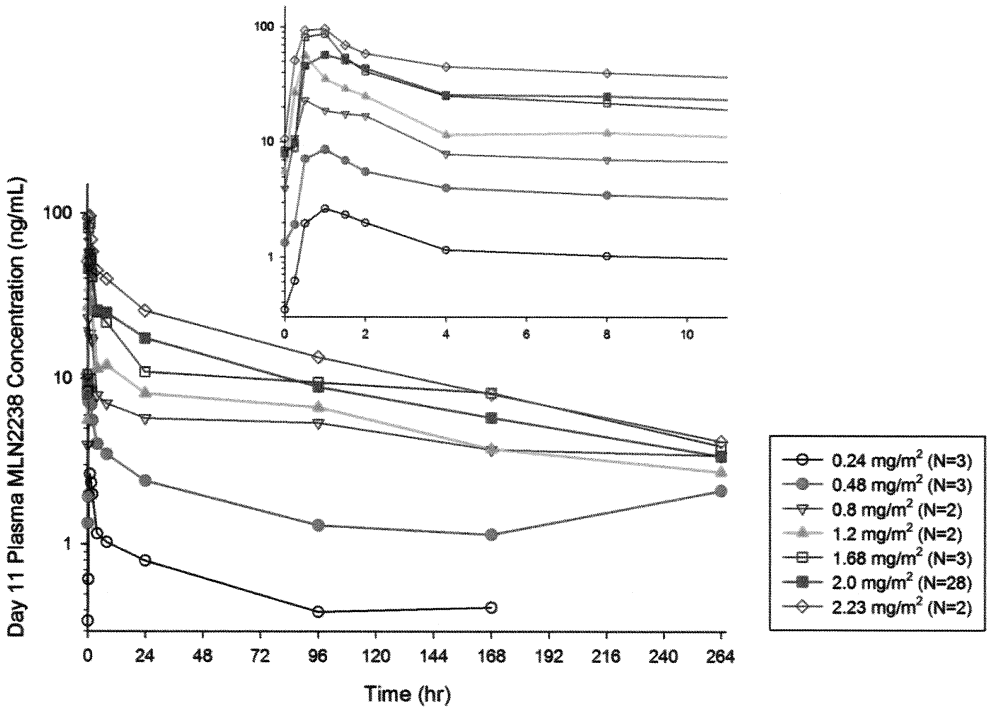
本剤週 2 回経口投与後（1 日目及び 11 日目）のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.2-1 に示した。また、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-10 に示した。

本剤経口投与後、イキサゾミブは速やかに吸収され、1 及び 11 日目の T_{max} の中央値はいずれも 1 時間であった。MTD の 2 mg/m^2 における 1 日目（31 例）及び 11 日目（28 例）の C_{max} の幾何平均値〔変動係数（%）（CV）〕はそれぞれ 49.0 ng/mL（66）及び 60.5 ng/mL（51）、1 日目（27 例）及び 11 日目（27 例）の $AUC_{0\text{-}72}$ の幾何平均値（CV）は、それぞれ 379 ng/mL*hr（40）及び 1,060 ng/mL*hr（68）であった。1 及び 11 日目のイキサゾミブの $AUC_{0\text{-}72}$ における用量比例性が本剤の用量範囲 0.48～2.23 mg/m^2（実際の投与量の範囲 0.8～4.8 mg）にて認められた。11 日目の投与後の $t_{1/2}$ の範囲は 79.5～178 時間（3.3～7.4 日）であった。すべての PK-analysis population での $AUC_{0\text{-}72}$ に基づいた蓄積率の幾何平均値（CV）は 3.35（49）で、本剤の投与間隔（週 2 回）と算出された $t_{1/2}$ から概ね妥当と考えられる比であった。

Day 1



Day 11



Source：C16003 試験（Figure 11-1、Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、投与後 10 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.6.2-1　本剤週 2 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル
（Log-Linear Scale）
（上図：Day 1、下図：Day 11）（PK Analysis Population）

表 2.7.6.2-10　本剤週 2 回経口投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均（CV）〕（PK Analysis Population）

Parameter	MLN9708 Dose (mg/m^2)						
	0.24	0.48	0.8	1.2	1.68	2	2.23
Day 1							
N	3	2	2	2	3	31[b]	3
T_{max} (hr)[a]	1 (0.567-2)	(0.5, 1.5)	(0.55, 1)	(0.5, 1.05)	1 (1-2.02)	0.65 (0.25-3.97)	1 (0.717-1.08)
C_{max} (ng/mL)	2.10 (19)	(8.38, 12)	(14.2, 30.2)	(11.9, 46.1)	19.3 (48)	49.0 (66)	105 (57)
AUC_{0-72} (hr*ng/mL)	NC	NC	(80, 138)	(94.1, 224)	246 (25)	379 (40)	(383, 450)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	4.86 (9)	(10.5, 13.3)	(9.47, 20.1)	(4.96, 15.9)	6.22 (53)	13.1 (68)	25.8 (78)
DN AUC_{0-72} (hr*ng/mL/mg)	NC	NC	(53.3, 92)	(39.2, 77.2)	79.3 (30)	102 (43)	(81.5, 100)
Day 11							
N	3	3	2	2	3	28[c]	2
T_{max} (hr)[a]	1.1 (1.05-4.07)	1 (0.5-1.17)	(0.55, 2)	(0.5, 0.5)	1 (0.567-1.05)	1 (0.5-23.6)	(0.533, 1.13)
C_{max} (ng/mL)	2.50 (53)	7.78 (63)	(20.9, 42.4)	(46.5, 66.5)	86.0 (71)	60.5 (51)	(75.9, 135)
AUC_{0-72} (hr*ng/mL)	55.0 (27)	156 (65)	(428, 488)	(605)	(658, 959)	1060 (68)	(1810, 2020)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	5.80 (56)	9.35 (56)	(13.9, 28.3)	(19.4, 22.9)	27.8 (68)	16.4 (53)	(16.1, 30)
DN AUC_{0-72} (hr*ng/mL/mg)	128 (37)	188 (58)	(285, 325)	(252)	(206, 331)	287 (63)	(385, 449)
$t_{1/2}$ (hr)	NC	(135)	NC	(125, 128)	128 (20)	116 (25)	(86.7, 98.7)
Accumulation ratio	NC	NC	(3.11, 6.1)	(6.43)	(3.06, 3.49)	3.09 (55)	(4.5, 4.72)

Abbreviations: AUC_{0-72} = area under the plasma MLN2238 concentration versus time curve from time zero to 72 hours postdose, C_{max} = maximum observed plasma concentration, DN = dose normalized, N = number of patients, NC = not calculated, $t_{1/2}$ = terminal half-life, T_{max} = time of C_{max}.

Individual values are reported if N < 3.

a　Values are median and range.

b　N = 27 for AUC_{0-72} and DN AUC_{0-72}.

c　N = 27 for AUC_{0-72} and DN AUC_{0-72}, 24 for $t_{1/2}$, and 22 for accumulation ratio.

Source：C16003 試験（Table 11-1）

6）その他の探索的検討

骨髄穿刺検体20組（各患者における投与前及び投与後の各1検体）中14組が、品質管理検査により解析に適するものと判断された。これら14組中12組でATF-3発現が、投与前検体と投与後検体で有意な変動を示した。投与後12検体中7検体でATF-3の発現増加が、12検体中5検体で発現減少が認められたため、結果の解釈が困難となった。本結果は想定外であり、固形がんの同様の評価では、90%の腫瘍検体で治療標的分子への薬剤結合性（ATF-3発現の増加）が認められていた。本試験では、骨髄穿刺検体による評価であったことから、固形がんのような腫瘍細胞が豊富な検体とは異なり、検体が複雑かつ不均一であったためと推察される。

p65発現は、二重免疫組織化学法を用いた。本検査法はPhenoPathにて構築済みであったが、二重染色での検体評価は、発現が重複する部分が多く困難であったため、画像解析プログラムの重複発現部位での解析アルゴリズム（逆重畳積分）を開発した。今後、本試験及び他の多発性骨髄腫の試験の結果を併せて、NF-κB伝達経路と本剤投与に対する感受性又は抵抗性との関係を検討する。

（3）結論

本試験は低分子20Sプロテアソーム阻害剤である本剤の経口製剤での最初の臨床試験であった。

本試験はオープン、多施設共同、第1相、用量漸増試験で、1ライン以上の前治療を受けた成人RRMM患者を対象とし、21日を1サイクルとして1、4、8及び11日目に本剤を週2回経口投与した。2 mg/m^{2}をMTD及びRP2Dとして選択した。

本剤は経口投与後速やかに吸収された。1及び11日目のイキサゾミブの$AUC_{0\text{-}72}$における用量比例性が本剤の用量範囲0.48～2.23 mg/m^2（実際の投与用量範囲0.8～4.8 mg）で認められた。イキサゾミブの$t_{1/2}$の範囲は3.3日～7.4日であった。

骨髄腫細胞におけるATF-3発現結果は、先の固形がんでの結果と一貫性がなく、想定外であった。今後、本試験及び他の多発性骨髄腫の試験の結果を併せて、NF-κB伝達経路と本剤の投与に対する感受性又は抵抗性との関係を検討する。

MTD/RP2Dを投与したとき、奏効の持続及び疾患のコントロールが、PIの前治療歴がある患者を含む一部の患者に認められており、強力な前治療を受けたRRMM患者において抗腫瘍効果が示された。本報告時点で、4例が本剤の投与を継続し、試験治療開始から2.5年が経過していた。

すべての患者に有害事象が認められ、ほとんどの患者で本剤との関連性が否定できない有害事象が認められた。主な有害事象及び主な本剤との関連性が否定できない有害事象はいずれも悪心、血小板減少症及び疲労であった。約4分の1の患者でGrade 4の本剤との関連性が否定できない有害事象が認められ、ほとんどは血小板減少症であった。血小板減少症（Grade 4）の多く症例は一過性で血小板輸血により回復した。1例が血小板減少症により本剤の投与を中止した。血小板減少症、末梢性ニューロパチー、胃腸障害、発疹はいずれも本剤などのPIの投与を受けている患者では臨床的に重要な有害事象であり、標準の医学的介入処置により経過観察及び管理可能である。

本剤の投与中止に至った有害事象は8例で認められたが、複数の患者で認められたものはなかった。試験期間中に2例が死亡したが、いずれも本剤との関連は否定された。約4分の1の患者に本剤との関連性を否定できない重篤な有害事象が認められた。

得られた安全性プロファイルから、本剤の週2回経口投与によって認められた有害事象は、概ね可逆的であり、減量及び標準的支持療法により管理可能であることが示唆された。その有害事象の種類は、イキサゾミブでの非臨床試験及びファーストインクラスのPIであるボルテゾミブでの臨床試験結果から概ね予測可能であった。

本剤の使用に関連するリスク及び有害事象の最適な治療、奏効が認められる可能性がある患者について、将来的に、必要に応じ複数の試験の併合データを得ることによって、更に詳細な理解が得られる可能性がある。本試験で得られた所見は、本剤週2回投与による骨髄腫に対する効果を実証し、また実施中の臨床試験を支持するものである。

2.7.6.3 海外第 1 相試験（C16004 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-4（評価）

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of the Oral Form of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： RRMM 患者を対象として、本剤を週 1 回経口投与した場合の安全性プロファイル、忍容性及び MTD を検討する。 副次目的： ・本剤経口投与時における血漿中の薬物動態を検討する。 ・本剤経口投与時における血液中の 20S プロテアソーム活性に対する薬力学的作用を検討する。 ・RRMM 患者において、本剤の全奏効率（CR + PR）及び CR + PR + MR 率を求める。 ・PI 未使用、ボルテゾミブ使用後再発又はカルフィルゾミブ使用後の RRMM 患者において、本剤の全奏効率及び CR + PR + MR 率を求める。
試験デザイン	本試験は、RRMM の成人患者を対象とした第 1 相、オープン、多施設共同、用量漸増試験である。 用量漸増コホートでは、ボルテゾミブ、IMiD であるサリドマイド又はレナリドミド、ステロイドを含む 2 ライン以上の前治療歴（併用も可）のある再発の多発性骨髄腫患者に本剤を投与した。MTD の決定後、実臨床で見られる多様な患者集団における本剤の効果を検討するため、4 つの MTD 拡大コホート（「対象」参照）に患者を登録した。この拡大コホートは、ボルテゾミブ、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む前治療を 1 ライン以上受けている患者を対象とした。 動物での毒性試験の所見に基づき、開始用量を 0.24 mg/m^2 として本剤を 1、8 及び 15 日目に週 1 回経口投与した（28 日サイクル）。用量漸増はフィボナッチ数列の変法を用いて前回の用量に対して 2 倍、1.67 倍、1.5 倍、1.4 倍、1.33 倍の順に進め、3 + 3 の用量漸増計画を用いて MTD を決定した。MTD は、サイクル 1 で DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最高用量と定義した。DLT はサイクル 2 以降の期間中を含め試験期間中のどの時点でも発現する可能性があったが、サイクル 1 で認められた DLT のみを、用量漸増の決定、用量レベルの拡大等の評価に用いた。MTD の決定後、本剤の安全性、忍容性及び有効性を更に検討するため患者を 4 つの拡大コホートに追加した。 DLT は、本剤との関連性が否定できない有害事象のうち、以下の項目に該当するものと規定した（Grade は「CTCAE 第 3.0 版」に従う。） 1. 8 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症（500/mm^3 未満） 2. 発熱又は感染症を伴う Grade 3 の好中球減少症。発熱は体温が 38.5°C 以上と定義する。 3. 8 日以上持続する Grade 4 の血小板減少症（25,000/mm^3 未満） 4. 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症 5. 血小板数が 10,000/mm^3 未満 6. 疼痛を伴う Grade 2 の末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	7. 最適な予防的制吐にもかかわらず発症した Grade 3 以上の悪心／嘔吐。最適な予防的制吐とは標準の用量及び標準のスケジュールに従って 5-HT3 アンタゴニストを投与する制吐療法と定義する。ただし、デキサメタゾンは制吐剤として投与しないこと。 8. 最大限の支持療法にもかかわらず発症した Grade 3 以上の下痢 9. Grade 3 の QTc 延長（500 msec 超）（治験実施計画書で規定した時点で 3 回連続測定した平均値、専門医の判定に基づく）。心電図は 1 時間以内に 3 回の測定を行い、専門医による評価がなされたものとする。その結果、QTc の平均値が 500 msec 超の場合、DLT と判断する。 10. Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下のものは除く。 ・Grade 3 の関節痛／筋肉痛 ・7 日間未満の Grade 3 の疲労 11. 本剤に関連する血液毒性又は非血液毒性からの回復不良によりサイクル 2 の開始が 15 日以上遅延する場合 12. 本剤に関連するその他の Grade 2 以上の非血液毒性で、治験責任医師が本剤の投与中止が必要と判断した場合
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準 本試験への参加に文書で同意し、次の測定値の一つ以上に該当する測定可能病変を有する多発性骨髄腫と診断された患者（性別不問）を適格とした：血清 M 蛋白 1 g/dL 以上（10 g/L 以上）〔用量漸増コホートについては、0.5 g/dL 以上（5 g/L 以上）〕及び／又は尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上。また、年齢は 18 歳以上、ECOG performance status が 0、1 又は 2 で、以下の前治療歴を有する RRMM 患者を適格とした。 ・用量漸増コホート：ボルテゾミブ、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む 2 ライン以上の前治療歴を有する再発の多発性骨髄腫患者 ・MTD 拡大コホート（以下の 4 コホートから構成される）：ボルテゾミブ、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者 1. Relapsed and Refractory cohort：用量漸増コホートの必須条件を満たし、直近の前治療に対し不応性（投与中又は最終投与後 60 日以内に PD が認められた場合）であった患者 2. PI-Naive cohort：PI の使用歴がなく、サリドマイド若しくはレナリドミド、又はステロイドを含む前治療歴を有する RRMM 患者 3. VELCADE-Relapsed cohort：前治療でのボルテゾミブ使用後に再発（ボルテゾミブに対し不応性ではない）し、他の PI の使用歴がない RRMM 患者 4. Carfilzomib cohort：カルフィルゾミブによる前治療歴があり、直近の前治療に対し再発又は不応性（投与中又は最終投与後 60 日以内に PD が認められた場合）であった患者
計画被験者数	本試験では約 70 例の登録を計画した。用量漸増コホートでは、36 例の登録が計画され、各用量レベルにつき本剤を 3 例に投与することとした。前コホートの 3 例がサイクル 1 を完了した後に、次コホートの 3 例の投与を開始することとした。必要に応じ、一つの用量レベルのコホートに最大 3 例追加することとした。MTD の決定後、MTD 拡大コホートに Relapsed and Refractory cohort に 10 例、Carfilzomib cohort に約 6 例、PI-Naive cohort に約 6 例、VELCADE-Relapsed cohort に約 12 例を登録する計画とした。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤を 1、8 及び 15 日目に週 1 回経口投与した（28 日サイクル）。用量漸増コホートでの本剤の開始用量は 0.24 mg/m^2 であった。以降の用量は 0.48、0.80、1.20、1.68、2.23、2.97 及び 3.95 mg/m^2 とした。MTD 拡大コホートでは 2.97 mg/m^2 を投与した。 12 サイクルを超えて投与を継続することで患者にベネフィットが生じると判断された場合を除き、投与期間は最長で 12 サイクルとした。PD 又は忍容不能な毒性が認められた場合は、本剤の投与を中止した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準	［薬物動態の評価］ イキサゾミブの血漿中濃度測定用の採血を、サイクル 1 の 1、8 及び 15 日目とサイクル 2 の 1 日目の投与前（投与前 1 時間以内）に実施した。更にサイクル 1 の 1 及び 15 日目の投与後 15、30 分、1、1.5、2、4、8、24、48 及び 96 時間に採血を実施した。イキサゾミブの血漿中濃度をバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。イキサゾミブの C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-168} を 1 及び 15 日目の本剤投与後に算出した。15 日目の本剤投与後の $t_{1/2}$ 及び蓄積率も算出した。 ［薬力学的作用の評価］ 血液中 20S プロテアソーム活性測定用の採血を薬物動態評価用と同時点で行った。血液中 20S プロテアソーム活性は蛍光法を用いて測定した。しかし、第三者検査機関で実施した 20S プロテアソーム活性試験のデータの正確性を裏付けできないという問題が確認されたことから、本試験で得られた 20S プロテアソーム活性試験のデータは評価しないこととした。 ［有効性の評価］ 奏効は、IMWG の基準に EBMT の基準における MR 及び nCR を追加した基準を用い、治験責任医師が評価した。奏効の評価はサイクル 3 の 1 日目から開始し 2 サイクルごとに実施した。奏効の分類は CR、sCR、nCR、PR、VGPR、MR、SD 及び PD とした。CR は IMWG の基準に従い確定された。PD は標準的な診療方針及び各実施医療機関での臨床検査結果に従い確認した。 髄外病変が確認されている患者については、その評価のためスクリーニング期間中に PET-CT、CT 又は MRI を実施した。MTD 拡大コホートに組み入れられた患者については、スクリーニング期間中に画像評価を実施した場合、奏効又は PD を確認するため同じ画像評価法を必要に応じて繰り返し実施した。全身骨検査をスクリーニング時に実施した。スクリーニング時に溶骨性病変が見られた場合は、骨病変の増加又は新たな骨病変を示唆する症状又は徴候について、医師が必要と判断した時点及び試験終了時に画像評価を実施した。試験中及び追跡期間での画像評価は、スクリーニング時と同じ画像評価法を用いた。放射線画像は各実施医療機関で評価し、評価結果を診療記録と共に保管した。 血清 FLC 測定、血清及び尿の免疫固定法及び M 蛋白及び Ig の定量を実施するための血液検体及び尿検体（血清 FLC 測定では血液のみ）を、スクリーニング時、サイクル 1 の 1 日目、2 サイクルごと（サイクル 3 の 1 日目から開始）及び試験終了時に順次採取した。 骨髄穿刺検体又は生検検体は、形態分析及び細胞遺伝学的解析を含む疾患の評価のためにスクリーニング時に採取した。その後、骨髄穿刺検体又は生検検体を、CR 若しくは nCR を確認又は PD の疑いについて評価するために、必要に応じ採取した。 ［安全性の評価］ 安全性の評価は、有害事象及び重篤な有害事象、サイクル 1 で認められた DLT、症状に基づく身体検査、バイタルサイン及び臨床検査値のモニタリングに基づいて実施した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 3.0 版」に従って評価した。スクリーニング時に心電図検査（1 回）を実施し、またサイクル 1 のみ 1、15 及び 16 日目のあらかじめ指定した時点で心電図検査（3 回連続）を実施した。神経毒性評価のため FACT/GOG Ntx 質問票の患者による記入もスクリーニング時及び各サイクルの 1 日目に行った。
解析方法	［薬物動態の解析］ 薬物動態解析は、本剤の加水分解により生成するイキサゾミブの濃度に基づき実施した。イキサゾミブの平均血漿中濃度－時間のプロットは、各患者の採血時間及び濃度データを用いて作成した。各患者で得られたデータに基づき、ノンコンパートメント解析を用いて、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-168}、$t_{1/2}$ 及び蓄積率などの薬物動態パラメータを算出した。本剤の各用量コホートで、各パラメータの記述統計量を算出した。用量比例性の解析では、パワーモデルを用いて AUC_{0-168} と実際の投与量（mg 単位）との相関性を評価した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	［有効性の解析］ 有効性の解析は、全奏効率（CR + PR）及び CR + PR + MR 率を集計した（sCR は CR として集計し、VGPR 及び nCR は PR として集計した）。すべての患者で、各奏効の分類の患者数と割合を集計した。奏効までの時間、奏効期間及びその他の有効性の評価項目を、必要に応じ示すこととした。細胞遺伝学的解析結果も記述した。高リスクの細胞遺伝学的結果は次のいずれかの異常の存在と定義した：t（4；14）、t（14；16）及び del 17（p53 遺伝子の損失を含む） ［安全性の解析］ 有害事象発現率は次のカテゴリーについて集計した。すべての有害事象、本剤の投与後に認められた有害事象、主な有害事象（患者の 10%以上で発現）、重篤な有害事象、本剤との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本剤の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象、投与変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象。有害事象は MedDRA 第 15 版基本語により要約した。用量漸増コホートではサイクル 1 に認められた DLT の患者ごとの一覧も作成した。 血液学的及び生化学的検査項目については、「CTCAE 第 3.0 版」に従ってベースラインから投与後の最悪 Grade への変化を示すシフトテーブルを作成した。臨床検査値、ECOG performance status 及びバイタルサインの経時的変化を示す図も作成した。指定の各時点での心電図の心拍数及び QTc を、ベースラインから投与後の各時点までの平均変化量と共に要約した。FACT/GOG Ntx 質問票の 11 の質問のサブスケールスコアを患者ごとに一覧を作成し、各時点での各項目について示した。総合スコアの要約表は、すべての患者について各時点を通し示した。スクリーニング期間から試験期間を通し使用したすべての併用薬について、WHO drug dictionary に従う基本語により分類した。
医療機関数	6 施設（米国）
試験期間	2009 年 10 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データベースロック）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験に 60 例が登録され、本剤を投与された。Safety population は 60 例全例とした〔（用量漸増コホート：32 例、MTD 拡大コホート：31 例（注：用量漸増コホートで MTD を投与された 3 例を MTD 拡大コホートにも含めて解析した）〕。なお、用量漸増コホート 32 例中 3 例を DLT 解析対象から除外した。

用量漸増コホートに組み入れられた 32 例の内訳は、0.24 mg/m^2、0.48 mg/m^2、0.80 mg/m^2 及び 1.20 mg/m^2：各 3 例、1.68 mg/m^2：4 例、2.23 mg/m^2：3 例、2.97 mg/m^2：8 例、3.95 mg/m^2：5 例であった。MTD 拡大コホート（2.97 mg/m^2）に組み入れられた 31 例の内訳は、Relapsed and Refractory cohort：11 例、VELCADE-Relapsed cohort：10 例、PI-Naive cohort：6 例、Carfilzomib cohort：4 例であった〔用量漸増コホートにて 2.97 mg/m^2（MTD）を投与され Relapsed and Refractory cohort に併合された 2 例及び VELCADE-Relapsed cohort に併合された 1 例を含む〕。

PK analysis population は 60 例中 44 例（73%）、Pharmacodynamic analysis population は 60 例中 48 例（80%）とした。PK analysis population は本剤の明確な投与データがあり、サイクル 1 の 1 日目及び／又は 15 日目のイキサゾミブの血漿中濃度 - 時間データから薬物動態パラメータが算出可能な患者と定義した。同様に、Pharmacodynamic analysis population は本剤の明確な投与データがあり、サイクル 1 の 1 日目及び／又は 15 日目の血液中 20S プロテアソーム阻害活性 - 時間データから薬力学的作用パラメータが算出可能な患者と定義した。また、Response-evaluable population は 60 例中 50 例（83%）とした。その定義は、ベースライン時

に測定可能病変を有し、本剤を投与され、ベースライン以降有効性の評価を1回以上受けた患者とした。

追跡期間の中央値は53.5日（範囲：1～324日）で本試験での投与期間と一致した。60例中41例（68%）が治験実施計画書に従い試験治療を完了（4サイクル以上の治療を受けた場合又はサイクル1を終了後にPDが認められた場合と定義）した。その内訳は、13例（60例の22%）が本剤を4サイクル以上投与され、残りの28例（47%）ではサイクル1（28日間以上）終了後にPDが認められた。最も多かった試験中止の理由はPD（全体の70%）で、続いて有害事象（12%）、同意の撤回（10%）、治療効果不十分（3%）であった。データベースロック時点で3例が本剤投与を継続中であった。

2）患者背景

Safety populationにおける患者背景を表2.7.6.3-2に示した。

男性患者が33例（55%）で、白人が51例（85%）であった。年齢の中央値は64歳であった。初回診断からの期間の中央値は58.6ヵ月であった。IgG型骨髄腫が41例（68%）、IgA型骨髄腫が10例（17%）、Bence Jones型骨髄腫が9例（15%）であった。ISS基準に従う病期は、stage Iが30%、stage IIが48%及びstage IIIが20%であった。ベースライン時に54例（90%）が測定可能病変を有し、また54例中36例（67%）が溶解性病変を有していた。β_2-ミクログロブリン濃度の中央値は3.80 mg/Lで、11例（18%）がベースライン時に高値（5.5 mg/L超）を示した。アルブミン値については、30例（50%）がベースライン時に3.5 g/dL未満を示した。全体のCrCLの中央値は76.55 mL/minでMTD拡大コホートを通し類似していた。登録時に中等度又は重度の腎障害を有していた患者は23%（中等度：22%、重度：2%）であった（中等度をCrCL 31～60 mL/min、重度を21～30 mL/minと定義した）。細胞遺伝学的データが55例から得られた。異常が認められた50例中10例（20%）が高リスクの細胞遺伝学的異常を有し、このうち6例がdel 17を有する多発性骨髄腫とみなされた。

全体での前治療のライン数の中央値は4ラインであった。Safety population 60例中42例（70%）が本試験登録前に3ライン以上の前治療があり、また17例（28%）が6ライン以上の前治療歴があった。患者の46例（77%）で自家造血幹細胞移植（ASCT）の既往があった。

表 2.7.6.3-2　患者背景（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts N = 32	MTD Expansion Cohorts N = 31	Total[a] N = 60
Age (yr)[b]			
Median	64.0	65.0	64.0
Min, max	40, 76	40, 79	40, 79
Sex, n (%)			
Male	17 (53)	18 (58)	33 (55)
Race, n (%)			
White	25 (78)	29 (94)	51 (85)
Black	7 (22)	0	7 (12)
Other	0	2 (6)	2 (3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (3)	0	1 (2)
Not Hispanic or Latino	30 (97)	29 (100)	56 (98)
Missing	1	2	3
Body surface area (m^2)[c]	32	30	59
Median	1.94	1.92	1.92
Min, max	1.5, 2.4	1.7, 2.6	1.5, 2.6
Time since diagnosis, months			
Median	59.1	58.5	58.6
Min, max	18, 226	20, 147	18, 226

Abbreviations: Max = maximum, min = minimum, MTD = maximum tolerated dose.

a Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

b Age at the date of informed consent.

c Body surface area (m^2) is defined as $([\text{height(cm)} \times \text{weight (kg)}] / 3600)^{1/2}$.

Source：C16004 試験（Table 10-2）

3）有効性

抗腫瘍効果をM蛋白の減少とIMWG効果判定基準で評価した。評価対象は50例であり、用量漸増コホートの23例及びMTD拡大コホートの30例で、用量漸増コホートの3例はMTD拡大コホートと重複していた。サイクル3から開始し2サイクルごとに1日目に評価した。

本剤投与後の最大のM蛋白減少の要約を表2.7.6.3-3に示した。投与後のM蛋白データが得られた50例のresponse-evaluable populationにおいて、15例（30%）でM蛋白の25%以上の減少が認められた。M蛋白の25%から50%未満までの減少が6例（12%）、50%以上の減少が9例（18%）、90%以上の減少が3例（6%）、100%の減少が1例（2%）に認められた。

25%以上のM蛋白の減少は、1.20 mg/m^2及びMTD以上の用量を投与された患者で認められた。25%以上のM蛋白の減少が認められた15例中10例で、M蛋白の減少が臨床上のMR以上の客観的奏効（未確定を含む）に値するとみなされた。M蛋白の減少は、投与期間中継続して、PDが認められるまで比較的安定していた。これら15例中5例は、いずれかの前治療ラインでボルテゾミブに不応性（前治療としてボルテゾミブを投与中又はボルテゾミブの最終投与後60日以内にPDが認められた場合）であった。

治験責任医師の評価に基づく最良総合効果(未確定を含む)の要約を表2.7.6.3-4に示した。Response-evaluable populationの50例中VGPRが1例(2%)、PR(VGPRを除く)が8例(16%)、MRが1例（2%）、SDが15例（30%）に認められた。nCR又はCRが認められた患者はいなかった。全奏効率（CR + PR）は18%（50例中9例）であり、確定のみの全奏効率は12%

（50 例中 6 例）であった。MR を含めた CR + PR + MR 率は、20%（50 例中 10 例）であり、確定のみでは 16%（50 例中 8 例）であった。MTD を投与された 30 例中 8 例に PR 又は VGPR が認められ、全奏効率は 27%であった。

MR 又は PR（VGPR を含む）が認められた 10 例すべてが MTD 以上の用量を投与されていた。これら 10 例中 7 例（すべてが PR 以上）で、ボルテゾミブに不応性か否かのデータが得られた。7 例中 2 例（29%）は、いずれかの前治療ラインにおいてボルテゾミブに不応性であり、5 例（71%）は、いずれの前治療ラインにおいてもボルテゾミブ不応性ではなかった（PI-Naive cohort の 1 例を含む）。

いずれかの前治療ラインでボルテゾミブに不応性であった 27 例中 2 例が PR 以上を達成し、全奏効率は 7%であった。さらに、直近の前治療ラインでボルテゾミブに不応性であった 11 例中 1 例が PR を達成（全奏効率：9%）し、カルフィルゾミブに不応性であった 3 例中 1 例が PR（全奏効率：33%）を達成した。いずれかの前治療ラインでボルテゾミブに不応性であった 27 例中 5 例（19%）で 25%以上の M 蛋白の減少が見られ、ボルテゾミブに不応性で PR を達成した 1 例で 50%以上の減少、もう 1 例で 90%以上の減少が認められた。

表 2.7.6.3-3　本剤投与後の最大の M 蛋白減少の要約（Response-Evaluable Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									MTD Expansion Cohorts, n (%)					
Best M-Protein Response Category	0.24 N = 2	0.48 N = 3	0.8 N = 2	1.20 N = 3	1.68 N = 2	2.23 N = 3	2.97 N = 4	3.95 N = 4	Total N = 23	RR N = 11	VR N = 9	PIN N = 6	Car N = 4	Total N = 30	Total[a] N = 50
100% reduction	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (2)
Immunofixation negative	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (2)
≥ 90% reduction	0	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (4)	1 (9)	0	0	1 (25)	2 (7)	3 (6)
≥ 50% reduction	0	0	0	1 (33)	0	0	1 (25)	1 (25)	3 (13)	2 (18)	3 (33)	1 (17)	1 (25)	7 (23)	9 (18)
90% - < 100% reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	1 (25)	2 (7)	2 (4)
75% - < 90% reduction	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0	1 (4)	0	2 (22)	1 (17)	0	3 (10)	4 (8)
50% - < 75% reduction	0	0	0	0	0	0	1 (25)	0	1 (4)	1 (9)	1 (11)	0	0	2 (7)	2 (4)
25% - < 50% reduction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (36)	0	1 (17)	1 (25)	6 (20)	6 (12)
< 25% reduction to < 25% increase	0	1 (33)	0	0	1 (50)	1 (33)	2 (50)	2 (50)	7 (30)	4 (36)	2 (22)	1 (17)	0	7 (23)	13 (26)
≥ 25% increase	2 (100)	2 (67)	2 (100)	2 (67)	1 (50)	2 (67)	1 (25)	1 (25)	13 (57)	1 (9)	4 (44)	3 (50)	2 (50)	10 (33)	22 (44)

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort [redacted] and [redacted] were included in the RR MTD expansion cohort, and 1 patient (04-K*) was included in the VR MTD expansion cohort. These 3 patients are counted twice, except in the overall total.

Source：C16004 試験（Table 11-4）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.3-4　治験責任医師の評価に基づく最良総合効果の要約（Response-Evaluable Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									MTD Expansion Cohorts, n (%)					
	0.24 N = 2	0.48 N = 3	0.8 N = 2	1.2 N = 3	1.68 N = 2	2.23 N = 3	2.97 N = 4	3.95 N = 4	Total N = 23	RR N = 11	VR N = 9	PIN N = 6	Car N = 4	Total N = 30	Total[a] N = 50
Best response (confirmed or unconfirmed)															
CR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
sCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (9)	2	3	1	2	8 (27)	9 (18)
VGPR	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (2)
nCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (3)	1 (2)
SD	0	0	1	1	1	0	2	2	7 (30)	5	2	2	0	9 (30)	15 (30)
PD	2	3	1	2	1	3	1	1	14 (61)	3	4	3	2	12 (40)	25 (50)
CR + PR	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (9)	2	3	1	2	8 (27)	9 (18)
CR + PR + MR	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (9)	3	3	1	2	9 (30)	10 (20)
CR + VGPR	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (4)	0	0	0	0	0	1 (2)

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, CR = complete response, MR = minimal response, MTD = maximum tolerated dose, nCR = near complete response, NE = not evaluable, PD = progressive disease, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, PR = partial response, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, sCR = stringent complete response, SD = stable disease, VGPR = very good PR, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 11-5）

4）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.3-5 に示した。有害事象が 1 例を除く 59 例（98%）で認められ、本剤との関連性が否定できない有害事象が 51 例（85%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 39 例（65%）で認められ、本剤との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象が 32 例（53%）に認められた。重篤な有害事象は 21 例（35%）で認められ、そのうち 11 例（18%）は本剤との関連性が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 7 例（12%）で認められた。死亡は、2.97 mg/m^2 用量漸増コホートに組み入れられた 1 例に認められたが、本剤との関連性は否定された。

表 2.7.6.3-5 有害事象の要約（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									MTD Expansion Cohorts, n (%)					
	0.24 N = 3	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 4	2.23 N = 3	2.97 N = 8	3.95 N = 5	Total N = 32	RR N = 11	VR N = 10	PIN N = 6	Car N = 4	Total N = 31	Total[a] N = 60
Any AE	3	3	2	3	4	3	8	5	31 (97)	11 (100)	10 (100)	6 (100)	4 (100)	31 (100)	59 (98)
DLT	0	0	0	0	0	0	1	2	3 (9)	0	0	0	0	0	3 (5)
Grade 3 or higher AE	0	0	0	1	2	1	8	4	16 (50)	10 (91)	9 (90)	4 (67)	3 (75)	26 (84)	39 (65)
Drug-related AE	3	1	1	2	4	2	8	5	26 (81)	11 (100)	9 (90)	5 (83)	3 (75)	28 (90)	51 (85)
Drug-related Grade 3 or higher AE	0	0	0	1	1	1	6	4	13 (41)	9 (82)	7 (70)	4 (67)	2 (50)	22 (71)	32 (53)
SAE	0	0	0	0	1	0	5	1	7 (22)	7 (64)	6 (60)	2 (33)	0	15 (48)	21 (35)
Drug-related SAE	0	0	0	0	0	0	2	1	3 (9)	5 (45)	3 (30)	1 (17)	0	9 (29)	11 (18)
AE resulting in study drug dose reduction	0	0	0	0	0	0	3	3	6 (19)	7 (64)	5 (50)	2 (33)	0	14 (45)	19 (32)
AE resulting in study drug dose modification[b]	0	0	0	0	1	0	6	4	11 (34)	9 (82)	7 (70)	2 (33)	0	18 (58)	27 (45)
AE resulting in study drug discontinuation	0	0	0	0	0	0	3	1	4 (13)	1 (9)	3 (30)	0	0	4 (13)	7 (12)
Death	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)

Abbreviations: AE = adverse event; Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, DLT = dose-limiting toxicity, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, SAE = serious adverse event, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

b Dose modification includes dose delay, dose reduction, and drug discontinuation.

Source：C16004 試験（Table 12-4）

全体で10%以上に認められた有害事象（全Grade/Grade 3以上）を表2.7.6.3-6、全体で5%以上に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（全Grade）を表2.7.6.3-7に示した。すべての有害事象及びすべての関連性が否定できない有害事象については、C16004試験総括報告書Table 14.4.1.2及びTable 14.4.1.6に示した。

主な有害事象（20%以上）は、疲労31例（52%）、血小板減少症29例（48%）、下痢27例（45%）、悪心27例（45%）、嘔吐24例（40%）、食欲減退19例（32%）、貧血15例（25%）、リンパ球減少症15例（25%）及び好中球減少症14例（23%）であった。主な本剤との関連性が否定できない有害事象（20%以上）は、血小板減少症26例（43%）、下痢23例（38%）、悪心23例（38%）、疲労22例（37%）、嘔吐21例（35%）、食欲減退15例（25%）及び好中球減少症13例（22%）であった。

表 2.7.6.3-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)																	
	0.24 N = 3		0.48 N = 3		0.8 N = 3		1.2 N = 3		1.68 N = 4		2.23 N = 3		2.97 N = 8		3.95 N = 5		Total N = 32	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1 adverse event	3	0	3	0	2	0	3	1	4	2	3	1	8	8	5	4	31 (97)	16 (50)
疲労 Fatigue	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	0	0	5	2	2	0	17 (53)	2 (6)
血小板減少症 Thrombocytopenia	1	0	1	0	0	0	2	1	1	1	1	1	5	3	3	3	14 (44)	9 (28)
下痢 Diarrhoea	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	5	3	2	1	12 (38)	4 (13)
悪心 Nausea	2	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	5	2	2	1	13 (41)	3 (9)
嘔吐 Vomiting	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	4	1	4	1	11 (34)	2 (6)
食欲減退 Decreased appetite	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	6 (19)	0
貧血 Anaemia	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	3	2	0	0	6 (19)	3 (9)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	2	2	2	2	6 (19)	5 (16)
好中球減少症 Neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3	4 (13)	4 (13)
頭痛 Headache	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2	0	6 (19)	1 (3)
発熱 Pyrexia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2 (6)	0
便秘 Constipation	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	4 (13)	0

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.3-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	MTD Expansion Cohorts, n (%)											
	RR N = 11		VR N = 10		PIN N = 6		Car N = 4		Total N = 31		Total[a] N = 60	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1 adverse event	11 (100)	10 (91)	10 (100)	9 (90)	6 (100)	4 (67)	4 (100)	3 (75)	31 (100)	26 (84)	59 (98)	39 (65)
疲労 Fatigue	7 (64)	2 (18)	5 (50)	2 (20)	2 (33)	0	3 (75)	1 (25)	17 (55)	5 (16)	31 (52)	6 (10)
血小板減少症 Thrombocytopenia	7 (64)	6 (55)	4 (40)	4 (40)	4 (67)	3 (50)	2 (50)	2 (50)	17 (55)	15 (48)	29 (48)	23 (38)
下痢 Diarrhoea	8 (73)	4 (36)	3 (30)	2 (20)	4 (67)	1 (17)	2 (50)	0	17 (55)	7 (23)	27 (45)	10 (17)
悪心 Nausea	6 (55)	1 (9)	4 (40)	0	3 (50)	0	2 (50)	0	15 (48)	1 (3)	27 (45)	4 (7)
嘔吐 Vomiting	7 (64)	1 (9)	4 (40)	0	2 (33)	0	1 (25)	0	14 (45)	1 (3)	24 (40)	3 (5)
食欲減退 Decreased appetite	5 (45)	2 (18)	6 (60)	2 (20)	2 (33)	0	1 (25)	0	14 (45)	4 (13)	19 (32)	4 (7)
貧血 Anaemia	6 (55)	3 (27)	2 (20)	1 (10)	1 (17)	0	1 (25)	0	10 (32)	4 (13)	15 (25)	7 (12)
リンパ球減少症 Lymphopenia	6 (55)	5 (45)	2 (20)	2 (20)	1 (17)	1 (17)	1 (25)	0	10 (32)	8 (26)	15 (25)	12 (20)
好中球減少症 Neutropenia	8 (73)	6 (55)	2 (20)	1 (10)	1 (17)	1 (17)	0	0	11 (35)	8 (26)	14 (23)	11 (18)
頭痛 Headache	1 (9)	0	3 (30)	0	1 (17)	0	0	0	5 (16)	0	11 (18)	1 (2)
発熱 Pyrexia	2 (18)	0	3 (30)	0	2 (33)	0	2 (50)	0	9 (29)	0	11 (18)	0
便秘 Constipation	0	0	2 (20)	0	2 (33)	0	2 (50)	0	6 (19)	0	10 (17)	0

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.3-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)																	
	0.24 N = 3		0.48 N = 3		0.8 N = 3		1.2 N = 3		1.68 N = 4		2.23 N = 3		2.97 N = 8		3.95 N = 5		Total N = 32	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
関節痛 Arthralgia	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	5 (16)	0
白血球減少症 Leukopenia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3 (9)	1 (3)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0
脱水 Dehydration	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3 (9)	1 (3)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2 (6)	0
鼻出血 Epistaxis	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3 (9)	0
体重減少 Weight decreased	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2 (6)	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	4 (13)	0
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	0	0	4 (13)	1 (3)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	4 (13)	0
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (3)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (9)	0

3/6

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.3-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	MTD Expansion Cohorts, n (%)											
	RR N = 11		VR N = 10		PIN N = 6		Car N = 4		Total N = 31		Total[a] N = 60	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
関節痛 Arthralgia	1 (9)	0	1 (10)	0	1 (17)	0	1 (25)	0	4 (13)	0	9 (15)	0
白血球減少症 Leukopenia	4 (36)	3 (27)	2 (20)	1 (10)	0	0	1 (25)	0	7 (23)	4 (13)	9 (15)	4 (7)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1 (9)	0	2 (20)	0	1 (17)	0	3 (75)	1 (25)	7 (23)	1 (3)	9 (15)	1 (2)
脱水 Dehydration	4 (36)	1 (9)	1 (10)	0	1 (17)	0	0	0	6 (19)	1 (3)	8 (13)	2 (3)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (27)	0	1 (10)	0	1 (17)	0	1 (25)	0	6 (19)	0	8 (13)	0
鼻出血 Epistaxis	1 (9)	0	2 (20)	0	1 (17)	0	1 (25)	0	5 (16)	0	8 (13)	0
体重減少 Weight decreased	3 (27)	0	3 (30)	0	1 (17)	0	0	0	7 (23)	0	8 (13)	0
腹痛 Abdominal pain	0	0	1 (10)	0	2 (33)	0	0	0	3 (10)	0	7 (12)	0
浮動性めまい Dizziness	1 (9)	0	3 (30)	1 (10)	0	0	0	0	4 (13)	1 (3)	7 (12)	1 (2)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (18)	0	0	0	0	0	1 (25)	0	3 (10)	0	7 (12)	0
肺炎 Pneumonia	5 (45)	3 (27)	0	0	1 (17)	1 (17)	0	0	6 (19)	4 (13)	7 (12)	4 (7)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	2 (18)	0	1 (10)	0	0	0	1 (25)	0	4 (13)	0	7 (12)	0

4/6

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.3-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)																	
	0.24 N = 3		0.48 N = 3		0.8 N = 3		1.2 N = 3		1.68 N = 4		2.23 N = 3		2.97 N = 8		3.95 N = 5		Total N = 32	
		>=		>=		>=		>=		>=		>=		>=		>=		>=
Preferred Term	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3
背部痛 Back pain	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	4 (13)	1 (3)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2 (6)	2 (6)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3 (9)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (3)	0
四肢痛 Pain in extremity	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0

5/6

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.3-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	MTD Expansion Cohorts, n (%)											
	RR N = 11		VR N = 10		PIN N = 6		Car N = 4		Total N = 31		Total[a] N = 60	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
背部痛 Back pain	1 (9)	0	1 (10)	0	0	0	0	0	2 (6)	0	6 (10)	1 (2)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (9)	0	0	0	1 (17)	1 (17)	2 (50)	2 (50)	4 (13)	3 (10)	6 (10)	5 (8)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (9)	0	1 (10)	0	0	0	1 (25)	0	3 (10)	0	6 (10)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (9)	0	2 (20)	0	2 (33)	0	1 (25)	0	6 (19)	0	6 (10)	0
四肢痛 Pain in extremity	1 (9)	0	2 (20)	0	2 (33)	0	0	0	5 (16)	0	6 (10)	0

6/6

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-9、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.3-7　主な本剤との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）（Safety Population）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									MTD Expansion Cohorts, n (%)					
Preferred Term	0.24 N = 3	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 4	2.23 N = 3	2.97 N = 8	3.95 N = 5	Total N = 32	RR N = 11	VR N = 10	PIN N = 6	Car N = 4	Total N = 31	Total[a] N = 60
Patients with at least 1 related adverse event	3	1	1	2	4	2	8	5	26 (81)	11 (100)	9 (90)	5 (83)	3 (75)	28 (90)	51 (85)
血小板減少症 Thrombocytopenia	1	1	0	2	1	1	5	3	14 (44)	7 (64)	2 (20)	4 (67)	1 (25)	14 (45)	26 (43)
下痢 Diarrhoea	2	0	1	0	0	2	5	1	11 (34)	7 (64)	3 (30)	3 (50)	1 (25)	14 (45)	23 (38)
悪心 Nausea	2	0	0	1	1	1	4	2	11 (34)	6 (55)	3 (30)	3 (50)	1 (25)	13 (42)	23 (38)
疲労 Fatigue	1	0	1	2	2	0	5	1	12 (38)	7 (64)	3 (30)	1 (17)	2 (50)	13 (42)	22 (37)
嘔吐 Vomiting	0	0	0	0	0	2	4	3	9 (28)	7 (64)	4 (40)	2 (33)	0	13 (42)	21 (35)
食欲減退 Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	4	1	5 (16)	4 (36)	6 (60)	1 (17)	0	11 (35)	15 (25)
好中球減少症 Neutropenia	0	0	0	0	0	0	1	3	4 (13)	8 (73)	1 (10)	1 (17)	0	10 (32)	13 (22)
貧血 Anaemia	0	0	0	0	1	0	2	0	3 (9)	6 (55)	0	0	1 (25)	7 (23)	9 (15)
脱水 Dehydration	1	0	0	0	0	0	2	0	3 (9)	4 (36)	1 (10)	0	0	5 (16)	7 (12)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	0	0	2	1	3 (9)	4 (36)	0	0	1 (25)	5 (16)	7 (12)
白血球減少症 Leukopenia	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (6)	4 (36)	0	0	1 (25)	5 (16)	6 (10)
発熱 Pyrexia	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (3)	1 (9)	3 (30)	0	1 (25)	5 (16)	6 (10)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	1	0	2	0	3 (9)	1 (9)	2 (20)	0	0	3 (10)	5 (8)

1/2

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-12）

表 2.7.6.3-7　主な本剤との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）（Safety Population）（続き）

	Dose Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									MTD Expansion Cohorts, n (%)					
Preferred Term	0.24 N = 3	0.48 N = 3	0.8 N = 3	1.2 N = 3	1.68 N = 4	2.23 N = 3	2.97 N = 8	3.95 N = 5	Total N = 32	RR N = 11	VR N = 10	PIN N = 6	Car N = 4	Total N = 31	Total[a] N = 60
体重減少 Weight decreased	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (3)	3 (27)	2 (20)	0	0	5 (16)	5 (8)
腹痛 Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (6)	0	1 (10)	1 (17)	0	2 (6)	4 (7)
悪寒 Chills	0	0	1	0	0	0	1	0	2 (6)	0	3 (30)	0	0	3 (10)	4 (7)
頭痛 Headache	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	3 (30)	0	0	4 (13)	4 (7)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (9)	2 (20)	1 (17)	3 (75)	7 (23)	4 (7)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (6)	3 (27)	0	0	0	3 (10)	4 (7)
腹部不快感 Abdominal discomfort	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (9)	1 (10)	0	0	2 (6)	3 (5)
鼓腸 Flatulence	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (9)	1 (10)	0	0	2 (6)	3 (5)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10)	1 (17)	1 (25)	3 (10)	3 (5)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10)	1 (17)	1 (25)	3 (10)	3 (5)

2/2

Abbreviations: Car = Carfilzomib MTD expansion cohort, MTD = maximum tolerated dose, PIN = Proteasome Inhibitor–Naïve MTD expansion cohort, RR = Relapsed and Refractory MTD expansion cohort, VR = VELCADE-Relapsed MTD expansion cohort.

a　Two patients who were enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose escalation cohort were included in the RR expansion cohort, and 1 patient enrolled in the 2.97 mg/m^2 dose cohort was included in the VR cohort.

Source：C16004 試験（Table 12-12）

② Grade 3 以上の有害事象

Safety population の 60 例中 Grade 3 の有害事象は 37 例（62%）に認められ、Grade 4 の有害事象は 13 例（22%）に認められた。主な Grade 3 の有害事象（10%以上）は、血小板減少症 12 例（20%）、下痢 10 例（17%）、好中球減少症 10 例（17%）、貧血 7 例（12%）、リンパ球減少症 7 例（12%）及び疲労 6 例（10%）であった。主な Grade 4 の有害事象（5%以上）は血小板減少症 11 例（18%）及びリンパ球減少症 5 例（8%）であった。主な Grade 3 の本剤との関連性が否定できない有害事象（10%以上）は、血小板減少症 11 例（18%）、下痢 10 例（17%）及び好中球減少症 10 例（17%）であった。複数の患者に認められた本剤との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は、血小板減少症 9 例（15%）のみであった。

③ 死亡

死亡の一覧を表 2.7.6.3-8 に示した。2.97 mg/m^2 用量漸増コホートの 1 例でサイクル 1 の期間中に多発性骨髄腫による死亡が認められたが、治験責任医師により本剤との関連性が否定された。

表 2.7.6.3-8　試験期間中の死亡（Safety Population）

Cohort	Subject ID	Age[a]	Sex	Race	Preferred Term	Date of Death	Cycle Day	Relation to Study Drug
2.97 mg/m^2	04-A*	[redacted]	Male	Black or African American	多発性骨髄腫 Multiple myeloma	[redacted]	C1D19	Not Related

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

On-study death is defined as the death that occurred between the first dose of study drug and 30 days after the last dose of study drug.

a　Age (years) is calculated at the date of Informed Consent.

Source：C16004 試験（Table 12-15、Table 14.4.2.1、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-9 に示した。重篤な有害事象は 21 例(35%)に認められ、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は 11 例（18%）に認められた。1 件を除き重篤な有害事象は MTD 以上の用量で認められた。本剤との関連性が否定できない主な重篤な有害事象（2 例以上）は、下痢 5 例（8%）、嘔吐 3 例（5%）、悪心、肺炎及び脱水各 2 例（3%）であった。重篤な有害事象である嘔吐（3 例）と悪心（2 例）はすべて本剤との関連性が否定できないと判断された。

表 2.7.6.3-9　重篤な有害事象（Safety Population）

Cohort	Subject ID[a]	Age[b] Sex	Race	Preferred Term	Start Date	Cycle Day	Stop Date	Outcome	Intensity	Relationship to Study Treatment	Action Taken
1.68 mg/m^2	[redacted]	[redacted] Male	White	頚部膿瘍 Abscess neck	20[redacted]-08-01	C2D5	20[redacted]-08-05	Recovered/Resolved	2	NR	CM; CP; HOS
2.97 mg/m^2	04-B*	[redacted] Female	White	嘔吐 Vomiting	20[redacted]-08-05	C1D12	20[redacted]-08-08	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; HOS
				下痢 Diarrhoea	20[redacted]-08-05	C1D12	20[redacted]-08-08	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; HOS
				悪心 Nausea	20[redacted]-08-05	C1D12	20[redacted]-09-06	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; CM; HOS
2.97 mg/m^2	[redacted]	[redacted] Male	White	失神 Syncope	20[redacted]-12-20	C1D19	20[redacted]-12-21	Recovered/Resolved	3	NR	CP; HOS
2.97 mg/m^2	04-K*	[redacted] Male	White	下痢 Diarrhoea	20[redacted]-06-02	C7D11	20[redacted]-06-06	Recovered/Resolved	3	R	DH; CM; HOS
				下痢 Diarrhoea	20[redacted]-06-23	C8D4	20[redacted]-07-07	Recovered/Resolved	3	R	DIS; CM; HOS
2.97 mg/m^2	[redacted]	[redacted] Female	Black or African American	過粘稠度症候群 Hyperviscosity syndrome	20[redacted]-08-22	C1D15	20[redacted]-08-25	Recovered/Resolved	3	NR	CM; CP; HOS
2.97 mg/m^2	04-A*	[redacted] Male	Black or African American	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	20[redacted]-07-24	C1D14	Ongoing	Not recovered/Not resolved	3	NR	DIS; HOS
				多発性骨髄腫 Multiple myeloma	20[redacted]-07-29	C1D19	20[redacted]-07-29	Fatal	5	NR	NAT

1/4

Abbreviations: CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, RR = relapsed and refractory, VR = VELCADE-relapsed, PI naïve = proteasome inhibitor naïve

a Patients [redacted] and [redacted] were also included in the RR cohort, and Patient 04-K* was included in the VR cohort.

b Age (years) is calculated at the date of Informed Consent.

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study medication or until the start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

Source：C16004 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.3-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age[b] Sex	Race	Preferred Term	Start Date	Cycle Day	Stop Date	Outcome	Intensity	Relationship to Study Treatment	Action Taken
3.95 mg/m^2	04-C*	[redacted] Female	White	嘔吐 Vomiting	20[redacted]-06-21	C1D9	20[redacted]-06-22	Recovered/Resolved	3	R	DR; CM; HOS
				悪心 Nausea	20[redacted]-06-21	C1D9	20[redacted]-08-05	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; CM; HOS
				下痢 Diarrhoea	20[redacted]-06-22	C1D10	20[redacted]-08-05	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; DD; CM; HOS
RR	[redacted]	[redacted] Female	White	肺炎 Pneumonia	20[redacted]-03-21	C1D30	20[redacted]-03-23	Recovered/Resolved	2	NR	DD; CM; CP; HOS
RR	04-E*	[redacted] Male	White	下痢 Diarrhoea	20[redacted]-02-23	C3D17	Ongoing	Not recovered/Not resolved	3	R	DR; DD; CM; HOS
				血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	20[redacted]-02-23	C3D17	20[redacted]-02-29	Recovered/Resolved	2	NR	DR; DD; HOS
				尿閉 Urinary retention	20[redacted]-02-23	C3D17	20[redacted]-02-29	Recovered/Resolved	2	NR	DR; DD; CM; HOS
RR	[redacted]	[redacted] Female	White	脱水 Dehydration	20[redacted]-11-18	C1D19	20[redacted]-11-19	Recovered/Resolved	2	R	DR; CM; HOS
				肺炎 Pneumonia	20[redacted]-12-02	C2D5	20[redacted]-12-12	Recovered/Resolved	2	R	DH; CM; CP; HOS
				呼吸困難 Dyspnoea	20[redacted]-02-10	C4D11	20[redacted]-02-27	Recovered/Resolved with Sequelae	2	R	DIS; HOS
RR	[redacted]	[redacted] Female	White	急性腎不全 Renal failure acute	20[redacted]-02-05	C2D24	Ongoing	Not recovered/Not resolved	3	R	CM; HOS

2/4

Abbreviations: CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, RR = relapsed and refractory, VR = VELCADE-relapsed, PI naïve = proteasome inhibitor naïve

a Patients [redacted] and [redacted] were also included in the RR cohort, and Patient 04-K* was included in the VR cohort.

b Age (years) is calculated at the date of Informed Consent.

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study medication or until the start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

Source：C16004 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

表 2.7.6.3-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age[b] Sex	Race	Preferred Term	Start Date	Cycle Day	Stop Date	Outcome	Intensity	Relationship to Study Treatment	Action Taken
RR	[redacted]	[redacted] Female	White	肺炎 Pneumonia	20[redacted]-01-10	C2D7	20[redacted]-02-01	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; CM; HOS
RR	04-G*	[redacted] Female	White	脱水 Dehydration	20[redacted]-02-13	C1D15	20[redacted]-02-26	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; CM; HOS
				脱水 Dehydration	20[redacted]-03-09	C2D12	Ongoing	Not recovered/Not resolved	3	R	DH; DR; CM; HOS
				起立性低血圧 Orthostatic hypotension	20[redacted]-04-02	C3D8	20[redacted]-06-01	Recovered/Resolved	3	R	DH; DR; CM; HOS
RR	04-J*	[redacted] Male	Other, Asian/Mideast Indian	菌血症 Bacteraemia	20[redacted]-06-23	C4D5	20[redacted]-06-27	Recovered/Resolved	3	NR	CM; CP; HOS
				肺炎 Pneumonia	20[redacted]-08-21	C6D9	20[redacted]-08-25	Recovered/Resolved	3	NR	CM; CP; HOS
VR	04-D*	[redacted] Male	White	スティーブンス・ジョンソン症候群 Stevens-Johnson syndrome	20[redacted]-02-11	C3D23	20[redacted]-02-19	Recovered/Resolved	2	R	CM; HOS
VR	04-L*	[redacted] Male	White	パラインフルエンザウイルス感染 Parainfluenzae virus infection	20[redacted]-10-23	C2D28	20[redacted]-11-02	Recovered/Resolved	2	NR	CM; HOS

3/4

Abbreviations: CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, RR = relapsed and refractory, VR = VELCADE-relapsed, PI naïve = proteasome inhibitor naïve

a Patients [redacted] and [redacted] were also included in the RR cohort, and Patient 04-K* was included in the VR cohort.

b Age (years) is calculated at the date of Informed Consent.

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study medication or until the start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

Source：C16004 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.3-9 重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID[a]	Age[b] Sex	Race	Preferred Term	Start Date	Cycle Day	Stop Date	Outcome	Intensity	Relationship to Study Treatment	Action Taken
VR	04-M*	5[redacted] Male	White	下痢 Diarrhoea	20[redacted]-11-29	C1D16	20[redacted]-11-30	Recovered/Resolved	2	NR	CM; HOS
				発熱 Pyrexia	20[redacted]-11-29	C1D16	20[redacted]-11-30	Recovered/Resolved	1	NR	CM; CP; HOS
VR	[redacted]	4[redacted] Female	Other, Unknown	高カルシウム血症 Hypercalcaemia	20[redacted]-06-22	C1D24	Ongoing	Not recovered/Not resolved	4	NR	DIS; CM; HOS
VR	[redacted]	6[redacted] Male	White	高カルシウム血症 Hypercalcaemia	20[redacted]-08-15	C1D23	20[redacted]-09-03	Recovered/Resolved	4	NR	CM; HOS
				うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	20[redacted]-08-20	C1D28	Ongoing	Not recovered/Not resolved	4	R	CP; HOS
PI-naïve	[redacted]	7[redacted] Male	White	イレウス Ileus	20[redacted]-01-14	C3D18	20[redacted]-01-26	Recovered/Resolved	3	NR	DR; DD; CM; CP; HOS
PI-naïve	[redacted]	6[redacted] Female	White	発熱 Pyrexia	20[redacted]-11-16	C1D10	20[redacted]-11-18	Recovered/Resolved	1	NR	CM; HOS
				B 型肝炎 Hepatitis B	20[redacted]-12-06	C1D30	Ongoing	Not recovered/Not resolved	1	NR	DD; CM; HOS
				RS ウイルス肺炎 Pneumonia respiratory syncytial viral	20[redacted]-12-06	C1D30	20[redacted]-12-12	Recovered/Resolved	1	NR	DD; CM; HOS
				嘔吐 Vomiting	20[redacted]-12-28	C2D9	20[redacted]-12-30	Recovered/Resolved	2	R	CM; HOS
				下痢 Diarrhoea	20[redacted]-12-28	C2D9	20[redacted]-12-30	Recovered/Resolved	3	R	CM; HOS

4/4

Abbreviations: CM = concomitant medication administered, CP = concomitant procedure performed, DD = dose delayed, DH = dose held, DIS = drug (or dose) discontinued permanently, DR = dose reduced, HOS = patient hospitalized, NAT = no action taken, NR = not related, R = related, RR = relapsed and refractory, VR = VELCADE-relapsed, PI naïve = proteasome inhibitor naïve

a Patients [redacted] and [redacted] were also included in the RR cohort, and Patient 04-K* was included in the VR cohort.

b Age (years) is calculated at the date of Informed Consent.

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study medication or until the start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

Source：C16004 試験（Table 12-16、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

⑤ 本剤の投与変更に至った有害事象

本剤の投与変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象は27例（45%）に認められた。減量に至った有害事象は19例（32%）、投与中止に至った有害事象は7例（12%）に認められた。

主な投与変更に至った有害事象（5%以上）は、下痢9例（15%）、血小板減少症8例（13%）、悪心5例（8%）、嘔吐4例（7%）及び好中球減少症3例（5%）であった。

投与中止に至った有害事象は、いずれも各1例（2%）に認められ、その内訳は下痢、呼吸困難、高カルシウム血症、血中クレアチニン増加、悪心、腎不全、血小板減少症及び嘔吐であった（悪心及び嘔吐は同一症例に発現）。

⑥ DLT及びMTD

DLTの一覧を表2.7.6.3-10に示した。

MTDは2.97 mg/m^{2}と決定した。本試験で検討した最高用量は3.95 mg/m^{2}であった。

Cycle 1におけるDLTは3例に認められ、その内訳は2.97 mg/m^{2}コホートのDLT-evaluable population 6例中1例、3.95 mg/m^{2}コホートのDLT-evaluable population 4例中2例であった。2.97 mg/m^2（MTD）コホートではGrade 3の嘔吐、下痢及び悪心が1例に認められ、MTDより用量が1段階上の3.95 mg/m^{2}コホートではGrade 3の嘔吐、悪心及び下痢が1例、Grade 3の多形紅斑が1例に認められた。

表 2.7.6.3-10　DLT の一覧（Safety Population）

Cohort	Subject ID	AE Start Date/ Stop Date	Cycle Day	Days from First Dose[a]	Days from Last Dose[b]	Preferred Term	Action(s) Taken	Intensity	Outcome
2.97 mg/m^2	04-B *	2[redacted]-08-05/ 2[redacted]-08-08	C1D12	11	4	嘔吐 Vomiting	Dose held; Dose reduced; Patient hospitalized	3	Recovered/ Resolved
		2[redacted]-08-05/ 2[redacted]-08-08	C1D12	11	4	下痢 Diarrhoea	Dose held; Dose reduced; Patient hospitalized	3	Recovered/ Resolved
		2[redacted]-08-05/ 2[redacted]-09-06	C1D12	11	4	悪心 Nausea	Dose held; Dose reduced; Concomitant medication administered; Patient hospitalized	3	Recovered/ Resolved
3.95 mg/m^2	04-C*	2[redacted]-06-21/ 2[redacted]-06-22	C1D9	8	1	嘔吐 Vomiting	Dose reduced; Concomitant medication administered; Patient hospitalized	3	Recovered/ Resolved
		2[redacted]-06-21/ 2[redacted]-08-05	C1D9	8	1	悪心 Nausea	Dose held; Dose reduced; Concomitant medication administered; Patient hospitalized	3	Recovered/ Resolved
		2[redacted]-06-22/ 2[redacted]-08-05	C1D10	9	2	下痢 Diarrhoea	Dose held; Dose reduced; Dose delayed; Concomitant medication administered; Patient hospitalized	3	Recovered/ Resolved
	[redacted]	2[redacted]-02-28/ 2[redacted]-03-11	C1D11	10	3	多形紅斑 Erythema multiforme	Dose reduced; Dose delayed; Concomitant medication administered	3	Recovered/ Resolved

Adverse events were coded using MedDRA version 15.0.

a　Number of days from first dose is defined as (AE start date - date of Day 1 of Cycle 1).

b　Number of days from last dose is defined as (AE start date - date of last administration of study drug).

Source：C16004 試験（Table 14.4.2.4、Listing 16.2.7.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑦ 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象及び特に注目すべき本剤との関連性が否定できない有害事象について、次のとおり詳細に検討した。

末梢性ニューロパチーNEC（高位語）は15例（25%）で認められた。その内訳は末梢性ニューロパチー9例（15%）、末梢性感覚ニューロパチー5例（8%）、末梢性運動ニューロパチー2例（3%）（1例は末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチーの両事象を発現）であった。15例中Grade 1が6例、Grade 2が8例及びGrade 3が1例であった。Grade 4及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤との関連性が否定できない末梢性ニューロパチーNECが12例（20%）に認められた。末梢性ニューロパチーNECが認められた15例中13例（87%）はボルテゾミブの治療歴があり、この13例には、ベースライン時にニューロパチーの既往があった9例中の8例（そのうち2例は糖尿病も合併していた）が含まれていた。末梢性ニューロパチーNEC（Grade 2）が認められた8例中5例は、ベースライン時にニューロパチー（Grade 1）を併発していた。

発疹関連事象は14例（23%）に25件認められた。発疹関連事象はすべてMTD以上の用量で認められた。報告された発疹関連事象は様々な臨床的症状を呈し、主なものは斑状皮疹で、胸部、腹部及び背部に出現し、また、頸部、顔面、腕、手及び大腿部に出現するものもあった。発疹関連事象の大部分はGrade 1及び2であり、本剤との関連性が否定できなかった。本剤との関連性が否定できない重篤かつ死亡のおそれがあるスティーブンス・ジョンソン症候群／多形水疱性紅斑による皮膚症状が1例に認められたが、全身ステロイド投与及びその他の支持療法を短期間行うことで完全に回復した。

貧血は15例（25%）で発現し、そのうち7例（12%）がGrade 3であった。好中球減少症は14例（23%）に認められた。Grade 3の好中球減少症が10例（17%）、MTDより1段階高い用量でGrade 4の好中球減少症が1例（2%）に認められた。このGrade 4の好中球減少症は感染を伴わず、入院、抗生物質又は増殖因子による治療を必要としなかった。1例のみ好中球減少症に対しpegfilgrastimを投与された。血小板減少症は頻度の高い有害事象で、29例（48%）に認められ、その大部分が本剤との関連性が否定できなかった。Grade 3の血小板減少症が12例（20%）で、Grade 4の血小板減少症が11例（18%）に認められた。Grade 4の血小板減少症のほとんどは一過性であり、11例中7例は血小板の投与は不要であり、輸血が行われたのは4例であった。

腎および尿路障害の器官別大分類に含まれる有害事象は9例（15%）に認められ、臨床検査の器官別大分類に含まれる腎機能に関連のある有害事象〔血中クレアチニン増加（基本語）〕は4例（7%）に認められた。これらのうち本剤との関連性が否定できない有害事象は3例（5%）に認められた。血中クレアチニン増加は、Grade 1が1例、Grade 2が1例、Grade 3が2例で認められ、Grade 3の1例は本剤との関連性が否定できないと判断された。腎不全3例（5%）（すべてGrade 2、1例は関連性が否定できないと判断され、2例は関連性が否定された）、急性腎不全2例（3%）（すべてGrade 3、1例は関連性が否定できないと判断され、1例は関連性が否定された）で認められた。さらに、高尿酸血症2例（3%）（1例はGrade 4で関連性が否定できないと判断され、1例はGrade 1で関連性が否定された）に認められた。1例（2%）が血中クレアチニン増加（Grade 3）により投与を中止し、1例（2%）が腎不全（Grade 2）により投与を中止した。