

## 審議結果報告書

平成 18 年 8 月 31 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベルケイド注射用 3mg  
[一 般 名] ボルテゾミブ  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 17 年 10 月 12 日

### [審 議 結 果]

平成 18 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 18 年 8 月 10 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

[ 販 売 名 ] ベルケイド注射用 3mg

[ 一 般 名 ] ボルテゾミブ

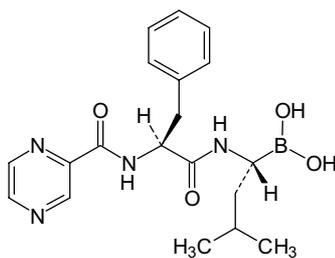
[ 申 請 者 ] ヤンセンファーマ株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 17 年 10 月 12 日

[ 剤型・含量 ] 注射剤 1 バイアル中ボルテゾミブ 3mg を含有する

[ 申請区分 ] 医療用医薬品 ( 1 ) 新有効成分含有医薬品

[ 化学構造 ]



分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量 : 384.24

化学名 : {(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]  
butyl}boronic acid

[ 特記事項 ] 希少疾病用医薬品 ( 平成15年12月12日 指定番号167号 )

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 18 年 8 月 10 日作成

[ 販 売 名 ] ベルケイド注射用 3mg  
[ 一 般 名 ] ボルテゾミブ  
[ 申 請 者 ] ヤンセンファーマ株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 17 年 10 月 12 日  
[ 剤型・含量 ] 注射剤 1 バイアル中ボルテゾミブ 3mg を含有する

### 審査結果

提出された資料から、再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### [ 効能・効果 ]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

#### [ 用法・用量 ]

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内に投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与した後、13日間休薬(23~35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

#### [ 承認条件 ]

国内での治験症例がきわめて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

[ 指示事項 ]

1. 全例調査においては、以下の点に留意して計画を作成、実施すること。

安全性に関する調査事項として、肺障害の発現頻度、肺障害発症患者の背景因子、肺障害が発生する可能性の高い期間等についての検討を特に重点的に行うことに加えて、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群についての検討も重点的に実施すること。

有効性に関する調査事項として、奏効率に加えて、無増悪生存期間、生存期間等に関する情報についても収集可能となるように転帰調査を行うこと。また、本薬の用法・用量と有効性及び安全性の関係に関する情報についても収集可能となるよう、使用された本薬の用法・用量についても情報を収集すること。

収集された情報を製造販売後早期から定期的に確認し、症例登録状況、調査票回収状況、副作用の発現状況等について、医薬関係者へ適切な手段で遅延なく情報提供を行い、また解析結果に応じて適切な対応を行うこと。

製造販売後早期から症例集積状況や情報入手状況等を勘案して、定期的に調査方法の変更等の必要性について検討を行うこと。また、500例（あるいは製造販売後約1年間）の集積を目処に収集された情報を解析し、調査継続の要否及び入院加療についての警告欄での記載変更について検討を行うこと。

2. 本薬の有効性の予測因子及び肺障害発現等に関する安全性の予測因子について検討を行い、解析結果について公表すること。

## 審査報告(1)

平成 18 年 6 月 16 日作成

### ・品目の概要

[ 販 売 名 ]	ベルケード注射用 3mg
[ 一 般 名 ]	ボルテゾミブ
[ 申 請 者 ]	ヤンセンファーマ株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 17 年 10 月 12 日
[ 剤型・含量 ]	注射剤 1 バイアル中ボルテゾミブ 3mg を含有する
[ 申請時の効能・効果 ]	再発又は難治性多発性骨髄腫
[ 申請時の用法・用量 ]	通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を週2回、2週間(1、4、8、11日目) 静脈内に3~5秒で投与した後、10日間休薬(12~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目) 静脈内投与した後、13日間休薬(23~35日目) する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
[ 特 記 事 項 ]	希少疾病用医薬品(平成 15 年 12 月 12 日 指定番号第 167 号)

### ・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ボルテゾミブ(以下、本薬)は、米国Millennium Pharmaceuticals Inc(以下、MPI社)により開発された特異的かつ可逆的なプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬である。本薬は、ユビキチン-プロテアソーム系の26Sプロテアソームのキモトリプシン様部位に結合し、26Sプロテアソーム活性(蛋白質分解活性)を阻害することにより、NF- $\kappa$ Bの活性化の抑制等を介して腫瘍増殖抑制効果を発現すると考えられている。

MPI社は、米国において、造血器悪性腫瘍患者を対象とした本薬の第 Ⅰ相試験、再発・難治性多発性骨髄腫患者を対象とした二つの第 Ⅱ相試験を実施した。これらの臨床試験成績に基づき、2003年1月に米国食品医薬品局(FDA)へ本薬の承認申請がなされ、同年5月

に「多発性骨髄腫（少なくとも過去に2回治療歴があり、直近の治療で病勢の進行が認められた患者）」の適応にて承認された。本薬は、2005年7月時点で欧州連合（EU）（2004年4月承認）を含め、世界55カ国にて米国と同一の適応で承認されている。

MPI社は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象に本薬と高用量デキサメタゾンとの第 相比較試験を米国等で実施し、2004年9月に「多発性骨髄腫（少なくとも過去に1回治療歴がある患者）」の適応への変更承認申請をFDAに対して行い、2005年3月に当該適応にて承認されている。2005年5月時点で、「多発性骨髄腫（少なくとも過去に1回治療歴がある患者）」の適応が承認されているのは米国とEUのみである。

国内においては、MPI社とOrtho Biotech Inc（米国Johnson & Johnson社の関連会社）が本薬の開発及び販売に関する契約を締結したことを受け、20 年 月に申請者であるヤンセンファーマ株式会社が本薬の国内での開発権を取得し、2003年12月に本薬は「再発・難治性多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された（指定番号第167号）。申請者が実施した国内第 / 相臨床試験の第 相部分は20 年 月に終了し、20 年 月時点で、第 相部分が進行中である。今回、国内第 / 相臨床試験の第 相部分及び海外臨床試験成績を基に再発又は難治性多発性骨髄腫を効能・効果として本薬の承認申請がなされた。

本品目は、2005年1月24日に発足した厚生労働省「未承認薬使用問題検討会議」における、2005年4月27日の検討の結果、「早期に申請がなされるよう対応が図られるとともに承認までの間に安全性確認試験を実施する等の適切な対策が必要である」として報告されている（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/s0427-9.html>）。なお、現時点で、安全性確認試験は実施されていない。また、日本骨髄腫患者の会より平成15年7月及び平成16年6月に本品目の早期承認要望が出されている。

なお、申請時の販売名「ベルケード注射用3mg」について医薬品類似名称検索システムにて申請者が検索を実施した結果、要変更に該当したとして、本薬の販売名は「ベルケイド注射用3mg」に変更されている。

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### 1. 原薬

##### (1) 製造方法

原薬であるボルテゾミブ（以下、本薬）は、 [REDACTED]（以下、化合物 1）及び [REDACTED]（以下、化合物 2）を出発物質として、以下の 6 工程により製造される。製造場所は、 [REDACTED] 及び [REDACTED] である。

工程 1: 化合物 1、化合物 2 及び [REDACTED]

を に加え、さらに を加える。反応混合物を濃縮した後、 に溶解する。さらに、 、 、 、及び で洗浄し (以下、化合物 3) を含む を得る。

工程 2: 化合物 3 を含む に を通気する。反応液に を加え、固体を分離して乾燥し、 (以下、化合物 4) を得る。

工程 3: 化合物 4、及び を に加える。これに、 を加える。反応混合物を濃縮した後、 に溶解する。さらに、 、 、及び で洗浄し、濃縮する。 を加えた後、濃縮して (以下、化合物 6) を含んだ残留物を得る。

工程 4: 化合物 6 を で希釈した後、 を加える。この混合液に 及び を加える。 を で洗浄後、 及び を加える。さらに水層を で洗浄し、pH に調整する。水層を で抽出し、濃縮する。残留物に を加え、濃縮する。 で共沸溶媒交換を行い、生成した固体を で洗浄した後、乾燥し、N-(2-ピラジンカルボニル)-L-フェニルアラニン-L-ロイシンボロン酸無水物(以下、ボルテゾミブ三量体無水物)の粗結晶を得る。

工程 5: ボルテゾミブ三量体無水物の粗結晶は、 に溶解し、再結晶する。これを で洗浄した後、乾燥し、精製ボルテゾミブ三量体無水物を得る。

工程 6: 精製ボルテゾミブ三量体無水物を褐色ガラス瓶に詰め、キャップする。

### 製造工程変更の経緯

臨床開発の過程で、本薬の製造工程変更は 4 回行われている。主な製造工程の変更点は、以下の通りである。

製造工程 C: 製造スケールの拡大に対応するため、化合物 3 及び化合物 4 の単離ステップの変更を行った。

製造工程 D (実生産): 精製工程の追加を行い、クラス 2 の溶媒である 、 及び をそれぞれ 、 及び に変更した。

## (2) 特性

本薬は、固体状態では環状三量体無水物の構造を有する。水又は水系溶媒に溶解すると、環状三量体無水物が加水分解することによりボロン酸型のボルテゾミブになる。

### 一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、解離定数、旋光性、分配係数、及び結晶多形について検討されている。

本薬は、白色から微黄白色の粉末であり、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。また、1-オクタノールと水の分配係数を検討した結果、本薬は主として有機層へ分配され、分配係数は水層の pH の影響を受けた ( $k_0=100.87$  (pH 1~8)、 $k_1<0.1$  (pH >8.5))。

本薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXから結晶を生成させたところ、A、B、C、D の結晶型及び非晶質物質が確認された。製剤は、原薬を溶解後、凍結乾燥して製するので原薬の製造時に結晶状態の管理は必要ではないが、XXXXXXXXXXからの再結晶により一貫して B の結晶が認められており、再現性よく同一の結晶型が得られることが確認されている。

### 構造決定

本薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )、質量スペクトル、元素分析及び X 線結晶構造解析により支持されている。本薬の絶対配置は、(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-pinanediol の既知の配置と比較して帰属されている。

## (3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法は、製造工程 C 及び D で製造された 8 ロットの実測データ及び安定性試験成績を考慮して設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 法、HPLC 法）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒、鏡像異性体）、水分、エンドトキシン、微生物限度、含量が設定されている。

## (4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、製造工程 C により製造された 3 ロット及び実生産合成法である製造工程 D により製造された 3 ロットを用いて評価された。安定性試験における保存方法、保存期間を以下に示す。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	-20 ± 5	-	-	テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶	1、3、6、9、12、18、24、36 カ月
加速試験	5 ± 3	-	-	テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶	1、2、3、6カ月

苛酷試験	温度	25 ± 2	60 ± 5%RH	-	テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶	1、2週 1、3、6カ月
	光	-	-	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ	ペトリ皿	>120万 lx・h >200W・h/m <sup>2</sup>

長期保存試験においては、製造工程 D で製造された原薬のうち、ロット 020077 において僅かに水分が増加し、類縁物質（分解物）の増加傾向が認められた。その他のロットでは、いずれの試験項目にも変化は認められず安定であった。製造工程 C で製造された原薬は、いずれのロットも僅かに水分の増加傾向が認められた。また、ロット 010185 の 1 カ月以降及びロット 010187 の 1 カ月で定量値が製造元の規格値 100% を僅かに下回った。さらに、ロット 010185 の 1 カ月では、類縁物質（F+M+N）が製造元の規格値 100% を僅かに上回った。また、ロット 010187 の 1 カ月では外観が黄味を帯びた。定量値が製造元の規格値を逸脱したのは、これら両ロットの含量が試験開始時から他のロットに比して低かったことに加え、分析法による測定値のばらつき及び本品が僅かに分解したことによるものと推定されている。

加速試験においては、製造工程 C 及び D で製造された原薬は、いずれのロットも 1 カ月目で外観は黄味を帯びた。定量値は経時的に低下し、類縁物質（分解物）が増加した。

苛酷試験（温度）においては、製造工程 C で製造された原薬は、いずれのロットも類縁物質（分解物）が増加し、定量値は低下した。また、1 カ月で外観は黄色となった。

苛酷試験（光）においては、製造工程 C で製造された原薬は、いずれのロットも黄色となり、類縁物質（分解物）が増加し、定量値は低下した。

以上の結果から、実生産工程である製造工程 D で製造された原薬は、遮光した気密容器に入れて - 20 ℃ に保存するとき、24 カ月安定であったことから、本品のリテスト期間は 24 カ月（遮光、- 20 ℃ 保存）と設定された。

なお、製造工程 D で製造された原薬の苛酷試験（温度及び光）は実施されていないが、長期保存試験及び加速試験の成績から製造工程 C 及び D で製造された原薬の安定性の挙動に違いがあるとは考えられないことから、製造工程 C で製造された原薬の苛酷試験成績から製造工程 D で製造される本品の熱及び光に対する安定性は評価できるものとされている。

## 2. 標準品

### 規格及び試験方法

標準品の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 法、NMR 法）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、及び純度が設定されている。

## 3. 製剤

### (1) 製剤及び処方

製剤は、1 バイアル中ボルテゾミブを 3.0mg 含有する凍結乾燥注射剤である。用時、生

理食塩液 3.0mL で調製するとき、1mL 中、ボルテゾミブ 1mg 及び D-マンニトール 10mg を含む。

## (2) 製剤開発

開発初期の海外臨床試験では、[ ]、[ ] 及び [ ] を含む窒素気流下で密封された液剤が使用された。同処方では 2 バッチ製造されたが、当該製剤は 2~8 月の保存条件での安定性の担保は 6 カ月を超えることができなかったことから液剤としての開発は中止された。その後、液剤での安定性に関する問題を克服するため凍結乾燥製剤が開発された。なお、原薬の溶解時間を短縮するためには [ ] が必要であったことから、種々の溶媒について検討し、[ ] を凍結乾燥製剤の溶媒に選択した。また、凍結乾燥製剤の賦形剤として各種添加物を検討し、マンニトールを含有する凍結乾燥製剤の安定性が良好であったことから、これを凍結乾燥製剤の賦形剤に選択した。

海外では、1 バイアル中、本薬 3.5mg を含む製剤が上市されており、その有効期間は室温で 2 年である。国内では、臨床推奨用量及び日本人の平均体表面積から、より小容量の製剤が好ましいと考え、本薬 3.0mg を含む凍結乾燥製剤を開発した。

## (3) 製造方法

製剤は、以下の 6 工程により製造される。工程 1~5 は、米国 [ ] (以下、[ ] 社) にて、二次包装は [ ] 及び申請者であるヤンセンファーマ株式会社の富士工場にて行う予定である。

- 工程 1: 原薬を [ ]、[ ]、及び [ ] で混合溶解する。
- 工程 2: 薬液を無菌ろ過フィルター (孔径 [ ] μm) に通液する。
- 工程 3: ろ過後の薬液を無色ガラスバイアルに無菌的に充填し、ゴム栓で半打栓する。
- 工程 4: 2 段階からなる凍結乾燥を行った後、全打栓を行う。
- 工程 5: 凍結乾燥バイアルを巻き締めする。
- 工程 6: ラベルを貼付し、包装する。

## (4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR 法、HPLC 法)、pH、純度試験 (類縁物質、[ ])、水分、含量均一性、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再調製時間、含量が設定されている。

## (5) 製剤の安定性

申請時に提出された 3.0mg 製剤の安定性試験は、実生産スケールで製造した 4 ロットを用いて実施されており、申請時には 6 カ月までの試験成績が提出されたが、審査中に 12 カ

月までの試験成績が追加提出された。

なお、3.0mg 製剤については、申請時点で得られている安定性データには限りがあることから、既に海外で市販されている 3.5mg 製剤の 24 カ月までの安定性データも参考として提出された。申請者は 3.0mg 製剤と 3.5mg 製剤は、充填量のみが異なる同一処方製剤であり製剤の品質特性に本質的な相違があるとは予想されないため、3.5mg 製剤の安定性試験から 3.0mg 製剤の安定性が推定できるものと考察している。

#### 安定性試験における保存方法、保存期間（3.0mg 製剤）

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25	60%RH	-	ガラスバイアル、ゴム栓、遮光（紙箱）	3、6、9、12、24、36 カ月
	30	65%RH	-		
加速試験	40	75%RH	-		1、2、3、6 カ月

#### 安定性試験における保存方法、保存期間（3.5mg 製剤）

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	5	-	-	ガラスバイアル、ゴム栓、遮光（紙箱）	1、3、6、9、12、18、24、36 カ月
	25	60%RH	-		
	30	60%RH	-		1、3、6、9、12 カ月
加速試験	40	75%RH	-		1、2、3、4、6 カ月
光安定性試験	-	-	白色蛍光ランプ、近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル、ゴム栓	>120 万 lx・h、>200W・h/m <sup>2</sup>
再調製後の安定性試験	室温、5	-	室内散光下	ガラスバイアル、倒立	8 時間

#### 安定性試験（3.0mg 製剤）

長期保存試験では、25 /60%RH 保存及び 30 /65%RH 保存とも 12 カ月まで、いずれの試験項目においても経時的変化は認められなかった。

加速試験では、6 カ月までいずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。

#### 安定性試験（3.5mg 製剤）

長期保存試験及び加速試験では、保存 3 カ月までの含量で、試験に用いた標準溶液の劣化（室内散光下で標準溶液のボルテゾミブが分解したことに伴い、定量値が過大に算出されたと推定され、以降の試験では標準溶液は遮光保存とされた。）により、見かけの定量値が増加したことによる変動が認められたが、最終保存期間までの推移及び類縁物質に変動はなかった。その他の試験項目については 24 カ月（長期保存試験）及び 6 カ月（加速試験）まで経時的な変化は認められなかった。

光安定性試験では、微黄色に変化し、不溶性異物が生じ、不溶性微粒子が規格値を逸脱し、含量が 86.8%まで低下した。

再調製後の安定性試験では、8 時間保存したときいずれの試験項目にも変化は認められなかった。

以上を踏まえて、申請者は、3.0mg 製剤では 25 /60%RH、30 /65%RH、及び 40 /75%RH で保存するとき、3.0mg 製剤では 12 カ月まで全ての試験項目において経時的な変化は

認められなかったこと、3.0mg 製剤の安定性試験結果の傾向は既存の 3.5mg 製剤での結果と同様であり、3.5mg 製剤は 2 年を超えて安定であることから、3.0mg 製剤も同様に 2 年を超えて安定な製剤であると推定している。なお、3.0mg 製剤と 3.5mg 製剤の安定性プロファイルは同様と考えられることを理由に、3.0mg 製剤の光安定性試験、強制熱分解試験、及び再調製後の安定性試験結果は提出せず、代わりとして 3.5mg 製剤の当該試験結果を提出している。以上の結果から、3.0mg 製剤は、遮光、室温で保存するとき、有効期間は 1 年と設定された。

#### <機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本薬の品質は適切に管理されているものと判断した。ただし、製剤の毒性に関する試験成績等を踏まえ総合的に判断し、現時点では問題は生じないと判断した（「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料の項」の機構における審査の概略参照）ものの、安全性の確認が必要とされる閾値を超える類縁物質については、それら類縁物質の毒性試験を追加実施することで安全性をさらに評価すること、及び類縁物質の規格値についてはさらに製造方法の改良や経験を得た上で再検討していくことが必要であると考えた。

#### (1) 原薬の管理

機構は、原薬の規格は、製造工程 C 及び D で製造されたロットの実測データ及び安定性試験成績を考慮して設定されているが、当該製造工程の変更により類縁物質の総量が低下していること、国内臨床試験は、製造工程 D により製造されたロットを用いて実施されたこと、及び実生産においても製造工程 D にて製造されることを踏まえて、原薬の規格を製造工程 D のロットの実測データ及び安定性試験成績に基づいて設定する必要があるか、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

現時点では製造工程 D による製造実績が限られていることから、当該製造工程のロットのデータだけを用いて規格値を設定することは適切ではないと考える。製造工程 C と D の違いが、原薬の品質に影響を与えることはないと考えており、製造工程 C 及び D のロットの成績から規格値を設定することが適切であると判断した。なお、含量及び類縁物質の規格値については、品質確保の観点から見直しを行った。

機構は、以上の回答に対し、類縁物質については、原薬の類縁物質のうち安全性を確認する必要のある不純物について十分な安全性評価が行われていないこと（「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」の項参照）製造工程 D により製造された原薬ロットにおいては製造工程 C により製造された原薬ロットに比べて類縁物質の総量が顕著に低下している（製造工程 C：          ～          %、製造工程 D           ～          %）ことから、製造工程 D により製造された原薬のロット分析結果を踏まえて再度検討するこ

とを求めた。なお、製造工程 D により製造された原薬のうち、ロット 020077 のみ類縁物質の総量が他のロットに比べて ■■■%と高く、申請者は出発物質である化合物 1 の不純物量の違いがその原因であると考察している。製造工程 D により製造された他の原薬ロットにおける類縁物質の総量は、■■■~■■■%であった(以下「(2)原薬の安定性」の項参照)。

申請者は、以下のように回答した。

新たに製造工程 D により生産された 13 ロットの成績を用いて規格値を再検討した。規格値は、実測値の平均値 + 3 SD に長期保存試験での増加量を考慮して、類縁物質 D、L、K 及びその他の類縁物質を除き、承認申請時の規格値を狭めることとした。また、この変更に伴い類縁物質総量を ■■■%以下から ■■■%以下に変更する。なお、安全性確認の必要な閾値(0.15%)を超える類縁物質については、毒性試験を追加実施して安全性の確認を行う。なお、原薬は、米国■■■■■■■■■■において製造されているが、安定供給を考慮してスイス■■■■■■■■■■においても製造が計画され、現在製造バリデーションが実施中である。現時点で■■■■■■■■■■において製造工程 D により生産されたロットは 13 ロットと限られることから、■■■■■■■■■■での製造バリデーションが完了し、さらに 10 ロットの実生産を重ね、品質の恒常性が確認された時点で製造元と協議を行い、規格値を再度検討する予定である。

機構は、製剤の毒性に関する試験成績等を踏まえ総合的に判断し(「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料の項」の機構における審査の概略参照)追加で提出した製造工程 D により製造した原薬 13 ロット(020077~ZC2092)のロット分析結果を踏まえて再設定した原薬の類縁物質に関する規格値は現時点では妥当なものであると考え、上記回答を了承した。なお、スイス■■■■■■■■■■における製造バリデーションは、20■■■年末までに終了する予定であったが、20■■■年末に終了する予定に変更されたことから、当該製造場所は申請時の原薬製造所から削除された。

## (2) 原薬の安定性

機構は、安定性試験に用いられた製造工程 D により製造された原薬のうち、ロット 020077 は他のロットに比べて類縁物質の量が多い理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ロット 020077 は、その後製造された他のロット(ロット 020149、020150、020200)と同一の手順、製造規模、製造装置/設備、重要工程管理により、ほぼ同様の反応時間で製造されたが、化合物 4 を得る際の反応率の確認に TLC 法を用いた点が他のロットと異なっている。TLC 法は、その後の製造では HPLC 法に変更された。なお、ロット 020077 の製造に用いた化合物 1 は、他のロットで用いた化合物 1 とは異なる供給元より入荷したものであるが、同等の品質であった。しかし、化合物 1 に含まれる不純物量がわずかに異なっており(総類縁物質量が、ロット 020077 のみ ■■■%、他のロットはすべて ■■■%)、その違いが原薬の品質に影響を及ぼした可能性もある。この点については、原薬の製造実績を重ねることにより原因の理解が深まり、適切に評価されていくものと考えられる。

機構は、これまでに製造工程 D により ■ ロットの原薬が製造されているが、ロット 020077 以外のロットにおいては類縁物質量が顕著に低下していることから、化合物 1 に含まれる不純物量によりロット 020077 の類縁物質の量が多くなったと考えられるものの、この点については今後も原薬の製造実績を重ねることで評価していく必要がある。なお、原薬の長期安定性試験において、製造工程 C により製造された原薬のうち、2 ロット（ロット 010185、010187）で ■ カ月後の含量が、設定された規格値を逸脱しているが、今後は製造工程 D によって製造されること、新たに提出された製造工程 D のロット分析結果、及び製造工程 D の安定性試験成績（ロット 020077 を含む）においても再設定された規格値を逸脱する類縁物質の増加は認められなかったことから、設定された原薬の保存条件、リテスト期間（24 カ月：遮光、-20 保存）において原薬の品質は適切に管理できるものと判断した。

### （3）標準物質の管理

機構は、標準物質の規格のうち純度（承認申請時：97.0%以上）について、標準物質としての品質を考慮して再検討することを求めた。申請者は、標準物質の純度を ■ %以上と再設定し、機構はこれを了承した。

### （4）製剤の管理

機構は、製剤の規格について、製造工程 B、C 及び D で生産された原薬ロットを用いて製造された製剤ロットの実測データ及び安定性試験成績を考慮して設定されているが、国内臨床試験は、製造工程 D により製造された原薬を用いて製造された製剤を用いて実施されたこと、及び実生産においても製造工程 D にて生産された原薬を用いて製造されることから、製剤の規格を製造工程 D により製造された原薬を用いて製造された製剤ロットの実測データ及び安定性試験成績に基づいて設定する必要がないか申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

現時点では実生産と同一の製造工程で製造された原薬を用いて製造された製剤の製造実績が限られていることから、当該製造工程のロットのデータだけを用いて規格値を設定することは適切ではないと考える。したがって、規格値は製造工程 B、C 及び D で生産された原薬ロットを用いて製造されたロットの実測データ及び安定性試験成績を考慮して設定する。なお、含量及び類縁物質の規格値については、品質確保の観点から見直しを行う。

機構は、以上の回答に対し、製造工程 D により製造された原薬ロットにおいては製造工程 C により製造された原薬ロットに比べて顕著に類縁物質量が低下している（製造工程 C：1.67～2.78%、製造工程 D：0.00～0.84%）こと、及び実生産工程である製造工程 D により製造された原薬を用いて製造された製剤については 6 ロットの製造経験があることから、それらロットの分析結果を踏まえて再度検討することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。

製造工程 D により生産された原薬を用いて製造された 10 ロット( 3.5mg 製剤 5 ロット、3.0mg 製剤 5 ロット )のデータを用いて再検討した。類縁物質ごとに検討し、類縁物質 D、L 及びその他の類縁物質を除き、承認申請時の規格値を狭めることとした。また、それらを考慮して類縁物質の総量を 7.00% 以下から ■■■ % 以下に変更する。また、安全性確認の必要な閾値( 1.0% )を超える類縁物質については、毒性試験を実施して安全性の確認を行う。なお、現在までに 3.0mg 製剤の製造実績は 5 ロットと限られることから、実生産を重ね品質の恒常性が確認された時点で製造元と協議を行い、規格値の妥当性については、再度検討する予定である。検討時期については、原薬の規格値の見直しが終了し、さらに少なくとも ■■■ ロットの 3.0mg 製剤の成績が得られる頃を予定している。

機構は、製剤の毒性に関する試験成績等を踏まえ総合的に判断しており(「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料の項」の機構における審査の概略参照) 製造工程 D により製造した原薬を用いて製造された製剤のデータを踏まえて規格値を再設定していることから、提示された規格値については現時点では妥当なものであると判断し、申請者の上記回答を了承した。

#### (5) 製剤の安定性

機構は、国内で製造販売を予定している 3.0mg 製剤の安定性の評価として海外で市販されている 3.5mg 製剤の試験成績を用いていることから、3.0mg 製剤との製造工程、規格及び試験方法の相違について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

3.5mg 製剤と 3.0mg 製剤における相違点は、バッチサイズ、充填量及び凍結乾燥機投入時の棚温( 3.5mg 製剤 : ■■■ 、3.0mg 製剤 : ■■■ )のみであり、規格及び試験方法については同一である。

機構は、両製剤の製造方法及び管理方法に大きな違いがないこと、及び長期保存試験成績から両製剤の安定性プロファイルは同様であると考えられることから、3.0mg 製剤については、光安定性試験、強制熱分解試験及び再調製後の安定性試験を実施しなくとも、3.5mg 製剤の安定性試験成績により 3.0mg 製剤の安定性を推定することは可能であると判断した。

### 3. 非臨床試験に関する資料

#### 3.1 薬理試験に関する資料

##### < 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験として13の報告書、副次的薬理試験として1つの報告書、安全性薬理試験として7つの報告書、薬力学的薬物相互作用試験として4つの報告書、また参考資料として3つの報告書が提出された。

##### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 酵素活性阻害の特性( 166試験、未公表 )

*in vitro*において、20Sプロテアソームを含む12種のプロテアーゼに対する本薬の阻害活性が検討された。その結果、本薬は検討したプロテアーゼのうち20Sプロテアソームに対して選択的な阻害作用を示した。

## 2) プロテアソーム活性阻害の様式 (RPT-00102試験、未公表)

本薬で前処理した20Sプロテアソームと合成基質との反応より、*in vitro*において本薬の20Sプロテアソームに対する阻害様式が検討された。本薬により阻害されたプロテアソームのキモトリプシン様活性が経時的に上昇したことより、本薬による20Sプロテアソーム活性の阻害様式は可逆的であることが示された。本薬の解離反応定数 ( $k_{off}$ ) は  $5.9 \times 10^{-4}$ /秒 ( $t_{1/2}=19.4$ 分) であった。

## 3) 受容体結合及び酵素活性に及ぼす影響 (■■■■-1試験、未公表)

56種の受容体・イオンチャンネル又は7種類の酵素とそれらに対応する各種放射活性基質との反応に対する本薬の阻害率が、*in vitro*にて検討された。本薬  $10 \mu\text{mol/L}$  は検討した受容体のリガンド結合をほとんど阻害せず、最も阻害したロイコトリエン  $B_4$  及びオピオイド  $\mu$  受容体のリガンド結合に対する本薬の結合阻害率は22%であった。また、検討した酵素の活性に対しても阻害作用を殆ど示さなかった。

## 4) 骨髄種由来細胞に及ぼす影響 (公表論文: Cancer Res 61: 3071-3076, 2001)

I $\kappa$ B $\alpha$ 分解及びNF- $\kappa$ B活性化に対する作用

多発性骨髄腫由来 MM.1 細胞 (MM.1S) において、本薬の I $\kappa$ B $\alpha$ 分解及び NF- $\kappa$ B 活性化に及ぼす影響が検討された。MM.1S 細胞を TNF $\alpha$ で刺激すると I $\kappa$ B $\alpha$ の分解及び NF- $\kappa$ B の活性化が認められたが、本薬  $5 \mu\text{mol/L}$  前処理後の細胞では、TNF $\alpha$ 刺激による I $\kappa$ B $\alpha$ の分解が抑制され、NF- $\kappa$ B の活性化が阻害された。

骨髄腫細胞に対する細胞増殖抑制 (*in vitro*)

4種の骨髄腫由来 U266、IM-9、Hs Sultan、RPMI8226 細胞、多発性骨髄腫患者4例から得た腫瘍細胞 (MM1~4)、ドキソルビシン耐性 RPMI8226 (Dox40)、ミトキサントロン耐性 RPMI8226 (MR20)、メルファラン耐性 RPMI8226 (LR5)、デキサメタゾン感受性 MM.1 (MM.1S) 及びデキサメタゾン耐性 MM.1 (MM.1R) 細胞を本薬存在下で培養し、MTT法にて50%細胞増殖抑制濃度 ( $GI_{50}$ ) が検討された。結果を以下に示す。

細胞株	$GI_{50}$ (nmol/L)
U266	3
IM-9	6
Hs Sultan	20
RPMI8226	30
MM1~4	2.5、3.5、5、30
Dox40	40
MR20	20

LR5	20
MM.1S	1.5
MM.1R	3

#### 骨髄腫細胞におけるアポトーシス誘導

U266 細胞及び多発性骨髄腫患者由来細胞（以下、Pat MM 細胞）を本薬 10nmol/L 存在下で培養し、本薬のアポトーシス誘導能を検討するため sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期の細胞割合が検討された。また、U266 細胞においては、同条件下で前駆体カスパーゼ 3 分子（p32）及び活性化カスパーゼ 3 分子（p17）の経時的変化が検討された。U266 及び Pat MM 細胞ともに、時間依存的に sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期細胞の割合が増加した。また、U266 細胞においてはカスパーゼ 3 の活性化も時間依存的に認められた。これらの結果から、本薬によりアポトーシスが誘導されると考察されている。

RPMI8226 細胞を本薬 10nmol/L 存在下に培養し、その後本薬を除去し更に培養し、sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期の細胞の割合及び生細胞率が経時的に検討された。その結果、sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期の細胞割合の増加及び生細胞率の低下が本薬の曝露時間依存的に認められたことから、本薬のアポトーシス誘導作用は不可逆的であると考察されている。

#### 腫瘍周囲微小環境に及ぼす影響

MM.1S 細胞を本薬存在下で培養し、骨髄ストローマ細胞（以下、BMSCs）との接着及び BMSCs からの培養液中への IL-6 分泌量についての検討がなされた。その結果、本薬 1.25 及び 2.5nmol/L は MM.1S 細胞の BMSCs への接着を抑制した。また、BMSCs による IL-6 の分泌は MM.1S 細胞の接着により約 3 倍に増加したが、本薬による BMSCs からの IL-6 の分泌は、MM.1S 細胞の存在にかかわらず濃度依存的に抑制された。これらの結果から、本薬による骨髄腫細胞の BMSCs への接着阻害作用及び BMSCs からの IL-6 分泌阻害作用も、本薬の骨髄腫細胞の増殖抑制に寄与していると考察されている。

#### 5) 多剤耐性細胞に対する作用（RPT-00047試験、未公表）

本薬の細胞増殖抑制に及ぼす多剤耐性関連蛋白質（MRP）の影響が、P-糖蛋白質（P-gp）、MRP3 及び MRP5 発現 HeLa 細胞を用いて検討された。結果を以下に示す。

< P-gp 発現細胞：ドキシサイクリン刺激による P-gp 誘導 >

被験物質	GI <sub>50</sub> (nmol/L)			
	Control (Vector)		Clone28	
ドキシサイクリン刺激	-	+	-	+
本薬	1.88	1.88	3.75	3.75
トキソルピシン	310	310	310	< 10000
エトポシド	2500	2500	2500	< 20000
ミキサントロン	630	630	1250	1250

< MRP3 発現細胞：ドキシサイクリン刺激による MRP3 誘導 >

被験物質	GI <sub>50</sub> (nmol/L)					
	Control (Vector)		Clone12		Clone15	
ドキシサイクリン刺激	-	+	-	+	-	+
本薬	3.75	3.75	3.75	1.88	3.75	1.88
エトポシド	500	500	500	5000	未検討	未検討
メトトレキサート	27	27	33	88	未検討	未検討

< MRP5 発現細胞 >

被験物質	GI <sub>50</sub> (μmol/L)		
	Control (Vector)	Clone7 (MRP5)	Clone36 (MRP5)
本薬	0.0037	0.00047	0.00094
ドキソルビシン	2.5	5.5	5.5
エトポシド	0.63	2.5	1.25
シスプラチン	0.00097	0.0078	未検討
マイトマイシン C	2300	9360	18700
メトトレキサート	25	200	未検討
5-FU	2.4	4.8	未検討
6-メルカプトプリン	71	1300	1280
ミトキサントロン	0.009	0.009	未検討
チオグアニン	2.5	40	44
ビンクリスチン	0.00975	0.00217	0.00217
パクリタキセル	0.00234	0.00234	未検討
エストラムスチン	51	32	38

以上より、化学療法剤に耐性を示す P-gp 発現 HeLa (Clone28)、MRP3 発現 HeLa (Clone12 及び 15) 及び MRP5 発現 Hek293 細胞 (Clone7 及び 36) は本薬に対して耐性を示さず、本薬は P-gp、MRP3 及び MRP5 が関連する多剤耐性の影響を受けないと考察されている。

6) 骨髄腫細胞株の耐性獲得とその特性 (RPT-00070試験、未公表)

RPMI8226耐性細胞に対する作用 (*in vitro*)

RPMI8226 細胞を本薬存在下に 5.4 カ月間継代培養 (本薬 0.5nmol/L から開始し細胞を 2 回継代するごとに増量) した結果、本薬に対する耐性を示す RPMI8226 細胞 (R14) が樹立された。R14 細胞及びその親株に対する本薬を含む 6 種類の薬物の細胞増殖抑制作用が、MTT 法を用いて検討された。

被験物質	GI <sub>50</sub> (μmol/L)	
	RPMI8226細胞 (親株)	R14細胞
<u>プロテアソーム阻害剤</u>		
本薬	0.03	50
ラクタシスチン	1	1
MG-132	4	4
PSI	2	8
Epoxomicin	0.1	0.12

化学療法剤		
シスプラチン	0.12	0.13

上記試験結果について、R14 細胞が本薬にのみ耐性を示した理由及び耐性化のメカニズムに関する考察はされていない。

#### RPMI8226耐性細胞に対する作用 ( *in vivo* )

上記の試験で作成した本薬耐性株をヌードマウスに移植し、腫瘍が 500mm<sup>3</sup> に達した時点より本薬 0.3 ~ 1mg/kg を週 2 回静脈内投与し、経時的に腫瘍体積が測定された。本薬群においては、親株又は耐性株いずれを移植したマウスにも用量依存的に腫瘍体積の増加抑制作用が認められた。移植後に対照マウスから摘出した RPMI8226 耐性株は、移植前と同様に *in vitro* で本薬に対して耐性を示した。担癌状態で耐性細胞が感受性を示した理由として、腫瘍微小環境が本薬の効果に影響する可能性が考えられると考察されている。

#### MM.1耐性細胞に対する作用 ( *in vitro* )

MM.1 細胞を本薬存在下、IL-6 (細胞生存に必須) とともに継代培養 (本薬 0.5nmol/L から開始し細胞を 2 回継代することに本薬を増量) し、本薬に対する耐性細胞が樹立された。この耐性細胞及びその親株に対する本薬の細胞増殖抑制作用が XTT 法を用いて検討された。なお、Western blot 法にて本薬に感受性の親株及び耐性株の P-gp、MRP3、MRP4 及び MRP5 の発現が検討されたが、両株において、これらの薬剤排出ポンプの過剰発現は認められていない。

被験物質	GI <sub>50</sub> (μmol/L)	
	親株	耐性株
<u>プロテアソーム阻害剤</u>		
本薬	0.01	>100
ラクタシチン	2	>100
PSI	32	>100
Epoxomicin	0.05	>100
<u>化学療法剤</u>		
シスプラチン	10	>100

上記試験結果について、耐性株が本薬以外の薬剤にも耐性を示した (薬剤排出ポンプの過剰発現以外の) 理由及び耐性化のメカニズムに関する考察はされていない。

#### 7) M蛋白産生に対する作用 (RPT-00043試験、未公表)

本薬 1 又は 10nmol/L 存在下、MM.1S 細胞を 0 ~ 48 時間培養し、細胞溶解液中の M 蛋白 λ-L 鎖の経時変化を Western blot 法にて測定した。本薬による MM.1S 細胞中の M 蛋白の変化はなく、本薬は多発性骨髄腫細胞の M 蛋白産生に影響を及ぼさないことが示唆された。なお、本薬 1nmol/L では MM.1S 細胞中の Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)

分解産物は検出されなかったが、10nmol/L では PARP 分解産物が確認され、10nmol/L でアポトーシスを誘導することが確認された。

#### 8) ヒト骨髄腫細胞移植マウスに対する作用 (公表論文 : Cancer Res 62: 4996-5000, 2002)

RPMI8226 細胞をマウスの皮下に移植し、腫瘍径の測定可能日以降の 4 週間は、本薬 0.05 ~ 1mg/kg を週 2 回、その後は週 1 回静脈内投与し、腫瘍体積及び生存日数に及ぼす本薬投与の影響が検討された。また、本薬最終投与 1 時間後の腫瘍組織中の 20S プロテアソーム活性と血管数についても検討された。本薬 0.05 及び 0.1mg/kg 群では、薬剤未投与の対照群と比較して腫瘍体積の増加抑制傾向及び生存日数延長傾向が認められた。また、0.5 及び 1mg/kg 群では、いずれの用量においても対照群と比較して、有意な腫瘍体積増加抑制及び生存日数延長が認められた。本薬群では用量依存的に腫瘍組織中の 20S プロテアソーム活性阻害が増強し、血管新生の抑制も認められた。

#### 9) Lewis 肺癌モデル (RPT-00124、未公表)

Lewis 肺癌細胞をマウスに移植し、移植 4 日後から本薬 0.3 ~ 1mg/kg を週 2 回、2 週間静脈内投与し、最終投与 1 時間後の組織中の 20S プロテアソーム活性が検討された。血液、腫瘍組織及び肝臓中のプロテアソーム活性は本薬の投与量に依存して低下した。1mg/kg 群では体重低下と死亡例の増加が認められた。なお、申請効能・効果以外の癌腫に対する試験成績のため、腫瘍縮小効果に関する成績の記載は省略する。

#### 10) Lewis 肺癌モデル (Pcol-05-01 試験、未公表)

Lewis 肺癌細胞をマウスに移植し、本薬 0.1 ~ 1mg/kg が移植 7 日から 16 日後まで週 1 回、又は移植 4 日から 18 日後まで週 2 回静脈内投与された。週 1 回投与では、0.1 ~ 1mg/kg のいずれの用量においても体重に影響はなく、死亡例は認められなかった。週 2 回投与では、1mg/kg 群で有意な体重減少がみられたが、いずれの用量においても死亡例は認められなかった。なお、申請効能・効果以外の癌腫に対する試験成績のため、腫瘍縮小効果に関する成績の記載は省略する。

#### 11) ヒト結腸癌 HT-29 モデルに対する本薬の作用 (Pcol-02-01 試験、未公表)

申請効能・効果以外の癌腫に対する試験成績のため、記載は省略する。

#### 12) 造血幹細胞機能に対する作用 (RPT-00106 試験、未公表)

本薬 0.6 又は 0.8mg/kg を 4 サイクル (1、4、8、11 日目に投与した後 10 日間休薬を 1 サイクルとする) マウスに静脈内投与し、最終投与後の骨髄細胞を培養し、赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E)、顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞 (CFU-GM) 及び分化能の高いコロニー形成細胞 (HPP-CFC) のコロニー形成より造血前駆細胞の機能が検討

された。また、最終投与後の骨髄細胞を、致死線量 X 線を照射したマウスに移植し、移植後の末梢血液細胞数の経時推移が検討された。CFU-E、CFU-GM 及び HPP-CFC のコロニー数は、本薬のいずれの用量においても対照群と同程度であった。レシピエントマウスに対照群ドナーマウス由来の骨髄細胞を移植すると、血小板数、白血球数及び赤血球数は、いずれも減少した後に回復した。本薬投与ドナーマウス由来の骨髄細胞を移植したマウスの血小板数、白血球数及び赤血球数も対照群と同様の推移を示した。これらの結果から、本薬は、造血幹細胞機能、造血前駆細胞数及びマウス骨髄移植モデルにおける末梢血液細胞の再生に影響を及ぼさないことが示されたと考察している。

### 13) 類縁物質のプロテアソーム活性阻害作用 (RPT-00126試験、未公表)

本薬の類縁物質は、本薬の立体異性体である [ ] (類縁物質 I)、 [ ] (類縁物質 G) 及び [ ] (類縁物質 H)、 [ ] を含まない酸化分解生成物である類縁物質 A 及び K、及び 製造工程に関連する [ ] 含有の類縁物質 E、F 及び J に分類される。in vitro において、各類縁物質存在下、合成基質を用いて 20S プロテアソーム活性を測定し、2 次反応速度定数 ( $k_{obs}/[I]$ ) 及び解離定数 ( $K_D=k_{off}/k_{on}$ ) が検討された。

類縁物質 F 及び J の  $k_{obs}/[I]$  値は本薬より 3~4 倍高く、さらに、 $K_D$  値は本薬より 3~4 倍低かったことから、これら類縁物質のプロテアソーム阻害作用は、本薬と比較して 3~4 倍強かった。しかし、高純度の本薬 (純度: 99%超) と原薬 (純度: 98%超) のプロテアソーム阻害活性は同程度であったことから、これら類縁物質は原薬全体のプロテアソーム阻害活性には影響を及ぼさないと推察されている。なお、類縁物質 F 及び J 以外の他の類縁物質ではプロテアソーム活性阻害は殆ど認められなかった。

### (2) 副次的薬理試験

#### プリオン蛋白質に及ぼす影響 (RPT-00301試験、未公表)

本薬 10 又は 100nmol/L 存在下で、ヒト神経芽細胞腫由来 NT-2 細胞及びマウス神経芽細胞腫由来 N2a 細胞を培養し、Western blot 法を用いて、各細胞中のプリオン蛋白質の蓄積に対する本薬の影響が検討された。

NT-2 及び N2a 細胞において、内因性プリオン蛋白質 (PrP<sup>C</sup>) が検出されたが、proteinase K 抵抗性プリオン蛋白質 (PrP<sup>Sc</sup>) は検出されなかった。これらの細胞を本薬存在下で培養すると、いずれの濃度においても PrP<sup>C</sup> は増加せず、PrP<sup>Sc</sup> への変換もみられなかった。なお、NT-2 細胞中のプロテアソーム活性は、本薬 10 及び 100nmol/L でそれぞれ 83.8 及び 96.8%阻害された。以上より、本薬はプロテアソーム活性阻害を発現する濃度では PrP<sup>Sc</sup> を蓄積させないことが示唆されたと考察されている。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に及ぼす影響 (TOX6579試験、未公表)

雄性ラットに本薬 0.1 又は 0.25mg/kg を単回静脈内投与したところ、0.1mg/kg 投与 3 時間後に 3/5 例に、0.25mg/kg 投与 3 及び 6 時間後にそれぞれ 5/5 例及び 3/5 例に軽微な眼瞼下垂がみられ、また 0.25mg/kg 群では投与 6 時間後に軽微な一過性の体温低下が認められた。しかし、いずれの用量でも、死亡例、並びに異常行動、神経障害を示唆する所見及び一般状態に対する影響は認められず、観察期間中に遅発性の神経毒性、一般毒性及び体重異常も認められなかった。

## 2) 心血管系に及ぼす影響 [イヌにおける検討] (TOX6674試験、未公表)

無麻酔イヌに本薬 0.065 又は 0.2mg/kg を単回静脈内投与したところ、0.065mg/kg 群では、収縮期動脈圧 (SBP)、拡張期動脈圧 (DBP) 及び平均血圧、心拍数 (HR) 並びに標準第 誘導心電図 (ECG: RR 間隔, PR 間隔, QRS 間隔及び QT 間隔) パラメータ及び ECG 波形やリズムに変化は認められなかった。また、一般状態にも変化は認められなかったが、一部の動物において、腹部膨満が観察された。0.2mg/kg 群では、投与 4~18 時間まで SBP 及び平均血圧の著しい低下及び DBP の低下傾向、並びに投与 6~20 時間 HR の増加が観察された。HR の変化に付随して、RR 間隔 (投与後 6~24 時間)、PR 間隔及び QT 間隔の短縮、並びに QTc 間隔の持続的な著しい延長が認められたが、QRS 間隔に対する顕著な作用は認められなかった。2 例は一般状態の悪化が持続したため安楽死させ、そのときの ECG は波形の形態やリズムに変化 (持続的な頻脈、心室性期外収縮、心室性頻脈、P 及び T 波振幅の増加及び ST 部分の上昇) が認められたが、他の 2 例で異常は認められなかった。また、0.2mg/kg 群では、軟便、嘔吐、毛細血管再充血時間の遅延を伴う歯肉温の低下及び白色化、行動の抑制及び鎮静、四肢及び体温の低下、さらに、一部の動物において、腹部膨満、呼吸困難、歯肉の赤色化、後肢の振戦、舌なめずり、流涎、脱水などがみられた。なお、本薬を 0.065 又は 0.2mg/kg を投与したときの 0 時間における推定血漿中濃度 ( $C_0$ ) は、それぞれ 31.0 及び 284ng/mL であり、また AUC(0→24)は用量比以上に増加した。

## 3) 心血管系に及ぼす影響 [hERG発現ヒト胎児腎臓細胞における膜カリウムイオン電流に及ぼす影響] (CPF 1223試験、未公表)

hERG を発現させたヒト胎児腎臓由来細胞株 (HEK293) における  $I_{Kr}$  に及ぼす本薬の影響がホールセル電位固定法にて検討された。陽性対照のアステミゾールは、検討した全ての濃度で  $I_{Kr}$  を阻害したが、本薬は 10~10000nmol/L のいずれの濃度においても、 $I_{Kr}$  に対して、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な作用を示さなかった。

## 4) 心血管系に及ぼす影響 [モルモット摘出心臓を用いた心血管作用の検討] (DSD-00116試験、未公表)

モルモット摘出心臓を用いて Langendorff 法により本薬 10~10000nmol/L の心機能に

及ぼす影響が検討された。その結果、本薬は HR( 3000nmol/L 以上 )、左心室圧( 300nmol/L 以上 )、左心室収縮速度 ( 300nmol/L 以上 ) 及び左心室弛緩速度 ( 100nmol/L 以上 ) を低下させた。また、本薬は 10000nmol/L でわずかに QT 間隔を延長させたが、PQ 間隔、QRS 間隔及び QTc 間隔には影響を及ぼさなかった。

#### 5) 心血管系に及ぼす影響 [イヌにおける心血管作用の検討] (DSD-00161試験、未公表)

ドパミン及びフェニレフリンの反応性に及ぼす本薬の影響について、以下の検討が行われた。イヌにおいて、本薬 0.30mg/kg 単回静脈内投与 24 時間後、陽性変力作用を有するドパミンを 2.5 及び 5µg/kg/分を 15 分間ずつ順次静脈内投与し、続いてドパミン 10µg/kg/分とともに昇圧薬のフェニレフリン 2 及び 6µg/kg/分を 15 分間ずつ順次静脈内投与し、次いでフェニレフリン 6µg/kg/分を 15 分間静脈内投与し、動脈血圧、左心室圧、左心室圧の dP/dt、HR 及び ECG が観察された。ドパミン及びフェニレフリン投与による血圧上昇、HR 減少、心筋収縮力増強及び左心室拡張末期圧の上昇は、本薬投与前後とともに観察された。また、本薬投与 12~22 時間まで PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔の延長が認められた。これらの ECG 変化は、状態悪化に起因する電解質の変化に関連すると推察され、本薬は心血管系の反応性には影響しないと考察されている。

#### 6) 心血管系に及ぼす影響 [マウスにおける検討 無麻酔心血管作用] (RPT-00221試験、未公表)

マウスに本薬 0.1~10mg/kg を単回静脈内投与し、覚醒下で投与後 6.5 時間まで HR 及び ECG が検討された。また、本薬 10mg/kg 単回投与 4 時間後に心臓を摘出し、Langendorff 法にて心収縮パラメータが検討された。3mg/kg 以下の用量では本薬による ECG パラメータに変化は認められなかったが、10mg/kg 投与により頻脈が認められ、次いで HR が低下し、HR の低下に一致して PR 間隔、QRS 間隔及び QTc 間隔の延長が認められた。本薬 10mg/kg を投与したマウスから摘出した心臓の左心室圧は、薬剤未投与マウスから摘出した心臓と差はなく、他の心収縮パラメータも両群で差が認められなかった。本薬投与により HR と体温低下が認められたが、体温を 37 に維持すると HR の低下は観察されなかった。加えて、本薬 10mg/kg による HR の低下は、アトロピン前投与の影響を受けず、マウスにおける本薬投与による HR の低下は迷走神経緊張によるものではないと推察されている。

#### 7) 呼吸器系に及ぼす影響 (TOX6675試験、未公表)

雄性ラットに本薬 0.1 又は 0.25mg/kg を単回静脈内投与し、投与前、投与 15~360 分後及び 24 時間後に呼吸数及び換気容量が検討された。また、観察期間終了時に剖検し、全ての動物の外表及び内部器官の部位、色調、形状及び大きさについて異常の有無を検査した。また、横隔膜及び変化が認められた組織については病理組織学的検査を実施した。本

薬のいずれの用量でも呼吸数及び換気容量に有意な変化は認められなかった。また、肉眼観察あるいは病理組織学的検査においても本薬に起因した変化は認められなかった。なお、本薬 0.1 あるいは 0.25mg/kg を投与したときの  $AUC_{(0-72)}$  はそれぞれ 85.3 及び 201ng·h/mL であり、投与量に依存して増加したが、 $C_0$  はそれぞれ 8.64 及び 133ng/mL であり投与量以上に増加した。

その他、以下の参考資料が提出された。

心血管系に及ぼす影響 [サルにおける検討] (■■■■-113試験、未公表)

無麻酔カニクイザルに本薬 0.2 又は 0.3mg/kg を単回静脈内投与したところ、本薬 0.2mg/kg 群の雌及び 0.3mg/kg 群の雌雄に嘔吐が認められたが、いずれの用量においても体重、摂餌量並びに平均血圧、HR 及び心電図に対し影響は認められなかった。剖検所見では、雌雄ともに投与部位周辺組織の赤色化が認められ、雄に斑状肺と斑状胃粘膜が認められた。

心血管系に及ぼす影響 [サルにおける検討] (■■■■502A 試験、未公表)

無麻酔カニクイザルに本薬 0.1~0.3mg/kg (1 用量あたり 1 匹) を単回静脈内投与したところ、0.1mg/kg では、投与直前値から HR は約 100/分増加、体温は約 0.6 上昇が認められ、HR の変化は約 1 日間持続した。0.2mg/kg では、投与直前値から HR は約 100/分増加し、その増加は約 1 日間持続したが、その後正常値近くまで回復した。また、投与直前から血圧は約 40mmHg 低下し、この変化は投与後約 12 時間まで認められ、その後約 2.5 日間にわたって徐々に上昇した。体温は投与後約 2 上昇し、その後、投与前ベースライン値以下に低下した。心血管パラメータ及び体温の概日周期は投与約 6 日後に正常近くまで回復した。0.25mg/kg では、投与前値から HR は約 100/分増加し、約 1 時間後にほぼ回復したが、その後再び増加し、投与約 13 時間後に動物を安楽死させるまで高値が持続した。血圧は投与約 7 時間後から徐々に低下し、13 時間後には重篤な低血圧(最終観察時の平均血圧:約 20mmHg)となったため安楽死させた。体温は HR と同様の変化を示した。0.3mg/kg では、HR が投与約 2 時間後から増加し、投与約 7 時間後にピークとなった。また、血圧が投与約 3.5 時間後から低下し、投与約 14 時間後まで重篤な低血圧が持続して瀕死状態となったため、安楽死させた。体温は HR と同様の変化を示した。本薬のいずれの用量においても、心電図の波形に被験物質に関連する変化は認められず、瀕死状態で安楽死させた動物の剖検所見にも異常は認められなかった。一般症状は、本薬 0.1mg/kg 投与では変化は認められなかったが、0.2mg/kg 投与により、眼部の透明分泌物、嘔吐がみられ、摂餌量が低下した。0.25mg/kg では、眼部の透明分泌物、嘔吐、下痢及び嗜眠が認められた。0.3mg/kg では、流涎、軟便及び下痢、呼吸促進、横臥位、嗜眠、神経筋性振戦及び不応答が認められた。

心血管系に及ぼす影響 [サルにおける検討] ( ████████191 試験、未公表)

麻酔下のカンクイザルに本薬 0.03 ~ 0.5mg/kg を単回静脈内投与したところ、本薬のいずれの投与群においても、本薬投与 6 時間のモニター期間中に死亡例は認められず、本薬に関連する心電図パラメータ、用量に依存した HR、肺動脈圧、中心静脈圧、心拍出量及び中心部体温に変化は認められなかった。また、陽性変力作用を示唆する左心室の最大収縮力は用量に依存して約 20 ~ 300% 増加した。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

##### 1) メルファラン及び塩酸ドキソルビシンとの併用効果 (公表論文: Clin Cancer Res 9: 1136-1144, 2003)

本薬 5ng/mL (細胞増殖抑制を示さない濃度) を添加したメルファラン耐性骨髄腫細胞 (RPMI8226/LR5) 又はドキソルビシン耐性骨髄腫細胞 (U266/dox4) をメルファラン 0.03 ~ 300000nmol/L 又はドキソルビシン 0.004 ~ 4000nmol/L 存在下で培養し、培養後の生存細胞率が MTT 法により検討された。

RPMI8226/LR5 において、メルファラン単独では 30000nmol/L 以上の高濃度でのみ細胞増殖抑制作用を示したが、本薬 5ng/mL 存在下では 0.03nmol/L で細胞増殖抑制作用が認められた。U266/dox4 においても、ドキソルビシン単独では 40nmol/L 以上でのみ細胞増殖抑制作用を示したが、本薬とドキソルビシンを併用すると、0.04nmol/L のドキソルビシンで細胞増殖抑制作用が認められた。

##### 2) デキサメタゾンとの併用効果 (公表論文: Cancer Res 61: 3071-3076, 2001)

本薬 2.5 又は 5nmol/L を添加した MM.1S 細胞をデキサメタゾン 1 ~ 625nmol/L 存在下で培養し、細胞増殖率が検討された。本薬及びデキサメタゾンともに単独で MM.1S の増殖を用量依存的に抑制し、その作用は、本薬及びデキサメタゾンを併用すると、いずれかの薬剤を単独で使用する場合より相加的に強くなることが示唆された。

##### 3) Lewis肺癌移植モデルにおける本薬と 5-FUとの併用効果 (Pcol-01-01試験、未公表)

##### 4) ヒト結腸癌細胞株移植モデルにおけるイリノテカンとの併用効果 (公表論文: Cancer Res 61: 3535-3540, 2001)

申請効能・効果以外の癌腫に対する試験成績のため、記載を省略する。

#### < 機構における審査の概要 >

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より多発性骨髄腫に対する本薬の薬効は期待できるものと判断した。しかし、本薬の作用機序、本薬に対する耐性化機序等については未だ不明な点が多く、これらについては文献調査を含めて今後も検討していく必要があると考える。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) 本薬の20Sプロテアソーム阻害活性への可逆性について

機構は、本薬の20Sプロテアソーム阻害活性には可逆性が認められているにもかかわらず、RPMI8226のsub-G0/G1期細胞の割合が薬剤除去24時間後も薬剤未処置レベルに回復していない理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように述べた。

本薬は、20Sプロテアソームに可逆的に結合し阻害活性を示すが、20Sプロテアソームに一旦結合すると解離は非常に遅いため、細胞洗浄により本薬を除去した後も、ある程度の時間はプロテアソーム活性を阻害した状態が継続すると考えられる。また、アポトーシスの過程は、細胞内外の情報を認識し、細胞死のシグナルを伝達する過程、そのシグナル伝達により、アポトーシス関連遺伝子を発現する過程、細胞の縮小、カスパーゼ等による細胞内の蛋白の分解、DNAの断片化、クロマチンの凝縮等が発現する実行過程、に分けられるが、実行過程はDNAの断片化や蛋白の分解を伴うので、不可逆的な過程であると考えられている。骨髄腫細胞株に対する本薬のアポトーシス誘導機序に関しては、本薬処理6時間後からgene-induced by noxious stressの誘導が認められ (Cancer Res 65: 6282-6293, 2005)、さらに、カスパーゼ3、8及び9の活性化及びPARPの分解が明瞭に検出されており (Cancer Res 65: 6282-6293, 2005)、6時間後には既にアポトーシス過程の～まで進行した細胞が現れている。一方、本試験に用いたヨウ化プロピジウム (PI) 染色によるsub-G0/G1期細胞の割合を測定するアポトーシス検出法は、DNAや核の断片化、アポトーシス小体の形成を検出しており、アポトーシスの実行過程の中でも後期の事象を指標としている。アポトーシス実行遺伝子や蛋白の活性化を起こしたアポトーシス過程の細胞及びアポトーシス実行過程の初期にある細胞は、トリパンブルー染色等で生細胞として判別されても、既にアポトーシス実行遺伝子が発現され、不可逆な状態に入っていると考えられる。したがって、本薬除去後24時間までの間に、一部の細胞ではアポトーシス過程が不可逆に進行しているため、本薬未処置レベルまで回復しなかったものと思われる。

機構は、回答を了承した。

### 2) 本薬耐性細胞への影響及び耐性化機序について

機構は、本薬に対して*in vitro*で耐性を獲得したRPMI8226細胞が、マウスに移植された*in vivo*実験系では、本薬に対し感受性を示した理由について、薬物動態とGI<sub>50</sub>を踏まえて説明するよう求めた。また、この実験結果から、本薬の*in vivo*での薬理作用において、プロテアソーム活性阻害以外の作用が関与している可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のRPMI8226の親株 (P6) 及び耐性株 (R14) に対するGI<sub>50</sub>は、それぞれ、0.03µmol/L 及び50µmol/Lであった。P6及びR14をヌードマウスに移植し、本薬0.3～1mg/kgの投与に

よる *in vivo*での抗腫瘍効果を検討した試験において、R14に対しても本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。Lewis肺がん移植マウスに、<sup>14</sup>C標識した本薬を1mg/kg投与したときの投与後1時間の血液及び腫瘍組織内の放射能濃度はそれぞれ約1.1 $\mu$ mol/L及び1.8 $\mu$ mol/kgであったことから、本薬が *in vivo*においてR14に対して直接的な抗腫瘍作用を示すとは考え難い。したがって、本薬が骨髄腫細胞とその周囲の組織との相互作用に影響して腫瘍増殖の抑制を示す可能性が考えられる。VEGFの刺激による血管内皮細胞の遊走の抑制は、本薬の20~40nmol/Lで認められ (Cancer Res 64: 7500-7506, 2004)、骨髄腫細胞株と骨髄ストローマ細胞株との接着抑制及び骨髄ストローマ細胞からのIL-6産生抑制は、それぞれ本薬の1.25nmol/L以上及び10~100nmol/Lで認められており、上述した1mg/kgをマウスに投与した際の血液中濃度及び腫瘍組織内濃度よりも低い。さらに、ラットの血球/血漿濃度比(血球画分/血漿画分=10)及び血漿蛋白結合率(87.0%)を用いて換算した非結合型の濃度は13nmol/Lとなり、これらに匹敵する値となる。以上のことから、R14に対する本薬の作用には直接的な腫瘍の増殖抑制作用よりは、むしろ血管新生の抑制や周囲組織からの増殖因子の供給抑制等の寄与が大きいものと思われる。

本薬の *in vivo*での薬理作用に関し、現在までのところ、プロテアソーム以外に本薬が標的とする分子は見出されていない。しかしながら、本薬は *in vivo*において骨髄腫細胞に対し直接的な作用を示すだけでなく、生体と骨髄腫細胞が相互に作用する微小環境に作用して増殖抑制を示す可能性が示唆されている。本薬による血管新生阻害作用には、NF- $\kappa$ Bが制御する接着分子ICAM-1やVCAM-1等の発現抑制、骨髄腫細胞から産生されたVEGFの産生抑制及びVEGF刺激を受けた血管内皮細胞の遊走に重要な働きをするカベオリン-1の抑制が関与すると考えられる。本薬による骨髄ストローマ細胞と骨髄腫細胞との相互作用阻害効果は、NF- $\kappa$ Bが制御する接着分子発現抑制及び骨髄ストローマ細胞からのIL-6産生抑制が関与すると考えられる。なお、プロテアソームはNF- $\kappa$ B以外にも多くの分子の発現や分解に関わっており、これ以外の生体の遺伝子や蛋白に対して影響を与え、抗腫瘍効果を示している可能性もある。

機構は、*in vivo*における本薬の細胞増殖抑制効果は、今後の検討課題であり、文献調査を含めて情報収集していく必要があると考える。

次に、機構はRPT-00070 試験において樹立された本薬耐性のRPMI8226及びMM.1細胞の耐性化獲得の機序について、現在までに得られている知見に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬耐性MM.1細胞株は、他のプロテアソーム阻害剤のみならずシスプラチンに対しても耐性を示したが、MRP関連蛋白であるP-gp、MRP3、MRP4、MRP5の発現が認められないことから、耐性はこれらのMRP関連蛋白による薬剤の排出によるものではないと推察される。一方、本薬耐性RPMI8226細胞株は、本薬にのみ耐性であり、MRP関連蛋白の発現の有無は検討されていない。したがって、これらMM.1及びRPMI8226由来耐性株の *in vitro*

における耐性機序について、現時点では十分に解明されてはいないが、本薬の耐性機序に関する報告はいくつか存在する。例えば、I $\kappa$ Bを含むNF- $\kappa$ B系の変異により耐性を獲得する可能性（Oncogene 21: 8759-8768, 2002、Blood 103: 3158-3166, 2004）、カスパーゼ3及び8低発現の細胞は本薬に対して耐性を示す（Oncogene 24: 3121-3129, 2005）、heat shock protein 27高発現の細胞は本薬に対して耐性を示す（Cancer Res 63: 6174-6177, 2003、Oncogene 23: 8766-8776, 2004）、等が挙げられる。

機構は、本薬に対する耐性化について、いくつかの耐性化機序が示唆されてきており、耐性メカニズムの解明については、臨床での耐性克服へ応用することはもとより、本薬の腫瘍増殖抑制効果のメカニズムの解明においても、有用な情報となる可能性があると考えられる。

## （2）安全性薬理試験

機構は、無麻酔イヌで認められた本薬投与後の心電図変化の理由は、「状態悪化に起因する電解質変化に関連する」と申請者は考察しているが、本薬の心臓への直接作用による変化ではないと判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬4mg/m<sup>2</sup>投与において、QTc間隔等の心電図波形やリズムに変化が認められたが、4mg/m<sup>2</sup>群では軟便、嘔吐、毛細血管再充血時間の遅延を伴う歯肉温の低下及び白色化、行動の抑制及び鎮静、四肢及び体温の低下が認められており、これ以上の用量では、動物に対し重篤な影響を及ぼすことが示されている。本薬3.6、6又は7.2mg/m<sup>2</sup>を雌イヌに単回静脈内投与した予備試験では、3.6mg/m<sup>2</sup>から血中グルコース、アルブミン、Cl及び無機リン等などの減少が認められ、6及び7.2mg/m<sup>2</sup>では、BUN及びクレアチニンの上昇と同時に、低カルシウム血症、高ホスファターゼ血症と著明な血液濃縮が認められた。これらの変化は摂水量の減少、嘔吐又は下痢に関連した重篤な脱水による腎前性高窒素血症の症状と一致している。

本薬のhERG電流及び心機能に対する影響を検討した*in vitro*試験においては、 $1 \times 10^{-8}$  ~  $1 \times 10^{-5}$  mol/L（約4 ~ 4000 ng/mL）の範囲で、本薬による影響は認められていない。国内臨床試験における最高血中未変化体濃度が $185.84 \pm 57.65$  ng/mL（平均値 ± 標準偏差）であることを考慮すると、当該*in vitro*試験は、臨床使用において予想される血中濃度より高濃度までの影響が検討されている。また、モルモット摘出心臓を用いたLangendorff標本では、灌流液中に蛋白は添加されておらず、さらに、hERG試験においても培養液に10%ウシアルブミンが添加されているのみであり、ヒト血漿では本薬の約80%が蛋白と結合していることを考慮すると、*in vitro*で用いられた濃度と*in vivo*における非結合型濃度との差はさらに大きくなるものと考えられる。

以上のように、本薬の*in vitro*試験では心臓に対する直接作用は認められなかったため、*in vivo*で認められた影響は、本薬による状態悪化に起因する二次的な影響によるものと考

えられる。

機構は、本薬の臨床使用において、うっ血性心不全や左室駆出率低下が認められており、本薬の心臓への影響の発現機序の詳細については、文献調査を含め更に検討していく必要があると考える。

### 3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 吸収 (試験番号 ■■■104、■■■116、RPT-00041、RPT-00144、RPT-00122、RPT-00039)

ラットに本薬 0.3mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中未変化体の  $C_{max}$  は雄雌それぞれ 51.8 及び 36.9ng/mL、 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 14.0 及び 12.9ng·h/mL であった。カニクイザル (胆管カニューレ施行例を含む) に  $^{14}C$  標識した本薬 0.2mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中放射能濃度の  $t_{1/2}$  は 137h、 $AUC_0$  は 14.2 $\mu$ geq·h/g であった。

ラットに本薬 0.05、0.1、0.2mg/kg 0.15mg/kg (4 週目より) を 26 週間反復静脈内投与した結果、本薬の曝露量は投与回数の増加に伴い上昇したが、投与 14 週目と投与 26 週目の曝露量は同程度で、投与 26 週目の  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ 84.7、134、163ng·h/mL であった。なお、投与 1 週目における投与後 24 時間の血漿中未変化体濃度が投与後 6 時間より高い理由については、 $^{14}C$  標識体を用いたラット単回静脈内投与試験成績より、消化管内に分泌された本薬が消化管から再吸収されたことによるものと考察されている。

カニクイザルに本薬 0.05、0.075、0.1mg/kg を 38 週間反復静脈内投与した結果、投与 5、37 及び 38 週目における曝露量の推移から、5 週目以降は定常状態に到達していると判断されている。投与 38 週目の  $AUC_0$  は 156、196、248ng·h/mL であった。

カニクイザルでは、投与量の増加あるいは反復投与により  $t_{1/2}$  は遅延し、全身クリアランスは低下しており、本薬の薬物動態は非線形であると考えられた。なお、検討した動物種において、本薬の薬物動態に顕著な性差は認められなかった。

#### (2) 分布 (試験番号 RPT-00124、■■■233/1、■■■800、FK5285、■■■116、■■■888、FK-5396、■■■101、RPT-00097、RPT-00024、RPT-00207、RPT-00250)

ラットに  $^{14}C$  標識した本薬 0.25mg/kg を単回又は 0.2mg/kg を 4 回反復静脈内投与した際の組織中放射能濃度が検討された。投与後の放射能濃度は副腎、腎臓、肝臓、脾臓、小腸内容物、胆汁で高く、中枢神経系では低かった。各組織中放射能濃度は投与回数の増加に伴い上昇したが、3 回目投与時と 4 回目投与時ではほぼ同様の値であったことから、組織中放射能濃度は、3 回目の投与で定常状態に達しているものと考察されている。

カニクイザルに  $^{14}C$  標識した本薬 0.2mg/kg を単回静脈内投与した際の組織中放射能濃度が検討された。その結果、投与後には中枢神経系、眼球 (房水、硝子体) を除いた広汎な

組織で放射能が検出され、脾臓、腎臓、肝臓、副腎、小腸内容物、胆汁では比較的高い放射能濃度が認められた。

各動物種の血漿を用い本薬 10~1000ng/mL の血漿蛋白結合率 (*in vitro*) が限外ろ過法により検討された。その結果、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト血漿では、それぞれ 80.8~87.4%、80.2~84.4%、67.2~84.8%及び 78.9~85.7%であり、本薬の血漿蛋白結合率について種差や薬物濃度による差異は認められなかった。

各動物種の血液を用い本薬 10 $\mu$ mol/L の血球移行性 (*in vitro*) が検討された。ラット、カニクイザル及びヒト血液での血漿/血球中濃度比は、1.15~1.43 であった。

ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.25mg/kg を単回静脈内投与した際の投与後 1 時間における血液/血漿中放射能濃度比は約 8.4 であった。ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.4mg/kg を単回静脈内投与した際の投与後 24 時間までの血球画分/血漿画分放射能濃度比は 4~11 であった。投与後 24 時間までの各測定時点における血漿画分中の総放射能に対する血漿沈渣に含まれる放射能の割合は 5~14% で投与経過の影響は殆ど認められなかったが、血球画分中の総放射能に対する血球沈渣中の放射能の割合は、投与後 1 時間までは 6~18%、投与後 6 時間以降は 23~46% に上昇した。

カニクイザルに本薬 0.1mg/kg を反復静脈内投与した際の投与 1 日目の血漿中及び血球中濃度はそれぞれ 67.6 及び 46.5ng/mL、投与 11 日目の血漿中濃度及び血球中濃度はそれぞれ 439 及び 109ng/mL であった。カニクイザルに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.1mg/kg を単回静脈内投与した際の血球中放射能濃度は、血漿中放射能濃度より高く推移した。

(3) 代謝 (試験番号 RPT-00012、RPT-00009、RPT-00033、RPT-00011、RPT-00246、RPT-00196、RPT-00099、RPT-00207、FK5285、RPT-00119、RPT-00181、RPT-00206、RPT-00114、RPT-00135、RPT-00224、RPT-00251、RPT-00021、RPT-00223)

#### *In vitro*

ヒト CYP 発現系並びにヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝に關与する CYP の分子種が検討された。ヒト CYP 発現系において、本薬 200 $\mu$ mol/L を添加し 60 分間インキュベーションした結果、未変化体の残存率は CYP3A4 で 38.76%、CYP2D6 で 49.55%、CYP2C19 で 66.68%、CYP1A2 で 76.92%、CYP2C9 で 79.62% であった。ヒト肝ミクロソームに CYP 各分子種に特異的なモノクローナル抗体を添加した際の本薬の代謝に対する阻害率は、抗 CYP3A4 抗体では 79.0%、抗 CYP2C19 抗体では 23.0%、抗 CYP1A2 抗体では 18.0% であった。ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト CYP 分子種と、各 CYP 分子種に特異的な基質を用いた際の relative activity factor から算出した本薬の代謝に対する CYP 各分子種の寄与率は、CYP3A4 で 38.4%、CYP2C19 で 30.1% であった。以上より、

本薬の代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4、次いで CYP2C19 であると考察されている。

また、本薬には CYP1A2 及び CYP3A4 の顕著な誘導作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬とその代謝物である M1、M2、M3、M4 の CYP 阻害作用が検討された。M1 には CYP2C9 (IC<sub>50</sub> 11.5µmol/L) 及び CYP2C19 (IC<sub>50</sub> 10.0µmol/L)、M2 には CYP2C19 (IC<sub>50</sub> 13.2µmol/L) に対する阻害作用が認められた。未変化体では CYP2C19 に対する阻害作用 (IC<sub>50</sub> 18µmol/L) が認められた。

### *In vivo*

本薬の血漿中の主な代謝物は、ラット及びカニクイザルでは M4、ヒトでは、M1、M2 及び M4 (いずれも脱ホウ素化代謝物) であった。ラットやカニクイザルの尿中にはグルクロン酸抱合体や未同定の多数の高極性代謝物が排泄され、ラットではこれらの代謝物に加え M1 と M4 が多く存在した。糞中には M1、M2 及び M15 が多く検出された。ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬を反復静脈内投与した際の組織内放射能については、肝臓以外では未変化体が総放射能の大部分を占めた。ラットの血球中代謝物としては、M1、M2、M3 及び M4 が検出された。カニクイザルに <sup>14</sup>C 標識した本薬を単回静脈内投与した際の投与 1 時間後の主な代謝物は、心臓で M1 及び M2、筋肉で M1、肝臓では投与後 1 及び 72 時間時点で M1、M2 及び M3 が認められた。以上から、ラット、カニクイザル及びヒトにおける本薬の主な代謝経路は脱ホウ素化であると考察されている。

#### (4) 排泄 (試験番号 ■■■114、■■■800、■■■116、■■■888)

ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.25mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後 72 時間までに尿中には投与量の 21.1%、糞中には投与量の 38.6%の放射能が排泄された。ラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.2mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後 120 時間までに尿中には投与量の 12.3%、糞中には投与量の 40.4%の放射能が排泄された。

カニクイザルに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.2mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後 144 時間までに尿中には投与量の 25.34%(雄)、10.59%(雌)、糞中には投与量の 12.96%(雄)、14.94%(雌)の放射能が排泄された。カニクイザルに <sup>14</sup>C 標識した本薬 0.2mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後 120 時間までに尿中には投与量の 20.7%、糞中には投与量の 8.09%の放射能が排泄された。

胆管カニューレを施したラットに <sup>14</sup>C 標識した本薬を単回静脈内投与した際、投与後 72 時間までに投与放射能の 35.10%が胆汁中に、16.16%が尿中に、7.75%が糞中に排泄された。胆管カニューレを施したカニクイザルに <sup>14</sup>C 標識した本薬を単回静脈内投与した際、投与後 120 時間までに投与放射能の 16.7%が胆汁中に、21.2%が尿中に、3.0%が糞中に排泄された。

本薬の胎盤への移行性については、本薬投与後の妊娠ウサギの胎児血液においてプロテ

アソーム活性の低下が認められたことから（「(6)薬力学」の項参照）、本薬は胎盤を通過し胎児に移行する可能性が示唆されている。

なお、乳汁中排泄については検討されていない。

#### (5) 薬物動態的薬物相互作用（試験番号 RPT-00013、RPT-00226）

Caco-2 単層膜を用いて、トランスポーターを介する薬物動態学的相互作用が検討された結果、本薬は P-gp 及び MRP2 の基質ではないと考えられたものの、頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数が 291nm/s、側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数が 382nm/s であり、何らかの排出トランスポーターが関与している可能性が示唆された。また、本薬 100 $\mu$ mol/L 添加時に P-gp によるビンブラスチンの輸送が阻害されたが、その Ki 値は、本薬の治療濃度（約 1 $\mu$ mol/L）よりも約 13 倍高値であった。

#### (6) 薬力学

##### キモトリプシン様活性(ChT)によるプロテアソーム阻害活性の評価(試験番号 9500、RPT-00017、109)

雌雄ラットに本薬 1 回 0.1、0.2 及び 0.25mg/kg を週 2 回、2 週間反復静脈内投与した際の網状赤血球中の ChT を指標として 20S プロテアソームに対する阻害作用が検討された。本薬投与開始後 1、5、8、12、16 日目のプロテアソーム活性は下表のようになり、用量依存的な阻害が認められ、投与終了 4 日後（16 日目）にはプロテアソーム活性が 50%以上に回復することが示された。

投与量 mg/kg	性	1 日目 投与後 1h	5 日目 投与前 1h	8 日目 投与後 1h	12 日目 投与前 1h	16 日目
0.1	雄	63.5	101.9	17.6	106.5	90.8
0.2		20.3	74.1	8.5	95.5	56.8
0.25		13.1	75.8	5.3	74.4	69.0
0.1	雌	50.7	110.8	29.5	29.5	105.9
0.2		29.2	130.1	8.8	8.8	51.7
0.25		26.6	102.2	5.3	5.3	66.5

対照群の値に対する平均値(%)

妊娠ラットにおいて、妊娠 6 日から 17 日まで、本薬 0.05、0.1、0.15 及び 0.2mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した際の母動物の 20S プロテアソーム活性が検討された結果、妊娠 6 日目におけるプロテアソーム活性はいずれの用量においても投与後 0.5 時間で最小値（15～34%）となり、用量依存的な阻害が認められた。

##### キモトリプシン様活性(ChT): トリプシン様活性(T)比(ChT:T)によるプロテアソーム阻害活性の評価(試験番号 RPT-00088、RPT-00138、RPT-00250、RPT-00039)

雌雄ラットにおいて、3 週間を 1 サイクルとして本薬 0.05、0.1 及び 0.2mg/kg 0.15mg/kg（2 サイクル目から）を 9 サイクル（26 週間）静脈内投与し、1、14 及び 26 週目の血液中の ChT:T 値比によるプロテアソーム活性が評価された。その結果、プロテアソーム活性

は本薬投与 0.5～1 時間後に最小値（9～49%）を示し、活性阻害率には用量依存性が認められたが、投与を繰り返しても最大阻害率の変化は認められなかった。

雌雄カニクイザルに 3 週間を 1 サイクルとして本薬 0.05、0.075 及び 0.1mg/kg を 13 サイクル（38 週間）静脈内投与した際の ChT : T 値比による 20S プロテアソーム活性が評価された。その結果、プロテアソーム活性は本薬投与後 1 時間以内に最小値（対照群の 11～30%）を示し、活性阻害率に用量依存性が認められたが、投与を繰り返しても最大阻害率の変化は認められなかった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果及び提出された資料より、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する申請者の考察について、動物において投与量の増加に対して曝露量の増加の割合が上回る理由については推測の域に止まるものの、これ以外の点については概ね妥当であると判断した。

機構は、ラット反復投与試験において、AUC が投与量比以上の増加を示した機序について考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

ヒトにおいて、本薬の代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4、次いで CYP2C19 であると考えられる。本薬をヒトに反復静脈内投与あるいは高用量投与すると、プロテアソーム阻害作用により CYP3A4 含量が減少することが予想される。ラット及びヒト初代培養肝細胞にプロテアソーム阻害剤である lactacystin 及び MG132 を加えると、ミクロソーム中の CYP3A 含量の減少が認められ、CYP3A 含量は lactacystin の濃度に依存して減少した（J Pharmacol Exp Ther 305: 872-879, 2003）。ラットでは CYP3A4 は発現していないものの、ヒトと同様に、本薬投与によってラット肝細胞中の CYP3A 含量が減少し、その結果、本薬のクリアランスが用量依存的に低下したと考えられる。

機構は、類薬で認められた CYP3A 含量の減少が本薬においても同様に認められるかは不明であり、申請者の考察は推測の域に止まるものと考ええる。

次に機構は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、未変化体並びに代謝物 M1、M2 の CYP2C19 阻害作用が示唆されていることから、ヒトにおいて本薬投与により CYP2C19 阻害作用が発現する可能性を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第 相試験（DM98-194 試験）において、進行固形癌患者 8 例に本薬 1.6～2.0mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与したときのプール血漿を分析した結果、未変化体、M1 及び M2 の推定血漿中濃度は投与 10 分後ではそれぞれ 29.7、1.9、3.4ng/mL、投与 30 分後ではそれぞれ 9.63、1.2、3.7ng/mL であった。未変化体、M1 及び M2 の肝臓中濃度が各血漿中濃度と等しいと仮定した場合、いずれの肝臓中濃度もヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により得ら

れた IC<sub>50</sub> 値の 0.5%未満と低値であったことから、未変化体並びに代謝物 M1、M2 による CYP2C19 阻害作用が生じる可能性は非常に低いものと考えられた。しかしながら、現時点において、CYP2C19 阻害作用による薬物動態学的相互作用が生じる可能性を完全に否定することはできないため、添付文書にて情報提供することとする。

機構は、了承した。

### 3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

#### < 提出された資料の概略 >

単回投与毒性はラット( 0、0.03、0.1、0.3mg/kg、雌雄 )及びサル( 0、0.0042、0.0125mg/kg/h で 24 時間持続投与、総投与量は 0、0.1、0.3mg/kg、雌雄 ) の静脈内投与で検討されており、概略の致死量はラット及びサルとも 0.3mg/kg ( ラットで 1.8mg/m<sup>2</sup>、サルで 3.6mg/m<sup>2</sup> に相当 ) と判断されている。

反復投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて実施されている。ラットでは週 2 回、2 週間静脈内投与試験 ( 0、0.1、0.2、0.25mg/kg/回、15 日間休薬群あり ) と 3 週間を 1 サイクル ( 週 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬 ) とした 26 週間静脈内投与試験 ( 0、0.05、0.1、0.2/0.15\* mg/kg/回、\* : 死亡動物発現のため、試験途中から減量、8 週間休薬群あり ) が実施されており、サルでは週 2 回投与での 4 週間静脈内投与試験 ( 0、0.045、0.067、0.1mg/kg/回、2 週間休薬群あり ) と 3 週間を 1 サイクル ( 週 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬 ) とした 38 週間静脈内投与試験 ( 0、0.05、0.075、0.1mg/kg/回、8 週間休薬群あり ) が実施されている。死亡 ( 切迫屠殺 ) 動物は、ラット 26 週間静脈内投与試験において 0.2/0.15mg/kg/回 ( 1.2/0.9mg/m<sup>2</sup>/回に相当 ) 投与群で、サル 4 週間静脈内投与試験において 0.1mg/kg/回 ( 1.2mg/m<sup>2</sup>/回に相当 ) 投与群で、サル 38 週間静脈内投与試験において 0.075mg/kg/回 ( 0.9mg/m<sup>2</sup>/回に相当 ) 以上の投与群で認められている。本薬の主要な標的器官はラット及びサルでほぼ共通しており、消化管 ( 消化管粘膜過形成等 )、造血器 ( 骨髄抑制等 )、リンパ系 ( リンパ系組織萎縮等 )、腎臓 ( 尿細管及び糸球体病変等 ) で、毒性所見が認められている。サルではこれに加え、末梢神経系 ( 軸索変性を伴うニューロパシー等 ) の変化も認められている。これらの所見はいずれも休薬により回復あるいは回復傾向が認められている。無毒性量が得られているのはサルの 4 週間静脈内投与試験における 0.045mg/kg/回 ( 0.54mg/m<sup>2</sup>/回に相当 ) のみであり、その他の試験ではいずれも最低投与量から毒性所見が認められており、無毒性量は得られていない。予定臨床投与量である 1.3mg/m<sup>2</sup> はラット及びサルの反復投与毒性試験で死亡動物が認められた用量とほぼ同等であり、臨床使用に際しては十分な注意が必要なものと考えられる。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施されており、CHO 細胞を用いた染色体異常試験において染色体構造異常誘発性が認められたが、復帰突然変異試験及び小核試験については陰性結果が得られている。

がん原性試験は、本薬が細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬であるため、実施されていない。

生殖発生毒性はラット及びウサギを用いて検討されている。しかしながら、本薬が細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬であり、雌雄生殖器への毒性を有することが示されており、また予備試験の結果（参考資料）から胚致死作用も有することが示されていることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。ラット胚・胎児発生に関する試験（0、0.025、0.05、0.075mg/kg/日）では、0.075mg/kg/日（0.45mg/m<sup>2</sup>/日に相当）投与群の母動物において、摂餌量の減少と体重増加抑制が認められたが、母動物の生殖機能及び胚・胎児に対する影響は認められていない。無毒性量は母動物の一般毒性に対して0.05mg/kg/日（0.3mg/m<sup>2</sup>/日に相当）、母動物の生殖機能及び胎児に対して0.075mg/kg/日（0.45mg/m<sup>2</sup>/日に相当）と判断されている。ウサギ胚・胎児発生に関する試験（0、0.01、0.025、0.05mg/kg/日）では、0.05mg/kg/日（0.55mg/m<sup>2</sup>/日に相当）投与群で母動物の死亡、摂餌量の減少、体重増加抑制及び流産が認められている。また、胎児においては0.05mg/kg/日投与群（0.55mg/m<sup>2</sup>/日に相当）で吸収胚数の増加とそれに伴う生存胎児数の減少及び生存胎児体重の低値が認められている。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖機能及び胎児に対していずれも0.025mg/kg/日（0.28mg/m<sup>2</sup>/日に相当）と判断されている。

局所刺激性は、ウサギを用いて静脈内、血管周囲、筋肉内及び皮下投与において検討されており、皮下投与を除いたいずれの投与経路においても軽度な組織刺激性が認められているが、投与72時間後には回復が認められている。

抗原性試験は、モルモットを用いたASA試験及びPCA試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。

免疫毒性試験は、マウスを用いて実施されている（0、0.3、0.6mg/kg/回、1週間に2回、28日間腹腔内投与）。リンパ球サブセット分析が実施されているが、いずれの用量においても本薬の影響は認められていない。

本薬の不純物として安全性の確認が必要な閾値を超えるものとして、類縁物質C、G+H、A+B及びF+M+Nが存在するとされている。毒性試験における最大耐量あるいは遺伝毒性が認められなかった最大用量における各不純物の曝露量とヒトにおける最大曝露量（本薬1.8mgを体重50kgのヒトに投与した際の曝露量）を比較した場合、類縁物質F及びG+Hでは毒性試験において、ヒトにおける曝露量を超えていることが示されている。なお、A+B及びCについては[REDACTED]類縁物質であることから、プロテアソーム阻害活性は弱いものと推察されており、本薬のプロテアソーム阻害作用に影響を及ぼすものではないと考えられている。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、以下のような検討を行った結果、本薬の毒性は強いものの、適応疾患が致死的なものであることから、適用は差し支えないものと判断した。しかしながら、本薬の予定

臨床投与量(1.3mg/m<sup>2</sup>)はラット及びサルの反復投与試験において死亡動物が認められた用量とほぼ同等であり、安全域についても存在しないと考えられることから、本薬の臨床使用においては慎重な投与が望まれる。特に非臨床試験から予測されるものとしてリンパ-造血系組織、腎臓、末梢神経及び消化管に対する毒性については十分な注意が必要と考える。

機構は、ラット及びサルの反復投与毒性試験において、腎毒性(尿細管と糸球体の変性所見)が臨床投与量近傍で認められていることから、これらの腎毒性所見と臨床試験で観察された腎臓に対する副作用の関連性の考察を申請者に求めた。また、現時点までに得られている臨床データからは腎機能低下患者における安全性は特段問題ないものと考えられているが、高度腎機能低下患者での投与症例数は限られていることから、更なる検討の必要性について申請者に見解を求めた。

申請者より、ユビキチン-プロテアソーム系には腎臓で蛋白質ホメオスタシスの調節に重要な役割を果たしているとの報告(J Am Soc Nephrol 16: 1005-1012, 2005)があることから、腎障害はプロテアソーム阻害活性に起因している可能性が考えられる。現時点までに得られている臨床データからは本薬投与が腎機能低下患者に対して明らかに悪影響を与えするという事実は認められないが、腎障害患者を対象とした本薬の臨床試験が National Cancer Institute Center for Therapy Evaluation Programs によって実施中であり、2006年末頃までには結果が得られる予定であるとの回答を得た。

機構は、回答内容について了解し、実施中の追加試験の結果によっては、腎機能障害患者に対する注意喚起を適切に改訂するように指導した。

次に機構は、プロテアソームが細胞内の異常蛋白の除去の役割を担っているという知見があることから、本薬投与によるプロテアソーム阻害により、細胞内の異常蛋白の蓄積が生じ、それに起因する毒性反応が生じる可能性について申請者に見解を求めた。

申請者より、消化管粘膜のような細胞増殖が著しいところではプロテアソーム活性が高いことが知られており(Int J Biochem Cell Biol 35: 579-589, 2003)、プロテアソーム阻害により細胞内の異常蛋白の蓄積が生じ、それに起因する毒性反応が生じる可能性が考えられる。本薬の非臨床毒性試験で骨髄、リンパ器官、消化管及び生殖器に認められた所見は、プロテアソーム阻害に由来する可能性が示唆される。また、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする種々の中枢神経疾患にユビキチン-プロテアソーム系の関与の可能性が報告されている(Science 292: 1552-1555, 2001)ことから、本薬投与によっても、同様に中枢神経系での細胞内異常蛋白の蓄積が生じる可能性が考えられるが、本薬の中枢神経系への移行性は非常に低く、したがって本薬が中枢神経系においてプロテアソーム阻害に起因する影響を示す可能性は低いものとするとの回答を得た。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、プロテアソームが細胞周期に関係することから、本薬投与時には細胞周期に異

常が生じ、異常染色体を持った細胞に対するチェック機構が十分に機能せず、他の遺伝毒性物質の効果が増強されたり、DNA鎖切断に対する修復が十分に進まない可能性があるが、このような増強効果や修復不全が、標的とするがん細胞のみに生じるのであれば問題ないが、正常細胞にも同様に作用した場合、二次発がんの促進につながる可能性があると考えた。そこで、これらの作用のがん細胞と正常細胞に対する選択性の有無について申請者に見解を求めた。

申請者より、機構の指摘の通り、本薬投与時には他の遺伝毒性物質の効果の増強等のリスクが予測されるが、作用の選択性については *in vitro* レベルであるが、プロテアソーム阻害剤のアポトーシス誘導作用が正常細胞に比べ、がん細胞において感受性が高いことが示されている（Cancer Cell 5: 417-421, 2004、Clin Cancer Res 9: 6316-6325, 2003）との回答を得た。

機構は、申請者の回答内容を概ね了承したが、がん細胞に対する選択性が生じるメカニズム等に不明な点が多いことから、今後も本薬の作用機序については継続的な研究を行い、新たに得られた知見については適切に臨床現場に情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

機構は、不純物の安全性について検討したところ、製剤の規格値からのみ考察が行われており、原薬の規格値から見ると、安全性を確認する必要がある不純物が他にも存在することが判明した。また、安全性の担保に毒性試験における最大耐量が用いられているが、最大耐量を用いた場合、その時点で認められている毒性所見に不純物の関与が否定できないことから、より適切な手法で不純物の安全性を担保するよう申請者に求めた。さらに工程の改良により直近のロットでは、不純物の含量が極めて少なくなっていることから、不純物の規格値についても併せて再検討するように申請者に求めた。申請者より、規格値について再度見直しを行い（「2. 品質に関する資料」の項参照）、その上で安全性を確認する必要がある閾値を超える不純物については、不純物の少ない原薬と、不純物を規格値以上に添加した原薬を用い、ラットで2週間の比較試験を行い、毒性プロファイルの比較を行う。遺伝毒性についても同様に検討を行うとの回答を得た。

機構は、回答内容について了承した。試験結果については平成18年末頃に得られる予定であるが、不純物の化学構造や薬理学的試験の結果等から、これらの不純物が強い毒性を持つ可能性は低いものと推察されることに加え、本薬自体が比較的強い毒性を持ち、致死的な疾患に適用されることを考慮すると、承認時までには必須のデータではないと判断した。なお、得られた結果によっては、より詳細な不純物の安全性の検討を行い、規格値の見直し等を行うように申請者に指導した。

#### 4. 臨床試験の試験成績に関する資料

##### 4.1 臨床薬物動態・臨床薬力学試験に関する資料

< 提出された資料の概略 >

評価資料として多発性骨髄腫患者を対象とした国内外の臨床試験 4 試験の成績（国内第 / 相試験（試験番号 JNJ-26866138-JPN-MM-101）、海外第 相試験（試験番号 M34100-024、M34100-025）、海外製造販売後臨床試験（試験番号 M34103-058）いずれも薬物動態/薬力学（PK/PD）の検討）が提出され、参考資料として各種固形癌又は造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外第 相試験 4 試験（本薬単独投与による DM98-194 試験（PK/PD の検討）、98-104A 試験（PD の検討）、LCCC9834/MSKCC00-31 試験（PD の検討）、ゲムシタピンとの併用投与による M34100-027 試験（PK/PD の検討））が提出された。評価資料の概略は、以下のとおりである。

**(1)国内第 / 相試験(試験番号 JNJ-26866138-JPN-MM-101(以下、JPN101 試験)、  
治験施行期間 20 年 月 ~実施中、評価資料)**

本試験では、再発又は難治性多発性骨髄腫患者 16 例を対象として本薬 0.7、1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup>を 1、4、8、11 日目に静脈内投与したときの、投与 1 及び 11 日目の薬物動態が検討された。各投与群の血漿中未変化体濃度推移は、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を示す二相性を示した。PK パラメータ（平均値±標準偏差）を下表に示す。各用量ともに、1 日目と比較して 11 日目では t<sub>1/2</sub>の延長、全身クリアランス（CL）の低下を認め、反復投与に伴う血漿中からの未変化体の消失遅延が認められた。分布容積も反復投与に伴う増大を認め、また未変化体の組織移行性が良好であることが示唆された。

mg/m <sup>2</sup>	day	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC(ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL(L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
0.7	1	73.75 ± 7.89	14.04 ± 0.70	3.31 ± 0.88	83.35 ± 10.52	186.46 ± 85.02
	11	130.68 ± 71.97	112.01 ± 47.74	64.59 ± 30.29	11.77 ± 4.67	812.60 ± 202.03
1.0	1	144.92 ± 179.31	28.58 ± 24.86	6.81 ± 8.81	105.41 ± 75.66	288.90 ± 260.74
	11	147.19 ± 72.33	108.39 ± 52.32	32.46 ± 12.91	19.63 ± 14.50	540.03 ± 218.72
1.3	1	185.84 ± 57.65	46.50 ± 19.89	16.11 ± 20.75	51.97 ± 18.99	507.75 ± 558.30
	11	187.03 ± 54.31	186.60 ± 49.79	57.39 ± 24.92	12.10 ± 3.73	763.81 ± 271.64

当該試験では、1、4、8、11 日目の血液中 20S プロテアソーム活性阻害率についても検討された。血漿中未変化体濃度及び血液中 20S プロテアソーム活性（ChT : T）阻害率を simple E<sub>max</sub> モデルにより解析したパラメータ（平均値±標準誤差）は下表の通りである。20S プロテアソーム活性阻害率は用量に依存して上昇が認められ、また反復投与により増強した。なお、各投与群の 20S プロテアソーム活性阻害は経時的に回復したが、4 日目、8 日目及び 11 日目においても活性阻害は認められた。なお、20S プロテアソームの活性阻害は、血漿中未変化体濃度が定量限界（0.5ng/mL）未満、もしくは定量限界近傍まで低下した後にも残存していることが確認された。

mg/m <sup>2</sup>	day	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
0.7	1	50.2 ± 7.9	0.22 ± 0.24
	11	69.6 ± 6.2	0.51 ± 0.18
1.0	1	54.3 ± 5.3	0.34 ± 0.18
	11	76.0 ± 3.2	0.64 ± 0.12

1.3	1	68.3±4.6	0.39±0.13
	11	83.9±3.1	0.73±0.13

**(2) 海外第 相試験 (試験番号 M34100-024 (以下、024 試験) 治験施行期間 2001 年 5 月～2002 年 7 月、評価資料)**

本試験では、再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象に、本薬 1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup>を単独又はデキサメタゾン併用下で週 2 回 2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与後、10 日間休薬を 1 サイクルとし、母集団薬物動態解析が計画されたが、登録症例数が少なく、採取された試料も少なかったために当初計画された解析は実施されなかった。4 例において本薬単独投与時の血漿中未変化体濃度が投与後 2 時間まで測定され、固形癌患者を対象とした海外第 相試験 (DM98-194 試験) と同様、投与後 30 分までに未変化体濃度の急速な低下が認められている。また、1 及び 7 サイクル目において 1 及び 11 日目の血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT : T) 阻害率の検討が 26 例で行われた。デキサメタゾン併用時における本薬投与 1 時間後の 20S プロテアソーム活性阻害率は 1.0mg/m<sup>2</sup> 群で 64.5 ± 24.58%、1.3mg/m<sup>2</sup> 群で 73.0 ± 13.99% であり、本薬単独投与時の 1 サイクル目の 1 日目の投与 1 時間後のプロテアソーム活性阻害率 (1.0mg/m<sup>2</sup> 群で 57.0 ± 14.57%、1.3mg/m<sup>2</sup> 群で 70.5 ± 14.72%) と大きな差はなかった。

**(3) 海外第 相試験 (試験番号 M34100-025 (以下、025 試験) 治験施行期間 2001 年 2 月～2002 年 6 月、評価資料)**

本試験は、再発及び難治性多発性骨髄腫患者を対象に、本薬 1.3mg/m<sup>2</sup>を単独又はデキサメタゾン併用下で週 2 回 2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与後、10 日間休薬を 1 サイクルと設定し、8 例において本薬単独投与時の血漿中未変化体濃度が投与後 2 時間まで測定され、AUC<sub>0-2</sub>の平均値は 35.4ng・h/mL であった。また、1 及び 7 サイクル目において 1 及び 11 日目の血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT : T) 阻害率の検討が 141 例で行われた。投与 1 時間後の 20S プロテアソーム活性阻害率は 60% 以上であったが、次投与時には投与前値まで回復する傾向が認められた。なお、デキサメタゾン投与開始サイクルにおける本薬投与 1 時間後の阻害率は 69.0 ± 23.51% であり、本薬単独投与時の 1 サイクル目、1 日目の投与 1 時間後の阻害率 (61.1 ± 15.47%) と大きな差はなかった。

**(4) 海外第 相製造販売後臨床試験 (試験番号 M34103-058 (以下、058 試験) 治験施行期間 20 年 月～実施中、評価資料)**

本試験では再発多発性骨髄腫患者を対象とし、本薬 1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup>を週 2 回 2 週間 (1、4、8、11 日) 静脈内投与後、10 日間休薬を 1 サイクルとし、1 及び 3 サイクル目の投与 1 及び 11 日目の血漿中未変化体濃度推移及び血液中 20S プロテアソーム活性阻害率について国内 JPN101 試験と同様の手法により解析された。1.0 及び 1.3mg/m<sup>2</sup> 投与後の血漿中未変化体濃度推移は、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を示す二相性を示した。

20 年 月 日のデータカットオフ時点までに PK データが収集された 24 例の PK パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下に示す。1.0 及び 1.3mg/m<sup>2</sup> 群ともに 1 日目と比較して 11 日目で t<sub>1/2</sub> は延長し、CL の低下が認められ、反復投与に伴う血漿中からの未変化体の消失遅延が認められた。分布容積も反復投与に伴う増大を認め、また未変化体の組織移行性が良好であることが示唆された。なお、1 サイクル目の 11 日目、3 サイクル目の 1 日目及び 11 日目の PK パラメータに大差はなく、サイクルの繰り返しによる未変化体の薬物動態への明らかな変動はないものと考えられた。また、PD データが収集された 24 例中 21 例について、1 及び 3 サイクル目の血液中 20S プロテアソーム活性（ChT : T）阻害率が投与後 48 時間まで検討され、各サイクルの 11 日目の阻害率は 1 日目より高く推移した。

#### 薬物動態 1 サイクル目

mg/m <sup>2</sup>	day	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
1.0	1	165.82 ± 90.90	49.33 ± 36.40	16.43 ± 27.92	49.50 ± 24.11	685.39 ± 886.91
1.0	11	182.25 ± 76.53	125.53 ± 61.82	37.64 ± 22.29	18.60 ± 11.58	513.23 ± 212.16
1.3	1	184.86 ± 113.45	41.11 ± 20.51	11.08 ± 12.35	80.17 ± 48.82	446.56 ± 361.83
1.3	11	139.71 ± 47.00	109.08 ± 35.99	31.06 ± 13.54	24.84 ± 9.60	622.46 ± 268.90

#### 薬物動態 3 サイクル目

mg/m <sup>2</sup>	day	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
1.0	1	213.63 ± 73.69	107.90 ± 42.76	36.43 ± 18.61	20.95 ± 9.33	715.75 ± 473.38
1.0	11	194.40 ± 87.98	150.62 ± 74.24	32.78 ± 10.58	15.35 ± 8.52	600.55 ± 452.47
1.3	1	192.34 ± 91.10	152.15 ± 65.36	55.97 ± 51.37	19.88 ± 11.73	1045.82 ± 563.77
1.3	11	257.90 ± 278.44	149.95 ± 34.99	30.15 ± 8.94	16.88 ± 3.42	541.92 ± 285.63

また、血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性(ChT : T)阻害率に基づき、simple E<sub>max</sub> モデルにより解析した結果は下表の通りであり（平均値 ± 標準誤差）、反復投与によるプロテアソーム活性阻害の増強が認められた。

#### 薬力学

mg/m <sup>2</sup>	day	1 サイクル目		3 サイクル目	
		E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (ng/mL)	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
1.0	1	64.6 ± 4.8	0.28 ± 0.12	77.1 ± 3.3	0.35 ± 0.09
	11	81.6 ± 2.8	0.46 ± 0.09	83.3 ± 2.6	0.36 ± 0.08
1.3	1	70.0 ± 3.6	0.50 ± 0.12	66.3 ± 4.0	0.64 ± 0.17
	11	80.1 ± 2.9	0.49 ± 0.10	74.3 ± 3.5	0.65 ± 0.16

#### (5) 民族差の検討

本薬単独投与時の PK/PD に及ぼす民族的要因の影響は、多発性骨髄腫患者を対象とした国内 JPN101 試験及び海外 058 試験において、本薬 1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与した際の 1 サイクル目の 1 日目及び 11 日目の結果に基づき検討された。血漿中薬物動態については個体間変動が大きいものの、各用量群における血漿中未変化体濃度推移は両試験間で類似していたと考察されている。薬力学的作用については、血液中 20S プロテアソーム活性阻害率の推移並びに simple E<sub>max</sub> モデルによる解析により算出したパラメータ（E<sub>max</sub> 及

び EC<sub>50</sub>) を国内外の試験で比較した結果、個体間変動はあるものの、民族差を示唆する明らかな差異は認められなかったと考察されている。

#### <機構における審査の概略>

##### 本薬の薬物動態/薬力学に及ぼす民族的要因について

機構は、国内JPN101試験と海外058試験において、1.3mg/m<sup>2</sup>群では投与1サイクル目の11日目のAUCは日本人及び外国人ではそれぞれ186.60 ± 49.79 及び109.08 ± 35.99ng·h/mLであり、本薬の反復投与時に日本人においてより曝露量が高くなる可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1.3mg/m<sup>2</sup>群の11日目における国内試験成績を同用量群の海外試験成績と比較すると、C<sub>0</sub>、AUC及びt<sub>1/2</sub>は高値を示し、CLは低値を示したものの、いずれの試験においても個体間変動が大きいことを考慮すると、外国人に比して日本人の方が一概に高曝露になるとは考えられない。なお、国内JPN101試験及び海外058試験はともに現在実施中であり、提示した結果は中間結果である。

機構は、個体間変動の要因について背景因子を含め、現時点で得られている最新のデータに基づき考察するよう申請者に求めている。

また機構は、薬力学的な検討から、血液中20Sプロテアソーム活性阻害率と臨床試験から得られたM蛋白の変動との関係に相関性は認められていないが(「4.2臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項参照)、simple E<sub>max</sub>モデルでは11日目における血液中20Sプロテアソーム活性を50%阻害する血漿中未変化体濃度(平均値 ± 標準誤差(単位: ng/mL))は日本人(1.0mg/m<sup>2</sup>群: 0.64 ± 0.12、1.3 mg/m<sup>2</sup>群: 0.73 ± 0.13)が外国人(1.0 mg/m<sup>2</sup>群: 0.46 ± 0.12、1.3 mg/m<sup>2</sup>群: 0.49 ± 0.10)よりも高く、日本人では本薬に対して外国人よりも感受性が低い可能性があり、これらの違いについて申請者に最新の情報を基に考察を求めている。

##### 組織移行性について

機構は、本薬は投与期間及び用量の増加に伴い、t<sub>1/2</sub>の延長及びCLの低下が認められ、投与量比よりも大きい曝露量の増大を示す非線形の薬物動態を示す薬剤であり、投与の繰返しにより未変化体の分布容積が高くなる理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内 JPN101 試験において、ノンコンパートメントモデルによる未変化体の分布容積は0.7~1.3mg/m<sup>2</sup>群では1日目は186.46~507.75L、11日目は540.03~812.60Lとなり、未変化体の組織移行性が良好であることが示唆されるとともに、反復投与による増大が認められている。また、当該試験成績について、2-コンパートメントモデルにより解析した結果、繰返し投与に伴う消失の遅延により、未変化体はより組織へ移行している可能性が示唆さ

れた。以上、本薬の繰返し投与により未変化体の組織移行性が高まる原因としては、投与回数に伴う血漿中からの未変化体の消失遅延により、良好な組織移行性を示す未変化体が組織に移行するためと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### 阻害作用の持続時間について

機構は、申請者が血液中 20S プロテアソーム活性の阻害作用は血漿中未変化体濃度の消失より持続したとしているが、simple  $E_{max}$  モデルより求めた  $EC_{50}$  値を踏まえ、血漿中未変化体濃度推移と 20S プロテアソーム活性の阻害作用との関係を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

平均血漿中未変化体濃度が simple  $E_{max}$  モデルより求めた  $EC_{50}$  値 (0.73ng/mL) より低値である時点においても、血液中 20S プロテアソーム活性の阻害作用が残存しており、血漿中未変化体濃度が定量下限未満の時点でも阻害作用が残存している場合もある。この理由としては、本薬は血漿中よりも血球中に多く存在すると考えられるプロテアソームと強固に結合し (Curr Med Chem 10: 479-503, 2003、Biochem J 346: 447-54, 2000、Curr Top Microbiol Immunol 268: 185-208, 2002) 血球から血漿への速やかな再分配が妨げられることにより未変化体の血球中濃度が血漿中濃度よりも高く保たれることが考えられている。

機構は、*in vivo*における本薬の血球中未変化体濃度推移については動物では検討されているが、本薬投与後のヒトにおける血球中未変化体濃度については未検討であることから、本薬の20Sプロテアソーム活性阻害作用の持続時間に関係する因子について、最新の臨床試験成績に基づき、例えば薬物動態パラメータや患者背景等の観点から検討し、考察するよう申請者に求めている。

#### 薬物動態学的相互作用について

機構は、現時点においてデキサメタゾン、ケトコナゾール及びオメプラゾールとの薬物動態学的相互作用について検討済みもしくは検討中であるが、本薬と併用される可能性のある他の薬剤について相互作用の可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

本薬の主代謝酵素である CYP3A4 に係わる薬物動態学的相互作用はデキサメタゾン、硫酸ピンクリスチンとの間に生じる可能性が考えられるが、デキサメタゾンについては臨床試験 (024 及び 025 試験) において本薬による 20S プロテアソーム活性阻害作用への影響は認められなかったことから、デキサメタゾン併用による本薬の薬物動態への影響はそれほど大きくないと考えられる。さらに、ケトコナゾールと本薬との相互作用の臨床的な検討が実施されており、結果が得られ次第情報提供する。また、CYP3A4 に次いで本薬の主な代謝酵素であり、本薬により阻害される CYP2C19 については、本薬と併用される可能性が高い治療薬の中で基質となる薬剤はなく、本薬と併用が想定される治療薬との相互作用

が生じる可能性はないと考える。ただし、現在、オメプラゾールとの相互作用の臨床的な検討が実施されており、結果が得られ次第情報提供する。

機構は、上記内容を了承し、適正に情報提供するように申請者に指示した。

## 4.2 臨床的有効性及び安全性に関する試験成績

### <提出された臨床試験結果の概略>

有効性及び安全性に関する試験成績として、国内試験 1 試験（第 / 相試験）海外試験 9 試験（第 相試験 4 試験、第 相試験 3 試験、第 相試験 1 試験、市販後臨床試験 1 試験）の成績が提出された。

#### (1) 国内第 / 相臨床試験（試験番号 JNJ-26866138-JPN-MM-101（以下、JPN 101 試験）（中間報告書） 治験施行期間 20 年 月 ~ 実施中、公表論文なし、評価資料）

本試験の第 相部分は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者 16 例を対象に、本薬を 1 回 0.7、1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11 日目に静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクル（3 週間を 1 サイクル）とする用法・用量で投与した場合の安全性評価を主目的として実施された（最大 6 サイクルまで）。各投与群の患者数は、0.7mg/m<sup>2</sup> で 3 例、1.0mg/m<sup>2</sup> で 6 例、1.3mg/m<sup>2</sup> で 6 例であった。なお、投与後に重複癌（前立腺癌）が判明し、中止となった 1 例を除く 15 例が有効性解析対象とされた。

16 例全例に 1 件以上の本薬との関連が否定できない有害事象が認められた（有害事象の詳細は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）。第 1 サイクル観察終了時点までに認められた用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）は、1.3 mg/m<sup>2</sup> 群の 1 例（Grade 3 の発熱性好中球減少症）であった。第 2 サイクル以降で認められた DLT は、1.0mg/m<sup>2</sup> 群の 3 例（Grade 3 の肺炎、Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 の胸水）、1.3mg/m<sup>2</sup> 群の 1 例（Grade 4 の好中球減少症）であった。データカットオフ時点（20 年 月 日）での奏効例（CR 及び PR）は 1.0mg/m<sup>2</sup> 群の 2 例であった。なお、投与開始からデータカットオフ時点までの期間が短かった 1.3mg/m<sup>2</sup> 群では 3 例に PR in（PR in : PR 判定基準を満たすが、6 週以上持続が未確認）が認められた。

なお、JNJ-26866138-JPN-MM-201（以下、JPN201 試験）が、JPN101 試験に参加した患者に対する継続投与、又は国内推奨用量の投与を受けていない患者への再投与を目的として現在実施中である。本薬の製造販売承認取得まで実施する予定とされ、2006 年 6 月 5 日時点で継続投与群 8 例（投与又は観察中は 3 例）、再投与群 5 例（投与又は観察中は 1 例）が登録されている。

#### (2) 海外第 相臨床試験（試験番号 98-104A、治験施行期間 19 年 月 ~ 20 年 月、公表論文 : Clin Cancer Res 8: 2505-2511, 2002 他、試験番号 DM98-194、治験施行期間 19 年 月 ~ 20 年 月、公表論文 : J Clin Oncol 22: 2108-2121, 2004 他、試験番号 LCCC9834 /MSKCC00-31、治験施行期間 1999 年 11 月 ~ 2001 年 7 月、公

**表論文：J Clin Oncol 20: 4420-4427, 2002 他、参考資料)**

98-104A 試験 (以下、104A 試験) は、各種固形癌患者 43 例を対象に、本薬を 1 回 0.13 ~ 1.56 mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11 日目に静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクル (3 週間を 1 サイクル) とする用法・用量で投与した場合の安全性評価を主目的として実施された。

DM98-194 試験 (以下、194 試験) は、各種固形癌患者 54 例を対象に、本薬を 1 回 0.13 ~ 2.00mg/m<sup>2</sup> で 1、8、15、22 日目に静脈内投与後 13 日間休薬を 1 サイクル (5 週間を 1 サイクル) とする用法・用量で投与した場合の安全性評価を主目的として実施された。

LCCC9834/MSKCC00-31 試験 (以下、9834/31 試験) は、多発性骨髄腫を含む各種造血器悪性腫瘍患者 27 例を対象に、本薬を 1 回 0.40 ~ 1.38mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11、15、18、22、25 日目に静脈内投与後 14 ~ 17 日間休薬を 1 サイクル (6 週間を 1 サイクル) とする用法・用量で投与した場合の安全性評価を主目的として実施された。

104A 試験では、DLT として下痢 3 例、末梢性感覚ニューロパシー 1 例、194 試験では下痢 4 例、低血圧、起立性低血圧、頻脈、視覚異常、失神 1 例ずつ、9834/31 試験では低ナトリウム血症 4 例、低カリウム血症 2 例、倦怠感 1 例が認められ、各投与スケジュールの最大耐量 (Maximally Tolerated Dose: MTD) はそれぞれ 1.6、1.3 及び 1.04 mg/m<sup>2</sup> とされた (有害事象の詳細は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)。

**(3) 海外第 相臨床試験 (試験番号 M34100-027 (以下、027 試験)、治験施行期間 20 年 月 ~ 20 年 月、公表論文：39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May/June 2003, Chicago, IL. Abstract 839 他、参考資料)**

本試験は、各種固形癌患者を対象に、本薬を 1 回 1.0 ~ 1.5mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11 日目に静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクル (3 週間を 1 サイクル) とする用法・用量で投与し、塩酸ゲムシタピン 500、800 又は 1000mg/m<sup>2</sup> を併用した時の安全性評価を主目的として実施された。

DLT として、本薬 1.0mg/m<sup>2</sup> 及び塩酸ゲムシタピン 1000mg/m<sup>2</sup> の投与群では血小板減少症 2 例、血小板減少症・白血球減少症 1 例、本薬 1.3mg/m<sup>2</sup> 及び塩酸ゲムシタピン 800mg/m<sup>2</sup> の投与群では血小板減少症・血小板数減少 (機構注：申請者の記載している有害事象名である) 1 例、血小板減少症 2 例、小腸閉塞 1 例、悪心・嘔吐 1 例、本薬 1.3mg/m<sup>2</sup> 及び塩酸ゲムシタピン 800mg/m<sup>2</sup> の投与群では、胸痛・心筋梗塞 1 例、AST 上昇・ALT 上昇 1 例が認められた。

**(4) 海外第 相臨床試験 (試験番号 M34100-024 (以下、024 試験)、治験施行期間 2001 年 5 月 ~ 2002 年 7 月、公表論文：Br J Haematol 127: 165-172, 2004、評価資料)**

本試験は、初回治療に無効又は初回治療後に再発した多発性骨髄腫患者 53 例を対象に、本薬を 1 回 1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11 日目に静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクル (3 週間を 1 サイクル) とする用法・用量で投与し、用法・用量毎の奏効 (CR、PR 及び

MR) 割合 (奏効率) の検討を主目的として実施された。

本薬単独投与の奏効率は、1.0mg/m<sup>2</sup> 群 33% (9/27 例) (90%信頼区間:[ 18.6%, 50.9% ])、1.3mg/m<sup>2</sup> 群 50% (13/26 例) (90%信頼区間:[ 32.7%, 67.3% ]) であった。CR 及び PR は 1.0mg/m<sup>2</sup> 群 30% (8/27 例)、1.3mg/m<sup>2</sup> 群 38% (10/26 例) であった (有害事象の詳細は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)。

**(5) 海外第 相臨床試験 (試験番号 M34100-025 (以下、025 試験) 治験施行期間 2001 年 2 月 ~ 2002 年 6 月、公表論文: N Engl J Med 348: 2609-2617, 2003 他、評価資料)**

本試験は、2 回以上の前治療歴を有し、直近の前治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者 193 例を対象に、本薬を 1 回 1.3mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11 日目に静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクル (3 週間を 1 サイクル) とする用法・用量で投与し、奏効率の検討を主目的として実施された。本薬単独投与時の奏効率は 35% (67/193 例) (90%信頼区間:[ 29%, 40.8% ]) であった。CR 及び PR は 27% (53/193 例) (90%信頼区間:[ 22.2%, 33.2% ]) であった (有害事象の詳細は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)。

**(6) 海外第 臨床試験 (試験番号 M34101-029 試験 (以下、029 試験) 治験施行期間 2001 年 11 月 ~ 20 年 月、公表論文: Proc Am Soc Clin Oncol 22: 581, 2003 Abstract 2337、評価資料)**

本試験は、海外第 相又は第 相試験に参加した患者に対する継続投与試験であり、024 及び 025 試験に参加した被験者から得られたデータは、これらの試験の生存時間解析結果の更新に使用された (有害事象の詳細は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)。本試験に組入れ前の前試験 (024 試験、025 試験) 成績よりも発現率が 10% 以上高くなった有害事象は、末梢性浮腫、高血糖、血中クレアチニン増加、湿性咳嗽、胸壁痛及び低アルブミン血症であった。

**(7) 海外第 相臨床試験 (試験番号 M34101-039、治験施行期間 2002 年 5 月 ~ 2003 年 12 月、公表論文: N Engl J Med 352: 2487-2498, 2005、評価資料)**

本試験は、1~3 回の前治療歴を有する再発又は難治性多発性骨髄腫患者 669 例を対象に実施されたランダム化比較試験である。

本薬群は、本薬を 1 回 1.3mg/m<sup>2</sup> で 1、4、8、11 日目に静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクル (3 週間を 1 サイクル) として、最大 8 サイクル施行後、本薬 1 回 1.3mg/m<sup>2</sup> を 1、8、15、22 日目に静脈内投与後 13 日間休薬を 1 サイクル (5 週間を 1 サイクル) として最大 3 サイクル投与する用法・用量が設定された。

対照群は、デキサメタゾン を 1 回 40mg で 1~4 日目、9~12 日目、17~20 日目に経口投与後 15 日間休薬を 1 サイクル (5 週間を 1 サイクル) として、最大 4 サイクル施行後、デキサメタゾン 1 回 40mg を 1~4 日目に経口投与後 24 日間休薬を 1 サイクル (4 週間を 1

サイクル)として、最大5サイクル施行する用法・用量が設定された。

主要評価項目は Time to Progression (TTP)(定義: ランダム割付した日から最初に PD が認められた日、又は CR 後に再発が確認された日までの期間)が設定された(有害事象の詳細は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)。

TTP 中央値は本薬群 189 日(6.2 カ月)、デキサメタゾン群 106 日(3.5 カ月)であった(ハザード比(以下、HR)=0.55、 $p<0.0001$ )。前治療回数が1回のみ患者 251 例のみの解析では、TTP 中央値は本薬群 212 日(7.0 カ月)、デキサメタゾン群 169 日(5.6 カ月)であった(HR=0.56、 $p=0.0021$ )。副次評価項目である OS については、本薬群(中央値: 504 日)はデキサメタゾン群(中央値: 推定できず)に比べて有意に延長し(ハザード比=0.57、 $p=0.0013$ )。また、1 年時点の生存率は本薬群 80%、デキサメタゾン群 66%であった( $p=0.0025$ )。奏効率(CR 及び PR)は、本薬群 38%、デキサメタゾン群 18%であった( $p<0.0001$ )。

#### (8) 海外第 相製造販売後臨床試験(試験番号 M34103-058、治験施行期間 20 年 月 ~実施中、公表論文なし、評価資料)

本試験は、再発多発性骨髄腫患者を対象として本薬の単回及び反復投与時の薬物動態及び薬力学の検討を目的として実施中である。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の再発又は難治性多発性骨髄腫に対する一定の有効性は示されたものと判断した。しかし、国内症例における検討は不十分であり、製造販売後に臨床試験あるいは特定使用成績調査(全例調査)を実施し、国内での有効性に関する更なる情報収集が必須であると考ええる。

##### 1)有効性に関する審査方針について

国内臨床試験成績として、多発性骨髄腫に対する前治療を1回以上施行した再発又は難治性の患者を対象とした第 / 相試験である JPN101 試験が提出された。本試験の第 相部分での主目的は、本薬 3 用量を設定し、日本人患者での安全性と推奨用量の評価を行うこととされた。データカットオフ時点(20 年 月 日)での中間成績で承認申請がなされ、有効性データとして当該試験の第 相部分に登録された 16 例の主治医判定による評価結果が提出された。

本試験に参加した患者のうち、第 相部分の 18 例への投与は、20 年 月 日時点において、すでに終了しており、101 試験に参加した患者に対する継続投与、又は国内臨床推奨投与量の投与を受けていない患者への再投与を目的とした JPN201 試験が現在進行中である。JPN201 試験には、2006 年 6 月 5 日時点において継続投与群 8 例及び再投与群 5 例

が登録されている。

申請者は、JPN101 試験の第 Ⅰ相部分に登録された 16 例に、第 Ⅱ相部分に登録された 18 例を加えた計 34 例の観察期間が終了する時期（2006 年 3 月下旬予定）に、効果判定委員会を開催し、有効性に関する第三者評価を行うとしていた。しかし、申請者は、本報告書作成時点において効果判定委員会を開催していないため（当該委員会による評価結果は 2006 年 7 月下旬に得られる予定である）、現時点までに提出された主治医評価を基に審査を行った。

機構は、効果判定委員会の結論を確認する必要がある、また申請時に提出された国内臨床試験成績は、本薬の日本人患者における有効性を検討する資料として十分な検討が行われたとは言い難く、加えて、有効性に関する国内臨床試験成績は、海外臨床試験成績との類似性の検討においても不十分であると判断している。

しかし、国内外ともに多発性骨髄腫の再発又は難治例に対する標準的治療法はコンセンサスがなく、再発又は難治性多発性骨髄腫の治療体系や予後に国内外で大きな差異がないと考えられること、多発性骨髄腫の病態に民族差はないと考えられること、後述するように、国内臨床試験において主治医判定の段階であるものの奏効例が認められること、

本薬のヒトにおける薬物動態については、民族的要因が影響を及ぼす可能性が示唆されているものの、個体間変動を超える民族差は現時点では検出されていないこと、本薬は希少疾病用医薬品に指定されており臨床試験データが得にくいことから、本薬の有効性の審査は、本薬の再発又は難治性多発性骨髄腫に対する有効性を示した海外の主な臨床試験である 039 試験、024 試験、025 試験の結果を中心とし、少数の患者での国内臨床試験の結果については個別の症例の情報を詳細に確認して評価を行うこととした。

## 2) 有効性の評価方法について

### 多発性骨髄腫の診断基準について

機構は、提出された臨床試験において、多発性骨髄腫の診断基準として Southwest Oncology Group (SWOG) の診断基準を用いた理由を申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。

多発性骨髄腫の診断基準として、SWOG の診断基準以外に Committee of the Chronic Leukemia-Myeloma Task Force、今村ら、International Myeloma Working Group により提唱された各診断基準がある。2003 年に International Myeloma Working Group により新国際基準が提唱される以前は、SWOG の診断基準が汎用されていたため、039、024、025 試験では同基準を採用した。JPN101 試験では海外試験の設定にあわせて同基準を採用した。

機構は、最新の基準が使用されていないことについては、試験の実施時期によるためやむを得ないこと、また、両基準の内容が大きく異なるものではないことを確認し、申請者の説明を了承した。

### 有効性に関する評価項目の妥当性について

機構は、各試験において設定された有効性に関する評価項目の妥当性について検討した。今般の申請において、提出された臨床試験における有効性の評価項目は以下の通りである。

試験番号 (対象)	主要評価項目	副次評価項目	備考
JPN101 国内第 Ⅰ 相試験 (再発又は難治性多発性骨髄腫)	奏効率 (CR+PR)	-	奏効率は Blade らの 基準に基づき評価
024 海外第 Ⅰ 相試験 (再発又は難治性多発性骨髄腫)	奏効率 (CR+PR+MR)	OS、TTP 等	奏効率は Blade らの 基準に基づき評価
025 海外第 Ⅰ 相試験 (再発又は難治性多発性骨髄腫)	奏効率 (CR+PR+MR)	OS、TTP 等	奏効率は Blade らの 基準に基づき評価
029 海外第 Ⅰ 相試験 (024、025 試験の継続投与例)	PD のみの判定	-	-
039 海外第 Ⅰ 相試験 (1~3 回の前治療歴を有する再 発又は難治性多発性骨髄腫)	TTP	奏効率 (CR+PR)、OS 等	奏効率は EBMT の 基準に基づき評価

TTP : Time to Progression、OS : Overall Survival

機構は、多発性骨髄腫での抗悪性腫瘍薬の有効性を、M 蛋白量を中心に評価することについては、国内外の医療現場では M 蛋白量は腫瘍量を反映する指標としてコンセンサスが得られていること、今回申請者が用いた Blade らの基準は、International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)、Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR) 及び European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) の Myeloma Working Committee により提唱された国際的基準であることから、薬剤の有効性を早期に探索するための第 Ⅰ 相試験での有効性の評価方法として妥当なものとする。なお、Blade らの基準は、最近では造血幹細胞移植以外の治療の効果判定にも用いられているが、本来は造血幹細胞移植の有効性を評価するために作成されたもので、免疫固定法による測定によって 6 週間以上の効果持続を確認する最も厳密な CR の定義であると機構は理解している。

次に機構は、039 試験における主要評価項目の妥当性について検討を行った。

機構は、039 試験の主要評価項目を腫瘍増殖抑制期間 (TTP : 無作為化された日から最初に PD が確認された日又は CR となった患者が再発した日までと定義) と設定した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

多発性骨髄腫は治癒が期待できない疾患であることを考慮した場合、TTP の延長は、病勢の進行に伴う疲労、貧血、感染症、骨痛及びその他の症状の悪化までの期間を遅らせること、進行又は再発による後治療開始までの期間延長につながることから TTP は

臨床的意義のある評価項目であると考えられる。また、TTP は全生存期間 (Overall Survival: OS) と異なり後治療の影響を受けないため、多発性骨髄腫の治療における有効性の明確な指標になると考える。また、多発性骨髄腫においては、再発を繰り返す患者ほど OS が短くなることが報告されており (Mayo Clin Proc 79: 867-874, 2004)、TTP が延長すること、すなわち、再発又は再燃までの期間が延長することで、結果的に OS の延長に寄与すると考えられることから、TTP を評価項目と設定することは臨床的に意義があると考えられる。

機構は、039 試験において、TTP を主要評価項目としたことについて、多発性骨髄腫において再発又は再燃までの期間が延長することは臨床的に意義があり、妥当と考える。さらに、TTP の評価指標である PD の判定 (PD: M 蛋白の 25% 以上の増加、溶骨性病変又は軟部組織腫瘍の新たな出現又は既存病変の増悪、高カルシウム血症 (血清カルシウム値 > 11.5 mg/dL)、あるいは完全奏効 (CR) からの再発と定義) は、独立効果判定委員会によって信頼性が検証されたコンピューターアルゴリズムを用いて実施されており、TTP を客観的に評価することが可能であること、また、本薬群及びデキサメタゾン群における評価間隔は、両群とも同様に (3 週間隔) 設定されており比較可能であることから、039 試験では TTP は適切に評価されたものと判断する。

### 3) 主要な臨床試験における有効性の評価について

以下に、海外第 相試験の 039 試験及び国内での試験である JPN101 試験に関する検討内容について示す。

#### 039 試験について

039 試験は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者における本薬の高用量デキサメタゾン治療に対する優越性を検証する目的で実施された多施設共同ランダム化非盲検比較臨床試験である。主要評価項目は、TTP と設定され、副次評価項目として、OS、奏効率等が設定された。目標症例数は 620 例と設定され、検出力 80% を得るために必要なイベント数の 50% (231 イベント) に達した時点において、O'Brien Fleming の方法に基づいた中間解析を実施することが、事前に計画されていた。中間解析 (20 年 月 日実施) による有効性の結果については、主要評価項目と設定された TTP の中央値は、本薬群 189 日、デキサメタゾン群 106 日であり、本薬群では対照群に比して TTP が有意に延長した (HR=0.55、 $p < 0.0001$ 、層別 log-rank 検定; 層別因子: 前治療の施行回数 (1 回治療のみ・2 回治療以上) 試験参加前の直近の前治療に対する治療抵抗性 (直近の前治療中又は治療後 6 カ月以内の PD・直近の前治療後 6 カ月を越えてからの PD)、 $\alpha_2$  ミクログロブリン値 (2.5 mg/L 以下・2.5 mg/L 超))。本結果を以て、独立データモニタリング委員会より、「対照群の投与を中止し、対照群に割り付けられた全患者に本薬投与の機会を与える。」と勧告された。その結果、2003 年 12 月 15 日にデキサメタゾン群の投与が中止され、デキサメタゾン群に組み入れられた患者は継続試験 (040 試験) に移行し、本薬への切り替え投与が可能とされた。したがって、TTP、奏効率、奏

効到達期間及び奏効期間に関するデータは、2003年12月14日以前のデータで打切りとされた。

機構は、040試験を含めて039試験に登録された患者の最新データを提示すよう申請者に求めた。その結果、20■■年■■月■■日をカットオフ日とした本薬群のOSは中央値22カ月(665日)であり、44%(292/669例)の患者が死亡していた。また、デキサメタゾン群の62%が本薬投与に切り替えられていたが、OSのHRは0.77(95%信頼区間:[0.61, 0.97]、 $p=0.0272$ )、並びに1年生存率(Kaplan-Meier法)は本薬群80%及びデキサメタゾン群67%( $p=0.0002$ )であり、本薬群が優れた結果であることを機構は確認した。

機構は、039試験の有効性評価について、以下の点に関する検討を行った。

### 対照群の妥当性について

機構は、対照群として設定された「高用量デキサメタゾン療法」は、単独あるいは抗悪性腫瘍薬との併用で、多発性骨髄腫の治療法として汎用されていること、初回治療で奏効が得られない(primary refractory)多発性骨髄腫に対し、VMCP/VBAP(硫酸ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、ブレドニゾロン、carmustine(国内未承認)、塩酸ドキシソルピシ)療法と同等の奏効率を示し、奏効率及びOSは、デキサメタゾンの用量に依存すると報告されていること(J Clin Oncol 12: 2405, 1994)から、対照薬の設定は妥当であると考えられる。また、現在までに公表論文で報告されているデキサメタゾン単独による奏効率(25~44%、Ann Intern Med 105: 8-11, 1986、Am J Hematol 36: 171-175, 1991)と比較すると、039試験の高用量デキサメタゾン療法群の奏効率(18%)は若干低い値ではあるが、特に039試験の結果解釈に重大な影響を及ぼすものではないと考えた。

### 有効性評価に与える前治療の影響について

申請者は、有効性評価に大きく影響する組入れ基準違反として、高用量デキサメタゾン治療に抵抗性の患者の登録が考えられるとして、高用量デキサメタゾン治療抵抗性(前治療デキサメタゾンによる治療に対して、最良効果がPR未満、最終投与後6カ月以内のPD又はGrade3以上の毒性による中止のいずれかに該当するものと定義)を示す患者を試験終了後に事後的に確認している。その結果、高用量デキサメタゾンによる前治療は、本薬群の37%(124/332例)、高用量デキサメタゾン群の43%(145/336例)、全体の40%(269/668例)に実施されており、本薬群の10%(32/333例)及び対照群の8%(28/336例)の合計60例が高用量デキサメタゾン治療抵抗性と判定された。申請者はTTP、OS及び奏効率への影響を検討するため、これらの患者を主解析対象集団であるITT解析対象例から除外した感度分析を実施した結果、高用量デキサメタゾン治療抵抗性と判定された60例を除く609例におけるTTPは、本薬群189日、高用量デキサメタゾン群106日で、HRは0.57( $p<0.0001$ )であった。また、OSのHRは0.55( $p=0.0015$ )であった。また、抗腫瘍効果解析対象であった571

例における奏効率 (CR+PR) は、本薬群 39% (112/285 例)、高用量デキサメタゾン群 18% (51/286 例) ( $p < 0.0001$ ) であった。

機構は、本解析で除外された、高用量デキサメタゾン療法治療抵抗例 60 例での主要な有効性の結果について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

高用量デキサメタゾン療法治療抵抗例における TTP の中央値は本薬群 169 日、対照群 106 日、HR は 0.43 (95% 信頼区間: [0.19, 0.95]) であった。抗腫瘍効果解析対象であった 56 例における奏効率 (CR+PR) は、本薬群 30% (9/30 例)、高用量デキサメタゾン群 19% (5/26 例) であった。

以上より、機構は、高用量デキサメタゾン療法抵抗例及びそれらを除外した感度分析結果のいずれにおいても、TTP は本薬群で有意に延長していることから、高用量デキサメタゾン療法治療抵抗例が組み入れられたことが、本薬の有効性に対する評価結果に及ぼす影響は殆どないものと考えた。

#### 打切り例について

機構は、039 試験の生存時間解析において、総打切り例数が 534 例 (本薬群: 282 例、高用量デキサメタゾン群: 252 例) と解析対象集団の約 80% を占めるが、これら打切り例が解析結果に及ぼす影響について、考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

生存時間解析の打切り 534 例のうち、死亡例は 135 例 (本薬群: 51/333 例 (15%)、高用量デキサメタゾン群: 84/336 例 (25%)) であった。また、データカットオフ時点 (2004 年 1 月 13 日) の打切り例は 384 例 (本薬群: 216/333 例 (85%)、高用量デキサメタゾン群: 168/336 例 (75%))、データカットオフ前の打切り例 (追跡調査脱落例: Lost-to-follow-up、以下 LTFU) は 150 例 (本薬群: 66/333 例 (20%)、高用量デキサメタゾン群: 84/336 例 (25%)) であった。LTFU をデータカットオフ時点での打切り例及び死亡例として取り扱った場合の感度分析の結果、各々の HR は 0.5725 (95% 信頼区間: [0.4040, 0.8111]) 及び 0.6444 (95% 信頼区間: [0.5078, 0.8177]) であり、ともに有意差を認め (  $p = 0.0015$  及び 0.0003、層別 log-rank 検定)。したがって、039 試験において異なる打切り機序が生存時間解析の結果に与える影響は小さいと推察する。

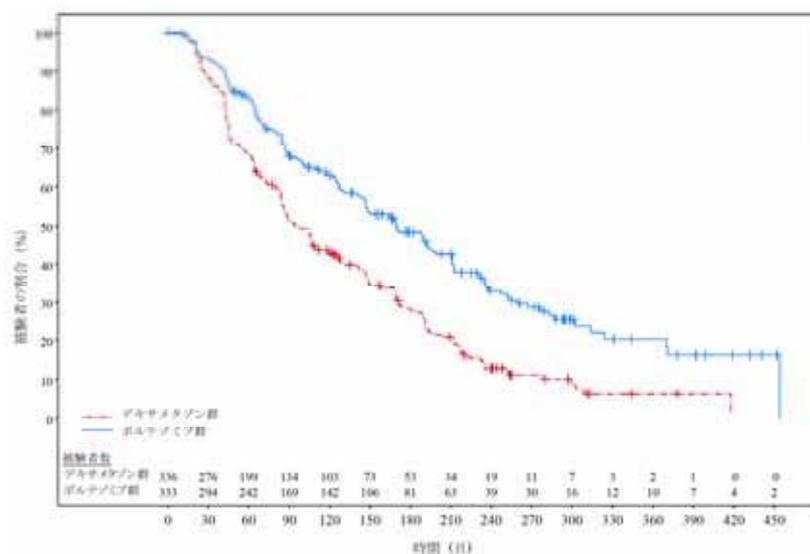
機構は、回答を了承した。

次に、機構は、死亡例を打切り例ではなく、イベントとして扱った場合、すなわち、無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) の結果を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PD、CR 後の再発又は PD 確認前に死亡した患者は、本薬群 51% (171/333 例)、高用量デキサメタゾン群 68% (228/336 例) であった。PFS の中央値は、本薬群 170 日、高用量

デキサメタゾン群 97 日であり、本薬群で有意に長かった (HR=0.55、 $p<0.0001$ )。



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (039 試験、ITT 解析対象例、N=669) (申請者作成)

機構は、以上の検討の結果、039 試験における試験成績を以て、本薬の有効性は示されているものと判断した。

### JPN101 試験における有効性の評価について

JPN101 試験は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として本薬の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で実施された多施設共同非盲検用量漸増臨床試験である。本試験の第 Ⅲ相部分における有効性に関する主要評価項目として奏効率が設定され、生存 (OS 及び TTP) は検討されていない。奏効例については、データカットオフ時点 (20██年██月██日) で有効性解析対象 15 例中 2 例 (登録番号 5、6) に PR、及び 1.3mg/m<sup>2</sup> 群での 6 例中 3 例に PR in (PR 判定基準を満たすが、6 週以上持続が未確認) が認められ、用量ごとの有効性は以下のとおりであった。

	0.7mg/m <sup>2</sup>	1.0mg/m <sup>2</sup>	1.3mg/m <sup>2</sup>
奏効例数 (内訳)	0/3 (NC 1、PD 2)	2/6 (PR 2、MR 1、NC 1、PD1、NE 1)	0/6* (MR 1、NC 1、NE 4)

\*データカットオフ時

承認申請以降、申請者より提示された第 Ⅲ相部分に登録された 18 例のデータを併せ、JPN101 試験で検討された合計 34 例の最良効果は、PR 10 例 (登録番号 5、6 (1.0mg/m<sup>2</sup> 投与)、登録番号 10、11、14、18、29、30、31、32 (1.3mg/m<sup>2</sup> 投与)) であり、この場合の奏効率は 29.4%であった。

機構は、国内での検討例数は極めて少数であることから、各症例の詳細なデータについ

て検討した。その結果、PR と判定されている 10 例中 1 例で前治療歴が 1 レジメン（MP 療法）のみであったが、その他の 9 例では、自家造血幹細胞移植やサリドマイド（国内未承認）を含め、複数の前治療歴を有している症例であったことを確認した。機構は、これらの症例の結果から、本薬投与により複数の前治療歴をもつ日本人患者で奏効が得られ、日本人患者においても本薬の有効性が期待できることが示唆されたものと判断した。

しかし、「1）有効性に関する審査方針について」の項に記載したとおり、JPN101 試験の有効性に関する結果は主治医判定であり、第三者による効果判定は実施されていないことから、20 年 月 日時点で、画像及び病理標本の中央診断により病巣計測並びに骨髄中の形質細胞の割合の評価が終了したと申請者は説明しているものの、最終的な効果判定委員会の結果を確認した後で、JPN101 試験での本薬の有効性は期待できるか否かについて最終的に結論することとした。

#### 4) 有効性の予測因子についての検討

機構は、海外で実施された高用量デキサメタゾン群を対照とした 039 試験において、本薬群で TTP の延長が確認され、本邦で実施された JPN101 試験において奏効が得られた患者が認められたことから、日本人においても本薬による一定の有効性が期待できると考えた。しかし、「(2) 安全性について」の項に記載するとおり、日本人と外国人とは、本薬の安全性プロファイルが異なることが示唆されていることから、機構は本薬の臨床的有効性を予測できる因子について、現在得られているデータから詳細に解析する必要があると判断し、以下の検討を行った。その結果、現時点の結論として、本薬の有効性を予測する因子は明確ではなく、今後の検討課題であると判断している。

##### 20S プロテアソーム阻害活性と有効性の関係について

機構は、プロテアソーム活性阻害能が本薬の臨床的有効性を予測できる因子となるか申請者に説明を求めた。

申請者は、血液中及び血球中（赤血球中および白血球中等）の 20S プロテアソーム活性の測定結果をもとに、以下のように説明した。

治療前値に対する第 1 サイクル 1 日目の 20S プロテアソーム阻害活性の関係、1 日目と 11 日目の 20S プロテアソーム阻害活性平均値、20S プロテアソーム阻害活性トラフ値（第 7 サイクルの 1 日目の投与前値）と、M 蛋白量の変動及び奏効との関係を検討したが、臨床上的有効性に関する指標と 20S プロテアソーム活性阻害率との関連性は示されず、患者の 20S プロテアソーム阻害活性から本薬の有効性を予測することは現時点では困難であると考えた。

機構は、多発性骨髄腫の腫瘍増殖には、骨髄腫細胞自体のみならず骨髄腫細胞周囲の微小環境も関与しているとされており、本薬は骨髄腫細胞のプロテアソーム活性を阻害することにより直接的に骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導するだけでなく、骨髄腫細胞周囲の微

小環境を形成する組織のプロテアソームを阻害して骨髄腫細胞の増殖を抑制している可能性があるとする申請者の説明を考慮した場合、本薬の有効性の予測を検討するためには 20S プロテアソーム活性のみではなく、骨髄腫細胞に対する直接的な感受性や骨髄腫細胞周囲の微小環境への影響や骨髄腫細胞の微小環境依存的な増殖能も含めて今後検討していく必要があると機構は考える。

### 薬理遺伝学について

機構は、海外臨床試験において計画された薬理遺伝学的検討結果について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

025 試験において、薬理遺伝学的検討に対して同意の得られた患者（組入れ患者の 63%）から骨髄標本が提供された。最終的に評価可能なデータが得られた患者数は、当該試験の組入れ患者の約 23%で（45/193 例）あった。また、039 試験では、本薬投与前に採取された骨髄標本を用いたマイクロアレイ遺伝子発現解析が実施された。039 試験では、先行する 025 試験において同定された、本薬の有効性の指標となる可能性のあるバイオマーカー候補について検討を行ったが、039 試験においては有効性と各種バイオマーカーとの関係について 025 試験で得られた探索的な解析結果の再現性は確認できなかった。

両試験でのバイオマーカーの間に相関関係が得られなかった原因として、025 試験での標本は 45 例と比較的少数であり、測定し得る共変量の数（～40000 遺伝子）が標本数を大きく上回っていたことから、誤発見率が非常に高くなる可能性があったこと、及び 025 試験と 039 試験では、前治療回数等の背景因子が異なっていることから相関関係がみられなかった可能性があることが考えられる。

機構は、申請者の回答を了承し、薬理遺伝学の観点からも現時点では本薬の有効性を予測することは困難であると判断し、本薬の有効性が期待される患者集団に関する情報については今後も検討を継続するべきであると考えた。

### 既知の多発性骨髄腫における予後因子と有効性の関係

機構は、多発性骨髄腫の予後因子として広く知られている因子を挙げ、本薬の有効性とこれらの予後因子の関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

025 試験においては、単変量解析により、投与開始前の骨髄中の形質細胞割合が 50%以下の患者（ $p=0.030$ 、Fisher の直接確率法）、細胞遺伝学的に正常の患者は、奏効率が有意に高かった（ $p=0.047$ 、Fisher の直接確率法）。13 番染色体の欠失の有無では、有意差は認められなかった（ $p=0.812$ 、Fisher の直接確率法）。（下表）

奏効率に対する部分集団解析 (ITT 解析対象例 ; 025 試験) (申請者作成)

項目	CR+PR (%)	p 値
年齢		
< 65 (N = 124)	40/124 (32)	0.064
65 (N = 69)	13/69 (19)	
KPS		
70 (N = 34)	12/34 (35)	0.524
80 (N = 74)	20/74 (27)	
90 (N = 80)	20/80 (25)	
骨髄中の形質細胞の割合		
> 50% (N = 85)	17/85 (20)	0.03
50% (N = 93)	33/93 (35)	
細胞遺伝学的所見		
異常 (N = 57)	11/57 (19)	0.047
正常 (N = 105)	37/105 (35)	
13 番染色体欠失		
あり (N = 25)	6/25 (24)	0.812
なし (N = 168)	47/168 (28)	

また、025 試験では、18 因子 (年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別、人種 (白人、黒人、その他)、体表面積 (2m<sup>2</sup> 以下、2m<sup>2</sup> 超)、KPS (70 以下、80、90 以上)、前治療回数 (2~3、4~6、7 以上)、サリドマイド投与歴 (有無)、大量化学療法施行歴 (有無)、骨髄中の形質細胞の割合 (50% 以下、50% 超)、細胞遺伝学的異常 (有無)、ヘモグロビン値 (10.5g/dL 未満、10.5 g/dL 以上)、 $\alpha_2$  ミクログロブリン値 (連続変数)、アルブミン値 (連続変数)、血小板数 (連続変数)、CRP (連続変数)、骨髄腫のタイプ (重鎖型、軽鎖型)、骨髄腫のタイプ (IgG、IgA、BJP)、13 番染色体欠失 (有無)) による多変量解析を行った。

多変量ロジスティック回帰分析により、上記の因子を用いた解析を行ったが、統計的に有意な因子は見出せなかった。また、有意な予後因子の最小の組合せを決定するため、同じ因子を用いて逐次変数選択法によるロジスティック回帰分析を行った結果、カテゴリー変数である年齢と骨髄中形質細胞の割合のいずれにも統計的有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。なお、 $\alpha_2$  ミクログロブリン値は、多変量解析においては有意な予後因子とはならなかった ( $p = 0.295$ )。

039 試験における部分集団解析において、年齢が 65 歳以上の患者におけるサブグループ解析の結果、TTP (HR=0.55、 $p = 0.0019$ 、層別 log-rank 検定) 及び OS (HR=0.41、 $p = 0.0012$ 、層別 log-rank 検定) とともに有意差が認められた。一方、65 歳未満の患者におけるサブグループ解析の結果では、TTP (HR=0.57、 $p < 0.0001$ : 層別 log-rank 検定) について有意差が認められたが、OS について有意差は認められなかった (HR=0.68、 $p = 0.68$ 、層別 log-rank 検定)。

年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) の奏効率に関するサブグループ解析の結果では、いずれ

も本薬群における奏効率が対照群より高く、統計学的に有意差が認められた。(65歳未満：p<0.0001、65歳以上：p=0.0004、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

ランダム割付時における年齢別のTTP及びOS (ITT解析対象例；N=669)

項目	本薬群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	HR (95%信頼区間) p値 <sup>a</sup>
<b>TTP (日)<sup>b</sup></b>			
< 65歳			
N	208	216	0.57 (0.44, 0.75)
中央値 (95%信頼区間)	192 (150, 212)	89 (84, 111)	p<0.0001
65歳			
N	125	120	0.55 (0.38, 0.81)
中央値 (95%信頼区間)	168 (142, 211)	132 (92, 168)	p=0.0019
<b>OS (日)<sup>c</sup></b>			
< 65歳			
N	208	216	0.68 (0.43, 1.08)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	p=0.0970
65歳			
N	125	120	0.41 (0.24, 0.72)
中央値 (95%信頼区間)	504 (NE, NE)	NE (299, NE)	p=0.0012

NE：推定できず

a：無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

b：TTP解析は打ち切り又は2003年12月14日以前のデータに基づく

c：生存時間解析は打ち切り又は2004年1月13日以前のデータに基づく

無作為割付時における年齢別の奏効率 (抗腫瘍効果解析対象例；N=627)

項目	本薬群(n=315) n (%)	対照群(n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	p値 <sup>b</sup>
< 65歳				
N	199	197		
奏効率 (CR + PR), N (%)	75 (38)	35 (18)	0.20 (0.11, 0.29)	<0.0001
65歳				
N	116	115		
奏効率 (CR + PR), N (%)	46 (40)	21 (18)	0.21 (0.10, 0.33)	0.0004

a：奏効率の差からの信頼区間 (漸近)

b：無作為化の層別因子により調整したCochran-Mantel-Haenszel検定でのp値

また、 $\gamma_2$ ミクログロブリン値別の部分集団解析において、 $\gamma_2$ ミクログロブリン値が2.5 mg/L 超の患者と、2.5 mg/L 以下の患者のいずれにおいても、TTP 及び OS とともに、有意差が認められた。奏効率については、投与開始前の  $\gamma_2$ ミクログロブリン値に関わらず、対照群に比して本薬群で有意に高かった。

2マイクログロブリン別の TTP 及び OS (ITT 解析対象例 ; N=669)

項目	本薬群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	HR(95%信頼区間) p値 <sup>a</sup>
TTP <sup>b</sup>			
2マイクログロブリン 2.5 mg/L			
N	80	71	0.41 (0.26, 0.67)
中央値 (95%信頼区間)	236 (142, 371)	85 (64, 128)	p=0.0004
2マイクログロブリン > 2.5 mg/L			
N	244	257	0.59 (0.46, 0.76)
中央値 (95%信頼区間)	170 (147, 192)	106 (87, 146)	p<0.0001
OS <sup>c</sup>			
2マイクログロブリン 2.5 mg/L			
N	80	71	0.26 (0.07, 0.93)
中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	(p=0.0222)
2マイクログロブリン > 2.5 mg/L			
N	244	257	0.59 (0.41, 0.87)
中央値 (95%信頼区間)	NE (454, NE)	NE (465, NE)	p=0.0061

注) ITT解析対象例のうち計17例の患者でスクリーニング時の 2マイクログロブリン検査が未実施。

NE : 推定できず

a : 無作為化の層別因子 (ただし、スクリーニング時の 2マイクログロブリン値を除く) により調整した Log-rank検定でのp値

b : TTP解析は打切り又は2003年12月14日以前のデータに基づく

c : 生存時間解析は打切り又は2004年1月13日以前のデータに基づく

2マイクログロブリン別の最良効果 (抗腫瘍効果解析対象例 ; N=627)

項目	本薬群(n=315) n (%)	対照群(n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	p値 <sup>b</sup>
2マイクログロブリン 2.5 mg/L				
N	77	62		
奏効率 (CR + PR)、 N (%)	29 (38)	10 (16)	0.22 (0.07, 0.36)	0.0049
2マイクログロブリン > 2.5 mg/L				
N	230	244		
奏効率 (CR + PR)、 N (%)	89 (39)	44 (18)	0.21 (0.13, 0.29)	<0.0001

注) 有効性解析対象例のうち計14例の患者でスクリーニング時の 2マイクログロブリン検査が未実施。

a : 奏効率の差からの信頼区間 (漸近)

b : 無作為化の層別因子 (ただし、スクリーニング時の 2マイクログロブリン値を除く) により調整した Cochran-Mantel-Haenszel検定

また、039 試験について、投与開始前のパラメータによって調整した多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を追加実施した結果、統計的に有意ではないものの、ISS stage 及び 13 番染色体欠失の 2 つの因子が予後に影響している可能性が考えられた。

TTP、OS に関する Cox 回帰分析 : 予後因子による調整 (039 試験) (申請者作成)

項目	TTP		OS	
	p 値	HR	p 値	HR

投与群（本薬群 vs. 対照群）	0.0682	0.598	0.2874	0.623
ISS Stage（II vs. I）	0.7686	0.868	0.2019	4.341
ISS Stage（III vs. I）	0.0503	2.327	0.0422	8.957
骨髄中の形質細胞割合（>50% vs. 50%）	0.2070	1.581	0.3339	1.639
細胞遺伝学的異常（有 vs. 無）	0.3638	1.364	0.8068	0.875
KPS（70 vs. 90）	0.4965	1.337	0.5835	1.421
KPS（80 vs. 90）	0.2439	1.447	0.7298	1.205
Hgb（105 g/L vs. >105 g/L）	0.3695	1.388	0.6900	1.242
Plt（ $100 \times 10^9/L$ vs. $>100 \times 10^9/L$ ）	0.8712	1.078	0.0296	3.307
13 番染色体欠失（有 vs. 無）	0.0997	1.976	0.0252	3.776

いずれの投与群の TTP がこれらの 2 つの因子による影響を受けているかを明らかにするため、以下の 2 通りの Cox 回帰分析を実施した。

・投与群及び 13 番染色体欠失を説明変数とした Cox 回帰分析（交互作用項含）

13 番染色体欠失がある患者においては本薬群、デキサメタゾン群ともに病勢進行のリスクが高いことが示され（HR：本薬群 1.59、デキサメタゾン群 2.18）、デキサメタゾン群に対する本薬群の治療効果は 13 番染色体欠失を含む集団と除いた集団のいずれにおいても優れていた（HR：欠失あり 0.448、欠失なし 0.616）。

・投与群及び ISS stage を説明変数とした Cox 回帰分析（交互作用項含）

ISS stage による部分集団解析は、投与開始前の Alb 及び  $\gamma_2$  ミクログロブリン値が得られた 652 例を対象に行われ、デキサメタゾン群に対する本薬群の TTP への影響は、ISS stage の全 3 グループで高いことが示された（HR：ISS stage 0.5002、0.6137、0.5977）。同様の解析を OS についても実施した結果、TTP の場合と同様であった。

以上の検討から、025 試験及び 039 試験においては、年齢、骨髄中の形質細胞割合、細胞遺伝学的異常の有無、13 番染色体欠失、ISS stage、血小板数により、本薬の臨床効果に若干の差がみられたが、両試験に共通する明らかな予後因子は認められず、多発性骨髄腫の予後因子と本薬の有効性との関連性について、明確な結論は得られていない。

機構は、以上の申請者の回答を現時点では妥当であると判断し、本薬の有効性が得られる患者を確定し得る臨床的な予測因子は不明と判断した。

## （2）安全性について

国内における本薬の臨床試験成績は極めて不十分であったが、国内臨床試験において、本薬と因果関係の否定できない間質性肺炎が 34 症例中 1 例に発現していた（因果関係不問の場合は 2 例）。さらに、審査中に本薬を個人輸入して使用した症例に本薬と因果関係が否定できない肺障害が発現しているとの情報を申請者より得ており、機構は、因果関係の否定できない肺障害の発現割合は 6.8% 以上と見積もっている。一方、海外での本薬と

の因果関係が否定できない肺障害の発現は約 33,000 例の使用経験において 8 例が報告されているのみである。機構は、日本人では本薬投与による肺障害が外国人より高い割合で発現する可能性があり、国内で本薬を使用する場合のリスクは極めて高いと考えた。

## 1) 本薬投与後の肺障害について

### 肺障害を発現した症例の検討・経緯について

#### JPN101 試験での間質性肺疾患の症例について

申請時に、国内試験である JPN101 試験の第 相部分の 1 例に因果関係を否定できない重篤な有害事象として間質性肺疾患が認められた。

当該症例は 6 歳の女性（治験登録番号 17、下表の No 1）で、本薬の第 2 サイクルの 8 日目投与後（全 7 回投与）2 日目に間質性肺炎が発現し、ステロイドパルス療法が実施されたが、間質性肺炎発現後 86 日目に死亡し、本薬との因果関係は「ほぼ確実」と判定された。

申請者は、この有害事象の発現により、JPN101 試験の新規症例登録を休止し、治験実施計画の改訂等を行い、スクリーニング時に高分解能 CT 検査を必須として両側肺野に間質性の異常陰影を有する患者を除外する等の措置を講じ、症例登録を再開した。

本薬との因果関係は否定されているが、5 歳男性（治験登録番号 34）が第 2 サイクルの 4 日目、本薬初回投与後 25 日目に主治医評価で Grade 1 の間質性肺炎と診断されたことが申請後に追加された情報として、報告された。本症例は、本薬投与中止後、無処置で軽快した。主治医は本薬との因果関係を「ほぼ確実」と判定しているが、後述する「国内第三者評価委員会」及び「国際間の第三者評価委員会」において検討された結果、本薬投与開始前の CT 画像において間質性の陰影が認められていたこと、投与後に PaO<sub>2</sub> の低下はあるものの画像所見上の有意な悪化はないことを根拠として、本薬との因果関係は否定された。

海外試験である 024 試験及び 025 試験では間質性肺疾患の発現は認められなかったが、「肺臓炎」が 1%（3/256 例）に認められ、いずれの症例においても本薬との因果関係は否定された。039 試験の本薬群において、間質性肺疾患及び肺臓炎が認められた症例は認められなかった（ただし、症例番号 061-027 で本薬投与後 38 日目に肺水腫を来して死亡しており、本薬との因果関係ありと判断されている）。

また、本薬の外国での試験報告及び自発報告によると、20 年 月時点までに、間質性肺疾患又は肺臓炎の発症は 13 件報告されており、20 年 月～20 年 月までの推定投与患者数は延べ 20,292 名であることから、本薬の海外での間質性肺疾患の発現率は極めて低いものと推察された。このことから、機構は、本邦における JPN101 試験での間質性肺炎の発現が偶発的なものであるのか、あるいは日本人のみに間質性肺炎が高頻度に認められるのかの判断が重要であると考え、肺障害の情報を可能な限り収集・解析するよう、申請者に指示を行った。

## 国内での個人輸入症例での肺障害について

20 年 月、本薬を個人輸入により入手し使用した血液内科専門医より、個人輸入症例 2 例（下表の No 2 及び 3）に本薬との因果関係が否定できない肺障害が発現したとの情報が申請者に伝えられ、申請者は当該情報を機構に報告した。機構は、申請者に対し、国内での個人輸入症例での有効性及び安全性について、可能な限り情報を収集するよう求めた。また、患者の安全性を考慮し、国内の治験において 1 例に間質性肺炎が出現していることを公表して医療現場に情報提供することを要請した。

申請者は、2005 年 10 月 24 日に当該情報を申請者のホームページ上で公開し（<http://www.janssen.co.jp/inforest/public/home/>）、国内での個人輸入症例 4 例（表 No 2～5）の情報を入手して、2005 年 11 月 21 日に外部専門家から構成される「国内第三者評価委員会」を開催した。同委員会における検討の結果、いずれの症例においても本薬投与後に肺毛細血管の透過性亢進が関与している可能性のある非心原性肺水腫及び胸水が確認されている、剖検された 2 例において、びまん性肺胞傷害が認められた、いずれも本薬との因果関係が否定できない、とされた（本結果は、2006 年 2 月 7 日に申請者のホームページ上に公開された）。

次に申請者及び Johnson & Johnson 社は、20 年 月 日時点までの国内外での本薬使用例約 33,000 例のデータを分析し、本薬による肺障害の可能性が高い症例として 17 症例（うち 7 例が日本人、表の No 1～6 及び JPN101 試験の症例番号 No 34）が確認されたとし、2006 年 2 月 11 日に「国際間での第三者評価委員会」を実施した。同委員会における検討の結果、17 例中 14 例で本薬との因果関係が否定できない、本薬との因果関係が否定できない 14 例中 6 例が日本人の症例である、薬物誘発性肺障害であると確定できる症例はいない、画像所見は一般に両側性で浸潤像を伴い、多くの場合「スリガラス様」とされていた、肺障害の発症の危険因子を現時点で特定することはできない、肺障害は稀で、多発性骨髄腫の状態や前治療による交絡を受けている、呼吸器に焦点を絞った前向きな臨床試験の実施に対する勧告は行わない、とされた。また、Johnson & Johnson 社は本検討結果を 20 年 月 日に EMEA に報告した（審査報告（2）」、審査報告（1）の追記」の項参照）。

一方、国内での個人輸入症例 2 例（No 2 及び 3）の発症を契機として、2005 年 11 月に日本臨床血液学会と日本血液学会は合同で独自にアンケート調査を実施した結果、19 施設 56 例の個人輸入症例が確認され、このうち 9 例（16%）で肺障害が発現しているとされ、本調査結果を同年 12 月 6 日に公開した。次に本薬の使用経験ありと回答した 19 施設に対し二次調査を実施した結果、46 例の本薬使用患者についての情報が収集され、46 例中 7 例（No 2～8）で、本薬と因果関係が否定できない肺障害が認められた。また、因果関係を問わない肺障害は 11 例に認められた（これらの結果は <http://www.rinketsu.jp/> に公開されている。）。

2006 年 3 月 8 日に、両学会の委員で構成された「ボルテゾミブ肺障害調査委員会」によっ

て、上記 7 例 (No 2~8) の詳細及び、上記 7 例と、本薬と因果関係の否定できない肺障害が認められなかった 39 例との、患者背景の比較検討が行われた。その結果、7 例のうち肺障害により死亡した症例は 3 例である、造血幹細胞移植施行例、本薬投与時にステロイドが併用されていない症例で肺障害のリスクが高い傾向にある (それぞれ、 $p=0.038$ 、 $p=0.003$ 、Fisher の直接確率法) との見解が同学会ホームページに 2006 年 3 月 20 日に公開された (2006 年 3 月 8 日の「ボルテゾミブ肺障害調査委員会」にて配布された資料に基づく)。

また、当初、症例に関する情報が入手できなかったため、学会二次調査において肺障害発症例として扱われていなかった症例 No 9 について、因果関係が「不明」であるとの情報を申請者が入手したため、国内で本薬との因果関係が否定できない肺障害の症例は合計 9 例となった。

表：本邦で本薬との因果関係が否定できないとされた 9 例

No	入手方法	性	年齢	肺障害のタイプ	本薬投与開始日から肺障害までの日数	転帰	症例 I D
1	治験	女	6	間質性肺炎	31 日	死亡	200200848
2	個人輸入	女	47	急性肺水腫 ARDS	34 日	死亡	200501432
3	個人輸入	女	59	急性肺水腫	10 日	生存	200502126
4	個人輸入	女	49	記載無し (両側胸水)	7 日	生存	200502262
5	個人輸入	女	53	急性肺水腫 腫瘍崩壊症候群	1 日	死亡	200502237
6	個人輸入	男	6	記載なし (X 線で器質化肺炎)	13 日	死亡 (敗血症)	200502477
7	個人輸入	女	3	ARDS	31 日	死亡	200602290
8	個人輸入	女	6	記載無し (両側胸水)	5 日	死亡 (原因不明)	200600354
9	個人輸入	女	6	胸水、呼吸不全	12 日	死亡 (疾患進行、腎不全)	200600352

注：上記症例 No 2~5 については、Blood 107: 3492-3494, 2006 に公表された。

(2006 年 3 月 8 日開催の「ボルテゾミブ肺障害調査委員会」のスライドより肺障害のタイプを記載した。)

一方、申請者は、学会より上記の情報を入手し、学会調査対象 46 例に加えて、申請者が独自に収集した 11 例の使用症例 (学会収集例との重複 2 例を除く) を追加した合計 57 例での分析を実施した。申請者が本薬との因果関係が否定できないとした症例は上記表の No 2~8 の 7 例であり、本 7 例の検討内容については、臨床試験において認められた有害事象等に記載した。また、造血幹細胞移植施行例及び未施行例における肺障害発現の割合は、24% (6/25 例) 及び 3% (1/31 例)、デキサメタゾン併用例及び非併用例においては、3% (1/30 例) 及び 22% (6/27 例) であり、造血幹細胞移植施行例又はデキサメタゾン非併用

例で肺障害発現の危険性が高い可能性が示唆される結果であった。また、申請者は上記表 No 1～8 の臨床経過を検討した結果、本薬投与時の肺障害の特徴として、肺障害発現時期は 8 例中 5 例が 1 サイクル中、他 3 例が 2 サイクル中の発現であると報告している。

以上より、学会が独自に行った調査（46 例）と JPN101 試験（34 例）の結果を合計すると、現時点で国内において把握されている本薬との因果関係の否定できない肺障害の発現頻度は、11%（9/80 例）、因果関係を問わない場合の肺障害の発現頻度は 18%（14/80 例。個人輸入症例 12 例と JPN101 試験の 2 例）である。また、国内で把握されている本薬使用者数は最大で JPN101 試験の 34 例と 20 年 月 日時点で申請者が把握している個人輸入症例 98 例の計 132 例であり、最も少なく見積もって、本薬との因果関係が否定できない肺障害の発現例は 6.8%（因果関係の否定できない肺障害症例数 9 例/すべての国内使用症例数 132 例）である。この結果から、機構は、考えうるどのような肺障害の発現頻度でも海外に比して高い頻度となっているものとする。

また、米国添付文書には、日本国において肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群等の肺障害の発生が多く報告されていることが 2006 年 3 月の改訂で追記されている。

#### 肺障害発症の危険因子について

機構は、申請者の把握している個人輸入症例を含め国内外での本薬使用症例での肺障害発症例の患者背景を比較するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

グローバル安全性データベースの約 33,000 例中、肺障害発現例として 17 例を特定し、2006 年 2 月 11 日開催の「国際間の肺障害評価委員会」にて因果関係が否定された 3 例を除く、海外症例 8 例、国内症例 6 例（表（国内で本薬との因果関係が否定できないとされた 9 例）の No 1～6）の合計 14 例の主な患者背景は以下のとおりであった。

	国内	海外
症例数	6	8
性別		
男性	1	6
女性	5	2
年齢中央値（範囲）	56 (47～68)	70.5 (17～83)
疾患		
多発性骨髄腫		
IgG 型	3	2
IgA 型	-	1
IgD 型	1	-
BJP 型	1	-
不明	1	3
再発性急性リンパ芽球性白血病	-	1
胃食道腫瘍	-	1
前治療		

幹細胞移植歴		
あり	5	0
なし	1	2
不明	0	6
放射線治療		
あり	1	2
なし	2	2
不明	3	4
化学療法治療歴		
あり	6	5
なし	0	2
不明	0	1
呼吸器疾患既往歴		
あり	2	2
画像上異常	1	1
本薬 1 回あたり用量		
1.3mg/m <sup>2</sup>	4	4
2.5 ~ 2.9 mg/body	-	3
1.3 ~ 1.5mg/body	-	1
1.14 mg/m <sup>2</sup>	1	-
1mg/m <sup>2</sup>	1	-

申請者は、性別については、国内外それぞれの使用症例総数における男女比が不明であることや検討された症例数が少ないことから、一概に差異があるとは断定できないと説明している。しかし、機構は、多発性骨髄腫の罹患に男女差は少ないことや、国内患者で因果関係が否定できない肺障害が認められた患者のうち 5/6 例が女性であることを考慮すると、女性で肺障害が起こりやすい可能性は否定できないと考える。

また、申請者は、024、025、039 及び 040 試験で本薬が使用された計 1,040 例において集積された安全性データベース（機構注：024 試験の 28 例を除き本薬の開始用量はいずれも 1.3mg/m<sup>2</sup>）をもとに、本薬との因果関係を問わない肺に関連する有害事象についての解析結果を以下のように説明した。

肺疾患に関連する有害事象の発現例数は 309 例（30%）に認められ、うち Grade 3/4 は 76 例（7%）、重篤な有害事象は 52 例（5%）に認められた。

MedDRA ver. 8.0 器官別大分類基本語	発現例数 (%)			
	全体	Grade 1/2	Grade 3/4	重篤
肺疾患の発現例数	309 (30)	268 (26)	76 (7)	52 (5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	217 (21)	186	54	34
労作性呼吸困難	69 (7)	67	3	1
肺水腫	15 (1)	6	9	9
呼吸困難増悪	8 (1)	7	1	1
気道うっ血	7 (1)	7	0	0
無気肺	5 (<1)	5	0	1
肺障害	5 (<1)	1	4	4
肺高血圧症	4 (<1)	2	2	2
急性肺水腫	3 (<1)	0	3	2

肺臓炎	3 (<1)	2	1	1
肺浸潤	2 (<1)	1	1	0
発作性夜間呼吸困難	1 (<1)	1	0	0
間質性肺疾患	1 (<1)	1	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物				
腫瘍崩壊症候群	5 (<1)	3	2	2

上記以外に、特定されない基本語にコード化された肺障害が 5 例認められた。

さらに、上記集団（024、025、039 及び 040 試験で本薬が使用された計 1,040 例）において、肺障害の危険因子を検討することを目的として多変量ロジスティック回帰分析を行った。本薬に起因する肺障害の危険因子として、以下の 4 点が確認された。

- ・ KPS 70 以下( オッズ比 以下、OR =1.749 [ 95%信頼区間:1.1722-2.6107 ] p=0.0062 )
- ・ クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以下( OR=1.388 [ 0.7766-2.4837 ] p=0.2680 )
- ・ M 蛋白量が高値 ( OR=1.5698 [ 0.9127-2.6998 ] p=0.1031 )
- ・ ISS 病期が進行：II vs. I : OR=3.5649 [ 1.1308-11.2382 ] p=0.0300、ISS 病期：III vs. I : OR=4.8597 [ 1.5404-15.3314 ] p=0.0070 )

また、1,040 例のうち 475 例は投与期間中又は追跡期間中に死亡した。このうち 45 例で死因として肺事象が関係している可能性があり、45 例中 12 例は本薬投与開始後 60 日以内に肺関連の有害事象により死亡し、本薬投与開始 60 日以内の死亡例（67 例）の 18%を占めた。また、45 例中 21 例は本薬投与中あるいは最終投与から 30 日以内に肺関連の有害事象により死亡し、本薬最終投与から 30 日以内の死亡例（106 例）の 20%を占めた。

機構は、以上の海外臨床試験安全データベースを用いた 1,040 例の解析の結果、多発性骨髄腫の進行例（腫瘍量の多い例）に肺障害の発現リスクが高い可能性があるものと推測した。

以上の結果を総合し、機構は、（ ）個人輸入症例での情報の結果解釈については、治験で検討された症例と比べてデータの信頼性が、不明確であることを考慮する必要があること、（ ）上記の 1,040 例における肺に関連した有害事象の情報には、本薬に関連した薬剤性の肺障害以外の事象も含めた解析であること等、結果の解釈には限界はあるものの、肺障害の危険因子として、造血幹細胞移植の施行例、デキサメタゾン非併用例、女性、多発性骨髄腫進行例の 4 点が挙げられ、これらは現時点で得られている最大限の情報であることから、～ に該当する症例に本薬を使用する場合、肺障害の発生に対して特に注意する必要があると考える。

機構は、以上の検討より、これまでに得られている本薬の国内使用症例数は限られており、情報が限定的ではあるものの、本薬との因果関係が否定できない肺障害の発現頻度は、海外と比較して国内で極めて高い可能性があるかと懸念している。したがって、添付文書に

において、国内での臨床試験で間質性肺炎により死亡した症例が認められており、また海外に比べて国内では高頻度に間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群等の急性の肺障害が起きる可能性が高いこと、急性の肺障害は、本薬の投与開始後 2 コース以内の初期に発生し致死的な転帰を辿ることがあること、確定的な情報ではないものの、肺障害の危険因子として ) 造血幹細胞移植の施行例、 ) デキサメタゾン非併用例、 ) 女性、 ) 多発性骨髄腫進行例の 4 点についても医療現場に注意喚起・情報提供する必要があると考える。加えて、製造販売後の一定期間は、患者を本薬投与開始後初期の一定の期間は入院又はこれに準じる環境で医師の管理下に置くことを求め、本薬の安全性情報が入手・評価された時点で、当該内容の見直しについて関連学会をまじえて判断していくといった方策が必要と考える。また、国内における製造販売後には、特定使用成績調査において肺障害の危険因子の検討（具体的には、背景因子の解析や、薬理遺伝学的検討等）を行っていく必要があると考える。

## 2) 国内外の臨床試験における安全性の比較

機構は、国内外の臨床試験における安全性について比較検討を行った。

JPN101 試験と同じ投与方法で実施した海外第 Ⅲ 相試験での DLT は下痢、起立性低血圧及び末梢神経障害であり、国内での DLT は胸水（症例番号 08）であった。機構は、本症例について効果安全性評価委員会の議事録を確認した。本症例について、担当医師は腫瘍増悪に伴う胸水の可能性が高いとしているものの、本薬投与開始前に胸水は認められていないこと、胸水穿刺を複数回実施した結果、胸水中に腫瘍細胞は認められないことから、最終的に本薬投与との因果関係が否定できないと判断されていた。

次に機構は、039 試験と JPN101 試験 相部分のいずれかで 10%以上発現の見られた有害事象を比較した。

MedDRA/J v8.0 SOC、PT	039 試験、本薬群、(n=331) N (%)		JPN101 試験、(n=16) N (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
1 件以上発現例	331 (100)	324 (98)	16 (100)	16 (100)
全身障害及び投与局所様態	262 (79)	219 (66)	11 (69)	10 (63)
疲労	141 (43)	131 (40)	4 (25)	4 (25)
倦怠感	13 (4)	11 (3)	4 (25)	3 (19)
発熱	116 (35)	66 (20)	7 (44)	7 (44)
無力症	76 (23)	68 (21)	0	0
末梢性浮腫	47 (14)	20 (6)	1 (6)	1 (6)
悪寒	37 (11)	25 (8)	1 (6)	1 (6)
疼痛	33 (10)	18 (5)	1 (6)	0
胃腸障害	294 (89)	264 (80)	14 (88)	13 (81)
下痢	192 (58)	173 (52)	8 (50)	6 (38)
悪心	190 (57)	172 (52)	9 (56)	8 (50)
便秘	140 (42)	99 (30)	7 (44)	6 (38)
嘔吐	117 (35)	96 (29)	4 (25)	3 (19)

腹痛	53 (16)	35 (11)	1 (6)	1 (6)
口内炎	14 (4)	0	3 (19)	3 (19)
感染症及び寄生虫症	215 (65)	83 (25)	11 (69)	11 (69)
感染	0	0	3(19)	3 (19)
鼻咽頭炎	45 (14)	5 (2)	2 (13)	2(13)
麦粒腫	4 (1)	0	2 (13)	2(13)
带状疱疹	42 (13)	21 (6)	1 (6)	1(6)
神経系障害	246 (74)	214 (65)	10(63)	10(63)
感覚減退	23 (7)	20 (6)	5 (31)	5 (31)
味覚異常	17 (5)	17 (5)	5 (31)	5 (31)
末梢性ニューロパシー	87 (26)	83 (25)	0	0
頭痛	85 (26)	62 (19)	3 (19)	3 (19)
錯感覚	68 (21)	64 (19)	0	0
浮動性めまい	45 (14)	30 (9)	2 (13)	2 (13)
末梢性運動ニューロパシー	4 (1)	4 (1)	2 (13)	2 (13)
末梢性感覚ニューロパシー	40 (12)	38 (11)	1 (6)	1 (6)
筋骨格系及び結合組織障害	212 (64)	117 (35)	5 (31)	2 (13)
骨痛	54 (16)	17 (5)	3(19)	1(6)
四肢痛	50 (15)	30 (9)	0	0
背部痛	46 (14)	14 (4)	2 (13)	0
筋痙縮	46 (14)	33 (10)	0	0
筋痛	39 (12)	32 (10)	1 (6)	0
関節痛	36 (11)	13 (4)	1 (6)	1(6)
筋骨格痛	33 (10)	14 (4)	1 (6)	0
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	171 (52)	70 (21)	4 (25)	3 (19)
咳嗽	70 (21)	15 (5)	1 (6)	1 (6)
呼吸困難	65 (20)	35 (11)	2 (13)	2 (13)
血液及びリンパ系障害	182 (55)	167 (50)	15 (94)	15 (94)
貧血	87 (26)	63 (19)	14 (88)	14 (88)
血小板減少症	115 (35)	109 (33)	3 (19)	3 (19)
好中球減少症	62 (19)	58 (18)	6 (38)	6 (38)
白血球減少症	62 (19)	58 (18)	4 (25)	4 (25)
リンパ球減少症	15 (5)	13 (4)	4 (25)	4 (25)
代謝及び栄養障害	155 (47)	114 (34)	14 (88)	14 (88)
食欲不振	75 (23)	68 (21)	6 (38)	6 (38)
低アルブミン血症	5 (2)	0	4 (25)	4 (25)
低ナトリウム血症	8 (2)	4 (1)	3 (19)	3 (19)
高血糖	5 (2)	0	3(19)	3 (19)
食欲減退	42 (13)	36 (11)	0	0
精神障害	117 (35)	51 (15)	3 (19)	1 (6)
不眠症	60 (18)	29 (9)	3 (19)	1 (6)
皮膚及び皮下組織障害	155 (47)	97 (29)	7(44)	6 (38)
発疹	72 (22)	51 (15)	2 (13)	1(6)
丘疹	3 (1)	2 (1)	2 (13)	2 (13)
多汗症	11 (3)	0	2 (13)	1(6)
血管障害	92 (28)	62 (19)	2 (13)	2(13)
高血圧	21 (6)	11 (3)	0	0
低血圧	20 (6)	11 (3)	0	0
起立性低血圧	14 (4)	12 (4)	0	0
腎及び尿路障害	49 (15)	21 (6)	4 (25)	3 (19)
腎機能障害	2 (1)	2 (1)	2 (13)	2 (13)
蛋白尿	0	0	2 (13)	2 (13)
臨床検査	64 (19)	42 (13)	15 (94)	15 (94)
リンパ球数減少	1 (<1)	1 (<1)	13(81)	13(81)

白血球数減少	1 (<1)	1 (<1)	10(63)	10(63)
好中球数減少	0	0	9 (56)	9 (56)
血小板数減少	0	0	8 (50)	8 (50)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加	5 (2)	3 (1)	4 (25)	4 (25)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	3 (1)	2 (1)	4 (25)	4 (25)
血中アミラーゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	4 (25)	4 (25)
血中アルカリホスファターゼ 増加	6 (2)	4 (1)	4 (25)	4 (25)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (25)	4 (25)
C-反応性蛋白増加	0	0	3 (19)	2 (13)
PO <sub>2</sub> 低下	0	0	3 (19)	3 (19)
血中カルシウム増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (13)	2 (13)
尿蛋白	0	0	2 (13)	1 (6)

039 試験 (331 例) と JPN101 試験 相部分 (16 例) において、検討された症例数が大きく異なるため、国内臨床試験と海外臨床試験における有害事象の発現割合の比較は困難ではあるものの、日本人において血液及びリンパ系障害、代謝及び栄養障害の割合が外国人より多く認められていた。

また、機構は、進行中の JPN101 試験における発現頻度が、海外臨床試験における報告よりも高い有害事象について申請者に説明を求めた結果、最終症例の最終観察が 20 年 月 日に終了し、2006 年 4 月 24 日に 2 次固定 (仮固定) された JPN101 試験における 33 例でのデータでは、JPN101 試験で 10% 以上高い発現割合となった有害事象は、以下のとおりであった。

有害事象の概要 MedDRA/J v8.0 PT	JPN101 試験 (N=34)、n(%)	024/025 試験 (N=256)、n(%)	039 試験 (N=331),n(%)
発熱	18(52.9)	91(36)	116(35)
感染	4 (11.8)	2(1)	4(1)
胸水	4 (11.8)	9 (4)	4(1)
倦怠感	10(29.4)	27(11)	13(4)
便秘	19(55.9)	108(42)	140(42)
口内炎	6 (17.6)	13 (5)	14 (4)
感覚減退	13(38.2)	30(12)	23(7)
味覚異常	6(17.6)	31(12)	17(5)
末梢性感覚ニューロパシー	7(20.6)	4(2)	10(12)
末梢性運動ニューロパシー	4(11.8)	0(0)	4(1)
貧血	25(73.5)	81(32)	87(26)
好中球減少症	15(44.1)	57(22)	62(19)
白血球減少症	14(41.2)	17(7)	24(7)
リンパ球減少症	13(38.2)	14(5)	15(5)
食欲不振	18(52.9)	77(30)	75(23)
高血糖	7(20.6)	18(7)	5(2)
低ナトリウム血症	7(20.6)	21(8)	8(2)
低アルブミン血症	5(14.7)	3(1)	5(2)
高カルシウム血症	5 (14.7)	13 (5)	13(4)
高カリウム血症	4(11.8)	10(4)	4(1)
PO <sub>2</sub> 低下	4(11.8)	0 (0)	0 (0)

発疹 (Rash)	11(32.4)	53(21)	72(22)
丘疹	4(11.8)	2(1)	3(1)
好中球数減少	18(52.9)	1(<1)	0
白血球数減少	18(52.9)	3(1)	1(<1)
リンパ球数減少	22(64.7)	0	1(<1)
血小板数減少	16(47.1)	1(<1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	15(44.1)	13(5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10(29.4)	9(4)	6(2)
C-反応性蛋白増加	7(20.6)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9(26.5)	10(4)	3(1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(44.1)	12(5)	5(2)
体重減少	7(20.6)	25(10)	28(331)
血中アミラーゼ増加	5(14.7)	3(1)	1(<1)
腎機能障害	7(20.6)	1(<1)	2(1)

例数 (%)

また、上記以外に、海外臨床試験 (024、025、039 試験) においては認められなかったが、国内臨床試験 34 例中 (JPN101 試験) でのみ認められた有害事象を以下に示す。

- ・ 3 例 : PO<sub>2</sub> 低下、好中球増加、肝機能異常
- ・ 2 例 : 高ナトリウム血症、喉頭不快感、上気道の炎症、 2 ミクログロブリン増加、単球数増加、尿蛋白
- ・ 1 例 : カテーテル留置部位掻痒感、異常感、口渇、穿刺部位出血、注射部位掻痒感、注射部位血管外漏出、注射部位反応、歯周炎、耳下腺腫大、肛門周囲紅斑、神経障害性疼痛、アルカローシス、高アミラーゼ血症、外耳炎、感染性腸炎、気管支肺炎、体部白癬、間質性肺疾患、気胸、皮膚出血、薬疹、PO<sub>2</sub> 上昇、血中クレアチニン減少、血中重炭酸塩増加、心電図 QT 補正間隔延長、総蛋白減少、尿中血陽性、尿沈渣異常、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎、心房性二段脈、頸部損傷、骨折、腫瘍熱、肝障害

機構は、以上の結果から、日本人において特に血液系検査値異常が、外国人より多く認められる傾向が示唆されると考える。また、024 及び 025 試験では、「血液及びリンパ系障害」及び「代謝及び栄養障害」の発現割合について用量依存性が明らかでないとされたことを考慮すると、機構は、日本人と外国人における安全性プロファイルの違いが、単に曝露量の民族間の差異によるものではない可能性があると考え。また、本薬を使用した日本人の治験症例数は極めて少数 (承認申請時 16 例) であることから、製造販売後には海外で認められていない有害事象の発現が認められる懸念もあり、本薬の使用にあたっては、厳重な管理下において極めて慎重な経過観察を要するものと考え。

### 3) 有害事象と投与量の関係について

海外で実施された第 相試験 (104A、194、9834/31 試験) 及び第 相試験 (024、025

試験)において、胃腸障害(悪心、下痢、嘔吐等)及び末梢性ニューロパシーは1回あたりの投与量に依存して発現しており、JPN101試験では、血液毒性及び胃腸障害の発現に用量との相関が認められた。

また、海外第 相試験(024、025試験)において、Grade 3以上の有害事象発現率、投与中止を要する有害事象の推定発現率、重篤な有害事象の推定発現率は、累積投与量と相関関係が認められた。以下に詳細を示す。

- ・ Grade 3以上の有害事象の推定発現率は、本薬の累積投与量が8mg/m<sup>2</sup>(投与6回目)の時50%と推定され、累積投与量8mg/m<sup>2</sup>から40mg/m<sup>2</sup>(約8サイクル)にかけて推定発現率は88%に上昇した。
- ・ 投与中止を要する有害事象の推定発現率は、累積投与量の増加に対してほぼ線形の緩やかな上昇を示し、累積投与量40mg/m<sup>2</sup>(約8サイクル)で33%であった。
- ・ 重篤な有害事象の推定発現率は、累積投与量が32mg/m<sup>2</sup>(約6サイクル)に至るまでほぼ線形の緩やかな上昇を示し、累積投与量が27mg/m<sup>2</sup>から40mg/m<sup>2</sup>(約8サイクル)に増加するにつれて、約50~60%に上昇した。

また、029試験(024及び025試験の継続試験)において、発現率が前試験に比し10%以上高い有害事象は以下の通りである。

有害事象の概要 MedDRA/J v8.0 PT	029試験(N=63)、	前治験(024/025試験)(N=63)
浮腫(末梢性浮腫等すべての浮腫を含む)	26(41)	18(29)
高血糖	12(19)	3(5)
血中クレアチニン増加	8(13)	2(3)
湿性咳嗽	8(13)	1(2)
胸壁痛	6(10)	0
低アルブミン血症	6(10)	0

症例数(%)

機構は、以下のように考える。

025試験において、全202例でのTTPの中央値は約7カ月(213日)であり、奏効例53例(CR+PR)におけるTTPの中央値が約14カ月(422日)、CR19例におけるTTPの中央値が約18カ月(536日)であることを考慮すると本薬の投与が長期に渡る場合がある。累積投与量増加に伴う蓄積毒性として、前述のような有害事象の発現が懸念されること、また、029試験において前治験(024、025試験)より多くのGrade 4の有害事象が認められた(前治験では3/63例(5%)、029試験では14/63例(22%))ことから、継続投与にあたっては、有害事象の新たな発現や、副作用が重症化することについて、十分注意する必要がある。

#### 4) 本薬に特徴的な有害事象について

本薬に特徴的な有害事象として、神経毒性、低血圧性障害、中枢神経障害、血液毒性、心毒性が挙げられる。以下に、各有害事象について、検討を行った結果を示す。

## 神経毒性について

臨床試験で認められた神経毒性は以下のとおりである。

### 末梢神経障害について

024 及び 025 試験において、末梢神経ニューロパシーを発現した症例は 90 例で、このうち調査終了時点において 77 例 (86%) は未回復、13 例 (14%) は回復していた。重篤な末梢神経ニューロパシーを発現した 3 例 (症例番号: 04-0002、11-0003 及び 12-0008) では、本薬投与中止後に症状の悪化が認められた。

039 試験では、024 及び 025 試験の成績を踏まえ、NCI-CTC ver2.0 で Grade 2 以上の末梢性ニューロパシー及び神経障害性疼痛を有する患者を除外したにもかかわらず、神経系障害の有害事象発現率は本薬群及びデキサメタゾン群でそれぞれ 74% (246/331 例) 及び 49% (162/332 例)、このうち Grade 3 以上は 20% (67/331 例) 及び 6% (20/332 例)、投与中止を要する有害事象は 16% (53/331 例) 及び 5% (16/332 例) であり、本薬群に多く認められる傾向にあった。特に、末梢神経ニューロパシーはデキサメタゾン群での発現率は 6% (20/332 例) に対し、本薬群では 36% (120/331 例) と高く、これらの内訳は末梢性ニューロパシー 26% (87/331 例)、末梢性感覚ニューロパシー 12% (40/331 例)、ニューロパシー 2% (5/331 例)、末梢性運動ニューロパシー 1% (4/331 例) であった。

また、神経障害としては報告されていないものの、海外第 1 相試験 (194 試験、104A 試験及び 9834/31 試験) で、小腸閉塞及び大腸閉塞が各 1 例、024/025 試験でイレウスが 2 例、039 試験の本薬群でイレウスが 1 例、039 試験で、便秘が本薬群及びデキサメタゾン群で、それぞれ 42% (140/331 例) 及び 15% (49/332 例) に認められていた。機構は、これらの事象についても神経毒性と関連する自律神経障害の可能性があると考える。

なお、2006 年 6 月 13 日に申請者より提示された情報によると、JPN201 試験において 1 例 (症例番号 11-1R) で本薬との因果関係が否定できない「便秘 (Grade 3)」により本薬を減量した症例が確認されている。本症例は JPN101 試験では 1.3mg/m<sup>2</sup> 群として投与されていた再投与症例である。JPN201 試験の第 1 サイクルの 10 日目に当該有害事象を発現し、「便秘」は回復したが、患者の希望により本薬投与が中止された。

### 低血圧性障害について

低血圧性障害は、JPN101 試験では 2006 年 4 月 24 日付 2 次固定データ上、起立性低血圧が 2.9% (1/34 例) (症例番号 28) に認められ、024 及び 025 試験においては、11% (28/256 例) (低血圧 7% (18/256 例)、起立性低血圧 4% (11/256 例)) であり、039 試験においては、本薬群及び対照群でそれぞれ 11% (38/331 例) 及び 1% (3/332 例) に認められた。低血圧性障害の多くの重症度は、Grade 1 又は 2 であったが、6/331 例 (2%) (症例番号 092-002、111-001、126-005、142-003、142-022、146-020) において、重篤と判定された。低血圧を発症した多く (28/38 例 (74%)) の症例において、第 1 サイクルの 4 日目までの

投与早期に発現していたこと、及び後述するように本薬は心毒性を有していることから、機構は、低血圧症例において 自律神経障害が疑われる症例、 心収縮力低下あるいは不整脈等の心臓の障害が疑われる症例、 その他（敗血症性ショック等）の要因が疑われる症例、に分けて考察するよう、申請者に求めた結果、海外試験（024、025、039 試験の本薬群）では合計 587 例中、 30 例 35 件、 4 例 4 件、 34 例（件数不明）であった。

機構は、申請者の回答は、各試験の総括報告書から一定の条件の下で分類した探索的な解析ではあるが、本薬投与により少なくとも 2 つ以上の機序により低血圧が発現する可能性があることを示していると考え。本薬の使用にあたっては血圧について十分に注意する必要があると考える。

### 中枢神経障害について

今般提出された資料において、明らかに中枢神経障害を示す有害事象は認められなかったものの、精神障害発現率は、024 及び 025 試験において、1mg/m<sup>2</sup> 群で 17/28 例（61%）、1.3mg/m<sup>2</sup> 群で 103/228 例（45%）、039 試験の本薬群で 117/315 例（35%）（デキサメタゾン群では 163/312 例（49%））、JPN101 試験で 3/16 例（18.8%）に認められた。機構は製造販売後において、これらの発現についても注目し、情報収集する必要があると考える。

### 神経毒性と本薬の投与量について

MedDRA/J v8.0	神経毒性を有する薬剤による前治療歴あり (n=287)				神経毒性を有する薬剤による前治療歴なし (n=44)			
	全体	関連あり	Grade 3 以上	投与中止	全体	関連あり	Grade 3 以上	投与中止
神経系障害が 1 件以上発現	216 (75)	187 (65)	58 (20)	42 (15)	30 (68)	27 (61)	9 (20)	11 (25)
末梢神経ニューロパシー-NEC	106 (37)	102 (36)	22 (8)	22 (8)	14 (32)	13 (30)	4 (9)	5 (11)
末梢性ニューロパシー	76 (26)	73 (25)	16 (6)	17 (6)	11 (25)	10 (23)	4 (9)	4 (9)
末梢性感覚ニューロパシ	34 (12)	32 (11)	5 (2)	4 (1)	6 (14)	6 (14)	1 (2)	1 (2)
ニューロパシー	5 (2)	5 (2)	2 (<1)	2 (1)	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパシ	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)
頭痛	73 (25)	53 (18)	2 (1)	2 (1)	12 (27)	9 (20)	1 (2)	0
錯感覚	58 (20)	55 (19)	4 (1)	1 (<1)	10 (23)	9 (20)	1 (2)	2 (5)
浮動性めまい	37 (13)	25 (9)	3 (1)	0	8 (18)	5 (11)	0	0

症例数 (%)

024 及び 025 試験における本薬投与後の末梢神経ニューロパシーの推定発現率は、本薬投与による他の有害事象と比較して、累積投与量の増加に伴い発現が増加する傾向が認められた。累積投与量が約 32mg/m<sup>2</sup>（約 6 サイクル）に至るまでの末梢神経ニューロパシーの推定発現率は 50%に達し、その後は累積投与量の増加に伴い、わずかに上昇した。一方、Grade 3 以上の末梢神経ニューロパシーの推定発現率は、累積投与量が 40mg/m<sup>2</sup>（約 8 サイクル）となるまでは低く（15%未満）、累積投与量が 57mg/m<sup>2</sup>（約 11 サイクル）に至るまでに 15%に達している。

機構は、末梢神経障害を発現した症例について、前治療歴と末梢神経障害発現までの本薬総投与量の関係について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

末梢神経ニューロパシー及び関連症状の発症が知られている抗悪性腫瘍薬として、サリドマイド、ピンカアルカロイド系、白金系及びタキサン系薬剤がある。これらのいずれか1剤の前治療歴を有する患者の割合は、039試験の本薬群及びデキサメタゾン群でそれぞれ87%（287/331例）及び85%（282/332例）とほぼ同程度であった。これらの前治療歴の有無別に本薬群における末梢神経ニューロパシー及び関連症状の発現率を検討した結果、部分集団間に顕著な差異は認められず同程度の発現率であった。

以上より、主に海外臨床試験の成績から考察した結果、本薬投与後の末梢神経ニューロパシー及び関連症状の発現あるいは増悪、並びにそれらの症状の程度には、サリドマイドや硫酸ビンクリスチン（ピンカアルカロイド系）等の前治療歴の有無による明らかな影響はない。また、発現時期について前治療歴の有無の影響を精査したが、臨床的に意義ある差異はみられなかった。

さらに、機構は、本薬によるこうした神経障害が可逆性であるか否かについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

039試験の本薬群においては、Grade 2以上の末梢神経ニューロパシーが26%（87/331例）に認められたが、治験終了時点（20■■年■■月■■日）の集計では44例（51%）に症状の消失又は改善が認められた。治験終了時以降、20■■年■■月末まで行われた末梢神経ニューロパシー-NECの追跡調査の結果、Grade 2以上の末梢神経ニューロパシー-NECが消失又は改善した患者の割合は64%（58/91例）であり、治験終了時点において報告された51%（44/87例）を上回り、消失又は改善までの期間の中央値は110日であった。また、Grade 2以上の末梢神経ニューロパシー発現のために本薬の用量調節（投与休止、減量又は中止）を必要とした部分集団では、追跡調査時点までに68%（49/72例）が症状の消失又は改善を認めた。以上から、本薬投与後に認められる神経毒性は、発現した多くの患者において投与終了後、経時的に回復するものと考ええる。

機構は、本薬についてはプロテアーゼ阻害作用に基づく神経障害により、末梢神経ニューロパシーだけでなく、起立性低血圧や腸管蠕動運動低下等の自律神経障害、精神神経障害等の中枢神経障害の懸念があるものの、大部分は可逆性で、用量調節により回復が期待できるものと考ええる。ただし、024及び025試験において本薬投与中止後に症状が悪化した症例が認められたことから、全てが可逆性の神経障害ではないことに注意が必要であると考ええる。

なお、米国添付文書には、重症な感覚性ニューロパシーも報告されているとの内容が2006

年3月の改訂で新たに追記されている。

### 血液毒性について

各臨床試験で認められた血液毒性を NCI-CTC ver2.0 の Grade 評価によって検討した。JPN101 試験では、血小板数減少の発現頻度は 63% (10/16 例)、そのうち Grade 3 以上は 13% (2/16 例) と、024 試験/025 試験及び 039 試験に比し発現頻度は低い傾向を示していた。好中球又は顆粒球数減少が 88% (14/16 例) 及びヘモグロビン減少が 81% (13/16 例)、そのうち Grade 3 以上の有害事象は各々 63% (10/16 例) 及び 38% (6/16 例) と、024/025 試験及び 039 試験に比し、特に Grade 3 以上の事象についていずれも顕著に高い発現頻度であった。

各試験の血液毒性 (NCI-CTC による Grade 変化) (申請者作成)

NCI-CTC ver 2.0	有害事象、n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験：本薬群 (n=331)
リンパ球減少	12 (75)	183 (71)	252 (76)
白血球 (総白血球)	11 (69)	159 (62)	231 (70)
好中球/顆粒球	14 (88)	182 (71)	218 (66)
血小板	10 (63)	204 (80)	276 (83)
ヘモグロビン (Hgb)	13 (81)	135 (53)	181 (55)
	Grade 3 以上の有害事象、n (%)		
NCI-CTC ver 2.0	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験：本薬群 (n=331)
リンパ球減少	3 (19)	108 (42)	106 (32)
白血球 (総白血球)	3 (19)	37 (14)	51 (15)
好中球/顆粒球	10 (63)	76 (30)	82 (25)
血小板	2 (13)	108 (42)	127 (38)
ヘモグロビン (Hgb)	6 (38)	37 (14)	52 (16)
	Grade 4 の有害事象、n (%)		
NCI-CTC ver 2.0	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験：本薬群 (n=331)
リンパ球減少	0	0	0
白血球 (総白血球)	0	7 (3)	4 (1)
好中球/顆粒球	2 (13)	22 (9)	15 (5)
血小板	0	11 (4)	11 (3)
ヘモグロビン (Hgb)	0	2 (1)	5 (2)

機構は、Grade 3 以上の好中球又は顆粒球数減少及びヘモグロビン減少について、国内での発現頻度が海外と比べて高いこと、国内試験における血小板数減少の発現頻度が海外と比べて低いことが認められ、血液毒性について国内外で相違が認められた理由を説明するよう求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

血小板数減少については、JPN101 試験では 025 試験と比べて投与前の Grade 0 の患者割合が高く、Grade 1 又は 2 の患者割合が低いという違いが、Grade 3 又は Grade 4 に血小板数減少が悪化した患者が 025 試験に比べて少なかったことに影響している可能性が考えられた。一方で、JPN101 試験の白血球数及び好中球数はともに、ベースラインで Grade

0 が 50%、Grade 1 及び 2 が合わせて 50%の割合で、海外試験（Grade 0 が約 70～80%、Grade 1 及び 2 を合わせて約 20～30%）と比してベースラインが低かった。このことが、Grade 3 又は 4 に悪化した患者割合が海外試験（039 試験では 25%[20～30%]、025 試験で 29%[23～36%]、024 試験で 34%[21～49%]）に比して JPN101 試験（63%[35～85%]）において、高い傾向が認められたことと関連していることが考えられた。

**Grade 0、1 又は 2 から試験中に最悪 Grade 3 又は 4 に増悪した患者の割合（申請者作成）**

症例数	039 試験 本薬群 331 例	025 試験 202 例	024 試験 54 例	JPN101 試験 16 例
白血球数	51/328(16)	27/190 (14)	5/53 (9)	3/16 (19)
好中球数	78/315 (25)	54/186 (29)	17/50 (34)	10/16 (63)
リンパ球数	105/315 (33)	88/178 (49)	20/48 (42)	3/14 (21)
ヘモグロビン濃度	50/321 (16)	31/189 (16)	5/53 (9)	6/16 (38)
血小板数	125/323 (39)	85/173 (49)	15/51 (29)	2/16 (13)

症例数 (%)

機構は、血小板数及び好中球数に関する国内外の有害事象発現割合の相違に関しては、投与前の患者背景の相違によるとする申請者の回答を了承した。

一方、貧血に関する国内外の相違に関して、機構は以下のように考える。

国内 JPN101 試験では、貧血は 88%（14/16 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定できないとされ、Grade 3 及び 4 は各々 38%（6/16 例）及び 0%であった。貧血を発現した 2 例において、10 日間休薬が行われたが、次サイクル開始条件（ヘモグロビン値 8.0g/dL 以上）を満たさず投与開始は延期された。一方、海外 024 及び 025 試験の総計では、貧血は 32%（81/256 例）に認められ、副作用は 22%（56/256 例）、Grade 3 以上は 9%（23/256 例）であったこと、039 試験では、貧血は本薬群及び対照群でそれぞれ 26%（87/331 例）及び 22%（74/332 例）、副作用は 19%（63/331 例）及び 6%（21/332 例）、Grade 3 以上は 10%（33/331 例）及び 11%（35/332 例）、Grade 4 は両群とも 1%（2/331 例及び 3/332 例）、赤血球輸血を受けた患者の割合は、両群とも 30%程度であった。以上より、外国人と比較した場合、日本人では貧血が高頻度に認められたと機構は判断している。

ただし、この理由として、機構は、海外では悪性腫瘍に対する化学療法施行中の貧血に対する治療ガイドライン（J Clin Oncol 20: 4083-4107, 2002、Eur J Cancer 40: 2201-2216, 2004）が存在し、海外では積極的にエリスロポエチン（以下、EPO）製剤が投与されていることを考慮する必要があると考える。

海外試験（024、025、039 試験）では、ヘモグロビン濃度が 11g/dL 未満となった場合に EPO 製剤の投与が可能とされており、024/025 試験では 65%の患者にエポエチンアルファ（遺伝子組換え）が投与されていたが、JPN101 試験においては EPO 製剤の併用患者はなく、貧血に対する治療体系の相違が、有害事象の発現率の差に影響したものと考えられ、本薬投与による貧血発現の差異は、日本人と外国人で大きなものではないものと判

断した。

以上より、G-CSF 製剤投与や濃厚赤血球、濃厚血小板輸血等により、ある程度対処が可能であることも考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師による厳密な管理下での本薬の使用は血液毒性については許容可能であると判断する。

### 心毒性について

心毒性に関連する有害事象として、海外 024 及び 025 試験において、心不全が 3.1% (8/256 例) に認められた。また、Grade 4 の心臓障害の発現率は 2% (5/256 例) で、この内訳は、うっ血性心不全、肺水腫、心アミロイドーシス、心停止及び心肺停止の各 1 例ずつであった。039 試験では、心不全が本薬群 3.3% (11/331 例)、デキサメタゾン群 3.3% (11/332 例)、心臓障害が本薬群 14% (45/331 例)、デキサメタゾン群 12% (41/332 例) に認められた。

機構は、2004 年に本薬の米国添付文書の使用上の注意欄に心不全が追加されていることから、この詳細な経緯を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬が投与された患者で、20 年 月 日までに重篤な有害事象として 42 例 49 件の心不全（うっ血性心不全又は急性肺水腫）が報告された。42 例の疾患の内訳は、多発性骨髄腫 37 例、リンパ腫 3 例、前立腺癌及び乳癌が各 1 例であった。重篤な心不全を発現した患者の多く（80%以上）では、心不全のリスク因子又は心疾患の既往（アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬又は免疫抑制薬による前治療の既往、高血圧、冠動脈疾患又は心筋梗塞、心不全、弁機能不全、糖尿病、心アミロイドーシス、心筋症）が 1 つ以上認められていた。また、市販後の非臨床試験で本薬の心血管系への影響を検討した結果、治療用量を上回る高用量では心収縮能低下が惹起されることが示された。以上の経緯を踏まえ、心疾患の既往又は心疾患の危険因子を有する患者で、注意深いモニタリングを実施する必要があることを強調するため、本薬の Company Core Data Sheet (CCDS) を改訂した。

また、本薬使用中の左室駆出率 (LVEF) 低下に関する自発報告が 3 件報告されたため、20 年 月 日に安全性データベースを用いて LVEF の情報を含む症例の調査を行った。その結果、LVEF 低下を伴う事象が 32 例報告され、このうち、心不全又は肺水腫 10 例 (31%)、LVEF 低下 (左室機能不全を含む) 6 例 (19%)、心筋症 (心室性不整脈を含む) 4 例 (13%) の報告があった。32 例の多くで左室収縮又は拡張機能障害のリスク因子を有しており、そのリスク因子として以下のものが挙げられた。

- ・ 塩酸ドキシソルピシンの前治療又は併用投与 12/32 例 (38%)
- ・ 高血圧 11/32 例 (34%)
- ・ 冠動脈疾患又は活動性虚血の基礎疾患 9/32 例 (28%)
- ・ ベースラインでの左室収縮機能障害 8/32 例 (25%)
- ・ シクロホスファミドの前治療歴 8/32 例 (25%)

- ・抗悪性腫瘍薬以外の心臓障害が疑われる併用薬 7/32 例 (22%)
- ・糖尿病 6/32 例 (19%)
- ・大動脈弁又は僧帽弁疾患の基礎疾患 3/32 例 (9%)

また、LVEF 低下のリスク因子が少ない、又は認められなかった症例が、32 例中 5 例に認められ、この 5 例にデータ締切り後に報告された 1 例 (症例番号: 2004-00765) を加えて検討を行った。本薬投与前の LVEF は、正常が 4 例、不明が 2 例であった。また、2 例 (症例番号: M04-341-080、S03-341-318) では、LVEF の正常から低値への変化が治療期間中であったことが確認され、その他の症例では、得られた情報から発現時期を特定することは不可能であったが、これらの症例における低 LVEF の発現は、本薬の 3~20 回投与後であった。これらのデータを踏まえて、2005 年 3 月に海外添付文書の使用上の注意欄に「うっ血性心不全の急性発現又は増悪及び / 又は左室駆出率低下の新たな発現が認められている。心疾患のリスク又は心疾患を有する患者は注意深く観察すること。」と記載が変更された。

機構は、更に、米国添付文書の心疾患の項には、「左室駆出率低下のリスクファクターが殆ど又は全くない患者においても報告されていること」が 2006 年 3 月の改訂で追記されたことを確認しており、現在この経緯を申請者に照会中である。

機構は、多発性骨髄腫患者では、80%の患者に貧血が認められており (Harrison's Principal of Internal Medicine 16th edition)、貧血による心負荷がかかることが多い、再発又は難治性の患者では、前治療としてアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬等の心毒性を有する薬剤を使用している可能性がある、心不全や心伝導障害の原因となる心アミロイドーシスを合併することがある、という特徴を有していると理解している。したがって、多発性骨髄腫患者は潜在的に心臓合併症が生じやすいと考えられるため、本薬使用による心毒性のリスクが増加する可能性については十分注意する必要があるものとする。

なお、2006 年 6 月 13 日に申請者より提示された情報によると、JPN201 試験において 1 例 (症例番号 02-1R) で本薬との因果関係が否定できない「心室機能不全 (Grade3)」により本薬投与を中止した症例が確認されている。本症例は JPN101 試験では 0.7mg/m<sup>2</sup> 群として投与されていた再投与症例である。JPN201 試験の第 1 サイクルの 5 日目に当該有害事象を発現したが、本薬を中止し、当該事象は軽快した。

## 5) 有害事象発現に関する因子について

### 20S プロテアソーム活性阻害率と有害事象の関係について

海外 025 試験において、第 1 サイクルの本薬初回投与 1 時間後における 20S プロテアソーム活性阻害率と、重要な有害事象 (Grade 3 及び 4 の有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止を要した有害事象) の発現率の関係が検討されたが、特に明らかな関係は認められなかったと申請者は説明した。また、20S プロテアソーム活性阻害率のトラフ値 (第 7 サイクル 1 日目の本薬投与前) についても同様に検討した結果、有害事象の発現率は、25%

以上の阻害活性が残っていた患者群と比較し、完全に 20S プロテアソーム活性が回復した患者群又は 20S プロテアソーム阻害活性率が最小（25%未満）であった患者群で高い結果であったと申請者は説明している。

20S プロテアソーム活性阻害率トラフ値に対する重要な有害事象の発現率（025 試験）

20S プロテアソーム活性阻害率	0%	< 25%	25 ~ 40%	40% <	計	未測定
N	9	9	14	9	41	161
Grade 3 及び 4 の有害事象 n ( % )	8(89)	9(100)	9(64)	6(67)	32(78)	134(83)
中止を要する有害事象 n ( % )	2(22)	1(11)	0(0)	0(0)	3(7)	55(34)
重篤な有害事象 n ( % )	5(56)	6(67)	4(29)	4(44)	19(46)	83(52)

機構は、現時点においては 20S プロテアソーム活性阻害率トラフ値のデータについての検討症例数が十分ではなく、20S プロテアソーム活性阻害率トラフ値と、有害事象との明らかな関係は認められないものと判断したが、今後検討していくべき事項であると考え。

#### その他の内因性要因と有害事象の関係について

機構は、有害事象の危険因子を検討するため、他の内因性要因（年齢、性別、対表面積、KPS、骨髄腫のタイプ）について検討を行った。

年齢に関しては、039 試験において、50 歳以下の集団に比し 51 歳超の集団では Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象の発現率が 10%以上高かった。51 ~ 64 歳の集団と 65 歳以上の集団とでは差異は認められなかった。

性別に関しては、039 試験において、Grade 3 以上の有害事象の発現率、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象の発現率は男性の方が 10%以上高かったが、デキサメタゾン群でも同様に男性の方が 10%以上高く、本薬に特徴的な傾向とは考えられなかった。

体表面積（BSA）に関しては、039 試験において、本薬群の Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は、BSA が 2m<sup>2</sup> 超の集団が 2m<sup>2</sup> 以下の集団に比して 10%以上高かった。一方、024 及び 025 試験では Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象の発現率に 10%以上の差異は認められなかった。したがって、投与開始前の BSA が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。

KPS に関しては、024 及び 025 試験において、Grade 3 以上の有害事象及び投与中止を要する有害事象の発現率に KPS による明らかな差異は認められなかったが、重篤な有害事象の発現率は KPS 低値の患者で高かった。また、039 試験において、KPS の低下に伴い Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象の発現率は高くなる傾向が認められた。

骨髄腫のタイプ別に関しては、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象の発現頻度及び発現頻度の高い有害事象のプロファイルに一定の傾向は認められなかった。

以下に、039 試験における以上の各要因と有害事象について申請者の検討結果を示す。

039 試験における項目別有害事象発現割合（申請者作成）

有害事象の概要	年齢別			性別		体表面積別		KPS 別			骨髄腫のタイプ別		
	50 42 例	51-64 165 例	65 124 例	男性 187 例	女性 144 例	2m <sup>2</sup> 257 例	> 2m <sup>2</sup> 73 例	70 42 例	80 98 例	90 182 例	IgA 76 例	IgG 199 例	その他 56 例
Grade 3 以上の有害事象	27 (64)	128 (78)	93 (75)	149 (80)	99 (69)	186 (72)	61 (84)	38 (90)	74 (76)	129 (71)	55 (72)	148 (74)	45 (80)
重篤な有害事象	14 (33)	73 (44)	57 (46)	92 (49)	52 (36)	105 (41)	38 (52)	28 (67)	46 (47)	65 (36)	25 (33)	92 (46)	27 (48)
投与中止を要する有害事象	9 (21)	65 (39)	46 (37)	78 (42)	42 (29)	91 (35)	29 (40)	21 (50)	44 (45)	51 (28)	23 (30)	70 (35)	27 (48)

症例数（％）

## 6) その他

### 腫瘍崩壊症候群について

024/025 試験で Grade 1 の腫瘍崩壊症候群が 2 例認められ、いずれも本薬との因果関係は否定できないとされた。039 試験では本薬群には認められず、対照群に 1 例に認められた。025 試験の症例番号 09-0018 は 54 歳男性で、本薬投与 1 日目に腫瘍崩壊症候群が発現した。症例番号 12-0021 は 57 歳男性で、本薬投与 11 日目に発現した。いずれの症例も肺障害は発現せず、腫瘍崩壊症候群は回復した。

JPN101 試験において、腫瘍崩壊症候群は認められていないが、個人輸入症例で 1 例（本薬投与後急速に腫瘍崩壊が進行し、代謝性アシドーシスを伴い急性肺水腫となり 1 日で死亡したとの情報）が報告されており、製造販売後においても注意が必要と考える。

### 本薬投与後の発熱について

JPN101 試験の症例で、本薬投与後 2～3 日後に発熱を認める症例が確認されており、機構は、本薬投与後の薬剤性の発熱に関して国内外での本薬投与症例について詳細を申請者に照会中である。

### 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の投与について

腎及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験（NCI#5874 試験及び NCI#6432 試験）が海外で実施されていることから、機構はこの試験の詳細と実施計画について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

NCI#5874 試験は、腎機能障害を有する多発性骨髄腫を含む進行癌患者 69 例（予定）を対象として薬物動態を検討する試験であり、20■■年■■月■■日までに報告書が作成される予定である。また、NCI#6432 試験は、肝機能障害を有する進行癌患者 60～69 例（予定）を対象として薬物動態を検討する試験であり、20■■年■■月■■日まで報告書が作成される予定である。なお、これらの試験で重要な情報が得られた場合には、添付文書への反映等を行う予定である。

機構は、添付文書への反映のみならず、速やかにかつ適切に医療現場に情報提供がなされるものと理解し、これを了承した（#5874 試験の現時点での進捗状況について申請者に確認した結果、本試験は現在も実施中であるが、中間成績が 2006 年の ASCO で報告された（Abstract#2032）との情報を得た）。

### （3）本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の多発性骨髄腫の治療における臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在の多発性骨髄腫患者に対する治療としては、多剤併用化学療法、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法、同種造血幹細胞移植療法、副腎皮質ステロイド剤の大量療法、インターフェロン、サリドマイド、放射線療法等が行われている。初回治療は、MP 療法（メルファラン＋プレドニゾン）や VAD 療法（硫酸ビンクリスチン＋塩酸ドキシソルピシン＋デキサメタゾン）が、国内外での標準的治療とされている（Cancer 30: 382, 1972, N Engl J Med 310: 1353, 1984）。また、自家造血幹細胞移植における併用大量化学療法は、通常の化学療法に比して奏効率や無増悪生存期間等の点で有意に優れるとの報告（N Engl J Med 335: 91, 1996）から、65 歳以下の患者では造血幹細胞移植が標準的治療法の一つとされている。しかしながら、多発性骨髄腫は進行と寛解を繰り返す臨床経過が特徴であり、初回治療後に再発もしくは治療に抵抗性を示した患者に対して標準的治療法は確立されておらず、救援療法として他の多剤併用化学療法、造血幹細胞移植、副腎皮質ステロイド剤の大量療法、インターフェロン、サリドマイド（国内未承認）、放射線療法及びその他の研究的治療法の中から、その患者に奏効する治療法を見出すべく探索的な治療が行われることとなる。本薬は、海外 024、025 及び 039 試験から、前治療の回数や内容、多発性骨髄腫のタイプ、13 番染色体の欠失等によらず有効性が期待できることが示唆されており、これまでに多くの治療レジメンが施行された、再発又は難治性患者に対する治療薬として位置付けられる。

機構は、本薬の臨床的位置付けを以下のように考える。

本薬は、2005 年 7 月 28 日現在 55 カ国において、2 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫を適応として承認され、米国及び EU においては 1 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫に対して承認されていること、Barlogie らの総説（Blood 103: 20-32, 2004）や、米国の 19 の主要がんセンターで構成される National Comprehensive Cancer Network（NCCN）が作成しているがん診療ガイドライン（clinical practice guideline version 1.2006：[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf)）で、孤発性形質細胞種・くすぶり型・stage 以外の多発性骨髄腫の救援療法の一つとして本薬が記載されていることから、海外では本薬は多発性骨髄腫に対する救援療法の薬剤として位置付けられていると考える。

機構は、多発性骨髄腫は既存の治療法では完治せず、ほぼすべての患者が初回治療後に再発すること（Mayo Clinic Proceedings 69: 781-786, 1994）及び当該領域の治療薬が限ら

れていることに鑑み、提出されたデータから、国内において本薬を二次治療以後の選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

一方、国内では海外と比較して間質性肺障害、肺水腫等の肺障害のリスクが高いことが懸念され、日本人においては、外国人と比べてリスクが高い可能性があることに留意する必要があると、機構は考える。したがって、国内においては、本薬投与により肺障害を来す危険予測因子を明らかにし、肺障害の発現リスクの高い患者への本薬の投与を回避すること、有効性に関する予測因子を明らかにし、有効性が期待できない患者への投与を回避することが必要であると考え、本報告書作成時点では、有効性及び肺障害発症に関する適切な予測因子は明確にされていない。

機構は、本薬の本邦での適応は、「再発又は難治性多発性骨髄腫」であると考え、肺障害を来す危険予測因子や有効性の予測因子が明確でない現時点においては、肺障害のリスクが日本人で高い可能性があることから、039 試験で示唆された OS に関するベネフィット(高用量デキサメタゾンよりも OS を延長する)が国内で得られるかどうかは不明であり、国内での本薬の臨床的位置付けは、現時点では他の治療法が無効又は実施できない場合に限定されると判断した。

#### (4) 効能・効果について

上記(1)～(3)の検討を踏まえて、機構は本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」として、効能・効果に関連する使用上の注意では「他の治療法が無効又は実施できない場合のみに使用すること」とすること、あるいは効能・効果を、「他の治療法が無効又は実施できない再発又は難治性の多発性骨髄腫」の旨とし、より限定的に記載することも日本人での情報が殆どない状況での判断としてはやむを得ないとする。

この点については、専門協議での議論を踏まえて決定したい。

機構は、海外における未治療の多発性骨髄腫に対する本薬の開発状況について尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第 Ⅲ 相ランダム化比較臨床試験 (VISTA study [試験番号: 26866138-MMY-3002]) として、本薬+MP 療法併用 (Vc-MP 療法) と MP 療法との比較を実施しており、当該試験の終了予定時期は 20 年である。この試験を通じて本薬の MP 療法への上乗せ効果と安全性が認められた場合には、海外での効能・効果の追加申請を計画している。

機構は、上記の海外臨床開発状況を踏まえて、国内での未治療例における開発計画を尋ねたところ、申請者は前向きに検討していく予定であるが国内での再発又は難治性の患者における製造販売後の状況を考慮した上で検討する予定であり、現時点で具体的な計画はないと回答した。

機構は、未治療患者に対する本薬の使用にあたっては、間質性肺炎をはじめとする、日本人に特徴的な有害事象発現の可能性があることから、日本人患者での十分な国内情報の集

積のない段階で国内開発を海外と同調して進めることは、問題があると考え。また、製造販売後の全例調査における解析結果が得られるまでは、臨床試験を除く日常診療においては承認効能・効果を厳格に遵守し、適正な使用が行うことが極めて重要であると考え。

## (5) 用法・用量について

### 本薬の用法・用量について

海外における本薬の用法・用量は以下のような検討によって、1日1回1.3mg/m<sup>2</sup>を、3週間を1サイクルとして、各サイクルの第1、4、8及び11日目に投与することと決定された。

複数の海外第 相試験成績より、本薬の MTD は用法によって異なり、検討された投与スケジュールの中で最も1サイクルあたりの投与回数の高い週2回4週間の投与スケジュールにおいては、MTDは最小値(1.04mg/m<sup>2</sup>)を示し、最も1サイクルあたりの投与回数が少ない週1回4週間の投与スケジュールにおいては、MTDは最大値(1.60mg/m<sup>2</sup>)を示した。9834 / 31 試験では、本薬1.04mg/m<sup>2</sup>以上を投与した形質細胞性腫瘍患者6/13例(多発性骨髄腫5例、原発性マクログロブリン血症1例)に腫瘍縮小を示唆する効果が認められたことから、多発性骨髄腫患者に有効な用量は1mg/m<sup>2</sup>以上とされた。

また、海外第 相試験のうち2試験(104A試験及び9834/31試験)では週2回の投与スケジュールの検討が行われた。9834/31試験で検討した「週2回4週間(1、4、8、11、15、18、22及び25日目)静脈内投与後14~17日間休薬(6週間を1サイクル)」の用法において、約半数(52%)の患者14/27例が第1サイクルにて投与を休止又は中止したが、104A試験で検討した「週2回2週間(1、4、8及び11日目)静脈内投与後10日間休薬(3週間をサイクル)」の用法では、殆どの症例40/43例(93%)が第1サイクルにおける4回投与を完了し、約半数の症例24/43例(56%)が第2サイクルまでの8回投与を完了した。より早期に休薬する104A試験で検討した用法の忍容性が良好と考えられ、以後の試験は同用法で実施することとされた。

以上より、025試験及び039試験では、MTDである投与量1.3mg/m<sup>2</sup>を「週2回2週間(1、4、8及び11日目)静脈内投与後10日間休薬(3週間をサイクル)」の用法で投与された。024試験においては、2用量群(1及び1.3 mg/m<sup>2</sup>)が検討され、奏効率(CR+PR+MR)は1mg/m<sup>2</sup>群では33%(90%信頼区間下限は18.6%)、1.3mg/m<sup>2</sup>群では50%(90%信頼区間下限は32.7%)で、1.3mg/m<sup>2</sup>群が推奨初回投与量とされた。

また、8サイクルを超えて継続投与する場合には、同用法・用量で継続するか、あるいは維持療法として週1回4週間(1、8、15、22日目)に静脈投与した後、13日間休薬(23~35日目)する5週間1サイクル投与法のいずれかを選択することとなっている。

機構は、継続投与を行う場合の2つの用法・用量の使い分けについて申請者に尋ねた。

申請者は、以下の旨を回答した。

JPN201試験においては、2006年6月5日時点で継続投与を実施した例は7例で、このうち3週サイクルが実施されたのは3例、5週サイクルが実施されたのは3例で、残る1

例は両投与法が実施された。海外臨床試験においては、039 試験及び 040 試験では 5 週サイクルが実施され、029 試験では 3 週サイクルが実施された。039、040、029 試験での本薬使用例において、最大の投与サイクル数は、5 週サイクルでは 23 サイクル、3 週サイクルでは 32 サイクルである。よって、3 週サイクル及び 5 週サイクルでの長期投与時の忍容性は確認されており、その使い分けに関しては、有効性のパラメータ（M 蛋白量等）及び安全性（血液毒性の回復性）を考慮し、投与方法を選択することが適切である。

機構は、継続投与を行う場合の用法・用量の選択については、具体的な選択基準が明確になっておらず検討不十分であると考える。

次に、機構は、国内での推奨用量を「1 日 1 回 1.3mg/m<sup>2</sup>」と決定した根拠を申請者に尋ねた。

申請者は、以下の旨を回答した。

DLT の解析対象症例 15 例において、第 1 サイクル観察終了時点までに DLT が発現した症例は、1.3mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例のみであったこと、第 2 サイクル以降で DLT を発現した 4 例（1mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、1.3mg/m<sup>2</sup> 群 1 例）のうち、1mg/m<sup>2</sup> 群で重篤な有害事象として胸水が発現した 1 例を除き、本薬の用量を 1 段下のレベルに減量して本薬投与再開が可能であったこと、Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が主で、有害事象による投与中止は 2 例であったこと、本薬の 1mg/m<sup>2</sup> 群では 6 例中 2 例に PR、1.3mg/m<sup>2</sup> 群ではデータカットオフ時点までに 6 例中 3 例の PR in が確認されたこと、国内及び海外臨床試験で得られた PK/PD について、本薬 1 又は 1.3mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与したときの血漿中未変化体の濃度推移及び動態パラメータ並びに血液中プロテアソーム活性阻害率に民族差を示唆する明らかな差異は見られなかったこと、から日本人においても海外の用法・用量と同様とすることが妥当であると判断した。

機構は、国内の推奨用量について以下のように考える。

JPN101 試験において、第 相部分のデータカットオフ時点までに有害事象（DLT）による減量又は中止を要した症例は、1mg/m<sup>2</sup> 群の 50%（3/6 例）、1.3mg/m<sup>2</sup> 群の 33.3%（2/6 例）であったこと、データカットオフ時点で 1.3mg/m<sup>2</sup> 群の 71.4%（5/7 例）が投与継続中であったため、1mg/m<sup>2</sup> 群と 1.3mg/m<sup>2</sup> 群の忍容性の比較に関しては現時点では困難であるが、Grade 3 以上の有害事象発現率は、高用量群で高くなること（0.7mg/m<sup>2</sup> 群 66.7%（2/3 例）、1mg/m<sup>2</sup> 群 83.3%（5/6 例）、1.3 mg/m<sup>2</sup> 群 100%（7/7 例））、1.3mg/m<sup>2</sup> 群に認められた Grade 3 以上の有害事象は、すべてが第 1 サイクル目での発現であったこと、0.7、1 及び 1.3mg/m<sup>2</sup> 群の投与回数の平均値及び総投与量の平均値は、それぞれ、11.0 回（範囲；5～20 回）及び 12.01mg（範囲；6.32～19.76mg）、17.7 回（範囲；8～24 回）及び 26.62mg（範囲；12.88～43.24mg）、8.3 回（範囲；1～16 回）及び 16.70mg（範囲；2.16～34.92 mg）であったこと、の 4 点を考慮すると、1.3mg/m<sup>2</sup> の用量は日本人においては過量である懸念がある。また、申請者の述べている血漿中未変化体の濃度推移及び薬物動態パラメータ並

びに血液中プロテアソーム活性阻害率については、これらが直接的に有効性と関係することを示すデータが得られていないことから、PK/PD 解析結果は国内における本薬の用量設定の十分な根拠として十分ではないと考える。

さらに、機構は、日本人（JPN101 試験）で、8 サイクルを超えて投与された症例数を確認したところ（JPN101 試験では最大 6 サイクルまでとされていた）、2006 年 6 月 5 日時点で 201 試験に移行した症例が 12 例存在していることを確認したが（継続投与群 8 例、再投与群 5 例が登録されているが 1 例は両群に登録されている。）その詳細は本報告書作成時点で不明である。したがって、蓄積毒性に起因すると考えられる有害事象について現時点では集積できていない状況である。

以上より、提出された国内試験データを以て、日本人に適切な用法・用量が示されているとは判断できず、前述のように、海外の用法・用量に準拠せざるを得ない状況にある。ただし、多発性骨髄腫に対する救済療法としての治療法が限られている状況において、日本人で複数の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の一部に奏効が見られることから、国内治験例での本薬の投与状況についての詳細な内容、及び製造販売後の安全性について得られた情報について申請者が情報提供し、これに基づいて専門医が慎重な患者選択並びに重篤な有害事象の徴候に厳重な注意を払いながら、副作用の程度に応じて適切に減量や投与間隔の延長を行い、十分慎重な対応がとられるのであれば、本薬の海外での用法・用量での設定は可能と判断した。なお、製造販売承認後においては、用法・用量も含めて情報を詳細に検討することにより国内での情報を補完する必要があると考える。

#### 他剤との併用について

機構は、デキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍薬と本薬の併用は、現時点では許容できないものとする。また、デキサメタゾンは、併用された経験はあるものの、デキサメタゾン併用における有効性及び安全性はともに示されておらず、慎重を期した上で、使用されるべきものであると考える。以下に、検討した結果の詳細を示す。

本薬は、*in vitro* 及び *in vivo* とともに骨髄腫細胞の化学療法への感受性を高める作用があるとの報告があり（Clin Cancer Res 9: 1136-1144, 2003、Clin Cancer Res 9: 6316-6325, 2003）今後多彩な併用療法が模索されることになるものと予想される。

機構は、本薬と他剤との併用について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、現時点で集積されている本薬の治療成績からは本薬と他剤との併用は推奨できないことを、医師及び医療関係者に対する情報提供を徹底する等、適切に対応することを予定していると説明した。

機構は、回答を概ね了承した。しかし、「(2) 安全性について」の項に記載したように、本薬と因果関係の否定できない肺障害が認められた個人輸入症例において、デキサメタゾ

ン非併用が肺障害の危険因子であることが示唆されている。機構は、申請者に対して、当該症例でのデキサメタゾンの使用方法について可能な限り情報収集するよう指示した。その結果、デキサメタゾン使用例は、多発性骨髄腫に対する治療薬としてデキサメタゾンを使用していたこと、本薬と併用時のデキサメタゾンの投与量は概ね 20～40mg/日であったことが明らかとなったが、症例により投与量に違いがあり、特記すべき情報は得られなかった。

次に機構は、デキサメタゾとの併用について、有効性の観点から考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

024/025 試験において、第 2 サイクル以降に、抗腫瘍効果が得られない患者に対し、デキサメタゾン経口剤が併用されたことから、以下に 025 試験における本薬単独投与時の成績（奏効率 35%（67/193 例））と、デキサメタゾン併用投与時の成績とを比較した。当該試験では、デキサメタゾとの併用により新たに 11 例の症例が奏効しており（NC PR 3 例、NC MR 7 例、NE MR 1 例）、また、MR から PR となった症例が 2 例認められたことから、デキサメタゾンの併用による上乗せ効果が期待できると考える。

#### 本薬単独投与時及びデキサメタゾン併用時の抗腫瘍効果（ITT 解析対象例、n=193）

抗腫瘍効果	単独投与全体 (n=193)		単独投与時及び デキサメタゾン併用時 (n=193)	
	n (%)	90%信頼区間	n (%)	90%信頼区間
CR+PR+MR	67 (35)	[29.0, 40.8]	78 (40)	[34.5, 46.6]
CR+PR	53 (27)	[22.2, 33.2]	58 (30)	[24.6, 35.9]
CR (CR <sup>Blade</sup> +CR <sup>IF+</sup> )	19 (10)	[6.5, 14.1]	19 (10)	[6.5, 14.1]
PR	34 (18)	[13.2, 22.8]	39 (20)	[15.6, 25.6]
MR	14 (7)	[4.4, 11.1]	20 (10)	[7.0, 14.7]
NC	46 (24)	-	37 (19)	-
PD (Non-responder)	38 (20)	-	41 (21)	-
NE (Non-responder)	42 (22)	-	37 (19)	-

機構は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に、本薬とデキサメタゾンを併用することの臨床的意義は現時点で不明確であるものの、024 及び 025 試験において、試験期間を通じ、本薬をデキサメタゾン非併用下で投与された患者は 150 例、デキサメタゾンの併用投与を受けた患者は 106 例であり、これら 2 群での有害事象の発現頻度やプロファイルに顕著な差異は認められなかったこと、また、安全性の観点から、国内における個人輸入例における経験では、デキサメタゾとの併用により肺障害のリスクが低下する可能性があることを考慮すると、デキサメタゾンの併用投与も許容され得るものと判断した。一方、デキサメタゾン以外の他の抗悪性腫瘍薬との併用については、現時点で有効性及び安全性の情報がなく、特に間質性肺炎のリスクが高い可能性のある本邦においては、許容できないものと判断する。

さらに、機構は、20■■年■■月■■日より海外で開始された、Stichting Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland による医師研究グループによる「高リスク急性骨髄性白血病患者を対象としたボルテゾミブの標準寛解導入療法との併用第Ⅰ相用量漸増試験 (CAN-2014)」において、本試験計画における最低用量レベル(1mg/m<sup>2</sup>)の本薬と高用量のシタラピン及び塩酸ダウノルビシンとの併用が検討された結果、試験に登録した最初の2例が、いずれも本薬投与後6日目に肺障害により死亡したため、当該試験が中止されたことは極めて重要な情報であると考え。この2例の死亡後の肺の病理検査ではいずれも急性呼吸窮迫症候群の所見であったことが確認されている。この内容について、機構は対象疾患が申請効能・効果とは異なるものの、当該内容は米国添付文書にも記載されており、添付文書での肺障害の注意喚起の項目において情報提供する必要があると考える。

### 過量投与について

機構は、本薬の過量投与の際に予想される危険性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

20■■年■■月■■日までの「過量投与」に関連する報告について、MPI社の本薬の安全性データベースを系統的に検索したところ、8報あった。このうち重篤事象は4例(2004-00388: 3.5mg投与後の血小板減少・潜在性胃腸出血・出血性脳卒中による死亡・低血圧、M03-341-151: 3.5mg投与後の意識消失、S02-341-176: 3.5mgの投与後のGrade 3の嘔吐、I04-341-038: 3.5mg投与後の体温上昇、血圧低下、白血球数減少、多臓器不全にて過量投与2日後に死亡)であった。過量投与が起きた場合には、患者のバイタルサインを観察し、血圧(輸液、昇圧薬、及び(又は)強心薬などにより)及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、機構は、非臨床試験の結果においても、過量投与による心毒性が認められているため、十分な注意が必要と考える。

### 用法・用量に関連する使用上の注意の記載について

申請者が把握しているこれまでの最大投与回数は、029試験の32サイクルであり、その投与回数は本試験での94回を含めて総数126回であったが、国内においては8サイクルを超える投与が検討されたのは2006年6月5日時点において7例のみであり情報が不足していると考え。機構は、国内における継続投与又は維持療法における安全性は十分に確認されていないことは添付文書において情報提供する必要があると考える。

### (6) 製造販売後の調査・試験、及び安全対策の計画について

機構は、申請者に対して、現時点での製造販売後調査基本計画の計画骨子を、その根拠とともに提示するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

調査方法については、中央登録方式全例調査とする。調査の目的は、国内における使用実態下での安全性・有効性の情報収集であり、特に、海外と比べて国内の副作用の発現傾向が異なる可能性がある 急性肺障害・間質性肺炎、心機能障害、血液毒性について重点調査項目とする。重点調査項目である血液毒性の発現率を海外臨床試験成績から少なくとも約 50%と予測し、発現率の 95%信頼区間を±5%以下にするためには、少なくとも 390 例必要である。また、間質性肺炎の発現率を海外臨床試験成績から少なくとも 1%と予測した場合、480 例収集することにより 95%の確率で 2 例検出することが可能であることから、目標症例数を 500 例と設定する。登録期間は約 1 年間で収集可能と考える。観察期間は、本薬投与開始から 3 年間とし、調査予定期間は平成 23 年 3 月末の予定となる。調査票は 7 分割し、第 1 サイクル投与後、第 2 サイクル投与後、第 3 から第 4 サイクル投与時点、半年後、1 年後、2 年後、3 年後とする。

また、本薬の安全性及び有効性の検討を行うために、薬理遺伝学的検討を意図した検体採取を行う計画である。全例調査の対象患者に対して、別途当該検査への協力を求め、同意を得た患者から血液検体等を収集し保管する。検討方法は現在検討中である。

機構は、申請時に提出された国内臨床試験データの症例数は 16 例であり、不確定である第 相部分の症例を含めても 34 例のみであることから、中央登録方式の全例調査を実施することは必須であると考ええる。また、機構は、目標症例数を 500 例と設定した場合の間質性肺炎の発現率及びその 95%信頼区間を下表に示すとおり算出した。500 例を調査対象例数とした場合、11 例以上に間質性肺炎が認められると 95%信頼区間の下限値が 1.0%以上となり、患者母集団における間質性肺炎の発現率について、申請者が考える発現率(1.0%)を上回る可能性が高くなり、46 例以上に間質性肺炎が認められた場合、患者母集団における間質性肺炎の発現率は、6.8%を上回る可能性が高くなると考える。結果解釈にあたっては、これらの点を十分考慮する必要があると考える。

調査例数	発現例数	%	95%信頼区間*	
			下限値	上限値
500	1	0.2	0.0051	1.11
	2	0.4	0.048	1.44
	3	0.6	0.12	1.74
	4	0.8	0.22	2.04
	5	1.0	0.33	2.32
	6	1.2	0.44	2.60
	7	1.4	0.56	2.86
	8	1.6	0.69	3.13
	9	1.8	0.83	3.39
	10	2.0	0.96	3.64
	11	2.2	<b>1.10</b>	3.90
	15	3.0	1.69	5.00
	30	6.0	4.08	8.45
	40	8.0	5.78	10.7
	46	9.2	<b>6.81</b>	12.1
60	12.0	9.28	15.2	

\* : Clopper-Pearson 法により算出

さらに、機構は、血液検体等を保管し、将来的に有効性や安全性、特に肺障害に関係する因子を探索することは重要であると考え。なお、血液検体等の採取については、医療現場での診療行為とは目的が異なることから、製造販売後臨床試験として実施する必要があると機構は判断する。

全例調査の実施にあたり留意すべき事項や情報提供が必要と考えられる項目については、専門協議で議論を行いたいと考える。また、全例調査及び血液検体の採取とは別に、国内で新たな臨床試験として検討すべき事項の有無についても専門協議で議論を行いたいと考える。

次に、機構は、申請者に対し、製造販売後の安全性確保及び適正使用の推進のための計画について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

- ・社内には「Velcade 専任チーム」を設置し、また医薬情報担当者（MR）として専門的な知識を有する血液領域専門のMRを配置し、血液専門MR1人が■■～■■施設の本薬納入施設を担当する。
- ・製造販売後の一定期間は、全例調査に協力可能な施設であること、がん化学療法に十分な知識・経験を有する学会認定専門医が常勤する施設であること、肺障害発現時の緊急対応が可能であること、等を満たした医療機関に納入先を限定し、事前に責任医師、処方医師、薬剤師の登録を行う（未登録の医師からの発注は受け付けない）。
- ・症例は、中央登録方式とし、医療機関からの登録申請に対し、不適格症例に対しては登録拒否を通知し、不適格基準症例への投与を防止する。
- ・全例調査での情報収集と、その結果の情報提供を迅速に行うために、原則として EDC（Electronic data capturing）システムを用いる。副作用発現状況は申請者のホームページ上で公表し、毎日更新を行う。その他、全例調査の中間集計は1カ月に一度実施し、肺障害第三者評価委員会検討結果を踏まえて、申請者のホームページ及び紙媒体によって情報提供を行う。
- ・肺障害第三者評価委員会として、呼吸器専門医2名、血液専門医3名、画像診断専門医2名、病理診断専門医1名、循環器専門医1名の社外メンバーで構成される委員会を原則として3カ月に1度定期的を開催し、緊急時は随時開催する。
- ・学会に全例調査の実施、講習会の実施、適正使用ガイドの作成等における協力要請を行う。

機構は、上記の計画について概ね了承したが、製造販売後の流通管理方法については、実施可能性を含め、現時点の計画の妥当性について、専門協議で議論を行いたいと考える。

・臨床試験において認められた有害事象等

(1) 国内第 Ⅰ 相試験 (試験番号 JNJ-26866138-JPN-MM-101 (中間報告書))

発現率 10%以上の有害事象

	0.7mg/m <sup>2</sup> (n=3)		1mg/m <sup>2</sup> (n=6)		1.3mg/m <sup>2</sup> (n=7)		計 (n=16)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
貧血	2(66.7)	2(66.7)	5(83.3)	5(83.3)	7(100.0)	7(100.0)	14(87.5)	14(87.5)
リンパ球数減少	2(66.7)	2(66.7)	5(83.3)	5(83.3)	6(85.7)	6(85.7)	13(81.3)	13(81.3)
白血球数減少	1(33.3)	1(33.3)	5(83.3)	5(83.3)	4(57.1)	4(57.1)	10(62.5)	10(62.5)
悪心	2(66.7)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	5(71.4)	5(71.4)	9(56.3)	8(50.0)
好中球数減少	0	0	5(83.3)	5(83.3)	4(57.1)	4(57.1)	9(56.3)	9(56.3)
下痢	1(33.3)	0	2(33.3)	2(33.3)	5(71.4)	4(57.1)	8(50.0)	6(37.5)
血小板数減少	0	0	3(50.0)	3(50.0)	5(71.4)	5(71.4)	8(50.0)	8(50.0)
便秘	2(66.7)	1(33.3)	3(50.0)	3(50.0)	2(28.6)	2(28.6)	7(43.8)	6(37.5)
発熱	0	0	4(66.7)	4(66.7)	3(42.9)	3(42.9)	7(43.8)	7(43.8)
好中球減少症	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	6(37.5)	6(37.5)
食欲不振	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	6(37.5)	6(37.5)
感覚減退	0	0	3(50.0)	3(50.0)	2(28.6)	2(28.6)	5(31.3)	5(31.3)
味覚異常	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	5(31.3)	5(31.3)
リンパ球減少症	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	1(14.3)	1(14.3)	4(25.0)	4(25.0)
白血球減少症	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	1(14.3)	1(14.3)	4(25.0)	4(25.0)
低アルブミン血症	2(66.7)	2(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	4(25.0)	4(25.0)
嘔吐	1(33.3)	0	0	0	3(42.9)	3(42.9)	4(25.0)	3(18.8)
倦怠感	1(33.3)	0	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	3(18.8)
疲労	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	2(33.3)	0	0	4(25.0)	4(25.0)
AST 増加	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
ALT 増加	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
血中アミラーゼ増加	0	0	1(16.7)	1(16.7)	3(42.9)	3(42.9)	4(25.0)	4(25.0)
血中 ALP 増加	0	0	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
血中 LDH 増加	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
感染	0	0	0	0	3(42.9)	3(42.9)	3(18.8)	3(18.8)
血小板減少症	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
高血糖	0	0	2(33.3)	2(33.3)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
低ナトリウム血症	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
不眠症	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	0	1(14.3)	0	3(18.8)	1(6.3)
頭痛	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	3(18.8)	3(18.8)
口内炎	2(66.7)	2(66.7)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
骨痛	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	0	0	0	3(18.8)	1(6.3)
C-反応性蛋白増加	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	1(14.3)	3(18.8)	2(12.5)
PO2 低下	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
麦粒腫	0	0	2(33.3)	2(33.3)	0	0	2(12.5)	2(12.5)
鼻咽頭炎	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
高カルシウム血症	0	0	2(33.3)	2(33.3)	0	0	2(12.5)	2(12.5)
浮動性めまい	1(33.3)	1(33.3)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
末梢性運動ニューロパシー	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
呼吸困難	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
丘疹	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)

多汗症	0	0	2(33.3)	1(16.7)	0	0	2(12.5)	1(6.3)
発疹(Rash)	0	0	1(16.7)	0	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	1(6.3)
背部痛	0	0	2(33.3)	0	0	0	2(12.5)	0
腎機能障害	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	0	0	2(12.5)	2(12.5)
蛋白尿	1(33.3)	1(33.3)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
尿蛋白	0	0	0	0	2(28.6)	1(14.3)	2(12.5)	1(6.3)

発現例数 (%)

### Grade 3 以上の有害事象

	0.7mg/m <sup>2</sup> (n=3)	1mg/m <sup>2</sup> (n=6)	1.3mg/m <sup>2</sup> (n=7)	計 (n=16)
貧血	0	3(50.0)	3(42.9)	6(37.5)
リンパ球数減少	0	2(33.3)	3(42.9)	5(31.3)
白血球数減少	0	0	3(42.9)	3(18.8)
好中球数減少	0	3(50.0)	4(57.1)	7(43.8)
下痢	0	0	1(14.3)	1(6.3)
血小板数減少	0	0	2(28.6)	2(12.5)
好中球減少症	1(33.3)	1(16.7)	1(14.3)	3(18.8)
低ナトリウム血症	0	1(16.7)	0	1(6.3)
骨痛	1(33.3)	1(16.7)	0	2(12.5)
背部痛	0	1(16.7)	0	1(6.3)
肺炎	0	1(16.7)	0	1(6.3)
発熱性好中球減少症	0	0	1(14.3)	1(6.3)
アルカローシス	1(33.3)	0	0	1(6.3)
胸水	0	1(16.7)	0	1(6.3)
血尿	0	0	1(14.3)	1(6.3)
疼痛	1(33.3)	0	0	1(6.3)

発現例数 (%)

- ・ 第 相部分 (データカットオフ時まで) において試験期間中 (初回投与日から最終投与後 28 日又は後治療移行前まで) の死亡例は認められなかった。

### (2) 国内第 Ⅰ 相試験 (試験番号 JNJ-26866138-JPN-MM-101 (データカットオフ以降のデータも含む) 2006 年 4 月 28 日時点)

#### 重篤な有害事象

登録番号	開始投与量 mg/m <sup>2</sup>	年齢	性別	発現時期		直前投与量 mg/m <sup>2</sup>	有害事象名 MedDRA PT	最悪 Grade	転 帰	因果関係#
				Cycle	Day					
08	1	4	男	4	17	1	胸水	3	軽 快	可能性小
15	1.3	6	男	1	1	1.3	血尿	4	回 復	関連なし
17	1.3	6	女	2	10	1.3	間質性肺疾患	5	死 亡	ほぼ確実
				2	37	1.3	気胸	3	回 復	可能性小
				2	74	1.3	敗血症	3	未回復	多分なし
18	1.3	5	男	1	8	1.3	血小板減少症	3	回 復	ほぼ確実
				2	11	1.3	発熱性好中球減少症	3	回 復	ほぼ確実
20	1.3	7	女	2	14	1.3	腸球菌性敗血症	3	回 復	ほぼ確実
				2	15	1.3	肺炎	3	回 復	ほぼ確実
31	1.3	6	女	6	8	1	気管支炎	3	回 復	可能性大
				6	11	1	腸炎	3	回 復	可能性大
34	1.3	5	男	2	4	1.3	間質性肺疾患	1	軽 快	ほぼ確実

# 主治医による判定である。

投与中止となった有害事象

登録番号	開始投与量 mg/m <sup>2</sup>	年齢	性別	発現時期		直前投与量 mg/m <sup>2</sup>	有害事象名 MedDRA PT	最悪 Grade	転 帰	因果関係 <sup>#</sup>
				Cycle	Day					
08	1	4	男	4	17	1	胸水	3	軽 快	可能性小
17	1.3	6	女	2	10	1.3	間質性肺疾患	5	死 亡	ほぼ確実
20	1.3	7	女	2	14	1.3	腸球菌性敗血症	3	回 復	ほぼ確実
				2	15	1.3	肺炎	3	回 復	ほぼ確実
24	1.3	5	男	3	18	1	血中アミラーゼ増加	3	回 復	可能性大
27	1.3	5	男	4	7	1.3	浮腫	2	回 復	ほぼ確実
28	1.3	5	男	2	16	1.3	貧血	3	回 復	可能性大
34	1.3	5	男	2	4	1.3	間質性肺疾患	1	軽 快	ほぼ確実

# 主治医による判定である。

減量投与となった有害事象

登録番号	開始投与量 mg/m <sup>2</sup>	年齢	性別	発現時期		直前投与量 mg/m <sup>2</sup>	有害事象名 MedDRA PT	最悪 Grade	転 帰	因果関係 <sup>#</sup>
				Cycle	Day					
04	1	5	女	2	9	1	肺炎	3	回 復	可能性小
07	1	3	女	3	15	1	好中球減少症	4	回 復	可能性大
12	1.3	4	男	1	4	1.3	発熱性好中球減少症	3	回 復	可能性大
14	1.3	5	女	2	3	1.3	好中球減少症	4	軽 快	可能性大
16	1.3	7	女	5	5	1.3	好中球減少症	4	回 復	可能性大
				3	21	1	好中球減少症	4	未回復	可能性大
18	1.3	5	男	2	11	1.3	発熱性好中球減少症	3	回 復	ほぼ確実
19	1.3	5	女	2	5	1.3	嘔吐	3	回 復	可能性大
				2	5	1.3	下痢	1	回 復	可能性大
22	1.3	5	男	1	4	1.3	好中球数減少	4	回 復	ほぼ確実
				1	4	1.3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	回 復	ほぼ確実
				1	4	1.3	血中乳酸脱水素酵素増加	3	未回復	可能性大
23	1.3	6	女	1	9	1.3	感染性腸炎	3	回 復	ほぼ確実
24	1.3	5	男	1	4	1.3	好中球数減少	4	回 復	ほぼ確実
				1	8	1.3	血中アミラーゼ増加	4	回 復	可能性大
25	1.3	5	男	2	9	1.3	肺炎	3	回 復	可能性大
31	1.3	6	女	1	5	1.3	好中球数減少	4	回 復	ほぼ確実
32	1.3	6	男	1	4	1.3	高血圧	3	回 復	可能性小
33	1.3	6	男	1	5	1.3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	未回復	可能性大

# 主治医による判定である。

投与延期/休薬となった有害事象

登録番号	開始投与量 mg/m <sup>2</sup>	年齢	性別	発現時期		直前投与量 mg/m <sup>2</sup>	有害事象名 MedDRA PT	最悪 Grade	転 帰	因果関係 <sup>#</sup>
				Cycle	Day					
08	1	4	男	1	22	1	貧血	3	回 復	ほぼ確実
11	1.3	6	女	1	22	1.3	貧血	3	回 復	可能性大
				2	21	1.3	貧血	3	回 復	可能性大
13	1.3	7	男	2	4	1.3	下痢	2	回 復	可能性大
15	1.3	6	男	1	1	1.3	血尿	4	回 復	関連なし
18	1.3	5	男	4	19	1	結膜炎	1	回 復	可能性大
				4	18	1	顔面浮腫	1	回 復	可能性大
29	1.3	6	男	1	3	1.3	血小板減少症	3	回 復	ほぼ確実
30	1.3	7	男	1	10	1.3	血小板減少症	3	回 復	可能性大

			1	22	1.3	貧血	3	回復	可能性小
--	--	--	---	----	-----	----	---	----	------

# 主治医による判定である。

(3) 海外第 相臨床試験 (試験番号 98-104A、試験番号 DM98-194、試験番号 LCCC9834 /MSKCC00-31、試験番号 M34100-027)

単独投与で認められた DLT

試験	194 試験	104A 試験	9834 / 31 試験
DLT (Grade)	下痢 (3):4 例 低血圧 (3) :1 例 起立性低血圧 (3) :1 例 頻脈 (3) :1 例 視覚異常 (3) :1 例 失神 (3) :1 例	下痢 (3) :3 例 末梢性感覚ニューロパシー (3) :1 例	低ナトリウム血症 (3):4 例 低カリウム血症 (3) :2 例 倦怠感 (3) :1 例

単独投与における発現率 10%以上の有害事象

	< 0.7mg/m <sup>2</sup> (n=29)	0.7 ~ 1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=51)	> 1.3mg/m <sup>2</sup> (n=43)	計(n=123)
1 件以上発現例	29 (100)	51 (100)	43 (100)	123 (100)
胃腸障害	17 (59)	40 (78)	39 (91)	96 (78)
悪心	7 (24)	21 (41)	27 (63)	55 (45)
便秘	9 (31)	21 (41)	23 (53)	53 (43)
下痢	6 (21)	14 (27)	32 (74)	52 (42)
嘔吐	6 (21)	16 (31)	19 (44)	41 (33)
腹痛	7 (24)	5 (10)	12 (28)	24 (20)
腹部膨満	2 (7)	4 (8)	8 (19)	14 (11)
全身障害および投与局所様態	18 (62)	31 (61)	38 (88)	87 (71)
疲労	14 (48)	23 (45)	35 (81)	72 (59)
発熱	6 (21)	14 (27)	10 (23)	30 (24)
無力症	1 (3)	5 (10)	11 (26)	17 (14)
悪寒	2 (7)	8 (16)	6 (14)	16 (13)
カテーテル合併症	2 (7)	3 (6)	9 (21)	14 (11)
末梢性浮腫	3 (10)	5 (10)	5 (12)	13 (11)
神経系障害	5 (17)	17 (33)	22 (51)	44 (36)
頭痛	4 (14)	11 (22)	17 (40)	32 (26)
浮動性めまい	1 (3)	8 (16)	9 (21)	18 (15)
筋骨格系および結合組織障害	5 (17)	21 (41)	13 (30)	39 (32)
背部痛	3 (10)	13 (25)	6 (14)	22 (18)
骨痛	1 (3)	5 (10)	8 (19)	14 (11)
筋痛	2 (7)	6 (12)	5 (12)	13 (11)
臨床検査	14 (48)	13 (25)	11 (26)	38 (31)
ヘモグロビン減少	13 (45)	12 (24)	11 (26)	36 (29)
血小板数減少	2 (7)	6 (12)	7 (16)	15 (12)
血液およびリンパ系障害	2 (7)	24 (47)	10 (23)	36 (29)
血小板減少症	0	17 (33)	6 (14)	23 (19)
貧血	2 (7)	15 (29)	6 (14)	23 (19)

白血球減少症	0	13 (25)	3 (7)	16 (13)
代謝および栄養障害	3 (10)	11 (22)	18 (42)	32 (26)
食欲減退	2 (7)	6 (12)	9 (21)	17 (14)
食欲不振	1 (3)	6 (12)	9 (21)	16 (13)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (7)	16 (31)	9 (21)	27 (22)
呼吸困難	2 (7)	16 (31)	9 (21)	27 (22)
血管障害	4 (14)	4 (8)	7 (16)	15 (12)
低血圧	4 (14)	4 (8)	7 (16)	15 (12)

発現例数 (%)

### 塩酸ゲムシタピンとの併用投与における重篤な有害事象 (N=31)

投与量 (本薬/塩酸ゲムシタピン) mg/m <sup>2</sup>	被験者 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	発現時期 (Cycle / Day)	Grade	本薬 の処置	転帰
1.0 / 500	013-102	呼吸不全	EOT	4	-	死亡
1.0 / 800	013-107	失神	EOT	3	-	回復
		脱水	EOT	3	-	回復
1.0 / 1000	013-113	肺塞栓症	C2 / D8	4	休薬	回復
	013-114	菌血症	EOT	3	-	回復
		高ビリルビン血症	EOT	3	-	未回復
		ステント閉塞	EOT	3	-	回復
	013-116	十二指腸炎	EOT	3	-	回復
	014-203	静脈血栓症*	EOT	3	中止	未回復
		敗血症*	EOT	3	-	回復
	014-204	腹水	EOT	3	-	回復
	014-205	転移部痛	EOT	3	-	回復
	014-206	心嚢液貯留	EOT	4	-	未回復
		深部静脈血栓症	EOT	3	-	回復
		上室性頻脈	EOT	3	-	回復
	014-209	蜂巣炎	EOT	3	-	回復
		喀血	EOT	3	-	回復
1.3 / 800	004-001	小腸閉塞*	C1 / D11	3	休薬	回復
		糞腫*	C3 / D1	2	休薬	回復
		腸球菌感染	EOT	3	-	回復
		イレウス*	EOT	2	-	回復
	004-002	発熱性好中球減少症	EOT	2	-	回復
		脱水	EOT	2	-	回復
	013-117	肺塞栓症	C1 / D8	4	休薬	回復
	013-118	細菌感染	EOT	3	-	回復
		深部静脈血栓症	C8 / D1	3	-	回復
1.3 / 800	004-003	発熱*	C3 / D11	3	休薬	回復
		狭心症*	C3 / D11	1	休薬	回復
		肺炎*	C6 / D11	2	-	回復
		胸水*	C7 / D11	3	-	回復
		心嚢液貯留*	C7 / D11	2	-	回復
		胸痛*	C7 / D11	2	-	回復
	013-119	発熱*	C1 / D1	3	-	回復
		過敏症*	C1 / D1	2	中止	回復
	013-121	肝機能検査値異常*	C1 / D11	4	-	回復
		ステント閉塞*	C1 / D11	3	-	回復

投与量 (本薬/塩酸ゲムシタピン) mg/m <sup>2</sup>	被験者 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	発現時期 (Cycle / Day)	Grade	本薬 の処置	転帰
		血小板減少症*	C1 / D11	2	-	回復
	013-123	心筋梗塞*	EOT	4	中止	回復
		深部静脈血栓症*	EOT	3	-	未回復

\* 因果関係の否定できない有害事象 (副作用)

EOT: End of Treatment

- 海外第 相試験 (104A 試験、194 試験、9834 /31 試験) では、123 例中 3 例 (2%) が最終投与後 30 日以内に死亡した。3 例ともに死因は疾患進行によるものであり、本薬との因果関係はないと判定された。
- 海外第 相試験 (027 試験) では、本薬最終投与後 52 日以内に発現した有害事象により死亡した症例が 1 例 (症例番号 : 013-102) 認められた。本症例は本薬最終投与後 43 日目に発現した呼吸不全により最終投与後 58 日目に死亡し、死亡と本薬との因果関係は否定された。

#### (4) 海外第 相試験 (試験番号 M34100-024、試験番号 M34100-025)

発現率 10%以上の有害事象

MedDRA/J v8.0 SOC、PT	1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=28)			1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=228)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
1件以上発現例	28 (100)	18 (64)	2 (7)	228 (100)	156 (68)	31 (14)
全身障害および投与局所様態	24 (86)	6 (21)	0	204 (89)	57 (25)	3 (1)
疲労	19 (68)	2 (7)	0	128 (56)	35 (15)	0
発熱	9 (32)	1 (4)	0	82 (36)	9 (4)	0
末梢性浮腫	9 (32)	1 (4)	0	50 (22)	2 (1)	0
無力症	7 (25)	1 (4)	0	45 (20)	14 (6)	1 (<1)
悪寒	4 (14)	2 (7)	0	27 (12)	1 (<1)	0
倦怠感	5 (18)	0	0	22 (10)	2 (1)	0
疼痛	5 (18)	0	0	22 (10)	3 (1)	0
胃腸障害	22 (79)	0	0	202 (89)	42 (18)	5 (2)
悪心	13 (46)	0	0	145 (64)	15 (7)	0
下痢	7 (25)	0	0	126 (55)	16 (7)	2 (1)
便秘	9 (32)	0	0	99 (43)	5 (2)	0
嘔吐	4 (14)	0	0	82 (36)	16 (7)	1 (<1)
腹痛	2 (7)	0	0	28 (12)	5 (2)	0
神経系障害	20 (71)	2 (7)	1 (4)	171 (75)	63 (28)	1 (<1)
末梢性ニューロパシー	5 (18)	1 (4)	1 (4)	73 (32)	25 (11)	0
頭痛	8 (29)	0	0	63 (28)	8 (4)	0
浮動性めまい	6 (21)	1 (4)	0	48 (21)	3 (1)	0
味覚異常	2 (7)	0	0	29 (13)	1 (<1)	0
感覚減退	4 (14)	0	0	26 (11)	1 (<1)	0
錯感覚	2 (7)	0	0	27 (12)	4 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (68)	6 (21)	0	147 (64)	49 (21)	0
四肢痛	7 (25)	3 (11)	0	59 (26)	16 (7)	0
関節痛	10 (36)	1 (4)	0	46 (20)	9 (4)	0
骨痛	7 (25)	0	0	39 (17)	11 (5)	0
背部痛	7 (25)	1 (4)	0	38 (17)	17 (7)	0
筋痙縮	4 (14)	1 (4)	0	38 (17)	3 (1)	0
筋痛	2 (7)	1 (4)	0	32 (14)	5 (2)	0

MedDRA/J v8.0 SOC、PT	1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=28)			1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=228)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
肩部痛	4 (14)	1 (4)	0	22 (10)	5 (2)	0
血液およびリンパ系障害	13 (46)	12 (43)	0	152 (67)	89 (39)	12 (5)
血小板減少症	9 (32)	8 (29)	0	97 (43)	61 (27)	7 (3)
貧血	7 (25)	2 (7)	0	74 (32)	21 (9)	0
好中球減少症	3 (11)	3 (11)	0	54 (24)	29 (13)	6 (3)
代謝および栄養障害	13 (46)	4 (14)	0	147 (64)	41 (18)	2 (1)
食欲不振	3 (11)	0	0	74 (32)	5 (2)	0
脱水	0	0	0	42 (18)	15 (7)	0
食欲減退	2 (7)	0	0	30 (13)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	20 (71)	3 (11)	0	139 (61)	27 (12)	3 (1)
上気道感染	9 (32)	2 (7)	0	41 (18)	0	0
带状疱疹	3 (11)	0	0	30 (13)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (61)	2 (7)	0	134 (59)	15 (7)	4 (2)
呼吸困難	7 (25)	2 (7)	0	50 (22)	7 (3)	1 (<1)
咳嗽	5 (18)	0	0	39 (17)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	13 (46)	0	0	126 (55)	4 (2)	0
発疹	6 (21)	0	0	47 (21)	1 (<1)	0
掻痒症	2 (7)	0	0	26 (11)	0	0
精神障害	17 (61)	1 (4)	0	103 (45)	11 (5)	0
不眠症	11 (39)	1 (4)	0	62 (27)	3 (1)	0
不安	4 (14)	1 (4)	0	34 (15)	0	0
うつ病	6 (21)	1 (4)	0	22 (10)	0	0
眼障害	9 (32)	0	0	67 (29)	4 (2)	0
霧視	2 (7)	0	0	25 (11)	1 (<1)	0

発現例数 (%)

本薬との因果関係が否定できない死亡例は 2 例 (死因: 心肺停止 (症例番号: 03-0022) 呼吸不全 (症例番号: 05-0001)) であった。

### (5) 海外第 相試験 (試験番号 M34101-039)

発現率 10% 以上の有害事象

MedDRA/J v8.0 SOC、PT	本薬群 (n=331)			デキサメタゾン群 (n=332)		
	有害事象	副作用	Grade 3 以上の有害事象	有害事象	副作用	Grade 3 以上の有害事象
1 件以上発現例	331 (100)	324 (98)	248 (75)	327 (98)	297 (89)	198 (60)
全身障害及び投与局所様態	262 (79)	219 (66)	61 (18)	222 (67)	166 (50)	39 (12)
疲労	141 (43)	131 (40)	19 (6)	107 (32)	83 (25)	12 (4)
発熱	116 (35)	66 (20)	6 (2)	54 (16)	21 (6)	5 (2)
無力症	76 (23)	68 (21)	23 (7)	63 (19)	45 (14)	9 (3)
末梢性浮腫	47 (14)	20 (6)	0	55 (17)	44 (13)	1 (<1)
悪寒	37 (11)	25 (8)	0	8 (2)	3 (1)	0
疼痛	33 (10)	18 (5)	7 (2)	13 (4)	6 (2)	3 (1)
胃腸障害	294 (89)	264 (80)	61 (18)	173 (52)	122 (37)	19 (6)
下痢	192 (58)	173 (52)	24 (7)	70 (21)	36 (11)	6 (2)
悪心	190 (57)	172 (52)	8 (2)	46 (14)	31 (9)	0
便秘	140 (42)	99 (30)	7 (2)	49 (15)	27 (8)	4 (1)
嘔吐	117 (35)	96 (29)	11 (3)	20 (6)	10 (3)	4 (1)
腹痛	53 (16)	35 (11)	6 (2)	11 (3)	6 (2)	1 (<1)

感染症及び寄生虫症	215 (65)	83 (25)	43 (13)	196 (59)	111 (33)	57 (17)
鼻咽頭炎	45 (14)	5 (2)	1 (<1)	23 (7)	3 (1)	0
带状疱疹	42 (13)	21 (6)	6 (2)	15 (5)	13 (4)	5 (2)
神経系障害	246 (74)	214 (65)	67 (20)	162 (49)	117 (35)	20 (6)
末梢性ニューロパシー	87 (26)	83 (25)	20 (6)	20 (6)	9 (3)	2 (1)
頭痛	85 (26)	62 (19)	3 (1)	43 (13)	23 (7)	2 (1)
錯感覚	68 (21)	64 (19)	5 (2)	27 (8)	24 (7)	0
浮動性めまい	45 (14)	30 (9)	3 (1)	34 (10)	25 (8)	0
末梢性感覚ニューロパシー	40 (12)	38 (11)	6 (2)	7 (2)	4 (1)	0
筋骨格系及び結合組織障害	212 (64)	117 (35)	35 (11)	183 (55)	102 (31)	43 (13)
骨痛	54 (16)	17 (5)	12 (4)	53 (16)	10 (3)	11 (3)
四肢痛	50 (15)	30 (9)	5 (2)	24 (7)	7 (2)	2 (1)
背部痛	46 (14)	14 (4)	10 (3)	34 (10)	9 (3)	5 (2)
筋痙縮	46 (14)	33 (10)	1 (<1)	51 (15)	35 (11)	4 (1)
筋痛	39 (12)	32 (10)	1 (<1)	18 (5)	13 (4)	1 (<1)
関節痛	36 (11)	13 (4)	2 (1)	26 (8)	12 (4)	5 (2)
筋骨格痛	33 (10)	14 (4)	3 (1)	11 (3)	3 (1)	3 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	171 (52)	70 (21)	33 (10)	137 (41)	66 (20)	28 (8)
咳嗽	70 (21)	15 (5)	2 (1)	35 (11)	11 (3)	1 (<1)
呼吸困難	65 (20)	35 (11)	17 (5)	58 (17)	37 (11)	11 (3)
血液及びリンパ系障害	182 (55)	167 (50)	143 (43)	104 (31)	33 (10)	57 (17)
貧血	87 (26)	63 (19)	33 (10)	74 (22)	21 (6)	35 (11)
血小板減少症	115 (35)	109 (33)	97 (29)	36 (11)	11 (3)	22 (7)
好中球減少症	62 (19)	58 (18)	48 (15)	5 (2)	1 (<1)	4 (1)
代謝及び栄養障害	155 (47)	114 (34)	34 (10)	126 (38)	89 (27)	50 (15)
食欲不振	75 (23)	68 (21)	9 (3)	14 (4)	8 (2)	1 (<1)
食欲減退	42 (13)	36 (11)	0	17 (5)	12 (4)	0
精神障害	117 (35)	51 (15)	11 (3)	163 (49)	146 (44)	29 (9)
不眠症	60 (18)	29 (9)	1 (<1)	90 (27)	78 (23)	5 (2)
皮膚及び皮下組織障害	155 (47)	97 (29)	13 (4)	100 (30)	62 (19)	2 (1)
発疹	72 (22)	51 (15)	6 (2)	22 (7)	8 (2)	0

発現例数 (%)

### 重篤な有害事象 (5 例以上)

MedDRA/J v8.0 SOC、PT	重篤な有害事象			重篤な副作用		
	本剤群 n (%) (n=331)	対照群 n (%) (n=332)	計 n (%) (n=663)	本剤群 n (%) (n=331)	対照群 n (%) (n=332)	計 n (%) (n=663)
1 件以上発現例	144 (44)	144 (43)	288 (43)	80 (24)	83 (25)	163 (25)
感染症及び寄生虫症	44 (13)	59 (18)	103 (16)	16 (5)	34 (10)	50 (8)
肺炎	12 (4)	22 (7)	34 (5)	3 (1)	13 (4)	16 (2)
敗血症	5 (2)	6 (2)	11 (2)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
带状疱疹	6 (2)	3 (1)	9 (1)	5 (2)	3 (1)	8 (1)
全身障害及び投与局所様態	43 (13)	37 (11)	80 (12)	18 (5)	14 (4)	32 (5)
発熱	19 (6)	14 (4)	33 (5)	7 (2)	6 (2)	13 (2)

無力症	6 (2)	6 (2)	12 (2)	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
疾患進行	7 (2)	4 (1)	11 (2)	0	0	0
胸痛	5 (2)	5 (2)	10 (2)	2 (1)	3 (1)	5 (1)
疼痛	3 (1)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胃腸障害	30 (9)	16 (5)	46 (7)	20 (6)	4 (1)	24 (4)
下痢	15 (5)	4 (1)	19 (3)	11 (3)	1 (<1)	12 (2)
嘔吐	9 (3)	4 (1)	13 (2)	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
悪心	6 (2)	2 (1)	8 (1)	6 (2)	0	6 (1)
胃腸出血	3 (1)	4 (1)	7 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	22 (7)	16 (5)	38 (6)	10 (3)	8 (2)	18 (3)
呼吸困難	12 (4)	5 (2)	17 (3)	6 (2)	3 (1)	9 (1)
神経系障害	27 (8)	11 (3)	38 (6)	11 (3)	6 (2)	17 (3)
脊髄圧迫	6 (2)	2 (1)	8 (1)	0	0	0
痙攣	4 (1)	1 (<1)	5 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
代謝及び栄養障害	18 (5)	20 (6)	38 (6)	9 (3)	16 (5)	25 (4)
高血糖	0	11 (3)	11 (2)	0	11 (3)	11 (2)
高カルシウム血症	8 (2)	2 (1)	10 (2)	0	0	0
脱水	6 (2)	1 (<1)	7 (1)	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
心臓障害	18 (5)	12 (4)	30 (5)	13 (4)	3 (1)	16 (2)
うっ血性心不全	4 (1)	4 (1)	8 (1)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
心房細動	3 (1)	4 (1)	7 (1)	3 (1)	0	3 (<1)
腎及び尿路障害	12 (4)	14 (4)	26 (4)	4 (1)	3 (1)	7 (1)
腎不全	4 (1)	9 (3)	13 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
急性腎不全	3 (1)	5 (2)	8 (1)	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
筋骨格系及び結合組織障害	12 (4)	12 (4)	24 (4)	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
骨痛	5 (2)	5 (2)	10 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)
背部痛	5 (2)	1 (<1)	6 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
血管障害	11 (3)	10 (3)	21 (3)	6 (2)	6 (2)	12 (2)
深部静脈血栓症	1 (<1)	5 (2)	6 (1)	0	2 (1)	2 (<1)
低血圧	3 (1)	3 (1)	6 (1)	3 (1)	2 (1)	5 (1)
血液及びリンパ系障害	10 (3)	10 (3)	20 (3)	8 (2)	1 (<1)	9 (1)
血小板減少症	5 (2)	5 (2)	10 (2)	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
貧血	1 (<1)	6 (2)	7 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
精神障害	4 (1)	15 (5)	19 (3)	2 (1)	13 (4)	15 (2)
精神病性障害	0	6 (2)	6 (1)	0	6 (2)	6 (1)
臨床検査	10 (3)	2 (1)	12 (2)	6 (2)	0	6 (1)
血中クレアチニン増加	5 (2)	1 (<1)	6 (1)	2 (1)	0	2 (<1)
傷害、中毒及び処置合併症	6 (2)	4 (1)	10 (2)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	7 (2)	0	7 (1)	5 (2)	0	5 (1)

発現例数 (%)

### 治験薬と因果関係が否定されない死亡例

被験者番号	年齢 (歳)	性別	死因	投与後日数	治験薬投与回数
本薬群					
034-011	59	女性	心原性ショック	2	10
061-027	62	男性	呼吸不全	38	9
115-002	65	男性	うっ血性心不全	62	26
180-012	72	男性	心停止	16	12
デキサメタゾン群					
011-004	77	男性	敗血症, 両側性肺炎	3	20
061-011	69	男性	細菌性髄膜炎	39	8
061-012	60	男性	突然死 (原因不明)	6	31

被験者番号	年齢 (歳)	性別	死因	投与後日数	治験薬投与回数
061-019	59	男性	肺炎球菌性敗血症	1	7
146-023	61	男性	心肺停止 / 腹腔内出血	34	12

- ・ 初回投与後 30 日以内の死亡として、本薬群 331 例中 2 例 (1%未満)、デキサメタゾン群 332 例中 6 例 (2%) が報告された。
- ・ 治験薬と因果関係が否定されない死亡例は、本薬群 4 例、デキサメタゾン群 5 例であった。
- ・ 有害事象による投与中止例は、本薬群 36%(120/331 例)、デキサメタゾン群 29%(96/332 例)であった。
- ・ 有害事象による休薬例は、本薬群 59% (196/331 例)、デキサメタゾン群 25% (83/332 例)であった。
- ・ 有害事象による減量は本薬群 43% (141/331 例)、デキサメタゾン群 14% (45/332 例)であった。

#### (6) 海外第 相製造販売後臨床試験 (試験番号 M34103-058)

重篤な有害事象 (n=41)

症例番号	有害事象 (MedDRA PT)	grade	転帰
002/004	急性腎不全	3	回復
002/002	带状疱疹*	3	回復
002/008	大腿骨骨折	3	回復
006/005	下痢*	不明	不変
002/017	呼吸困難	3	軽快
	低酸素症*	3	回復
	酸素飽和度減少	3	軽快
003/001	菌血症	3	軽快
002/018	肺炎*	2	不変
001/003	痙攣*	2	不変
002/020	肺炎*	2	軽快
002/001	脳ヘルニア	4	死亡
	肺炎*	4	死亡
	呼吸不全	4	死亡
	胸痛*	3	回復

\*因果関係の否定できない有害事象 (副作用)

- ・ 多発性骨髄腫 (IgA) の 68 歳の男性 1 例 (被験者番号: 002/001) が、脳血栓発作による脳ヘルニアにより死亡した。脳ヘルニアと本薬との関連性を否定されたが、併発する重篤な肺炎と本薬の因果関係は否定されないとされた。

(7) 国内における個人輸入症例における重篤な肺障害例

( 審査報告(1) p60 表の症例番号 No 2～8 の症例について、申請者が独自に解析したものである )

		個人輸入製剤使用症例				個人輸入製剤使用症例	
		例数	発現例数 (%)			例数	発現例数 (%)
計		57	7 (12.3)	計		57	7 (12.3)
性別	男	26	1 (3.8)	自家移植	なし	36	3 (8.3)
	女	31	6 (19.4)		あり	21	4 (19.0)
年齢 (年代)	20代			同種移植	なし	47	5 (10.6)
	30代	1	1 (100.0)		あり	8	2 (25.0)
	40代	6	2 (33.3)		不明	2	
	50代	21	2 (9.5)	移植有無	なし	31	1 (3.2)
	60代	21	2 (9.5)		あり	25	6 (24.0)
	70代	7			不明	1	
	80代	1		Karnofsky PS	90-100	13	2 (15.4)
					70-80	10	2 (20.0)
非高齢/高齢の別	65歳未満	35	6 (17.1)		50-60	8	3 (37.5)
	65歳以上	22	1 (4.5)		30-40	7	
サブタイプ	IgM	1			10-20	1	
	IgG	32	5 (15.6)		不明	18	
	IgA	7		直前治療法 DEXA	なし	41	4 (9.8)
	IgD	4	1 (25.0)		あり	16	3 (18.8)
	B.JP	6		直前治療法 Thalidomide	なし	29	4 (13.8)
	Non Secretary IgA + B.JP	1			あり	28	3 (10.7)
	不明	6	1 (16.7)	直前治療法 化学療法	なし	48	7 (14.6)
					あり	9	
D-Sステージ	IA	1	1 (100.0)	直前治療法 IFN	なし	56	7 (12.5)
	IIA	6	1 (16.7)		あり	1	
	IIIB	2		直前治療法 Bisphosphonate	なし	51	6 (11.8)
	IIIA	29	1 (3.4)		あり	6	1 (16.7)
	IIIB	14	3 (21.4)	直前治療法 その他	なし	47	5 (10.6)
	髄外性形質細胞	1	1 (100.0)		あり	10	2 (20.0)
D-Sステージ (またはII, III)	I-II	9	2 (22.2)	DEXA使用歴	なし	3	
	III	43	4 (9.3)		あり	54	7 (13.0)
	その他/不明	5	1 (20.0)	心電図異常	なし	49	6 (12.2)
Crow Fukase症候群	なし	52	7 (13.5)		あり	6	1 (16.7)
	不明	5			不明	2	
前治療歴 MP	なし	23	4 (17.4)	心エコー異常	なし	42	7 (16.7)
	あり	33	3 (9.1)		あり	5	
	不明	1			不明	10	
前治療歴 IFN	なし	45	6 (13.3)	末梢神経障害	なし	31	5 (16.1)
	あり	11	1 (9.1)		あり	22	2 (9.1)
	不明	1			不明	4	
前治療歴 VAD	なし	8		活動性感染症	なし	48	6 (12.5)
	あり	48	7 (14.6)		あり	9	1 (11.1)
	不明	1		糖尿病	なし	47	6 (12.8)
前治療歴 DEXA	なし	39	6 (15.4)		あり	9	1 (11.1)
	あり	17	1 (5.9)		不明	1	
	不明	1		高血圧	なし	50	7 (14.0)
前治療歴 MEL+DEXA	なし	53	7 (13.2)		あり	7	
	あり	3		肺障害 (後与前)	なし	21	
	不明	1			あり	11	2 (18.2)
前治療歴 Thalidomide	なし	13	3 (23.1)		不明	25	5 (20.0)
	あり	43	4 (9.3)	併用薬 DEXA	なし	27	6 (22.2)
	不明	1			あり	30	1 (3.3)
前治療歴 VCR+CY+PSL	なし	52	7 (13.5)	併用薬 Bisphosphonate	なし	49	7 (14.3)
	あり	4			あり	8	
	不明	1		併用薬 IFN	なし	57	7 (12.3)
前治療歴 その他	なし	35	3 (8.6)	併用薬 化学療法	なし	56	7 (12.5)
	あり	21	4 (19.0)		あり	1	
	不明	1		併用薬 Thalidomide	なし	55	6 (10.9)
前治療歴 DEXA(+ )	なし	4			あり	2	1 (50.0)
	あり	52	7 (13.5)	併用薬 その他	なし	56	7 (12.5)
	不明	1			あり	1	

・資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP調査が実施され、GCP 評価の結果「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## ・総合評価

機構は、以上のような検討結果から、国内における本薬の承認の可否について以下のよう  
に判断した。

国内における本薬の臨床試験成績は、有効性、安全性、用法・用量のいずれの検討にお  
いても不十分であることに加えて、肺障害についてのリスクが海外よりも国内で高いと考  
えられることから、機構は、国内で本薬を使用する場合のリスクは極めて高いと考えてい  
る。

しかし、今般の承認審査の過程において明らかになった事実として、個人輸入での本薬  
の使用症例で重篤な副作用が発現した場合に、全国での副作用の発現状況や副作用発現症  
例についての詳細な情報を迅速に把握することは、学会が調査を実施した場合においても  
困難であったことは極めて重大な問題である。機構は、仮に国内でのリスクが高いことを  
根拠に更なる臨床試験等による情報の入手を要求し、本薬の承認の判断を遅延させた場合  
には、他の治療手段がない状況の患者では医師や患者の要望によって個人輸入による本薬  
の使用が更に拡大する可能性が高く、その場合に本薬の安全性に関する重要な情報が、本  
薬を個人輸入で使用している医師間及び患者間で共有されないまま、重篤な副作用による  
被害が一層拡大する事態を招きかねないとする。一方、本薬をこの時点で承認した場合  
には、本薬を使用する医療機関や患者が全て登録されることにより迅速な情報収集が可能  
になり、かつ、申請者が国内外での情報を医療現場に提供するシステムが構築されること  
が利点であるとする。したがって、これらを総合的に判断した場合、本薬を不承認とす  
るリスクは、保健衛生上の見地からは本薬を承認するリスクを上回ると考える。

機構は、以上のように判断しているが、本承認申請については、以下の点を中心に、専  
門協議で議論した上で、承認の可否を最終的に判断したい。

- ・本薬の有効性について
- ・本薬の安全性について
- ・効能・効果及び国内での本薬の臨床的位置づけについて
- ・用法・用量について
- ・製造販売後の調査、安全対策について

## 審査報告(2)

平成 18 年 8 月 8 日作成

### ・品目の概要

[ 販 売 名 ] ベルケイド注射用 3mg  
[ 一 般 名 ] ボルテゾミブ  
[ 申 請 者 ] ヤンセンファーマ株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 17 年 10 月 12 日

### ・審査の内容

機構は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1. 本薬の有効性について

機構は、本薬の有効性を評価する最も重要な臨床試験は海外第 相試験(039 試験)であると考え、また、本薬の対象疾患である、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療選択肢が限られていることを考慮した上で、国内第 / 相試験(JPN101 試験)結果から、国内においても本薬の有効性が期待できるものと判断した。これらの機構の判断について専門協議で議論を行った。

専門協議において、多発性骨髄腫では、一般に、完全寛解に導入できない場合でも疾患の進行抑制によって、QOL の維持が期待できると考えられており、本薬の有効性評価において、海外第 相試験の主要評価項目として TTP (time to progression) が用いられたことは妥当であるとの意見、 JPN101 試験の主要評価項目として奏効割合(奏効率)が用いられたことについては、奏効した患者の予後が良好であることが既に複数の海外公表論文で指摘されているため、有効性の判断の指標となり得るとの意見が専門委員より示され、国内においても本薬の有効性が期待できるとした機構の判断は支持された。また、国内試験での検討症例数は少数であり、国内における情報は限られていることから、製造販売後に全例調査を実施し、国内での有効性に関する更なる情報収集が必要であるとの意見が出された。

また、JPN101 試験での効果判定委員会による第三者評価は、専門協議時点で実施されておらず、当該評価結果を承認前に確認することは必須であるとした機構の判断についても専門委員より支持された。

機構は、申請者に対し、効果判定委員会の評価結果(主治医判定と評価結果が異なった症例における評価結果変更の理由を含む)について詳細に説明するよう求め、申請者は20 年 月 日 ~ 月 日にかけて実施した効果判定委員会による中央判定の結果を機構に提示

した。

機構は、効果判定委員会による第三者評価の結果、有効性評価対象 33 例中 10 例が奏効例（PR 以上）であり、奏効率に変更がないこと、奏効した症例は審査報告（1）に記載した症例と同一（登録番号 5、6、10、11、14、18、29、30、31、32）であることから、専門協議時点での国内臨床試験における機構の有効性の評価を変更する必要はないと判断する。

## 2. 安全性について

### (1) 肺障害について

機構は、国内において、肺障害発現のリスクが極めて高い可能性があると考えており、以下に記載する対策を製造販売前に講じることが本薬を承認する上で必要と判断し、専門協議で議論を行った。

- ・ 本薬の国内での使用経験が蓄積され、安全性についての情報が収集されるまでの一定期間（例えば 1 年間）本薬投与開始初期は患者を入院又は入院に準じた環境で医師の管理下におくことを規定すること。
- ・ 添付文書等で、国内での臨床試験で間質性肺炎により死亡した症例が認められており、また海外に比べて国内では高頻度に間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群等の急性の肺障害が発生する可能性が高いこと、急性の肺障害は本薬の投与開始後 2 コース以内の投与開始初期に発現し、致死的な転帰をたどる場合が観察されていること、の注意喚起を行うこと。
- ・ 国内での個人輸入により本薬を使用した症例を含め国内外の本薬使用例を対象に行った検討では、肺障害の発現に関する危険因子は現時点で不明確であるが、女性、造血幹細胞移植歴あり、デキサメタゾン併用なし、多発性骨髄腫の進行例、において肺障害発現のリスクが高くなる可能性が高いという結果となっており、確定的な情報ではないものの、検討内容や肺障害に関する危険因子について医療現場に情報提供をすること。

専門協議において、限られた情報に基づく評価ではあるが、国内で肺障害の危険性が高い可能性があるとの機構の判断は支持された。また、製造販売後の安全対策として、以下の点について特に議論を行った（製造販売後に実施する調査については「5. 製造販売後調査」の項に記載した）。

#### 1) 患者を入院環境に置くことについて

専門協議において、本薬投与後の肺障害を早期に診断し、治療するためには、患者を入院環境下で管理し、医師の注意深い観察下に本薬を使用することは適切であるという意見、国内の医療現場の状況を考慮した場合の入院期間としては、現実的には少なくとも 1 サイクルとすることが、本薬を使用する上で適切であるとする意見が出され、治療初期の

入院加療が必要とした機構の判断は支持された。また、専門委員より、本薬投与前に胸部レントゲン、胸部CT、動脈血酸素飽和度等の検査を実施することが可能な施設に、本薬の使用を限定するべきであるとの意見、本薬使用後の肺障害は従来知られている薬剤性の間質性肺炎と異なり、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等の所見が認められていることを医療現場に周知することが必要であるとの意見が出された。

以上より、機構は、本薬投与開始に際しては、患者に本薬の危険性について十分説明すること、上記検査を施行して治療開始の可否を慎重に判断すること、少なくとも本薬による治療開始初期には入院環境、すなわち医師・看護師が患者の状態を頻繁に観察し、異常が認められた場合には速やかに診断・治療が可能な環境下に患者をおくこと、を添付文書の警告欄において注意喚起するよう申請者に指示した。

申請者は、機構が指示する警告欄の記載内容について一定の理解はするが、国内での記載内容が海外在住の日本人での使用の制限につながることから、記載内容については「国内における本薬の使用経験が限られているため」という表現を追加したいと回答した。

機構は、本薬の使用にあたっては本質的に初期治療時の入院加療の注意喚起が実施されることが重要であり、当該内容が担保できるのであれば了解できると判断した。

また、専門委員より、入院については患者側の金銭的・精神的な負担を伴うため、入院の必要性の判断を、製造販売後に一定の使用実績が蓄積された段階で再考する必要があるとの意見が示された。

機構は、治療開始初期に患者を入院環境に置くことが肺障害発生のリスク低減に寄与するか否かについて、比較検討を行うことは不可能であり確認することは困難であると考えている。しかし、現時点において得られている情報は極めて限られているため、現時点で実施し得る安全対策の一つとして、治療開始初期に患者を入院環境下に置くことは意義がある対策であると判断した。一方、治療開始時における入院の必要性を警告欄に記載することについては、製造販売後の全例調査において、本薬による肺障害発生の予測因子や、入院加療を行うべき患者の背景因子、肺障害が発生する可能性の高い期間等が明らかとなった場合には、入院加療についての現時点の警告欄の記載内容について、再検討する必要があると機構は考える。機構は、上記内容について申請者に伝達し、申請者は製造販売後の重要な検討事項とすることを了承した。

## 2) 国内での治験以外の使用経験及び、肺障害を起こす危険因子の情報提供について

専門委員より、国内で個人輸入により本薬を使用した症例から得られたデータが学会等を通じて承認前に収集され、本薬の使用について医師が率先して問題点を検討したことは意義が大きく、特に肺障害については不十分ながらも危険因子が検討されていることを情報提供する必要があるとの意見が出され、個人輸入により本薬を使用した症例から得られた肺障害に関連する情報を医療現場に提供する必要があるとした機構の判断は支持された。加えて、情報提供に際しては、個人輸入により本薬を使用した症例での危険因子の解析結果は、現時点では探索的なものであるため、「デキサメタゾンとの併用を行えば安全である」との誤解を与えないように情報提供する必要があるとの意見、製造販売後に実施する本薬

の肺障害の危険因子に関する検討結果を迅速に情報提供することが必要であるとの意見を  
得た。

機構は、上記内容の情報提供について申請者に指示した。申請者は肺障害の危険因子の  
検討について、探索的解析であることを明記した上で医療現場や患者に情報提供すると回  
答し、機構はこれを了承し、また製造販売後の肺障害に関する危険因子の検討結果につい  
ても適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示した。

機構は、国内で個人輸入により本薬を使用した症例で肺障害が報告されており、海外  
と比べて肺障害の発生頻度が高い可能性があることに加えて、申請効能・効果の多発性  
骨髄腫に関する内容ではないが、急性骨髄性白血病に対し本薬とシタラビン、塩酸ダウノ  
ルピシンを併用した海外臨床試験において、本薬との因果関係を否定できない急性呼吸窮  
迫症候群による死亡等、安全性上極めて重大な懸念が示されていること、日本血液学会・  
日本臨床血液学会の治験以外での本薬の使用に関する合同調査結果及び日本人 4 例の肺障  
害症例を詳細に報告した Blood 107: 3492-3494, 2006 を参考文献として医療現場に情報提  
供すること、肺障害が発生した場合の治療法は現在明らかではないが、参考として  
JPN101 試験の肺障害発生例(症例 ID 200500848)及び Blood 107: 3492-3494, 2006 にお  
いて報告された症例で肺障害に対して実施された治療内容と転帰を情報提供するよう申請  
者に求めた。

申請者は、上記 及び の内容は添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起す  
ると回答し、及び の内容は添付文書には記載しないものの、申請者が作成する本薬の  
適正使用ガイドに記述すると回答した。

機構は、及び の内容は適正使用ガイドに記載することで、より詳細に情報を記載し、  
医療関係者に提供することが可能と判断し、これを了承した。

## (2) その他の副作用について

機構は、現在得られているデータから明確となっている、肺障害以外の本薬の安全性上の  
主な問題点として、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群  
もあると判断している。この機構の判断は、専門委員より支持され、これらの各副作用に  
関しては、発現頻度、Grade、発現時期、対処方法、回復等の情報を医療現場に提供す  
ることが望ましいとの意見が示され、機構は添付文書に適切に記載するよう指示し、申請者は  
了承した。

また、審査報告(1)の作成以降に行った、本薬による副作用に関する審査内容を以下  
に記載する。

### 1) 横紋筋融解症について

機構は、治験薬副作用感染症報告において、横紋筋融解症 1 例(識別番号 K-05020603)  
が報告されていたため、本薬投与後の横紋筋融解症について、現在までに得られているデ  
ータを調査するよう申請者に求めた。その結果、20 年 月 日までに 8 件の報告(「横

紋筋融解」4件、「血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇」3件、「原因不明のミオパシー」1件）が特定されたが、スペインからの自発報告例（識別番号 2005-01015：本薬中止により回復後、本薬再投与にて横紋筋融解が再発した症例）以外は、本薬と横紋筋融解症の関連性を明確にすることはできないと申請者は回答した。

機構は、横紋筋融解症については、国内での全例調査において当該事象の発現について情報を収集すると共に、海外での当該副作用の集積状況についても留意する必要があると考える。

## 2) 心機能低下について

2006年3月の改訂で本薬の米国添付文書の心疾患の項に、「左室駆出率低下のリスクファクターが殆ど又は全くない患者においても報告されていること」が追記された経緯は審査報告（1）作成時点において照会中であった（審査報告（1）p75）。この点について、申請者は以下のように回答した。

20■■年■■月■■日に実施した安全性データベース調査の結果、ベースライン時の左室駆出率が正常であった4例と不明であった2例の計6例の患者において、本薬投与後に左室駆出率の低下が報告されていることから、本薬投与開始前の左室駆出率に異常のない患者においても左室駆出率低下が発現する可能性があることを勘案し、うっ血性心不全の新たな発現又は悪化を伴う可能性のある患者に本薬を投与する際の注意喚起のために追記された。国内においては、添付文書の重大な副作用の項に「心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショックがあらわれることがあり、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されている。」と記載する。

機構は、回答を了承した。

## 3. 本薬の国内における臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、国内において本薬を多発性骨髄腫に対する二次治療以降に使用する薬剤、すなわち救援療法の選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。したがって、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とした。加えて、国内では海外と比較して肺障害のリスクが高い可能性があるため、039試験で示された本薬のリスクとベネフィットのバランスが、国内で再現されるかは現時点では不明確であり、本審査報告書作成時点では、適切な有効性予測因子及び肺障害発生に関する予測因子は明確でない。このことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において他の治療法が無効又は実施できない場合のみに使用することに限定する内容を含める、あるいは、救援療法においては標準的な治療体系（治療の順番）が確立していないことを考慮し、「本薬は少なくとも1レジメンの治療に無効な場合を対象とし、他の抗悪性腫瘍薬の使用の可能性についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。」を注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、本薬は救援療法の薬剤と位置付けられ、効能・効果を「再発又は難治性」に限定することは妥当であるとされた。効能・効果に関連する使用上の注意での記載に

については、 救援療法の標準的な治療体系（救援療法として用いるレジメンの順番）が確立していないこと、 海外で使用可能な抗悪性腫瘍薬（サリドマイド等）が、現時点において本邦では未承認であり救援療法として使用可能な抗悪性腫瘍薬の選択肢が海外よりも少ないことから、本薬の使用前に少なくとも 1 レジメンの治療が施行され、当該治療に無効又は当該治療後に再発した患者に対する使用に限定し、加えて、他の治療選択についても幅広く十分検討した上で、本薬の投与を行うという限定が適切であるとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように記載するよう指示し、申請者は了承した。

効能・効果：

再発又は難治性の多発性骨髄腫

効能・効果に関連する使用上の注意：

本薬による治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の投与を開始すること。

#### 4. 用法・用量について

##### (1) 国内での用法・用量の設定について

機構は、今回提出された資料では、日本人における本薬の適切な用法・用量の検討は不足しており、特に 8 サイクル投与後の本薬投与に関しては、国内では JPN201 試験での数例の投与経験があるのみであり、長期投与についての明確な情報は限られていると考える。また、機構は、 国内臨床試験における本薬の投与状況について詳細な内容の情報提供が実施されること、並びに 製造販売後に得られた安全性情報の適正な情報提供が実施されることが担保され、これらに基づき専門医が慎重な患者選択並びに重篤な有害事象の徴候に十分注意を払いながら、副作用の程度に応じて適切に減量や投与期間の延長を行うのであれば、本薬の国内用法・用量を海外の用法・用量に準拠して設定することは可能と考える。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、米国及び国内申請用法・用量と異なり、英国においては 完全寛解が確認された患者には本薬の投与を 2 サイクル追加すると設定されていること、 本薬の用法・用量については 8 サイクルまでの記載となっており、8 サイクルを超える場合の用法・用量が添付文書に記載されていないこと、の理由を申請者に尋ねた。

申請者は以下を回答した。

については、完全寛解に入った後、効果の 6 週間持続を確認して完全寛解を確定するまでには更に 2 サイクルの投与を必要とするという主旨であり、完全寛解確定まで同じ治

療を継続することは一般的であるため、米国及び国内では特に記載していない。 については、FDA と EMEA には承認申請資料として同一の臨床試験成績を提出しているが、欧州においては、本薬による治療期間と効果の関連性について追加情報の提出を求められた為に生じた差異である。039 試験において、本薬群で奏効を示した 135 例のうち 93 例は最初の 2 サイクルで奏効しているものの、30 例では第 3～4 サイクル、9 例は第 5～6 サイクル、3 例は第 8 サイクルになって奏効が得られている。また、奏効例における本薬の投与期間（中央値）は 10 サイクルであり、本薬を 9 サイクル以降も投与可能と設定することが好ましいと考える。国内においては、検討した症例数が限られているものの、8 サイクル投与時点において腫瘍の増悪がない症例に対しては、本薬を継続して投与できるよう設定することが好ましいと判断した。

機構は、英国添付文書の記載は、機構の判断と同様に、8 サイクルを越えて投与を継続する場合の本薬の有用性や最適な用法・用量については明らかになっていないという評価に基づくものと判断した。機構は、本薬の用法・用量については、米国での用法・用量に準じて、海外臨床試験において検討された用法・用量を設定することが妥当と判断したが、国内においては、本薬の 8 サイクルを超える投与用法・用量と有効性及び安全性の関係について製造販売後に可能な限り情報を収集し考察する必要があると考える。また、国内においては、8 サイクルを超える本薬投与時のデータのみならず、JPN101 試験では 6 サイクルまでの投与が治験実施計画書において規定されていたことから、6 サイクルを超えて本薬を投与した場合のデータは殆どなく、この旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

加えて、申請者が作成する本薬の適正使用ガイドには JPN101 試験及び JPN201 試験で検討された各症例の投与量（減量・休薬・中止）と、有効性及び発現した有害事象の関係を明記するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

## （2）他の抗悪性腫瘍薬との併用について

急性骨髄性白血病に対して本薬と他の抗悪性腫瘍薬を併用した臨床試験において、登録された最初の 2 例がいずれも肺障害により死亡したために当該臨床試験が中止されたことについて、本薬と他の抗悪性腫瘍薬を併用する場合の安全性上の問題点として情報提供する必要があると機構は考える。

機構は、上記の内容について添付文書上で注意喚起することについて申請者に検討を求めた。

申請者は、海外臨床試験で得られた本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する問題点とともに、本薬は単剤での使用を推奨するとの注意喚起を添付文書に記載するが、海外ではデキサメタゾンとの併用が行われていることについても、別途、添付文書の外国臨床試験成績の項に現在のエビデンスとして記載して情報提供する旨を回答し、機構はこれを了承した。

### (3) その他の用法・用量に関連する使用上の注意について

機構は、本薬を 0.7mg/ m<sup>2</sup> へ減量した場合においても忍容性に問題がある症例への投与方法について尋ねた。申請者は、当該症例においては、本薬の休薬後に有害事象が回復した場合でも本薬の再投与を行わず本薬の投与中止を検討する必要があると説明し、その旨を添付文書に記載すると回答し、機構はこれを了承した。

機構は、本薬では自律神経ニューロパシーが疑われる神経障害が認められることについて、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。申請者は、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていないことの記載を行うと回答し、機構はこれを了承した。

### (4) 本薬治療後の再発時における再投与について

機構は、本薬治療後の再発時における、本薬の再投与に関するデータの有無を申請者に尋ねた。

申請者は、本薬による再治療についての臨床試験成績は限られているが、2006 年開催の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において 2 報が報告されており (abstract#17539, 17549)、海外では本薬にて奏効後の再発患者を対象として、臨床試験が実施される予定であると回答した。

機構は、本薬を再治療に用いることについては、現時点でデータが少なく推奨できないと考えるが、製造販売後調査においては、医療現場における本薬の再投与症例に関する情報も収集する必要があると考え、申請者に当該内容についての検討を行うよう指示した。

## 5. 製造販売後調査について

### (1) 特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験について

本申請において、国内では少数例での検討しかなされておらず、十分な有効性及び安全性についての情報が得られていないため、全例を対象とした製造販売後調査を実施することが必要と機構は判断した。

申請者は、中央登録方式の全例調査を実施することを計画しており、現時点の計画では、海外と比べて国内における副作用の発現傾向が異なる可能性がある 急性肺障害・間質性肺炎の発現状況、発現に影響を及ぼす要因及び発現時の対処の検討、心機能障害、末梢性ニューロパシー、血液毒性を重点調査項目とし、目標症例数を 500 例、登録期間は約 1 年間とした。また、本薬の安全性及び有効性の予測因子の検討を目的として薬理遺伝学的検討 (具体的な検討事項は未定) を行うために、全例調査の中で同意が得られた患者から血液検体等を収集し保管するとしている。

以上の点に関し、専門委員より、間質性肺炎に限定せず肺障害に関する情報を広く集積する必要があるという意見、肺障害が発生した症例については、より詳細な情報を入

手する必要があるという意見、肺障害は、同事象を見慣れない医師には見逃される恐れがあるため、鑑別診断のフローチャート等を作成し、診断の標準化を徹底することが望ましいとの意見が出された。

また、専門協議において、本薬の開始用量、減量の実施、休薬の実施と安全性の関係、8サイクルを超えて投与した場合の用法・用量の選択（3週サイクルと5週サイクルのいずれを選択したか）とその理由がデータ収集後に解析可能となるよう調査を工夫することが必要であるとの意見が出された。

以上の専門協議での指摘内容に加えて、機構は必要な情報を効率よく収集するためのCRFを作成するよう申請者に指示を行い、申請者は使用成績調査に関する専門協議での指摘内容を含め了承した。

## **(2) 製造販売後の安全対策（流通管理）について**

申請者は、製造販売後の一定期間は、全例調査に協力可能な施設であること、がん化学療法に十分な知識・経験を有する学会認定専門医が常勤する施設であること、肺障害発現時の緊急対応が可能であること、等を満たした医療機関に本薬の納入を限定し、事前に責任医師、処方医師、薬剤師、患者の登録を行い、調査により得られた副作用発現状況は申請者のホームページ上で公表し、全例調査の中間集計は1カ月毎の頻度で実施し、肺障害第三者評価委員会（仮称）における検討結果を踏まえて申請者のホームページ及び紙媒体によって情報提供するとしている。

機構は、申請者の提示している計画は概ね了承可能と考え、機構の判断は専門協議において支持された。専門協議において、全例調査結果に関する申請者のホームページ上での情報提供においては、症例の登録状況、調査票回収状況、副作用の発現状況を並行して提示し、また情報提供においては開発部門と製造販売後安全対策部門とで十分に連携をとり必要な情報公開が遅滞なく実施されるよう申請者に指示する必要があるとの意見が出された。機構は、専門協議での指摘内容について、申請者に指示を行い、申請者はこれを了承した。

## **(3) 製造販売後に実施する臨床試験について**

機構は、製造販売後に計画されている血液検体等の採取については、製造販売後臨床試験として実施する必要があると判断し、この機構の判断は専門委員より支持された。一方、専門委員より、今回実施を計画している臨床試験においては、採取する血液検体等についての検討・測定項目が不明であるため治験審査委員会（IRB）での承認が困難な医療機関も存在し得ると考えられることから、当該試験計画の実施可能性について事前に調査しておく必要があるとの助言を得た。

機構は、将来的に薬理遺伝学的検討として何らかの解析をすることを目的に検体を採取することについて、製造販売後臨床試験として実施する必要性、標本の保管管理、個人情報の取扱い、医療機関のIRBで承認の問題点について調査し、その実施可能性に

ついて申請者の見解を説明するよう求めたところ、申請者は以下の回答をした。

本薬の有効性及び副作用に関するバイオマーカーの検索を目的とした採血を特定使用成績調査（全例調査）の枠組みの中で行うことは日常診療の範囲を超えるものと判断し、バイオマーカーの探索に関する採血については、全例調査とは別に製造販売後に臨床試験として実施すべきと判断した。しかし、本薬投与に伴う重篤な肺障害の発現頻度は JPN101 試験において約 3% であり、症例が限定される臨床試験では十分な検体数を収集できない可能性があることから全例調査の対象患者に対し、一般的な肺障害リスクの特異的マーカー等を検査項目として追加し、検討することも考えている。効率よく早期にバイオマーカーの探索が可能になるよう、申請者自身による製造販売後臨床試験だけでなく、医師が自主研究として行う臨床試験におけるバイオマーカー探索への協力要請についても検討したい。

また、検体採取、検体の保管管理及び個人情報の取扱い等については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日告示、平成 16 年 12 月 28 日 16 文科振第 929 号・科発第 1228001 号・平成 16・12・22 製局第 2 号）を参照し、薬事法に基づく医薬品の市販後調査の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 10 号）の規制に従って、安全かつ有効な治療を実現するために最大限の努力をする。医療機関での IRB で不承認となる可能性については、複数の医師から意見を聴取した結果、特に IRB で不承認となることを危惧する見解ではないため、実現可能と考える。

機構は、回答を了承した。

## 6. 本薬の審査について

審査報告（1）の総合評価に記載したとおり、今回の審査においては、保険衛生上の見地から今般の承認申請において本薬を不承認とするリスクが承認するリスクを上回ると機構は判断した。専門協議において、本薬の海外での承認状況を考慮すると、国内の臨床データは不十分ではあるが、本薬を一定の安全管理システム下で承認することが現実的な対応であるとして、機構の判断は支持された。しかし、患者からの切実な要望がなされている社会的情勢に鑑みて、極めて少ない国内データで承認するのはやむを得ないものの、本薬の使用に際しては極めて慎重な使用を期す必要があるとの意見が出された。

## 7. その他

### （1）本薬の薬物動態について

専門協議において、本薬は、投与時間が 3～5 秒投与に規定されていたにもかかわらず、投与直後の血漿中未変化体濃度（ $C_0$ ）の値に著しい個体間変動があり、その結果、 $C_0$  については用量相関性が認められなかったことに関して、個体間変動の要因が不明であるとの指摘がなされた。機構は、この理由について申請者に尋ね、申請者は採血のタイミングや測定時の誤差（希釈誤差を含む）によるばらつきの影響が大きいものと考えているが、その詳細は不明であると回答した。

機構は、JPN101 試験において、本薬投与後の実際の採血時間についての具体的な情報はなく、相談者の説明は推測の域にあると考えるが、いずれにしても情報が限られており今後データの集積を伴って検討するべきと考える。なお、本薬の薬物動態の個体間変動については、審査報告(2)・審査報告(1)の追記の項にその詳細を記載する。

## (2) 分布容積と副作用発現について

申請者は本薬の反復投与に伴う分布容積の増加の理由として以下のように考察している。本薬の細胞内プロテアソームとの結合は、解離速度が非常に緩やかであるため、反復投与によって赤血球や組織へ未変化体が蓄積し、分布容積が増大するものと考えられる。ヒト血液を用いた *in vitro* 試験では、本薬 38.4ng/mL 及び 3.84µg/mL を添加した際の血漿中/赤血球中濃度比は各々約 0.5 及び 1.21 であり、高濃度の場合に赤血球への未変化体の蓄積が飽和することが示唆されている。反復投与により分布容積の増大する傾向は低用量で顕著であるが、その理由として、高用量投与時には初回投与時から赤血球への蓄積が飽和することが推測される。

機構は、赤血球濃度が低下している患者に対して本薬を反復投与し、赤血球への未変化体の蓄積飽和に至った場合、副作用の発現につながる可能性があると考え、この点について臨床試験でのヘモグロビン(Hb)濃度と重篤な副作用との関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 JPN101 試験及び海外 039 試験を基に、ベースラインの Hb 濃度による有効性及び安全性を検討し、以下のように回答した。

039 試験における本薬群及びデキサメタゾン群の奏効率(CR+PR)では、ベースラインの Hb が Grade0 の集団ではそれぞれ 48%及び 27%、Grade1 の集団では 45%及び 19%、Grade2 の集団では 37%及び 13%、Grade3 の集団では PR が本薬群で 13%(1/8 例)、デキサメタゾン群で 38%(5/13 例)であったが、統計学的に有意な差はみられなかった( $p=0.53$ 、傾向検定)。安全性に関しては、両試験ともにベースラインの Hb の Grade が高い集団において、Grade3 以上の有害事象あるいは重篤な有害事象の発現頻度が若干高値を示す傾向がみられた。

039 試験におけるベースラインの Hb の Grade 別有害事象発現頻度 (ITT 解析対象例)(申請者作成)

ベースライン Hgb (CTC Grade)	本薬群 (n=331)			デキサメタゾン群 (n=332)		
	全ての事象 (%)	Grade 3 以上 (%)	重篤 (%)	全ての事象 (%)	Grade 3 以上 (%)	重篤 (%)
0	55/64 (86)	15/64 (23)	7/64 (11)	60/65 (92)	21/65 (32)	6/65 (9)
1	140/160 (88)	41/160 (26)	18/160 (11)	153/173 (88)	47/173 (27)	28/173 (16)
2	93/97 (96)	46/97 (47)	19/97 (20)	73/79 (92)	35/79 (44)	27/79 (34)
3	8/9 (89)	6/9 (67)	1/9 (11)	14/15 (93)	9/15 (60)	6/15 (40)
不明	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)			

JPN101 試験におけるベースラインの Hb の Grade 別有害事象発現頻度（安全性解析対象例）

（申請者作成）

投与群 (mg/m <sup>2</sup> )	ベースラインHgb (CTC Grade)	全ての事象		≥Grade3		重篤		計 n
		N	%	N	%	N	%	
1.3	0	4	100	3	75	1	25	4
	1	12	100	11	91.7	2	16.7	12
	2	9	100	9	100	3	33.3	9
1	1	3	100	2	66.7			3
	2	3	100	3	100	1	33.3	3
0.7	0	1	100	1	100			1
	1	2	100	1	50			2
計	0	5	100	4	80	1	20	5
	1	17	100	14	82.4	2	11.8	17
	2	12	100	12	100	4	33.3	12

Hbの低値は多発性骨髄腫の病勢の進行を反映していることが多いこと、ベースラインHb値がGrade3以上の症例数が非常に少ないこと、投与期間等その他多くの因子の影響が考えられることから、本解析結果を以って、Hbと有効性及び安全性との相関は結論づけられないと考える。

機構は、申請者の回答は概ね妥当であるとは考えるものの、国内外での安全性プロファイルが異なる可能性が高く、国内における検討症例数が極めて限られている現状を考慮すると、今回の解析結果は、意義のあるものとする。Hb濃度が低いことにより赤血球中に蓄積する未変化体量が少なくなり、重篤な有害事象の発現割合が高くなる可能性が否定できない場合、国内でのがん化学療法時の輸血基準のHb濃度（通常Hb濃度が7～8g/dLで輸血が実施される）が、海外のがん化学療法時の輸血基準と比べて低いことが、国内外の安全性プロファイルの相違に關与する可能性を否定できないと機構は考える。したがって、これまでの臨床試験成績における貧血（Hb濃度）と有効性及び安全性の關係について、更なる解析と製造販売後における情報収集が必要と考え、申請者に指示した。

（3）安全性確認試験（JPN301試験）について

機構は、安全性確認試験として実施されていたJPN301試験の進捗状況について申請者に確認した結果、2006年8月7日時点で、当該試験には2例（7歳女性、6歳女性）が登録されていた。1例においては本薬の2回目の投与後にGrade4のHb減少が発現し、本薬を休薬後もHb減少が回復しないために投与中止となった。また、当該症例では本薬休薬中に両側胸水貯留が発現していた。もう1例は、現在も投与継続中であり重篤な有害事象は認められないとされている。

機構は、Hb濃度低下後に両側胸水が発現した症例が認められていることは、肺障害発現に関する重要な情報であり、製造販売後において、詳細な情報を医療関係者等に提供する

必要があり、また、Hb 濃度と安全性の関係についての解析を行う必要もあると考える。

#### (4) 要望書について

平成 18 年 7 月 12 日付で日本骨髄腫患者の会より本薬の早期承認に関する要望書が厚生労働大臣宛で提出されている。

##### ・総合評価

機構は、提出された申請内容について、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、添付文書の警告、効能・効果に関する使用上の注意及び用法・用量に関する使用上の注意において、本薬の使用にあたり安全性の観点から、下記のごとく情報提供・注意喚起を行うことが必要と判断した。本申請は新有効成分含有医薬品かつ希少疾病用医薬品であることから、再審査期間を 10 年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

##### [ 効能・効果 ]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

##### [ 用法・用量 ]

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内に投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。

8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与した後、13 日間休薬 (23~35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

##### [ 承認条件 ]

国内での治験症例がきわめて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。

##### [ 指示事項 ]

1. 全例調査においては、以下の点に留意して計画を作成、実施すること。

安全性に関する調査事項として、肺障害の発現頻度、肺障害発症患者の背景因子、肺障害が発生する可能性の高い期間等についての検討を特に重点的に行うことに加えて、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群についての検討も重点的に実施すること。

有効性に関する調査事項として、奏効率に加えて、無増悪生存期間、生存期間等に関する情報についても収集可能となるように転帰調査を行うこと。また、本薬の用法・用量と有効性及び安全性の関係に関する情報についても収集可能となるよう、使用された本薬の用法・用量についても情報を収集すること。

収集された情報を製造販売後早期から定期的に確認し、症例登録状況、調査票回収状況、副作用の発現状況等について、医薬関係者へ適切な手段で遅延なく情報提供を行い、また解析結果に応じて適切な対応を行うこと。

製造販売後早期から症例集積状況や情報入手状況等を勘案して、定期的に調査方法の変更等の必要性について検討を行うこと。また、500例（あるいは製造販売後約1年間）の集積を目処に収集された情報を解析し、調査継続の要否及び入院加療についての警告欄での記載変更について検討を行うこと。

2. 本薬の有効性の予測因子及び肺障害発現等に関する安全性の予測因子について検討を行い、解析結果について公表すること。

#### [ 警 告 ]

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
3. 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること。
  - 1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置

を行うこと。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]

4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 国内においては、他の抗悪性腫瘍薬との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していないので、本剤は単剤で使用すること[「重要な基本的注意」の項1)参照]。なお、デキサメタゾンとの併用のデータについては、「臨床成績(外国臨床試験成績)」の項を参照のこと。
2. 本剤を8サイクルを超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。特に、国内臨床試験においては、6サイクルを超えて投与した場合のデータは殆どない。8サイクルを超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
3. 本剤の投与については、以下の表にしたがって、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

- 1) Grade 3/4 の副作用の場合(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く) Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパシー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7 mg/m<sup>2</sup>)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.0 mg/m <sup>2</sup>
1.0 mg/m <sup>2</sup>	0.7 mg/m <sup>2</sup>
0.7 mg/m <sup>2</sup>	投与中止

NCI-CTC ver. 2

2) 末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTC Grade (症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (知覚異常又は反射消失)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 (日常生活に支障をきたさない程度の機能障害)	1.3 mg/m <sup>2</sup> の場合1.0mg/m <sup>2</sup> へ減量 又は1.0 mg/m <sup>2</sup> の場合0.7mg/m <sup>2</sup> へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、

(日常生活に支障をきたす機能障害)	0.7mg/m <sup>2</sup> に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (活動不能/動作不能)	投与中止

NCI-CTC ver. 2

4. 本剤は1バイアルを日局生理食塩液3mLで溶解して使用すること。本剤の静脈内への投与は、他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを残して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。
5. 延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

[ 重要な基本的注意 ]

1) 肺障害

- (1) 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。また、国内の自発報告として、個人輸入により本剤を使用した症例で肺障害が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。
- (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、塩酸ダウノルビシン及び高用量シタラビンの24時間持続点滴（2000mg/m<sup>2</sup>/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

- 2) 心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。外国第相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[「重大な副作用」の項参照]

- 3) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパシーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパシーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパシーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade3以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパシーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]。また、末梢性ニューロパシーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること[「重大な副作用」の項参照]。

末梢性ニューロパシーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性があるが、十分な情報は

得られていない。

- 4) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]
- 5) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。外国第 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[「重大な副作用」の項参照]

外国第 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数 <sup>注1)</sup>	患者数 (n=331) <sup>注2)</sup>	10,000/ $\mu$ L 未満 の患者数(%)	10,000~25,000/ $\mu$ L の患者数(%)
75,000/ $\mu$ L以上	309	8(3%)	36(12%)
50,000/ $\mu$ L以上 75,000/ $\mu$ L未満	14	2(14%)	11(79%)
10,000/ $\mu$ L以上 50,000/ $\mu$ L未満	7	1(14%)	5(71%)

注1) 投与開始前の血小板数として50,000/ $\mu$ L以上を臨床試験の選択基準とした。

注2) 投与開始前のデータが1例で不明

- 6) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。
- 7) 複数の薬剤を併用している患者及び重篤な基礎疾患のある患者において、まれに急性肝不全があらわれることがある。その他には、無症候性の肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝炎等があらわれることがあるが、これらの症状は、本剤の投与中止により回復する可能性がある。これらの患者における再投与に関する情報は限られている。
- 8) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパシー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧

を含む)の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

- 9) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

#### ・審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で申請者の求めた内容について以下の回答が示されている。

#### 本薬の薬物動態の個体間変動の要因について(審査報告(1)p40 参照)

機構は、本薬の薬物動態の個体間変動の要因について背景因子を含め、現時点で得られている最新のデータに基づき考察するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

本薬が体表面積に基づき投与される注射剤であることを考慮すると、全身クリアランス(CL)の違いが個体間変動の要因として大きいものと推察される。国内 JPN101 試験及び海外 058 試験において、CL と背景因子(性別、年齢、体重、身長、体表面積、BMI、除脂肪体重等)との相関性を検討したが、個体間変動の要因となる背景因子は特定できなかった。なお、現在実施中の腎及び肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験(NCI#5874 及び NCI#6432 試験)、ケトコナゾールとの併用試験並びにオメプラゾールとの併用試験(M34103-059 及び 26866138-CAN-1001 試験)の成績から本薬の薬物動態の個体間変動の要因がより明確になるものとする。今後得られる上記試験成績は、必要に応じて添付文書等にて情報提供する予定である。

機構は、本薬の薬物動態の個体間変動に影響する要因が明確となるよう、今後実施される臨床研究等からも情報を収集する必要があると考える。なお、現在実施されている NCI#5874 及び NCI#6432 試験並びに M34103-059 及び 26866138-CAN-1001 試験の成績が得られた時点で遅延なく、医療現場へ情報提供する必要があると考え、申請者に指示した。

#### 本薬に対する感受性の日本人と外国人の差異について(審査報告(1)p40)

機構は、血液中 20S プロテアソーム活性を 50%阻害する血漿中未変化体濃度( $EC_{50}$ )が日本人では外国人よりも高いことから、日本人と外国人の本薬に対する感受性の差異についての考察を求めた。

申請者は、国内 JPN101 試験と海外 058 試験との間で  $EC_{50}$  値に差異が生じた原因としては、血漿中未変化体濃度及び血液中 20S プロテアソーム活性における測定誤差の可能性はあるものの明確な原因は不明であると回答した。

#### 20S プロテアソーム活性阻害作用の持続時間に関係する因子について(審査報告(1)p41)

機構は、本薬の 20S プロテアソーム活性阻害作用の持続時間に関係する因子に関して薬物動態パラメータや患者背景等の観点からの考察を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の血液中 20S プロテアソーム活性阻害作用の持続時間に関係する因子としては血液中未変化体濃度が推察される（RPT-00433 試験）が、臨床試験においては血液中未変化体濃度の測定は実施されておらず、血漿中未変化体濃度と血液中未変化体濃度との関係並びに血液中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性阻害作用との関係は明らかにされていない。したがって、現在までに得られている血漿中未変化体濃度や患者背景等から血液中 20S プロテアソーム活性阻害作用の持続時間に関係する因子を推察することは困難であると考える。

以上の追加回答から機構は、薬物動態の個体差、感受性の民族差、20S プロテアソーム活性阻害作用の持続時間に関係する因子については、本薬の安全性の予測因子となる可能性もあることから、今後明らかにしていくことが望ましいと考え、引き続き検討するよう申請者に指示を行った。

#### ・ 審査報告（1）の改訂・追加

国内での個人輸入症例での肺障害について（審査報告（1）4.2 有効性及び安全性に関する資料（2）1）p59～60 について）

審査報告（1）に記載した内容について、時系列に誤記があったため当該内容を以下の内容に改訂する（下線部変更部分）。

20■■年■■月、本薬を個人輸入により入手し使用した血液内科専門医より、個人輸入症例 2 例（下表の No 2 及び 3）に本薬との因果関係が否定できない肺障害が発現したとの情報が申請者に伝えられ、申請者は当該情報を機構に報告した。機構は、申請者に対し、国内での個人輸入症例での有効性及び安全性について、可能な限り情報を収集するよう求めた。また、患者の安全性を考慮し、国内の治験において 1 例に間質性肺炎が出現していることを公表して医療現場に情報提供することを要請した。

申請者は、2005 年 10 月 24 日に当該情報を申請者のホームページ上で公開し（<http://www.janssen.co.jp/inforest/public/home/>）、国内での個人輸入症例 4 例（表 No 2～5）の情報を入手して、2005 年 11 月 21 日に外部専門家から構成される「国内第三者評価委員会」を開催した。同委員会における検討の結果、いずれの症例においても本薬投与後に肺毛細血管の透過性亢進が関与している可能性のある非心原性肺水腫及び胸水が確認されている。剖検された 2 例において、びまん性肺胞傷害が認められた、いずれも本薬との因果関係が否定できない、とされた（本結果は、2006 年 2 月 7 日に申請者のホームページ上に公開された）。

次に申請者及び Johnson & Johnson 社は、海外症例については 20■■年■■月■■日時点までの本薬使用例約 33,000 例のデータを、国内症例については 20■■年■■月■■日時点で

得られたデータを分析し、本薬による肺障害の可能性が高い症例として17例（うち7例が日本人、表のNo 1～6及びJPN101試験の症例番号34）が確認されたとし、2006年2月11日に「国際間での第三者評価委員会」（海外委員5名、日本からの委員2名）を実施した。なお、これに先立ち、Johnson & Johnson社は、本薬による肺障害の可能性が高い16症例が認められた段階で、薬物誘発性肺障害の基準を十分に満たす症例はおらず、添付文書の変更を行わないとする見解を20■■年■■月にEMA及びFDAに報告している。2006年2月11日の委員会では、20■■年■■月■■日のデータベース解析以降に追加された肺障害の1症例を加えた合計17例について検討が行われたものである。

同委員会における検討の結果、17例中14例で本薬との因果関係が否定できない、本薬との因果関係が否定できない14例中6例が日本人の症例である、画像所見は一般に両側性で浸潤像を伴っていた、肺障害の発症の危険因子を現時点で特定することはできない、前治療として又は本薬と併用した抗悪性腫瘍薬、血液製剤の投与、免疫グロブリンの投与、多発性骨髄腫自体が潜在的な危険因子として肺に影響を与えている可能性が否定できない、とされた。また、本委員会の検討結果の要約には、肺障害の病態として、急性肺障害及び急性呼吸窮迫症候群に至る肺浸潤と、肺血管透過性亢進に関連した、可逆的な肺水腫・間質異常陰影の二つの場合があるとの見解が最終的に記載されている。しかし、この点については、国内委員から、に関しては少なくとも2例で病理学的にdiffuse alveolar damageの所見が確認されている事実を、また、については肺水腫・間質異常陰影は急性肺障害に伴う異常陰影としても頻繁に認められる所見であることを委員会決議として記載し、更にについては「可逆的な(reversible)」の記載は削除するべきであるとの意見が出ていたが、海外委員により賛同されなかったという経緯がある。

最終的に、この「国際間での第三者評価委員会」の検討結果を受けて、Johnson & Johnson社は20■■年■■月にCCDSを改訂し、間質性肺炎や急性呼吸窮迫症候群等の急性びまん性浸潤性の肺障害が本薬投与に起こるとの報告があり、その頻度は稀であること、日本においてこれらのイベントが多く報告されていること、肺に関する症状が新たに出現又は悪化した場合には迅速な診断と治療が必要である旨が、追記された。

該当箇所	改訂前	改訂後
p5,20行目	安全性確認試験は実施されていない	安全性確認試験が進行中である
p6,下7行目	製造工程変更は4回行われている	製造工程変更は3回行われている
p6,下5行目	化合物3及び化合物4の	化合物3及び化合物6の
p10,(3.0mg製剤)表中	12、24、36カ月	12、18、24、36カ月
p10,下2行目	25 /60%RH、30 /65%RH、及び40 /75%RHで保存するとき、3.0mg製剤では12カ月まで	25 /60%RH、30 /65%RHで保存するとき12カ月まで、及び40 /75%RHで保存するとき、6カ月まで
p11,6行目	有効期間は1年間と設定された。	有効期間は2年間と設定された。
p13,下4行目	実生産工程である製造工程Dにより製造された原薬を用いて製造された	国内臨床試験に用いられた製剤ロットはすべて製造工程Dにより生産さ

	製剤については 6 ロットの製造経験があることから、	れた原薬ロットを用いて製造されていることから、
p15,下5行目	4 種の骨髄腫由来 U266、IM-9、Hs Sultan、RPMI8226 細胞、	2 種の骨髄腫由来 U266、RPMI8226 細胞、2 種のリンパ腫由来細胞 Hs Sultan、IM-9 細胞及び
p16,下2行目	P-糖蛋白質 ( P-gp )、MRP3 及び MRP5 発現 HeLa 細胞	P-糖蛋白質 ( P-gp ) 発現 HeLa 細胞 ( Clone28 )、MRP3 発現 HeLa 細胞 ( Clone12 及び 15 ) 及び MRP5 発現 Hek293 細胞 ( Clone7 及び 36 )
p16,表中	<10000 <20000	>10000 >20000
p22,8 行目	ドパミンを 2.5 及び 5µg/kg/分	ドパミンを 2.5、5 及び 10µg/kg/分
p23,23 行目	( 最終観察時の平均血圧:約 20mm Hg )	( 最終観察時の平均血圧:約 25mm Hg )
p29,12 行目	血漿画分中の総放射能に対する血漿沈渣	血球画分中の総放射能に対する血球沈渣
p29,13 行目	血球画分中の総放射能に対する血球沈渣	血漿画分中の総放射能に対する血漿沈渣
p29,18 行目	本薬 0.1mg/kg を単回静脈内投与	本薬 0.2mg/kg を単回静脈内投与
p30,10 行目	ラットやカニクイザルの尿中にはグルクロン酸抱合体や未同定の多数の高極性代謝物が排泄され、	ラットやカニクイザルの尿中には未同定の多数の高極性代謝物が排泄され、カニクイザルではグルクロン酸抱合体が、
p31,表中、雌の 12 日目	29.5 8.8 5.3	67.3 48.8 41.6
p40,21 行目	1.0mg/m <sup>2</sup> 群 : 0.46 ± 0.12、	1.0mg/m <sup>2</sup> 群 : 0.46 ± 0.09、
p42,14 行目	1.3mg/m <sup>2</sup> で 6 例	1.3mg/m <sup>2</sup> で 7 例
p43,下 8、下 11 行目	血小板減少症 2 例	血小板減少症 1 例
p43,下 3 行目	多発性骨髄腫患者 53 例を	多発性骨髄腫患者 54 例を
p44,9 行目	多発性骨髄腫患者 193 例を	多発性骨髄腫患者 202 例を
p46,2 行目	登録された 16 例	登録された 15 例
p50,下 14 行目	本薬群 : 216/333 例 ( 85% )、高用量デキサメタゾン群 168/336 例 ( 75% )	本薬群 : 216/333 例 ( 65% )、高用量デキサメタゾン群 168/336 例 ( 50% )
p51,下 4 行目	合計 34 例	合計 33 例
p51,下 2 行目	奏効率は 29.4%	奏効率は 30.3%
p54,下 3 行目	HR=0.68、p=0.68	HR=0.68、p=0.0970
p58,18 行目	「国内第三者評価委員会」及び	削除
p60,表中	4 個人輸入 女 49	4 個人輸入 女 48
p60,表中、症例 ID	1 200200848 7 200602290	1 200500848 7 200600290
p64,下 8 行目	下痢、起立性貧血及び末梢神経障害であり、国内での DLT は胸水 ( 症例番号 08 ) であった。	下痢及び末梢性感覚ニューロパシーであり、国内での DLT は好中球減少症 2 例、肺炎及び発熱性好中球減少症が各 1 例であった。また、国内での重篤な有害事象として胸水 ( 症例番

		号 08) が認められた。
p64 ~ ,表中、 039 試験	有害事象 副作用 口内炎 14 (4) 0 感染 0 0 麦粒腫 4 (1) 0 味覚異常 17 (5) 17 (5) 白血球減少症 62 (19) 52 (18) 多汗症 11 (3) 0 血管障害 92 (28) 62 (19) 高血圧 21 (6) 11 (3) 起立性低血圧 14 (4) 12 (4)	有害事象 副作用 口内炎 14 (4) 8 (2) 感染 4 (1) 2 (1) 麦粒腫 6 (2) 2 (1) 味覚異常 17 (5) 13 (4) 白血球減少症 24 (7) 22 (7) 多汗症 11 (3) 4 (1) 血管障害 84 (25) 56 (17) 高血圧 22 (7) 12 (4) 起立性低血圧 19 (6) 17 (5)
p64 ~ ,表中、 JPN101 試験	有害事象 副作用 筋骨格痛 1 (6) 0	有害事象 副作用 筋骨格痛 0 0
p64 ~ ,表中、 039 及び JPN101 試験	血中カルシウム増加の項	削除
p64 ~ ,表中、 039 及び JPN101 試験の代謝及び 栄養障害の項	-	039 試験 有害事象 副作用 高カルシウム血症 13 (4) 0  JPN101 試験 有害事象 副作用 高カルシウム血症 2 (13) 2 (13)
p66,7 行目	JPN101 試験における 33 例での	JPN101 試験における 34 例での
p66 ~ ,表中、 039 試験	末梢性感覚ニューロパシー 10 (12) 体重減少 28 (331)	末梢性感覚ニューロパシー 40 (12) 体重減少 28 (8)
p67,2 行目	国内臨床試験 34 例中	20 年 月 日をデータカットオフとした国内臨床試験 33 例中
p70,13 行目	本薬群で 117/315 例 (35%) (デキサメタゾン群では 163/312 例)	本薬群で 117/331 例 (35%) (デキサメタゾン群では 163/332 例)
p70,表中	ニューロパシー 2 (<1)	ニューロパシー 2 (1)
p80,下 2 行目	2006 年 6 月 5 日時点で継続投与	2006 年 6 月 5 日時点で 8 サイクルを超えて継続投与
p81,下 7 行目	1.3mg/m <sup>2</sup> 群に認められた Grade3 以上の有害事象は、すべてが第 1 サイクル目での発現であったこと	1.3mg/m <sup>2</sup> 群の 7 例全例において、第 1 サイクル目で Grade3 以上の有害事象が発現したこと
p85,3 行目	急性肺障害・間質性肺炎、心機能障害、血液毒性	急性肺障害・間質性肺炎の発現状況、発現に影響を及ぼす要因及び発現時の対処の検討、心機能障害、末梢性感覚ニューロパシー、血液毒性
p88, 表中、 (2) の重篤な有害事象	登録番号 有害事象名 転機 17 気胸 回復 31 気管支炎	登録番号 有害事象名 転機 17 気胸 軽快 31 気管支肺炎
p89, 表中、	登録番号 発現時期	登録番号 発現時期

(2) 減量と なった有害 事象	16	Cycle 5	Day 5	16	Cycle 2	Day 5
p89, 表中、 (2) 減量と なった有害 事象	登録番号 32 33	有害事象名 高血圧 アスパラギン酸 アミトランスフェラーゼ	転機 回復 未回復	登録番号 32 33	有害事象名 高血圧 アスパラギン酸 アミトランスフェラーゼ	転機 未回復 回復

なお、本改訂後も、審査報告(1)に記載した機構の判断について変更はない。