

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の申請効能・効果である「再発又は難治性多発性骨髄腫患者」に対する安全性を評価するうえで、対象疾患が再発又は（及び）難治性多発性骨髄腫患者である、国内で実施した第 I/II 相試験の第 I 相部分（JPN101 試験：16 例）、外国で実施した第 II 相試験（024 試験：54 例及び 025 試験：202 例）、第 III 相試験（039 試験の本剤群：331 例）及び継続投与試験（029 試験：63 例）を評価資料とした。参考資料として対象が異なる 3 つの外国第 I 相試験（194 試験、104A 試験及び 9834 / 31 試験）を組み込み安全性データパッケージとした（表 2.7.4-1）。また、本剤の米国における承認申請時に、外国第 I 相試験は用法を問わず用量反応関係の概観を示すため成績を併合し、外国第 II 相試験は本剤投与時の安全性を総合的に評価するため併合解析を行った。

本剤の国内推奨用量及び適切な投与スケジュールについては、JPN101 試験の第 I 相部分において 3 用量レベル（0.7, 1.0 及び 1.3 mg/m²）について評価した。用量別の安全性については 2.7.4.2.1.1 項に記載するのみとし、JPN101 試験は 1.3 mg/m² 未満の検討例数が少数例であるため、JPN101 試験の成績は主に用量を問わず評価した。

外国の推奨用量及び適切な投与スケジュールは、外国第 I 相試験により検討しており、そのため概略を 2.7.4.2.1 項に記載した。また、3 用量レベル別（< 0.7 mg/m², 0.7~1.3 mg/m² 及び > 1.3 mg/m²）の併合解析結果を 2.7.4.2.1.1~4 項及び 2.7.4.3 項に記載することとした。

なお、039 試験は対象患者の前治療歴（治療回数）が 024 / 025 試験と異なること、並びに対照群（デキサメタゾン）を設定した比較試験であることから、024 / 025 試験との成績の併合は行わなかった。

表 2.7.4-1 臨床試験一覧表

試験番号	実施施設数 (実施国)	実施状況 (登録例数)	試験の種類	試験の主目的	用法、用量 投与期間	対象
JNJ-26866138- JPN-MM-101 ^b	4 施設 (日本)	実施中 20██年██月██日～ (16例)	第 I/II 相 非盲検、多施設共同	ボルトゾミブ 3 用量 レベルの 1.3 mg/m ² ま で増量した際の安全 性を評価し、国内推 奨用量を決定する	0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m ² , 3 週サイクル ^a で最大 6 サ イクル	病勢の進行が確認された初回治 療が無効又は寛解導入後に再発 した多発性骨髄腫患者
M34100-025	14 施設 (米国)	完了 2001年2月26日～ 2002年6月12日 (202例)	第 II 相 非盲検、多施設共同	ボルトゾミブ単独投 与時の奏効率 (CR + PR + MR) の検討	1.3 mg/m ² , 3 週サイクル ^a で最大 8 サイクル	初回治療後に再発し直近の前治 療が無効であった再発及び難治 性多発性骨髄腫患者
M34100-024	10 施設 (米国)	完了 2001年5月14日～ 2002年7月12日 (54例)	第 II 相 無作為化、非盲検、 多施設共同	ボルトゾミブを 1.0 又は 1.3 mg/m ² 単独投 与した時の奏効率 (CR + PR + MR) の検 討	1.0 又は 1.3 mg/m ² , 3 週 サイクル ^a で最大 8 サイ クル	初回治療で無効又は寛解後に再 発した多発性骨髄腫患者
M34101-029	15 施設 (米国)	完了 2001年9月9日～ 20██年██月██日 (63例 ^c)	第 II 相 非盲検、多施設共同	ボルトゾミブの長期 安全性と生存成績の 収集	0.5～1.3 mg/m ² , 3 週又は 5 週サイクル ^a を選択可能	前試験 (024 / 025 試験を含む) で ボルトゾミブの継続投与が臨床 的に有用と判断される患者

a : 3 週サイクル : 1 日 1 回, 週 2 回 (1, 4, 8 及び 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬, 5 週サイクル : 1 日 1 回, 週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目) 静脈内投与後 13 日間休薬

b : 第 I 相部分についてのみ記載

c : 024 / 025 試験より登録された症例数

試験番号	実施施設数 (実施国)	実施状況 (登録例数)	試験の種類	試験の主目的	用法, 用量 投与期間	対象
M34101-039	106 施設 (米国, カナダ, 欧州, イズラエル)	完了 2002 年 5 月 23 日～ (669 例)	第III相 実薬対照, 無作為 化, 非盲検比較, 多施設共同, 多国 間	ボルテゾミブ単独投 与と高用量デキサメ タゾン投与における, TTP 及び臨床上の有用 性を比較検討する	ボルテゾミブ群: 1.3 mg/m ² , 3 週サイクル ^a で8サイクル投与 後, 5 週サイクル ^a で3 サイ クル投与 デキサメタゾン群: 40 mg/day, 5 週サイクル ^d で4 サイクル投 与後, 4 週サイクル ^e で5 サイ クル投与	病勢の進行のため 2~4 回目 の治療を要する再発又は難 治性多発性骨髄腫患者
DM98-194	1 施設 (米国)	完了 19██年██月██日～ 20██年██月██日 (54 例)	第I相 非盲検, 用量漸増	ボルテゾミブ単独投 与時の DLT, MTD, PK 及びPD の検討	0.13 ~ 2.0 mg/m ² , 5 週サイ クル ^a で最大 15 サイクル ^f	標準的治療法のない組織学 的に悪性腫瘍と確認された 進行性の固形癌患者
98-104A	1 施設 (米国)	完了 19██年██月██日～ 20██年██月██日 (43 例)	第I相 非盲検, 用量漸増	ボルテゾミブ単独投 与時の DLT, MTD 及 びPD の検討	0.13 ~ 1.56 mg/m ² , 3 週サイ クル ^a で最大 6 サイクル ^f	他に有効な治療法のない組 織学的に悪性腫瘍と確認さ れた進行性の固形癌患者
LCCC9834/ MSKCC00-31	2 施設 (米国)	完了 1999 年 11 月 8 日～ 2001 年 7 月 26 日 (27 例)	第I相 非盲検, 用量漸増	ボルテゾミブ単独投 与時の DLT, MTD 及 びPD の検討	0.40 ~ 1.38 mg/m ² を 1 日 1 回, 週 2 回 4 週間 (1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 及び 25 日) 投 与後 14~17 日間休業する 6 週 サイクルで最大 4 サイクル ^f	標準的治療法のない組織学 的に悪性腫瘍であることが 確認された造血器悪性腫瘍 患者

a : 3 週サイクル: 1 日 1 回, 週 2 回 (1, 4, 8 及び 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休業, 5 週サイクル: 1 日 1 回, 週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目) 静脈内投与後 13 日間休業

d : 5 週サイクル: 1 日 1 回 (1~4 日目, 9~12 日目, 17~20 日目) 経口投与後 15 日間休業

e : 4 週サイクル: 1 日 1 回 (1~4 日目) 経口投与後 24 日間休業

f : 実際に投与された最大サイクル数

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 外国第 I 相試験

外国第 I 相試験（104A 試験，194 試験及び 9834 / 31 試験）で本剤の投与を 1 回以上受けた症例（123 例）の内訳を用量別に表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2 外国第 I 相試験における症例の内訳

項目	用量 (mg/m ²), n (%)			計 (n=123)
	< 0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 (n=43)	
安全性解析対象例	29 (100)	51 (100)	43 (100)	123 (100)
完了例 ^a	15 (52)	22 (43)	20 (47)	57 (46)
投与中止例	14 (48)	29 (57)	23 (53)	66 (54)
中止理由 ^b				
無効 (PD)	12 (41)	24 (47)	10 (23)	46 (37)
有害事象	1 (3)	5 (10)	13 (30)	19 (15)
その他	1 (3)	1 (2)	3 (7)	5 (4)
同意撤回	1 (3)	2 (4)	0	3 (2)
被験者希望	0	1 (2)	0	1 (1)

a : 9834 / 31 試験ではサイクル 1（8 回投与）を終了した場合，104A 試験及び 194 試験ではサイクル 2（8 回投与）まで終了した場合，完了とした。

b : 9834 / 31 試験で中止した症例の中止理由は複数であった。

試験完了例は 46% (57/123 例)，中止例は 54% (66/123 例) であった。主な中止理由は PD (37%，46/123 例) であった。PD のため中止した症例の割合は，<0.7 mg/m² 群 (41%，12/29 例) 及び 0.7 ~ 1.3 mg/m² 群 (47%，24/51 例) に比し，>1.3 mg/m² 群 (23%，10/43 例) で低かった。有害事象により中止した症例は全体で 15% (19/123 例) であり，3 つの集団間には明らかな用量反応関係が認められ，<0.7 mg/m² 群，0.7~1.3 mg/m² 群及び>1.3 mg/m² 群は，それぞれ 3% (1/29 例)，10% (5/51 例) 及び 30% (13/43 例) であった。

外国第 I 相試験における曝露状況を表 2.7.4-3 に示す。123 例の平均投与期間は 55 日であり，投与期間の範囲は 1~526 日であった。各用量群間で平均投与期間に偏りはなく，<0.7 mg/m² 群，0.7~1.3 mg/m² 群及び >1.3 mg/m² 群でそれぞれ 51，56 及び 58 日であった。また，平均投与回数も各用量群間で類似していた。

本剤の平均総投与量及びサイクル 1 の平均総投与量は <0.7 mg/m² 群に比し，高用量の 2 群 (0.7 ~ 1.3 mg/m² 群及び >1.3 mg/m² 群) が明らかに高く，<0.7 mg/m² 群，0.7~1.3 mg/m² 群及び >1.3 mg/m² 群で，平均総投与量はそれぞれ 5.7，19.6 及び 27.2 mg，サイクル 1 の平均総投与量はそれぞれ 1.5，5.1 及び 6.6 mg/m² であった。

表 2.7.4-3 外国第 I 相試験における曝露状況

項目	用量 (mg/m ²)			計 (n=123)
	< 0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 (n=43)	
総投与量 (mg)				
平均値 (±SD)	5.7 ± 8.66	19.6 ± 13.28	27.2 ± 19.13	19.0 ± 16.77
中央値	3.2	15.2	23.6	13.9
最小値, 最大値	0.7, 47.7	4.1, 66.2	4.2, 89.6	0.7, 89.6
サイクル 1 の総投与量 (mg/m ²)				
平均値 (±SD)	1.5 ± 0.82	5.1 ± 2.09	6.6 ± 2.21	4.8 ± 2.72
中央値	1.6	4.4	6.3	4.8
最小値, 最大値	0.4, 3.2	1.6, 9.6	2.0, 16.0	0.4, 16.0
投与回数				
平均値 (±SD)	9 ± 9.9	10 ± 6.9	9 ± 6.2	9 ± 7.5
中央値	8	8	8	8
最小値, 最大値	1, 57	2, 32	1, 30	1, 57
投与期間 (日)				
平均値 (±SD)	51 ± 94.2	56 ± 48.5	58 ± 53.8	55 ± 63.3
中央値	32	35	43	33
最小値, 最大値	1, 526	8, 272	1, 233	1, 526

(2) 多発性骨髄腫患者を対象とした各臨床試験

1) 完了・中止状況

JPN101 試験, 024 / 025 試験及び 039 試験での本剤の最大投与期間は, それぞれ 6 サイクル, 8 サイクル及び 11 サイクルであった。各試験におけるサイクル 8 (JPN101 試験ではサイクル 6) までの用法は同様であり, 1 日 1 回, 週 2 回 (1, 4, 8 及び 11 日目) 投与後 10 日間休薬する 3 週サイクルで投与した。039 試験では, サイクル 9 以降は, 1 日 1 回, 週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目) 投与後 13 日間休薬する 5 週サイクルで投与した。

JPN101 試験及び 024 / 025 試験における症例の完了・中止状況を表 2.7.4-4 に示す。JPN101 試験では, Data cut-off (2005 年 2 月 2 日) 時点で, 16 例中 14 例 (88%) が 1 サイクル以上を完了し, 12 例 (75%) が 2 サイクル以上, 8 例 (50%) が 4 サイクル以上を完了した。Data cut-off 時点で投与中の症例は, 16 例中 5 例 (31%) であった。

024 / 025 試験では, 256 例中 248 例 (97%) が 1 サイクル以上を完了し, 216 例 (84%) が 2 サイクル以上, 165 例 (64%) が 4 サイクル以上を完了した。試験を終了した 109 例 (43%) の内訳は, サイクル 8 完了例が 106 例, 及び完全寛解 (CR) が確定したためサイクル 6 で終了した症例が 3 例であった。

表 2.7.4-4 JPN101 試験, 024 試験及び 025 試験の完了・中止状況

項目	JPN101 試験 n (%) (n=16)	024 / 025 試験, n (%)		
		1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	計 (n=256)
1 回以上投与例	16 (100) ^d	28 (100)	228 (100)	256(100)
1 サイクル以上完了 ^a	14 (88)	27 (96)	221 (97)	248 (97)
2 サイクル以上完了	12 (75)	26 (93)	190 (83)	216 (84)
4 サイクル以上完了	8 (50)	24 (86)	141 (62)	165 (64)
6 サイクル以上完了 ^b	2 (13)	22 (79)	103 (45)	125 (49)
8 サイクル完了 ^c	-	17 (61)	61 (27)	78 (30)
試験完了例	2 (13)	19 (68)	90 (39)	109 (43)
中止理由				
有害事象	1 (6)	3 (11)	54 (24)	57 (22)
被験者希望	2 (13)	1 (4)	9 (4)	10 (4)
無効 (PD)	5 (31)	5 (18)	60 (26)	65 (25)

a : 各サイクルの 4 回投与のうち 3 回以上投与が行われた場合, 完了サイクルとした。

b : JPN101 試験の投与期間は, 最大 6 サイクル

c : 024 / 025 試験の投与期間は, 最大 8 サイクル

d : 事後不適格例の 1 例を含む

039 試験における症例の完了・中止状況を表 2.7.4-5 に示す。15 週及び 24 週時点の曝露状況は両群間で同様であり, 本剤群で 5 サイクル (15 週間) 以上及び 8 サイクル (24 週間) 以上完了した症例は, それぞれ 56% (186/333 例) 及び 29% (96/333 例), 対照群で 3 サイクル (15 週間) 以上及び 5 サイクル (24 週間) 以上完了した症例は, それぞれ 56% (188/336 例) 及び 28% (93/336 例) であった。

表 2.7.4-5 039 試験の完了・中止状況

項目	039 試験, n (%)		
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	計 (n=669)
1 回以上投与例	331 (99)	332 (99)	663 (99)
1 サイクル以上完了 ^a	328 (98)	318 (95)	646 (97)
2 サイクル以上完了	307 (92)	260 (77)	567 (85)
3 サイクル以上完了	269 (81)	188 (56)	457 (68)
4 サイクル以上完了	231 (69)	120 (36)	351 (52)
5 サイクル以上完了	186 (56)	93 (28)	279 (42)
6 サイクル以上完了	150 (45)	70 (21)	220 (33)
7 サイクル以上完了	125 (38)	54 (16)	179 (27)
8 サイクル以上完了	96 (29)	36 (11)	132 (20)
9 サイクル以上完了	75 (23)	16 (5)	91 (14)
10 サイクル以上完了	54 (16)	0	54 (8)
11 サイクル完了	31 (9)	0	31 (5)
全サイクル完了 ^b	31 (9)	16 (5)	47 (7)
中止理由			
有害事象	67 (20)	50 (15)	117 (17)
被験者希望	17 (5)	12 (4)	29 (4)
無効 (PD)	98 (29)	174 (52)	272 (41)

a : 各サイクルの 4 回投与のうち 3 回以上投与が行われた場合, 完了サイクルとした。

b : 本剤群 (3 週サイクルを 8 サイクル投与後, 5 週サイクルで 3 サイクル投与)
対照群 (5 週サイクルを 4 サイクル投与後, 4 週サイクルを 5 サイクル投与)

各試験での主な中止理由はPDであり、JPN101試験、024/025試験及び039試験（本剤群）でPDにより中止した症例の割合は、それぞれ31%（5/16例）、25%（65/256例）及び29%（98/333例）であった。

2) 曝露状況

JPN101試験の曝露状況を表2.7.4-6に示す。JPN101試験のData cut-off時点で、0.7 mg/m²群及び1.0 mg/m²群の9例は本剤の投与を終了又は中止したが、1.3 mg/m²群では7例中5例（71.4%）が投与継続中であった。0.7 mg/m²群（3例）の平均投与回数は11.0回（範囲；5～20回）、平均総投与量は12.01 mg（範囲；6.32～19.76 mg）であった。1.0 mg/m²群（6例）の平均投与回数は17.7回（範囲；8～24回）、平均総投与量は26.62 mg（範囲；12.88～43.24 mg）であった。1.3 mg/m²群（7例）の平均投与回数は8.3回（範囲；1～16回）、平均総投与量は16.70 mg（範囲；2.16～34.92 mg）であった。

JPN101試験は治験実施計画書で規定した最大投与サイクル数が6サイクルであること、またData cut-off（20██年██月██日）時点で5例は投与中であったこと等の理由により、外国試験と比較して総投与量及び総投与回数の平均値は低かった。

表 2.7.4-6 JPN101試験の曝露状況

項目	用量 (mg/m ²)		
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=7)
総投与量 (mg)			
平均値 (±SD)	12.01 (6.95)	26.62 (11.15)	16.70 (10.63)
中央値	9.96	25.44	16.68
最小値, 最大値	6.32, 19.76	12.88, 43.24	2.16, 34.92
サイクル1の総投与量 (mg)			
平均値 (±SD)	4.68 (0.62)	6.25 (0.46)	6.97 (2.73)
中央値	5.00	6.12	8.08
最小値, 最大値	3.96, 5.08	5.84, 7.08	2.16, 9.48
投与回数			
平均値 (±SD)	11.0 (7.9)	17.7 (6.3)	8.3 (5.4)
中央値	8.0	18.0	7.0
最小値, 最大値	5, 20	8, 24	1, 16
投与期間 (日)			
平均値	52.0	91.5	41.4
中央値	37	96	32
最小値, 最大値	23, 96	32, 123	1, 89

024/025試験の曝露状況を表2.7.4-7に示す。024/025試験の256例の平均総投与量は1.0 mg/m²群及び1.3 mg/m²群でそれぞれ、48.4 mg（範囲；2.1～73.0 mg）及び43.0 mg（範囲；2.2～86.6 mg）であり、平均総投与回数は26.5回（範囲；1.0～32.0回）及び19.1回（範囲；1.0～32.0回）であった。

表 2.7.4-7 024 / 025 試験の曝露状況

項目	024 / 025 試験		
	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	計 (n=256)
総投与量 (mg)			
平均値 (±SD)	48.4 (17.46)	43.0 (23.52)	43.6 (22.97)
中央値	53.9	43.7	45.8
最小値, 最大値	2.1, 73.0	2.2, 86.6	2.1, 86.6
総投与回数			
平均値 (±SD)	26.5 (9.07)	19.1 (10.29)	19.9 (10.40)
中央値	31.0	20.0	22.0
最小値, 最大値	1.0, 32.0	1.0, 32.0	1.0, 32.0

039 試験の曝露状況を表 2.7.4-8 に示す。039 試験の本剤群 (331 例) の平均総投与量は 48.5 mg (範囲 ; 2.4~114.4 mg) であり, 平均総投与回数は 22.4 回 (範囲 ; 1~44 回) であった。また, 対照群 (332 例) のデキサメタゾンの平均総投与量は 1372.5 mg (範囲 ; 40~2720 mg) であり, 平均総投与回数は 35.5 回 (範囲 ; 1~68 回) であった。

表 2.7.4-8 039 試験の曝露状況

項目	039 試験 (n=663 ^a)	
	本剤群 (n=331)	対照群 (n=332)
総投与量 (mg)		
平均値 (±SD)	48.5 (26.07)	1372.5 (723.06)
中央値	44.1	1340
最小値, 最大値	2.4, 114.4	40, 2720
総投与回数		
平均値 (±SD)	22.4 (12.06)	35.5 (18.38)
中央値	20.0	36.0
最小値, 最大値	1, 44	1, 68

a : 治験薬投与例

024 / 025 試験 (前試験) から 029 試験に登録され, 本剤の長期投与を受けた 63 例の曝露状況を表 2.7.4-9 に示す。029 試験における本剤の平均投与回数は 28.7 回であり前試験と同様であった。前試験と 029 試験を併合した平均投与回数は 57.4 回 (範囲 ; 28~126 回) であった。029 試験での平均投与期間はデキサメタゾン併用投与の有無にかかわらず, 26.8 週 (約 7 ヶ月) であり, 範囲は 1.1~77.3 週 (~約 18 ヶ月) であった。前試験での平均投与期間は, 22.6 週 (範囲 ; 1.1~33.7 週) であった。前試験と 029 試験を併合した平均総投与期間は, 49.4 週 (約 11 ヶ月) であった。

63 例中 46 例がデキサメタゾンを併用し, これら 46 例のデキサメタゾンの平均総投与量は 705.2 mg (範囲 ; 100~2760 mg) であった。

表 2.7.4-9 029 試験及び前試験（024 / 025 試験）における曝露状況

項目	029 試験	024 / 025 試験 (前試験)	計 ^a
本剤の総投与量 (mg/m ²)			
N	63	63	63
平均値 (±SD)	30.9 (21.69)	32.6 (6.95)	63.6 (24.35)
中央値	27.27	32.56	60.48
最小値, 最大値	2.0, 117.5	3.9, 42.2	30.7, 158.6
本剤の総投与量 (mg)			
N	63	63	63
平均値 (±SD)	56.1 (38.70)	60.4 (14.76)	116.5 (44.45)
中央値	49.7	61.9	106.0
最小値, 最大値	4.8, 182.0	7.8, 86.3	46.4, 263.8
本剤の投与期間 ^b (週)			
N	63	63	63
平均値 (±SD)	26.8 (20.24)	22.6 (4.49)	49.4 (20.41)
中央値	24.4	22.6	45.1
最小値, 最大値	1.1, 77.3	1.1, 33.7	23.3, 99.9
本剤の投与回数			
N	63	63	63
平均値 (±SD)	28.7 (18.88)	28.7 (5.53)	57.4 (19.92)
中央値	28.0	31.0	56.0
最小値, 最大値	3, 94	3, 32	28, 126
デキスタザン総投与量 (mg)			
N	46	28	47
平均値 (±SD)	705.2 (572.05)	499.3 (259.77)	987.6 (704.47)
中央値	590.0	480.0	880.0
最小値, 最大値	100, 2760	40, 960	40, 2920
サイクル完了数 ^c			
N	63	63	63
平均値 (±SD)	7.3 (4.83)	7.4 (1.38)	14.6 (5.08)
中央値	7.0	8.0	14.0
最小値, 最大値	1, 24	1, 8	7, 32

a : 前試験及び 029 試験を併合した曝露の合計

b : 前試験及び 029 試験での実投与期間（前試験終了から 029 試験開始まで期間がある場合、その期間は除いた）

c : 1 サイクルは前試験で 3 週間, 029 試験で 3, 4, 5 又は 6 週間

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(3) 外国第 I 相試験

外国第 I 相試験（194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験）の人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示す。外国第 I 相試験に登録した 123 例のうち、男性は 71% (87/123 例)、白人は 84% (103/123 例) であり、年齢の平均値は 59 歳（範囲 ; 22~78 歳）であった。人口統計学的特性は 3 用量群間で類似していた。

194 試験及び 104A 試験に登録された固形癌患者 96 例のうち、52 例 (54%) は前立腺癌患者であった。その他主な癌腫は、肺癌 8 例 (8%)、大腸癌及び腎癌がそれぞれ 7 例 (7%)、頭頸部癌及び黒色腫がそれぞれ 4 例 (4%) であった。9834 / 31 試験に登録された造血器悪性腫瘍患者 27 例

のうち、12例（44%）は多発性骨髄腫患者であった。その他、非ホジキンリンパ腫9例（33%）、ホジキン病4例（15%）、慢性リンパ性白血病（CLL）1例（4%）、POEMS症候群及び骨髄異形成症候群を伴う形質細胞性腫瘍1例（4%）であった。

表 2.7.4-10 外国第 I 相試験の人口統計学的特性

項目	用量レベル (mg/m ²)			計 (n=123)
	< 0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 (n=43)	
性別, N (%)				
男性	17 (59)	34 (67)	36 (84)	87 (71)
女性	12 (41)	17 (33)	7 (16)	36 (29)
人種, N (%)				
白人	25 (86)	42 (82)	36 (84)	103 (84)
黒人	2 (7)	7 (14)	3 (7)	12 (10)
その他	2 (7)	2 (4)	4 (9)	8 (7)
年齢 (歳)				
N	29	51	43	123
平均値 (±SD)	54 (13.6)	60 (11.0)	61 (9.6)	59 (11.5)
中央値	55	61	62	61
最小値, 最大値	22, 75	31, 78	40, 78	22, 78

(4) 多発性骨髄腫患者を対象とした各臨床試験

1) 人口統計学的特性

JPN101 試験及び 024 / 025 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-11 に示す。JPN101 試験（16例）の男女比はほぼ同数であり、男性 56%（9/16例）及び女性 44%（7/16例）であった。年齢の平均値は 56 歳（範囲；34~72 歳）であった。本剤投与開始前（ベースライン）の一般状態（Karnofsky PS）スコアは、80 以上が 15 例（94%）、60 が 1 例であった。

024 / 025 試験（256 例）では、男性 56%（144/256 例）、白人 82%（209/256 例）であり、年齢の平均値は 61 歳（範囲；30~84 歳）であった。ベースライン時に KPS が評価可能であった 250 例のうち、70 以下が 19%（47/250 例）、80 以上が 81%（203/250 例）であった。用量群別では、1.3 mg/m² 群の KPS は 1.0 mg/m² 群に比し、70 以下の症例の割合が高く、1.0 mg/m² 群は 11%（3/28 例）、1.3 mg/m² 群は 20%（44/222 例）であった。また、KPS が 90 又は 100 の症例は、1.3 mg/m² 群（43%、96/222 例）と比し、1.0 mg/m² 群（61%、17/28 例）で多かった。

表 2.7.4-11 JPN101 試験及び 024 / 025 試験の人口統計学的特性

項目	JPN101 試験	024 / 025 試験, n (%)		
	n (%) (n=16)	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	計 (n=256)
性別				
男性	9 (56)	14 (50)	130 (57)	144 (56)
女性	7 (44)	14 (50)	98 (43)	112 (44)
人種				
白人	-	25 (89)	184 (81)	209 (82)
年齢 (歳)				
平均値	56	64	60	61
中央値	58	65	59	60
最小値, 最大値	34, 72	39, 82	30, 84	30, 84
KPS				
60 以下	1 (6)	2 (7)	21 (9)	23 (9)
70	0	1 (4)	23 (10)	24 (10)
80	3 (19)	8 (29)	82 (37)	90 (36)
90 又は 100	12 (75)	17 (61)	96 (43)	113 (45)
不明	0	0	6	6

039 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-12 に示す。039 試験の本剤群 (333 例) では、男性 56% (188/333 例)、白人 90% (301/333 例) であり、年齢の平均値は 61.3 歳 (範囲 ; 33~84 歳) であった。ベースラインにおける KPS が、90 又は 100 と評価された患者は、57% (182/322 例) であり、60 以下の患者は 6% (18/322 例) であった。一方、対照群 (336 例) では、336 例のうち、男性が 60% (200/336 例)、白人が 88% (293/334 例) であり、平均年齢は 60.7 歳 (範囲 ; 27~86 歳) であった。ベースラインにおける KPS が、90 又は 100 と評価された患者は 53% (171/325 例) であり、60 以下の患者は 4% (13/325 例) であった。人口統計学的特性は本剤群と対照群で類似していた。

表 2.7.4-12 039 試験の人口統計学的特性

項目	039 試験, n (%)		
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	計 (n=669)
性別			
男性	188 (56)	200 (60)	388 (58)
女性	145 (44)	136 (40)	281 (42)
人種			
N	333	334	667
白人	301 (90)	293 (88)	594 (89)
年齢 (歳)			
平均値	61.3	60.7	61.0
中央値	62	61	62
最小値, 最大値	33, 84	27, 86	27, 86
KPS			
N	322	325	647
60 以下	18 (6)	13 (4)	31 (5)
70	24 (7)	41 (13)	65 (10)
80	98 (30)	100 (31)	198 (31)
90 又は 100	182 (57)	171 (53)	353 (55)
不明	11	11	22

2) 骨髄腫のタイプ

JPN101 試験及び 024 / 025 試験に登録された患者の骨髄腫のタイプを表 2.7.4-13 に示す。

JPN101 試験の骨髄腫のタイプは 16 例のうち、IgG 型が 8 例 (50%)、IgA 型が 6 例 (38%)、BJP 型が 2 例 (13%) であり、IgD 型及び IgE 型並びに血中又は尿中に M 蛋白が検出されない非分泌型は認められなかった。臨床病期 (Durie & Salmon) が病期 I に分類された症例は無く、病期 II 及び病期 III が各 8 例に認められた。罹病期間 (多発性骨髄腫の診断時から本剤の初回投与までの期間) の中央値は 3.5 年であった。

024 / 025 試験における骨髄腫のタイプは、256 例のうち、IgG 型が 154 例 (60%)、IgA 型が 62 例 (24%)、BJP 型が 35 例 (14%) であった。臨床病期 (Durie & Salmon) は病期 III が 164 例 (69%) であり、罹病期間の中央値は、3.0 年であった。1.3 mg/m² 群と比較して 1.0 mg/m² 群の症例では病期 III であった症例の割合は低く、罹病期間の中央値も短かった。これは、025 試験及び 024 試験それぞれの対象集団の違いによる影響と考えられた (025 試験 ; 2 次治療以降の患者を対象, 024 試験 : 1 次治療以降の患者を対象)。

表 2.7.4-13 JPN101 試験及び 024 / 025 試験に登録された患者の骨髄腫のタイプ

項目	JPN101 試験 n (%) (n=16)	024 / 025 試験, n (%)		
		1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	計 (n=256)
骨髄腫のタイプ				
N	16	28	228	256
IgG	8 (50)	15 (54)	139 (61)	154 (60)
IgA	6 (38)	8 (29)	54 (24)	62 (24)
BJP 型	2 (13)	4 (14)	31 (14)	35 (14)
その他 ^a	0	1 (4)	4 (2)	5 (2)
Durie & Salmon				
N	16	27	211	238
I A / B	0	8 (30)	20 (9)	28 (12)
II A / B	8 (50)	4 (15)	42 (20)	46 (19)
III A / B	8 (50)	15 (56)	149 (71)	164 (69)
罹病期間 ^b (年)				
平均値	4.3	3.9	4.3	4.2
中央値	3.5	2.0	3.0	3.0

a : IgD 型, IgM 型, 非分泌型及び不明を含む

b : 初発時期から本剤初回投与開始日までの期間

039 試験に登録された患者の骨髄腫のタイプを表 2.7.4-14 に示す。039 試験の本剤群における骨髄腫のタイプは 333 例のうち、IgG 型が 200 例 (60%)、IgA 型が 76 例 (23%)、BJP 型が 41 例 (12%) であった。罹病期間の中央値は 3.5 年であった。一方、対照群では 336 例のうち、IgG 型が 199 例 (59%)、IgA 型が 79 例 (24%)、BJP 型が 45 例 (13%) であった。罹病期間の中央値は 3.1 年であった。両群間での骨髄腫のタイプは類似していた。

表 2.7.4-14 039 試験に登録された患者の骨髄腫のタイプ

項目	039 試験, n (%)		
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	計 (n=669)
骨髄腫のタイプ			
N	333	336	669
IgG	200 (60)	199 (59)	399 (60)
IgA	76 (23)	79 (24)	155 (23)
BJP 型	41 (12)	45 (13)	86 (13)
その他 ^a	16 (5)	13 (4)	29 (4)
罹病期間 ^b (年)			
N	331	332	663
平均値	4.2	3.8	4.0
中央値	3.5	3.1	3.3

a : IgD 型, IgM 型, 非分泌型, その他 (IgG+IgA) 及び不明を含む

b : 初発時期から本剤初回投与開始日までの期間

各試験における対象集団の違いから、臨床病期及び罹病期間に差が認められたが、骨髄腫のタイプ (IgG 型, IgA 型, BJP 型) の分布はほぼ同様であった。

3) 原疾患の特性に関する各種パラメータ

JPN101 試験に登録した患者のベースライン時における多発性骨髄腫の疾患特性に関する各種パラメータを表 2.7.4-15 に示す。JPN101 試験に登録した 16 例における β_2 ミクログロブリンは 3.5 mg/L 以上が 7 例 (44%) であり, 5.5 mg/L 以上が 4 例 (25%) であった。ヘモグロビンの平均値は 10.54 g/dL であり, Grade 2 以上の貧血 (ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満) が 6 例に認められた。血小板数の平均値は $21.89 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。

表 2.7.4-15 JPN101 試験の疾患特性に関するベースライン時の臨床検査値

項目	JPN101 試験 (n=16)
β_2 ミクログロブリン : n (%)	
< 3.5 mg/L	9 (56.3)
≥ 3.5 mg/L, < 5.5 mg/L	3 (18.8)
≥ 5.5 mg/L	4 (25.0)
CRP, 平均値 (mg/dL)	0.80
ヘモグロビン, 平均値 (g/dL)	10.54
ヘモグロビン < 10.0 g/dL (\geq Grade 2) ^a : n (%)	6 (37.5)
血小板数, 平均値 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	21.89
血小板数 < $75 \times 10^4 / \text{mm}^3$ (\geq Grade 2) ^a : n (%)	0
クレアチニンクリアランス : n (%)	
< 30 mL/min	0
≥ 30 mL/min, < 50 mL/min	3 (18.8)
≥ 50 mL/min	13 (81.3)

a : NCI-CTC ver.2

024 / 025 試験に登録した患者のベースライン時における多発性骨髄腫の疾患特性に関する各種パラメータを表 2.7.4-16 に示す。024 / 025 試験においてベースライン時の β_2 ミクログロブリンのデータ入手可能であった 234 例のうち、4 mg/L 以上が 106 例 (45%) であり、6 mg/L 以上が 70 例 (30%) であった。クレアチンクリアランスはデータ入手可能であった 255 例のうち、30 mL/min 以下が 10 例 (4%) であった。ヘモグロビンの平均値は 104.8 g/L、ヘモグロビン値が 100 g/L 未満は 98 例 (38%)、Grade 3 以上の貧血 (ヘモグロビン 80 g/L 未満) は 12 例 (5%) に認められた。血小板数の平均値は 167.1×10^9 /L、Grade 3 の血小板減少症 (血小板数 50×10^9 /L 未満) が 27 例 (11%) に認められた。

表 2.7.4-16 024 / 025 試験のベースライン時における疾患特性に関する各種パラメータ

項目	024 / 025 試験, n (%)		
	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	計 (n=256)
β_2 ミクログロブリン			
N	24	210	234
≥4 mg/L	14 (58)	92 (44)	106 (45)
≥6 mg/L	12 (50)	58 (28)	70 (30)
CRP			
N	23	210	233
平均値 (mg/dL)	16.1	12.7	13.1
ヘモグロビン, 平均値 (g/L)	111.9	104.0	104.8
ヘモグロビン < 100 g/L (≥Grade 2) ^a , [n/N (%)]	6/28 (21)	92/228 (40)	98/256 (38)
血小板数, 平均値 ($\times 10^9$ /L)	166.6	167.2	167.1
血小板数 < 75×10^9 /L (≥Grade 2) ^a , [n/N (%)]	5/26 (19)	42/227 (19)	47/253 (19)
クレアチンクリアランス			
N	28	227	255
≤ 30 (mL/min)	2 (7)	8 (4)	10 (4)
> 30 (mL/min)	26 (93)	219 (96)	245 (96)

a : NCI-CTC ver.2

039 試験に登録した患者のベースライン時における多発性骨髄腫の疾患特性に関する各種パラメータを表 2.7.4-17 に示す。039 試験の本剤群のベースラインにおける β_2 ミクログロブリンはデータ入手可能であった 324 例のうち、5.5 mg/L を超えていた患者は 81 例 (25%) であった。クレアチンクリアランスはデータ入手可能であった 330 例のうち、60 mL/min 以下が 110 例 (33%) であり、軽度以上の腎機能障害を示していた。ヘモグロビンはデータ入手可能であった 331 例のうち、100 g/L 未満が 107 例 (32%) であり、血小板数はデータ入手可能であった 330 例のうち、 75×10^9 /L 未満の患者は 21 例 (6%) であった。

表 2.7.4-17 039 試験のベースライン時における疾患特性に関する各種パラメータ

項目	039 試験 n(%)		
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	計 (n=669)
β_2 ミクログロブリン			
N	324	328	652
≤2.5 mg/L	80 (25)	71 (22)	151 (23)
>2.5~5.5 mg/L	163 (50)	156 (48)	319 (49)
>5.5 mg/L	81 (25)	101 (31)	182 (28)
CRP			
N	301	299	600
平均値 (mg/dL)	10.9	11.3	11.1
ヘモグロビン, 平均値 (g/L)	108.5	108.6	108.6
ヘモグロビン < 100 g/L (≥Grade 2) ^a , [n/N (%)]	107/331 (32)	95/335 (28)	202/666 (30)
血小板数, 平均値 (×10 ⁹ /L)	198.6	189.1	193.8
血小板数 < 75×10 ⁹ /L (≥Grade 2) ^a , [n/N (%)]	21/330 (6)	15/335 (4)	36/665 (5)
クレアチニンクリアランス			
N	330	323	653
> 60 mL/min	220 (67)	212 (66)	432 (66)
31~60 mL/min	93 (28)	100 (31)	193 (30)
21~30 mL/min	9 (3)	6 (2)	15 (2)
≤20 mL/min	8 (2)	5 (2)	13 (2)

a : NCI-CTC ver.2

4) 前治療歴

国内及び外国試験の前治療回数及び内容を表 2.7.4-18 に示す。各試験に登録された多発性骨髄腫患者全例が、過去に 1 回以上の治療歴を有していた。これらの患者は多発性骨髄腫に対する初回治療後に再発又は治療抵抗性を示し、サルベージ療法に移行したもので、治療の回数が多いほど、生存期間が短いことが報告されており¹⁾、治療回数は多発性骨髄腫患者の予後を左右する要因と考えられる。

JPN101 試験及び 024 / 025 試験の前治療回数の中央値（範囲）は、それぞれ 2.5 回（範囲；1~8 回）及び 4.0 回（範囲；1~14 回）であり、039 試験の本剤群では 2.0 回（範囲；1~7 回）、対照群では 2.0 回（範囲；1~8 回）であった。治療内容としては、国内試験及び外国試験を問わず、ステロイドがほぼ全例で投与されていた。

表 2.7.4-18 国内及び外国試験における前治療歴及び内容

前治療歴	JPN101 試験	025 / 024 試験			039 試験	
	(n=16)	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	計 (n=256)	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)
治療回数						
平均値 (±SD)	3.06 (2.24)	1 (0.5)	4 (2.1)	4 (2.2)	1.9 (0.96)	2.0 (1.02)
中央値	2.5	1	4	4	2.0	2.0
最小, 最大	1, 8	1, 3	1, 14	1, 14	1, 7	1, 8
治療内容, N (%)						
ステロイド	16 (100)	27 (96)	227 (100)	254 (99)	325 (98)	332 (99)
アルキル化剤	15 (94)	21 (75)	204 (89)	225 (88)	302 (91)	310 (92)
アントラサイクリン類	11 (69)	12 (43)	180 (79)	192 (75)	256 (77)	257 (76)
サリドマイド	5 (31)	9 (32)	175 (77)	184 (72)	160 (48)	168 (50)
幹細胞移植又は その他の大量化学療法	6 (38)	15 (54)	140 (61)	155 (61)	222 (67)	229 (68)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験) の概略

194 試験では 1.6~2.0 mg/m² を投与した 20 例中 6 例に DLT が認められ, その内訳は Grade 3 の下痢 4 例, Grade 3 の低血圧又は起立性低血圧がそれぞれ 1 例, Grade 3 の頻脈, 視覚異常及び失神が各 1 例であった。この結果, MTD は 1.6 mg/m² と決定した。104A 試験では 1.56 mg/m² を投与した 12 例中 3 例に DLT が認められ, その内訳は Grade 3 の下痢 3 例, Grade 3 の末梢性感覚ニューロパシー 1 例であった。この結果, MTD は 1.3 mg/m² と決定した。9834 / 31 試験では 1.04, 1.20 及び 1.38 mg/m² の投与例に DLT が認められた。内訳は Grade 3 の低ナトリウム血症が 4 例, Grade 3 の低カリウム血症が 2 例, 及び Grade 3 の倦怠感が 1 例であった。この結果, MTD は 1.04 mg/m² と決定した。DLT に相当する Grade 4 の血液毒性は, いずれの試験においても認められなかった (表 2.7.4-19)。

表 2.7.4-19 外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験) の概略

試験	194 試験	104A 試験	9834 / 31 試験
対象疾患	固形癌	固形癌	造血器悪性腫瘍
投与量	0.13~2.0 mg/m ²	0.13~1.56 mg/m ²	0.4~1.38 mg/m ²
投与方法	1 日 1 回, 週 1 回, 4 週間 (1, 8, 15 及び 22 日目) 投与後 13 日間休薬	1 日 1 回, 週 2 回, 2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目) 投与後 10 日間休薬	1 日 1 回, 週 2 回, 4 週間 (1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 及び 25 日目) 投与後 14~17 日間休薬
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
MTD	1.6 mg/m ²	1.3 mg/m ²	1.04 mg/m ²

(2) 多発性骨髄腫患者に対する臨床試験の概略

多発性骨髄腫患者を対象に実施した、JPN101 試験、024/025 試験及び 039 試験では、本剤を投与した全例に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象発現率は、JPN101 試験、024/025 試験及び 039 試験でそれぞれ 87.5% (14/16 例)、81% (207/256 例) 及び 75% (248/331 例) であり、Grade 4 の有害事象の発現率は、18.8% (3/16 例)、14% (33/256 例) 及び 14% (45/331 例) であった (表 2.7.4-20)。

表 2.7.4-20 試験別の有害事象の概略

	JPN101 試験 (n=16), n (%)	024/025 試験 (n=256), n (%)	039 試験 (n=331), n (%)
1 件以上発現例	16 (100)	256 (100)	331 (100)
副作用発現例	16 (100)	248 (97)	324 (98)
Grade 3 以上の有害事象発現例	14 (87.5)	207 (81)	248 (75)
Grade 4 の有害事象発現例	3 (18.8)	33 (13)	45 (14)
重篤な有害事象発現例	2 (12.5)	124 (48)	144 (44)
有害事象による投与中止例	1 (6.3)	71 (28)	120 (36)

また、024/025 試験 (前試験) より引き続き継続投与試験 (029 試験) へ移行した 63 例では全例に有害事象が発現し、Grade 3 以上の有害事象は前試験の 79% (50/63 例) に対し、029 試験では 75% (47/63 例) と同程度であった (表 2.7.4-21)。

表 2.7.4-21 029 試験及び前試験の有害事象の概略

	029 試験 (n=63), n (%)	前試験 (n=63), n (%)
1 件以上発現例	63 (100)	63 (100)
副作用発現例	61 (97)	62 (98)
Grade 3 以上の有害事象発現例	47 (75)	50 (79)
Grade 4 の有害事象発現例	14 (22)	3 (5)
重篤な有害事象発現例	30 (48)	21 (33)
有害事象による投与中止例	13 (21)	3 (5)

2.7.4.2.1.1 比較的好くみられる有害事象

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

器官別大分類 (SOC) では主に血液およびリンパ系障害、臨床検査、代謝および栄養障害、胃腸障害、全身障害および投与局所様態、感染症および寄生虫症、神経系障害がよくみられた。最も高頻度 (30%以上) にみられた有害事象は血液毒性が多く、貧血が 87.5% (14/16 例)、リンパ球数減少が 81.3% (13/16 例)、白血球数減少が 62.5% (10/16 例)、好中球数減少が 56.3% (9/16 例)、血小板数減少が 50.0% (8/16 例) 及び好中球減少症が 37.5% (6/16 例) であった。非血液毒性では、悪心が 56.3% (9/16 例)、下痢が 50.0% (8/16 例)、便秘及び発熱がそれぞれ 43.8% (7/16 例)、食欲不振が 37.5% (6/16 例)、感覚減退及び味覚異常がそれぞれ 31.3% (5/16 例) であった (表 2.7.4-22)。

表 2.7.4-22 JPN101 試験の用量別有害事象 (2 例以上)

MedDRA / J v8.0 PT	投与群 (mg/m ²), n (%)			計 (n=16)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=7)	
貧血	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (100)	14 (87.5)
リンパ球数減少	2 (66.7)	5 (83.3)	6 (85.7)	13 (81.3)
白血球数減少	1 (33.3)	5 (83.3)	4 (57.1)	10 (62.5)
悪心	2 (66.7)	2 (33.3)	5 (71.4)	9 (56.3)
好中球数減少	0	5 (83.3)	4 (57.1)	9 (56.3)
下痢	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (71.4)	8 (50.0)
血小板数減少	0	3 (50.0)	5 (71.4)	8 (50.0)
便秘	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (28.6)	7 (43.8)
発熱	0	4 (66.7)	3 (42.9)	7 (43.8)
好中球減少症	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (37.5)
食欲不振	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (37.5)
感覚減退	0	3 (50.0)	2 (28.6)	5 (31.3)
味覚異常	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	5 (31.3)
リンパ球減少症	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (25.0)
白血球減少症	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (25.0)
低アルブミン血症	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (25.0)
嘔吐	1 (33.3)	0	3 (42.9)	4 (25.0)
倦怠感	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (25.0)
疲労	2 (66.7)	2 (33.3)	0	4 (25.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (25.0)
血中アミラーゼ増加	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (25.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (25.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (25.0)
感染	0	0	3 (42.9)	3 (18.8)
血小板減少症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (18.8)
高血糖	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (18.8)
低ナトリウム血症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (18.8)
不眠症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (18.8)
頭痛	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)
口内炎	2 (66.7)	0	1 (14.3)	3 (18.8)
骨痛	1 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (18.8)
C-反応性蛋白増加	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)
麦粒腫	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)
高カルシウム血症	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)
多汗症	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)
背部痛	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)
尿蛋白	0	0	2 (28.6)	2 (12.5)

(2) 外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験)

123 例全例に有害事象が認められ, SOC 別では胃腸障害 78% (96/123 例) 及び全身障害および投与局所様態 71% (87/123 例) の発現率が高かった。最も高頻度 (30%以上) にみられた有害事象は, 疲労 59% (72/123 例), 悪心 45% (55/123 例), 便秘 43% (53/123 例), 下痢 42% (52/123 例) 及び嘔吐 33% (41/123 例) であった。

用量別では胃腸障害の悪心, 便秘及び嘔吐に明らかな用量反応関係が認められ, 疲労, 下痢, 頭痛, 無力症, カテーテル合併症及び腹部膨満の発現率も, 低~中用量 (< 0.7 mg/m² 及び 0.7~1.3

mg/m²)の2群に比し高用量(>1.3 mg/m²)群で高い傾向がみられ、<0.7 mg/m²群及び0.7~1.3 mg/m²群の発現率に10%以上の差異は認められなかった(表 2.7.4-23)。

血液毒性は貧血(又はヘモグロビン減少)及び血小板減少症(又は血小板数減少)がよくみられた。9834/31試験及び104A試験では血小板減少症の発現率に用量反応関係が認められたが、外国第I相試験の3試験併合解析では用量反応関係は認められなかった。これは194試験のみ用法及び採血スケジュール(週1回)が他の試験と異なり、194試験の血小板減少症の発現率が低い影響であると考えられた。

末梢性感覚ニューロパシー及び末梢性ニューロパシーはそれぞれ7%(9/123例)及び4%(5/123例)と発現頻度が低かったが、発現した患者の大半は本剤投与開始前(ベースライン時)に末梢性ニューロパシーの徴候がみられたか、もしくは神経毒性を有する薬剤の治療歴があった。末梢性感覚ニューロパシー及び末梢性ニューロパシーの発現率には用量反応関係を示す傾向が認められ、低用量(<0.7 mg/m²)群に比し、中~高用量(0.7~1.3 mg/m²及び>1.3 mg/m²)の2群が高かった(5.3.5.3.1項 Table 1.6)。Grade 3以上の末梢性感覚ニューロパシーは4%(5/123例)に認められ、0.7~1.3 mg/m²群が4%(2/51例)、>1.3 mg/m²群が7%(3/43例)であった(5.3.5.3.1項 Table 1.7)。また、試験別に104A試験では末梢性感覚ニューロパシーが19%(8/43例)及び末梢性ニューロパシーが5%(2/43例)、9834/31試験では末梢性ニューロパシーが11%(3/27例)であるのに比し、194試験では末梢性感覚ニューロパシーが2%(1/53例)のみと低い発現率であった。この試験間の差異から、本剤の用量強度の違い(週1回と週2回投与)による影響も考えられた。

心臓障害は25%(31/123例)に認められたが、用量群間で10%以上発現した有害事象はなかった。Grade 3以上の有害事象は3例のみであり、用量反応関係は認められなかった。投与中止を要する有害事象は3%(4/123例)のみであり、心臓障害を発現した患者の大半は投与を継続した。

表 2.7.4-23 外国第I相試験の有害事象(10%以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	用量レベル n(%)			計 (n=123)
	< 0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 mg/m ² (n=43)	
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)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	用量レベル n(%)			計 (n=123)
	< 0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 mg/m ² (n=43)	
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)

(3) 外国第Ⅱ相試験 (024/025 試験)

256 例全例に有害事象が認められ、最も高頻度 (30%以上) にみられた有害事象は、悪心 62% (158/256 例)、疲労 57% (147/256 例)、下痢 52% (133/256 例)、便秘 42% (108/256 例)、血小板減少症 41% (106/256 例)、発熱 36% (91/256 例)、嘔吐 34% (86/256 例)、貧血 32% (81/256 例)、末梢性ニューロパシー30% (78/256 例) 及び食欲不振 30% (77/256 例) であった (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.6)。用量別では、1.0 mg/m² 群の例数が少ないため比較は困難だが、悪心、下痢、便秘及び嘔吐等の胃腸障害、食欲不振、脱水、及び末梢性ニューロパシーの発現率は、1.0 mg/m² 群に比し 1.3 mg/m² 群が高かった (表 2.7.4-24)。

Grade 3 以上の比較的良好にみられる (10%以上) 有害事象は、血小板減少症 30% (76/256 例)、好中球減少症 15% (38/256 例)、疲労 14% (37/256 例) 及び末梢性ニューロパシー11% (27/256 例) であった (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.1)。用量別の Grade 3 以上の有害事象発現率は、1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群でそれぞれ、Grade 3 は 64% (18/28 例) 及び 68% (156/228 例)、Grade 4 は 7% (2/28 例) 及び 14% (31/228 例) と 1.3 mg/m² 群がやや高い傾向を示した (表 2.7.4-24)。

表 2.7.4-24 024/025 試験の用量及び重症度別有害事象 (10%以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	1.0 mg/m ² (n=28), n (%)			1.3 mg/m ² (n=228), n (%)		
	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)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	1.0 mg/m ² (n=28), n (%)			1.3 mg/m ² (n=228), n (%)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
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
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
そう痒症	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

本剤の累積投与量 (mg/m^2) に対する Grade 3 以上の有害事象の推定発現率を図 2.7.4-1 に示す。本剤の累積投与量が $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ (投与 6 回目又は 1.5 サイクル) の時, Grade 3 以上の有害事象の発現率は 50%と推定された。それ以上の投与量では, 発現率は緩やかな上昇を示し, 累積投与量 $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ から $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ (約 8 サイクル) にかけて推定発現率は 88%まで上昇した。

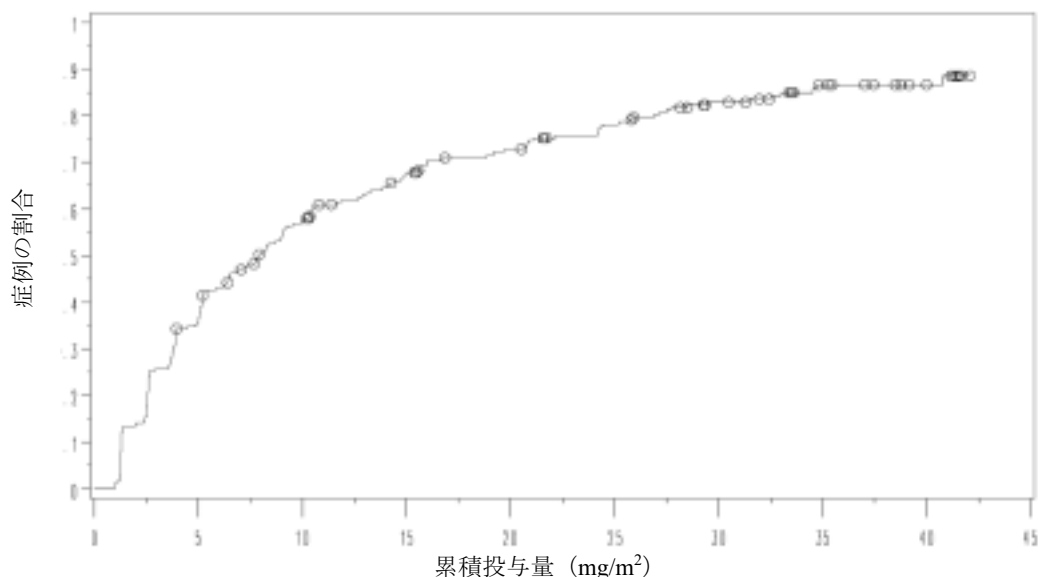


図 2.7.4-1 024/025 試験, Grade 3 以上の有害事象の推定発現率

また, 副作用においても有害事象と同様な傾向が認められ, 悪心, 下痢及び嘔吐等の胃腸障害, 食欲不振, 及び末梢性ニューロパシーの発現率は, $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群に比し $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群が高く, Grade 3 の有害事象発現率は $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群及び $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群でそれぞれ, 54% (15/28 例) 及び 63% (143/228 例), Grade 4 は 4% (1/28 例) 及び 6% (14/228 例) と $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群がやや高い傾向を示した (表 2.7.4-25)。

表 2.7.4-25 024/025 試験の用量及び重症度別副作用 (10%以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	$1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ (n=28), n (%)			$1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ (n=228), n (%)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
1 件以上発現例	26 (93)	15 (54)	1 (4)	222 (97)	143 (63)	14 (6)
胃腸障害	18 (64)	0	0	173 (76)	32 (14)	2 (1)
悪心	10 (36)	0	0	123 (54)	12 (5)	0
下痢	6 (21)	0	0	113 (50)	14 (6)	1 (<1)
嘔吐	4 (14)	0	0	62 (27)	12 (5)	1 (<1)
便秘	4 (14)	0	0	38 (17)	2 (1)	0
全身障害および投与局所様態	17 (61)	3 (11)	0	156 (68)	39 (17)	1 (<1)
疲労	13 (46)	1 (4)	0	108 (47)	28 (12)	0
発熱	3 (11)	0	0	53 (23)	3 (1)	0
無力症	5 (18)	0	0	29 (13)	10 (4)	1 (<1)
末梢性浮腫	6 (21)	1 (4)	0	20 (9)	1 (<1)	0
神経系障害	13 (46)	2 (7)	1 (4)	134 (59)	39 (17)	0
末梢性ニューロパシー	4 (14)	1 (4)	1 (4)	69 (30)	23 (10)	0

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	1.0 mg/m ² (n=28), n (%)			1.3 mg/m ² (n=228), n (%)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
頭痛	3 (11)	0	0	42 (18)	4 (2)	0
浮動性めまい	4 (14)	1 (4)	0	28 (12)	2 (1)	0
味覚異常	1 (4)	0	0	24 (11)	0	0
血液およびリンパ系障害	11 (39)	10 (36)	0	132 (58)	77 (34)	10 (4)
血小板減少症	8 (29)	7 (25)	0	88 (39)	58 (25)	7 (3)
貧血	4 (14)	0	0	52 (23)	11 (5)	0
好中球減少症	2 (7)	2 (7)	0	47 (21)	25 (11)	4 (2)
代謝および栄養障害	8 (29)	2 (7)	0	105 (46)	24 (11)	0
食欲不振	2 (7)	0	0	52 (23)	4 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (29)	2 (7)	0	80 (35)	17 (7)	0
四肢痛	3 (11)	0	0	36 (16)	9 (4)	0
筋痙縮	4 (14)	1 (4)	0	26 (11)	2 (1)	0
筋痛	2 (7)	1 (4)	0	23 (10)	4 (2)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (25)	0	0	67 (29)	2 (1)	0
発疹	6 (21)	0	0	35 (15)	0	0

(4) 継続投与試験 (029 試験)

024 試験から 17 例、025 試験から 46 例が引き続き 029 試験で継続投与され、63 例全例に有害事象が認められた。30%以上にみられた有害事象は、下痢が 52% (33/63 例)、疲労が 51% (32/63 例)、血小板減少症が 44% (28/63 例)、悪心が 43% (27/63 例)、便秘が 33% (21/63 例)、末梢性浮腫が 33% (21/63 例)であった。

比較的良好にみられた (10%以上) 有害事象のうち、029 試験の発現率が前試験に比し 10%以上高い有害事象は、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。これらの有害事象の程度は、前試験と同様に概ね軽度又は中等度であり、重篤な有害事象はなかった。また、029 試験の発現率が前試験に比し 10%以上低い有害事象は、下痢、疲労、悪心、発熱、嘔吐、不眠症、好中球減少症、末梢性ニューロパシー、浮動性めまい、頭痛、関節痛、四肢痛、食欲不振、肩部痛、紅斑、インフルエンザ及び悪寒であった。

Grade 3 以上の有害事象は、前試験では 79% (50/63 例) にみられ、029 試験では 75% (47/63 例) に認められた。029 試験で比較的良好にみられた (10%以上) Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 29% (18/63 例)、貧血 11% (7/63 例)、肺炎 13% (8/63 例) 及び下痢 11% (7/63 例) のみであった。

Grade 4 の有害事象発現率は、前試験の 5% (3/63 例) に比し、029 試験では 22% (14/63 例) と高かった。重篤な有害事象の発現率も同様に、前試験 33% (21/63 例) に比し 029 試験では 48% (30/63 例) と高かった。投与中止を要する有害事象は 21% (13/63 例) にみられた。

本剤の長期投与による忍容性は概ね良好であり、新たな遅発毒性及び永続的な長期毒性と考えられる所見は認められなかった。

(5) 外国第 III 相試験 (039 試験)

本剤群の 100%、対照群の 98% (327/332 例) で有害事象が認められたが、両群の有害事象プロフィールは異なっていた。

本剤群で 20%以上に認められた有害事象は、下痢 58% (192/331 例)、悪心 57% (190/331 例)、

疲労 43% (141/331 例), 便秘 42% (140/331 例), 嘔吐 35% (117/331 例), 発熱 35% (116/331 例), 血小板減少症 35% (115/331 例), 貧血 26% (87/331 例), 末梢性ニューロパシー 26% (87/331 例), 頭痛 26% (85/331 例), 無力症 23% (76/331 例), 食欲不振 23% (75/331 例), 発疹 22% (72/331 例), 咳嗽 21% (70/331 例), 錯感覚 21% (68/331 例) 及び呼吸困難 20% (65/331 例) であったのに対し, 対照群では, 疲労 32% (107/332 例), 不眠症 27% (90/332 例), 貧血 22% (74/332 例) 及び下痢 21% (70/332 例) であった (表 2.7.4-26)。

Grade 3 以上の有害事象は, 本剤群の 75% (248/331 例), 対照群の 60% (198/332 例) に認められ, 比較的良好にみられた (10%以上) の Grade 3 以上の有害事象は, 本剤群では血小板減少症 29% (97/331 例), 好中球減少症 15% (48/331 例) 及び貧血 10% (33/331 例) であり, 対照群では貧血 11% (35/332 例) のみであった (表 2.7.4-26)。

Grade 4 の有害事象は, 本剤群の 14% (45/331 例) 及び対照群の 16% (52/332 例) に認められ, 各群 5 例以上に認められた Grade 4 の有害事象は, 本剤群では血小板減少症 12 例, 好中球減少症 8 例, 及び高カルシウム血症 5 例, 対照群では高血糖 7 例のみであった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.2B)。

表 2.7.4-26 039 試験の有害事象 (10%以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	本剤群 (n=331), n (%)			対照群 (n=332), n (%)		
	全体	関連有り	≥Grade 3	全体	関連有り	≥Grade 3
1 件以上発現例	331 (100)	324 (98)	248 (75)	327 (98)	297 (89)	198 (60)
全身障害および投与局所様態	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)
感染症および寄生虫症	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
筋骨格系および結合組織障害	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)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	本剤群 (n=331), n (%)			対照群 (n=332), n (%)		
	全体	関連有り	≥Grade 3	全体	関連有り	≥Grade 3
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	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)
血液およびリンパ系障害	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)
代謝および栄養障害	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)
皮膚および皮下組織障害	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

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

① 20■■年■■月■■日 (Data cut-off) までの情報

第 I 相部分 (Data cut-off 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) の死亡例はなかったが, 本剤の最終投与 3 日後より後治療 (化学療法及び放射線療法) に移行した後, 最終投与後 22 日目に肺炎のため 1 例が死亡した。死因は後治療による好中球数減少時の肺炎による死亡とされ, 本剤との因果関係は否定された (表 2.7.4-27)。

表 2.7.4-27 JPN101 試験の治験終了後に認められた早期死亡例

症例番号	年齢 (歳)	性別	総投与回数	最終投与後日数	死因
01	6■	男性	5	22	肺炎

② 20■■年■■月■■日 (Data cut-off) 以降の情報

第 II 相部分に登録された 1 例で重篤な有害事象として, 間質性肺疾患が報告された。

患者は 6■歳の女性で, 本剤のサイクル 2 の 8 日目投与 (全 7 回投与) の 2 日後に「肺臓炎」の発症が報告された。患者は本剤投与開始後, Grade 2 の発熱を認めるも, 重篤又は重大な有害事象はなくサイクル 1 を終了していた。サイクル 2 の 8 日目投与日に, 患者から 4~6 日目にかけて発熱及び咳嗽を生じたとの訴えがあったが, 診察時の胸部 X 線及び呼吸音に異常がなかったため本剤を投与した。2 日後, 患者は重度の低酸素症により緊急入院となった。胸部 X 線で急性肺炎と診断され, 抗菌剤投与とステロイドパルス療法が開始された。気管支肺胞洗浄液, 挿管チューブからの吸引液, 胸水から病原体の検出はなく, 血液・尿検査からも感染性肺炎の可能性は極めて低く, 胸部 CT では両肺に間質影が認められたことから, 「間質性肺疾患」に有害事象名が変更された。患者は呼吸不全となったため気管挿管, 人工呼吸器装着を実施した。肺炎の所見は改善・増悪を繰り返す経過であった。2 回目のステロイドパルス療法施行後に気胸が発現し, 気管支閉

塞術を施行したが、血液酸素分圧は十分改善しなかった。患者は発症後 86 日目に間質性肺疾患による呼吸不全のため死亡した。間質性肺疾患と本剤との因果関係はほぼ確実と判定された。経過の詳細は 2.7.4 付録に詳述した。

(2) 外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験, 9834 / 31 試験)

外国第 I 相試験の 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、本剤との因果関係はないと判定された。最終投与後 30 日以降の調査期間中に 32 例 (26%) の死亡が確認された。死因の多くは基礎疾患であり、本剤との因果関係は否定された。

(3) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

最終投与終了後 20 日以内の死亡例に、最終投与後の期間に関わらず、本剤との因果関係が否定されない死亡例を加え合計 12 例の詳細を表 2.7.4-28 に示した。

本剤との因果関係が否定されない死亡例は 025 試験の 2 例であり、死因は心肺停止 (症例番号: 03-0022) 及び呼吸不全 (症例番号: 05-0001) であった。最終投与後 21 日以降の調査期間中、05-0001 以外に 62 例の死亡が確認されたが、いずれも死因と本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4-28 024/025 試験の死亡例

試験番号/ 症例番号	年齢 (歳)	性別	総投与 回数	デキサメゾン 併用	最終投与後 の日数	死因
025 試験						
01-0006	54	男性	6	無し	11	疾患進行
02-0010	52	男性	16	有り	20	疾患進行
02-0023	58	男性	1	無し	13	疾患進行
03-0018	54	男性	2	無し	12	疾患進行による心停止
03-0022	51	男性	4	無し	9	心肺停止
03-0027	72	女性	3	無し	2	疾患進行 / 転移性癌
03-0030	72	女性	4	無し	7	心停止
05-0001	59	女性	6	無し	39	呼吸不全
07-0001	68	男性	3	無し	12	心アミロイドーシスによるうっ血性心不全
14-0002	57	男性	13	無し	15	グラム陰性肺炎
14-0008	62	女性	10	無し	8	多発性骨髄腫
024 試験						
16-0001	73	男性	6	無し	20	敗血症を伴う肺炎

(4) 継続投与試験 (029 試験)

試験期間中の死亡例は報告されなかったが、63 例中 3 例が最終投与後 30 日以内に死亡した (表 2.7.4-29)。3 例とも 025 試験から移行した症例であった。死因はいずれも疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4-29 029 試験の死亡例

症例番号		年齢 (歳)	性別	最終投与 後の日数	死因
029 試験	前試験 (025 試験)				
3-001	009-005	60	女性	13	疾患進行
7-001	007-008	67	男性	23	疾患進行
15-001	011-005	64	女性	15	疾患進行

(5) 外国第 III 相試験 (039 試験)

本剤の初回投与後 30 日以内、60 日以内、最終投与後 30 日以内及び調査期間中の死亡例はいずれも、本剤群に比し対照群がやや高かった (表 2.7.4-30)。

表 2.7.4-30 039 試験の死亡例

	本剤群 (n=331)		対照群 (n=332)	
	n (%)	95% CI ^a	n (%)	95% CI ^a
本剤初回投与日後 30 日以内の死亡	2 (<1)	0, 2	6 (2)	1, 4
本剤初回投与日後 60 日以内の死亡	6 (2)	1, 4	12 (4)	2, 6
本剤最終投与後 30 日以内の死亡	12 (4)	2, 6	23 (7)	4, 10
調査期間中の死亡	50 (15)	11, 19	84 (25)	21, 30

a: 二項分布正確確率検定の 95%信頼区間

本剤の最終投与後 30 日以内に本剤群 12 例及び対照群 23 例が死亡した。最も多く報告された死因は疾患進行であり、本剤群 5 例及び対照群 7 例であった。

本剤投与終了後 30 日以内の死亡例に、最終投与後の期間に関わらず治験薬との因果関係が否定されない死亡例 4 例を加えた合計 39 例のうち、治験薬と因果関係が否定されない死亡例は、本剤群 4 例 (1%) 及び対照群 5 例 (2%) の計 9 例であった (表 2.7.4-31)。本剤群の死亡例の死因は、心原性ショック (症例番号: 034-011)、呼吸不全 (症例番号: 061-027)、うっ血性心不全 (症例番号: 115-002) 及び心停止 (症例番号: 180-012) であった。

表 2.7.4-31 039 試験の治験薬との因果関係が否定されない死亡例

投与群	症例番号	年齢(歳)	性別	死因 (有害事象報告)	投与後日数	投与回数
本剤群	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
対照群	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
	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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

① 20■■年■■月■■日 (Data cut-off) までの情報

重篤な有害事象が 1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群にそれぞれ 1 例、計 2 例 (12.5%) に認められた。副作用は 1.0 mg/m² 群の 1 例にみられた胸水のみであった。1.3 mg/m² 群の 1 例にみられた血尿は、本剤投与後に発見された重複癌 (前立腺癌) によるものと診断され、本剤との因果関係は否定された (表 2.7.4-32)。

表 2.7.4-32 JPN101 試験の重篤な有害事象 (Data cut-off まで)

登録番号	投与群 (mg/m ²)	基本語(PT)	Grade	発現時期 (Cycle/Day)	持続期間 (日)	処置	因果関係	転帰
08	1.0	胸水	3	C4 / D17	32	中止	可能性小	軽快
15	1.3	血尿	4	C1 / D1	4	投与延期 / 休薬	関連なし	回復

② 20■■年■■月■■日 (Data cut-off) 以降の情報

Data cut-off 以降の重篤な有害事象については 2.7.4 付録に詳述した。

(2) 外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験)

外国第 I 相試験の 37% (45/123 例) に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。主な有害事象は、発熱が 5% (6/123 例)、下痢及び呼吸困難がそれぞれ 4% (5/123 例)、背部痛が 3% (4/123 例)、腹痛及び低血圧がそれぞれ 2% (3/123 例) であった (表 2.7.4-33)。

重篤な副作用の発現率は 15% (19/123 例) であり、用量別では < 0.7 mg/m² 群, 0.7~1.3 mg/m² 群, 及び > 1.3 mg/m² 群でそれぞれ 0%, 16% (8/51 例) 及び 26% (11/43 例) であり用量反応関係が認められた。最もよくみられた重篤な副作用は下痢の 4% (5/123 例) であった (5.3.5.3.1 項 Table 1.12)。

表 2.7.4-33 外国第 I 相試験の重篤な有害事象 (3 例以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	用量レベル, n (%)			計 (n=123)
	<0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 mg/m ² (n=43)	
1 件以上発現例	10 (34)	17 (33)	18 (42)	45 (37)
胃腸障害	2 (7)	4 (8)	6 (14)	12 (10)
下痢	0	0	5 (12)	5 (4)
腹痛	0	2 (4)	1 (2)	3 (2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (7)	4 (8)	3 (7)	9 (7)
呼吸困難	1 (3)	1 (2)	3 (7)	5 (4)
全身障害および投与局所様態	3 (10)	2 (4)	3 (7)	8 (7)
発熱	2 (7)	2 (4)	2 (5)	6 (5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3)	2 (4)	4 (9)	7 (6)
背部痛	1 (3)	2 (4)	1 (2)	4 (3)
血管障害	1 (3)	0	5 (12)	6 (5)
低血圧	0	0	3 (7)	3 (2)

(3) 外国第Ⅱ相試験 (024/025 試験)

全体の 48% (124/256 例) に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。感染症および寄生虫症が 13% (34/256 例) と高頻度にみられ、主な有害事象は、肺炎が 7% (17/256 例) 及び敗血症が 2% (4/256 例) であった。その他の SOC では、全身障害および投与局所様態が 13% (33/256 例)、胃腸障害が 12% (30/256 例) 及び神経系障害が 9% (23/256 例) であった。10 例以上にみられた重篤な有害事象は、発熱が 7% (18/256 例)、肺炎が 7% (17/256 例)、下痢が 5% (13/256 例)、嘔吐及び脱水がそれぞれ 5% (12/256 例) 及び悪心が 4% (10/256 例) であった (表 2.7.4-34)。重篤な発熱 18 例のうち 12 例は、他の重篤な有害事象に併発したものであった。また、重篤な肺炎 17 例のうち、副作用は 2 例のみであり、いずれも 1.3 mg/m² 群であった (5.3.5.3 項 Table 2.7.9)。

表 2.7.4-34 024/025 試験の重篤な有害事象及び副作用 (4 例以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	重篤な有害事象 (n=256) n (%)	重篤な副作用 (n=256) n (%)
1 件以上発現例	124 (48)	65 (25)
感染症および寄生虫症	34 (13)	5 (2)
肺炎	17 (7)	2 (1)
敗血症	4 (2)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	33 (13)	13 (5)
発熱	18 (7)	8 (3)
無力症	7 (3)	3 (1)
疾患進行	6 (2)	0
悪寒	4 (2)	2 (1)
疲労	4 (2)	3 (1)
胃腸障害	30 (12)	17 (7)
下痢	13 (5)	9 (4)
嘔吐	12 (5)	8 (3)
悪心	10 (4)	7 (3)
便秘	5 (2)	3 (1)
腹痛	4 (2)	0
神経系障害	23 (9)	11 (4)
末梢性ニューロパシー	6 (2)	5 (2)
失神	5 (2)	2 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (6)	8 (3)
呼吸困難	6 (2)	3 (1)
胸水	4 (2)	2 (1)
代謝および栄養障害	16 (6)	8 (3)
脱水	12 (5)	5 (2)
血液およびリンパ系障害	15 (6)	8 (3)
血小板減少症	5 (2)	5 (2)
好中球減少症	4 (2)	2 (1)
血管障害	13 (5)	7 (3)
起立性低血圧	4 (2)	4 (2)
低血圧	4 (2)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (5)	3 (1)
背部痛	4 (2)	0
腎および尿路障害	10 (4)	1 (<1)
腎不全	8 (3)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	重篤な有害事象 (n=256)	重篤な副作用 (n=256)
	n (%)	n (%)
心臓障害	9 (4)	2 (1)
うっ血性心不全	5 (2)	0

重篤な有害事象の推定発現率は、本剤の累積投与量が 32 mg/m^2 (約 6 サイクルに相当) に至るまでほぼ線形の緩やかな上昇を示し、その後はほぼ横ばいに推移した。本剤の累積投与量が 27 mg/m^2 から 40 mg/m^2 (約 8 サイクル) に増加するに連れて、重篤な有害事象の推定発現率は約 50% から約 60% に上昇した (図 2.7.4-2)。

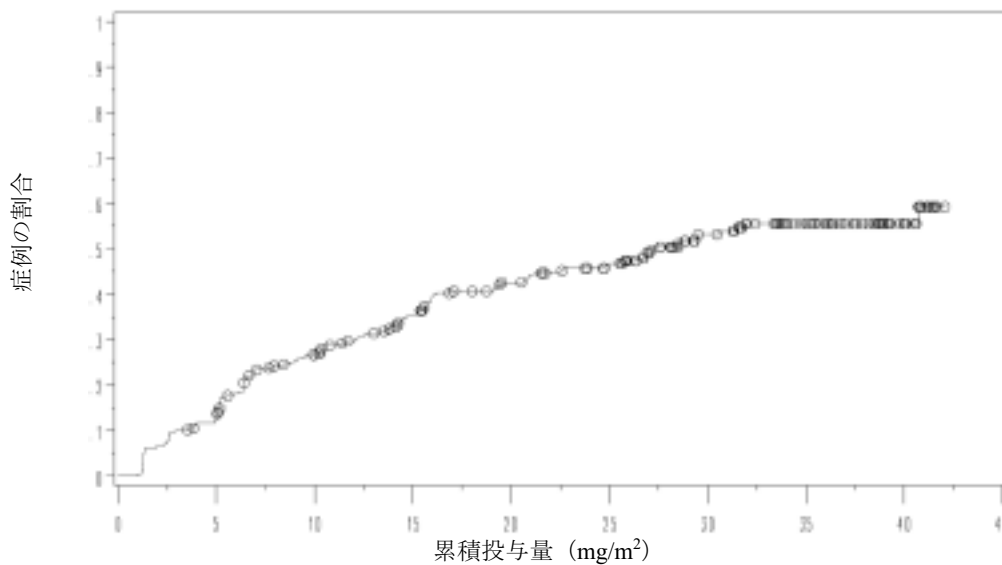


図 2.7.4-2 024/025 試験, 重篤な有害事象の推定発現率

(4) 外国第 III 相試験 (039 試験)

重篤な有害事象は、本剤群が 44% (144/331 例)、対照群が 43% (144/332 例) と同程度であった。両群で最も高頻度に認められた有害事象はいずれも感染症および寄生虫症で、本剤群が 13% (44/331 例) 及び対照群が 18% (59/332 例) であり、主に肺炎及び敗血症であった。全身障害および投与局所様態の発現率は、本剤群及び対照群でそれぞれ 13% (43/331 例) 及び 11% (37/332 例) であった。本剤群で高頻度に認められた重篤な有害事象は、発熱が 6% (19/331 例)、下痢が 5% (15/331 例)、呼吸困難及び肺炎がそれぞれ 4% (12/331 例)、並びに嘔吐が 3% (9/331 例) であり、対照群では肺炎が 7% (22/332 例)、発熱が 4% (14/332 例)、高血糖が 3% (11/332 例) 及び腎不全が 3% (9/332 例) であった (表 2.7.4-35)。

重篤な副作用は本剤群が 24% (80/331 例)、対照群が 25% (83/332 例) と同程度であった。本剤群では、胃腸障害が 6% (20/331 例) と最も多く、対照群では感染症および寄生虫症の 10% (34/332 例) が最も多く認められた (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.2.4A)。

表 2.7.4-35 039 試験の重篤な有害事象 (5 例以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	本剤群, n (%) (n=331)	対照群, n (%) (n=332)
1 件以上発現例	144 (44)	144 (43)
感染症および寄生虫症	44 (13)	59 (18)
肺炎	12 (4)	22 (7)
敗血症	5 (2)	6 (2)
带状疱疹	6 (2)	3 (1)
全身障害および投与局所様態	43 (13)	37 (11)
発熱	19 (6)	14 (4)
無力症	6 (2)	6 (2)
疾患進行	7 (2)	4 (1)
胸痛	5 (2)	5 (2)
胃腸障害	30 (9)	16 (5)
下痢	15 (5)	4 (1)
嘔吐	9 (3)	4 (1)
悪心	6 (2)	2 (1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	22 (7)	16 (5)
呼吸困難	12 (4)	5 (2)
神経系障害	27 (8)	11 (3)
脊髄圧迫	6 (2)	2 (1)
代謝および栄養障害	18 (5)	20 (6)
高血糖	0	11 (3)
高カルシウム血症	8 (2)	2 (1)
脱水	6 (2)	1 (<1)
腎および尿路障害	12 (4)	14 (4)
腎不全	4 (1)	9 (3)
急性腎不全	3 (1)	5 (2)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4)	12 (4)
骨痛	5 (2)	5 (2)
背部痛	5 (2)	1 (<1)
血管障害	11 (3)	10 (3)
深部静脈血栓症	1 (<1)	5 (2)
血液およびリンパ系障害	10 (3)	10 (3)
血小板減少症	5 (2)	5 (2)
貧血	1 (<1)	6 (2)
精神障害	4 (1)	15 (5)
精神病性障害	0	6 (2)
臨床検査	10 (3)	2 (1)
血中クレアチニン増加	5 (2)	1 (<1)

(5) 継続投与試験 (029 試験)

重篤な有害事象の発現率は前試験の 33% (21/63 例) に比し, 029 試験では 48% (30/63 例) とやや高かった。よくみられた重篤な有害事象は肺炎が 14% (9/63 例), 疾患進行及び発熱がそれぞれ 6% (4/63 例), 急性腎不全及び脱水がそれぞれ 5% (3/63 例) であった (表 2.7.4-36)。

また, 21% (13/63 例) に重篤な副作用が認められ, 腎不全 (又は急性腎不全), 嘔吐及び発熱が 2 例に認められたほかは, すべて 1 例のみであった (5.3.5.2.5 項 Table 12-18)。

表 2.7.4-36 029 試験の重篤な有害事象（2 例以上）

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	029 試験, n (%) (n=63)
1 件以上発現例	30 (48)
胃腸障害	5 (8)
嘔吐	2 (3)
感染症および寄生虫症	17 (27)
肺炎	9 (14)
血液およびリンパ系障害	2 (3)
貧血	2 (3)
血管障害	4 (6)
深部静脈血栓症	2 (3)
低血圧	2 (3)
腎および尿路障害	5 (8)
急性腎不全	3 (5)
腎不全	2 (3)
精神障害	2 (3)
精神状態変化	2 (3)
全身障害および投与局所様態	7 (11)
疾患進行	4 (6)
発熱	4 (6)
代謝および栄養障害	5 (8)
脱水	3 (5)
低カリウム血症	2 (3)

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止を要する有害事象

1) 国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）

① 20■■年■■月■■日（Data cut-off）までの情報

本剤の投与中止を要する有害事象は 1.0 mg/m² 群に認められた重篤な有害事象（胸水）による 1 例（症例番号：08）のみであった。

② 20■■年■■月■■日（Data cut-off）以降の情報

Data cut-off 以降の重要な有害事象については 2.7.4 付録に詳述した。

2) 外国第 I 相試験（194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験）

本剤の投与中止を要する有害事象の発現率は 21% (26/123 例) であった。用量別では, < 0.7 mg/m² 群, 0.7~1.3 mg/m² 群及び > 1.3 mg/m² 群でそれぞれ, 7% (2/29 例), 16% (8/51 例) 及び 37% (16/26 例) と用量反応関係が認められた。主な有害事象は, 疲労 3% (4/123 例) 及び呼吸困難 2% (3/123 例) であった (表 2.7.4-37)。副作用による投与中止は 12% (15/123 例) であり, 用量別では, < 0.7 mg/m² 群, 0.7~1.3 mg/m² 群及び > 1.3 mg/m² 群でそれぞれ, 0%, 8% (4/51 例) 及び 26% (11/43 例) であった (5.3.5.3.1 項 Table 1.14)。

表 2.7.4-37 外国第Ⅰ相試験の投与中止を要する有害事象（2例以上）

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	用量レベル (mg/m ²), n (%)			計 (n=123)
	<0.7 (n=29)	0.7~1.3 (n=51)	> 1.3 (n=43)	
1件以上発現例	2 (7)	8 (16)	16 (37)	26 (21)
胃腸障害	0	0	5 (12)	5 (4)
下痢	0	0	2 (5)	2 (2)
神経系障害	1 (3)	1 (2)	3 (7)	5 (4)
末梢性感覚ニューロパシー	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
血液およびリンパ系障害	0	2 (4)	2 (5)	4 (3)
血小板減少症	0	1 (2)	1 (2)	2 (2)
血管障害	0	0	4 (9)	4 (3)
起立性低血圧	0	0	2 (5)	2 (2)
低血圧	0	0	2 (5)	2 (2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	2 (4)	2 (5)	4 (3)
呼吸困難	0	1 (2)	2 (5)	3 (2)
全身障害および投与局所様態	1 (3)	0	3 (7)	4 (3)
疲労	1 (3)	0	3 (7)	4 (3)

3) 外国第Ⅱ相試験（024/025試験）

投与中止を要する有害事象は28%（71/256例）で認められた。SOC別では、神経系障害が8%（20/256例）、全身障害および投与局所様態が6%（16/256例）、血液およびリンパ系障害が5%（12/256例）と多かった。主な有害事象は、末梢性ニューロパシーが5%（12/256例）、血小板減少症が4%（9/256例）、疾患進行が3%（7/256例）、下痢及び疲労がそれぞれ2%（6/256例）であった。投与中止を要する副作用は17%（44/256例）で認められた。主な副作用は、末梢性ニューロパシーの4%（11/256例）及び血小板減少症の4%（9/256例）であった（表2.7.4-38）。

表 2.7.4-38 024/025試験の投与中止を要する有害事象（5例以上）

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	有害事象 (n=256)	副作用 (n=256)
	n (%)	n (%)
1件以上発現例	71 (28)	44 (17)
神経系障害	20 (8)	18 (7)
末梢性ニューロパシー	12 (5)	11 (4)
全身障害および投与局所様態	16 (6)	7 (3)
疾患進行	7 (3)	0
疲労	6 (2)	5 (2)
血液およびリンパ系障害	12 (5)	9 (4)
血小板減少症	9 (4)	9 (4)
胃腸障害	11 (4)	9 (4)
下痢	6 (2)	5 (2)

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40 mg/m²（約8サイクル）までに33%に上昇した（図2.7.4-3）。

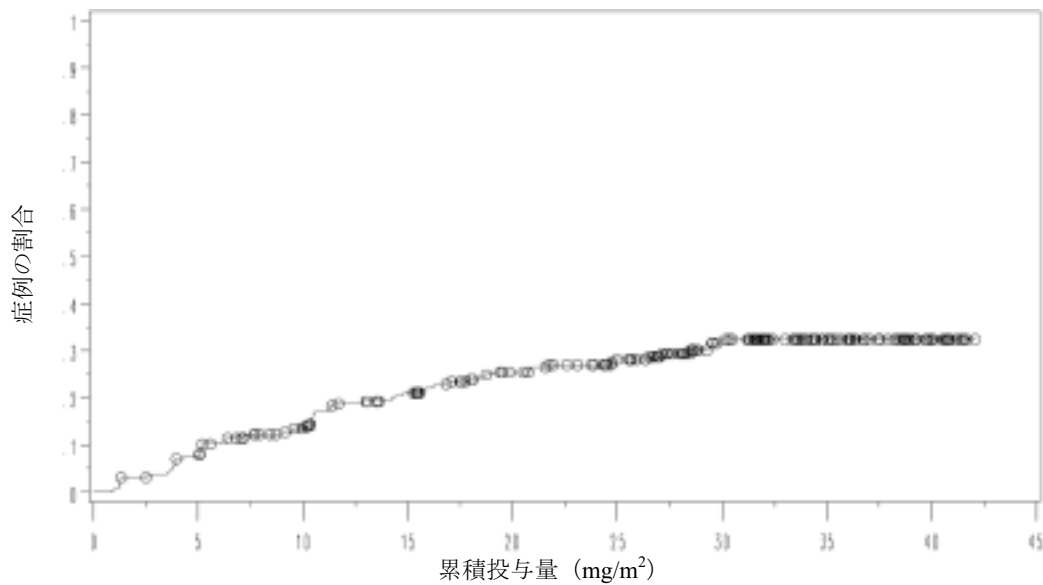


図 2.7.4-3 024/025 試験, 投与中止を要する有害事象の推定発現率

4) 外国第 III 相試験 (039 試験)

投与中止を要する有害事象は、本剤群が 36% (120/331 例) 及び対照群が 29% (96/332 例) であった。本剤群で比較的良好にみられた有害事象は、末梢性ニューロパシーが 6% (21/331 例), 悪心, 下痢及び血小板減少症がそれぞれ 2% (8/331 例), 脊椎圧迫, 高カルシウム血症及び嘔吐がそれぞれ 2% (7/331 例), 疲労が 2% (6/331 例), 末梢性感覚ニューロパシーが 2% (5/331 例) であった。対照群では、高血糖及び精神病性障害がそれぞれ 2% (7/332 例), 血小板減少症が 2% (6/332 例), 疾患進行及びうつ病がそれぞれ 2% (5/332 例) であった。投与中止を要する副作用は、本剤群 25% (84/331 例) 及び対照群 18% (61/332 例) にみられた。本剤群では SOC 別に神経系障害が 13% (42/331 例) と最も多かった (表 2.7.4-39)。

表 2.7.4-39 039 試験の投与中止を要する有害事象 (5 例以上)

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	有害事象, n (%)		副作用, n (%)	
	本剤群 (n=331)	対照群 (n=332)	本剤群 (n=331)	対照群 (n=332)
1 件以上発現例	120 (36)	96 (29)	84 (25)	61 (18)
神経系障害	53 (16)	16 (5)	42 (13)	7 (2)
末梢性ニューロパシー	21 (6)	0	21 (6)	0
脊椎圧迫	7 (2)	3 (1)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	5 (2)	0	5 (2)	0
全身障害および投与局所様態	19 (6)	22 (7)	12 (4)	10 (3)
疲労	6 (2)	2 (1)	6 (2)	2 (1)
疾患進行	2 (1)	5 (2)	0	0
代謝および栄養障害	18 (5)	16 (5)	6 (2)	13 (4)
高血糖	1 (<1)	7 (2)	0	7 (2)
高カルシウム血症	7 (2)	0	0	0
胃腸障害	20 (6)	8 (2)	13 (4)	2 (1)
悪心	8 (2)	2 (1)	7 (2)	1 (<1)
下痢	8 (2)	2 (1)	7 (2)	0
嘔吐	7 (2)	0	5 (2)	0

MedDRA/J v8.0 SOC, PT	有害事象, n (%)		副作用, n (%)	
	本剤群 (n=331)	対照群 (n=332)	本剤群 (n=331)	対照群 (n=332)
精神障害	7 (2)	20 (6)	2 (1)	18 (5)
精神病性障害	0	7 (2)	0	7 (2)
うつ病	1 (<1)	5 (2)	0	4 (1)
血液およびリンパ系障害	12 (4)	9 (3)	9 (3)	3 (1)
血小板減少症	8 (2)	6 (2)	7 (2)	2 (1)

5) 継続投与試験 (029 試験)

投与中止を要する有害事象の発現率は 21% (13/63 例) であった。主な有害事象は、疾患進行が 6% (4/63 例) 及び末梢性ニューロパシーが 3% (2/63 例) であった。

(2) 用量調節 (休止又は減量) を要する有害事象

1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

① 20■■年■■月■■日 (Data cut-off) までの情報

16 例中 2 例 (1.3 mg/m² 群) が有害事象により本剤の投与を休止した。症例番号 13 は、サイクル 2 で発現した Grade 2 の下痢により医師の判断 (サイクル 1 で発現した下痢を考慮) で 3 回目の投与を休止したが、同サイクルの 4 回目の投与は可能であった。症例番号 15 の血尿は、本剤投与後に発見された重複癌 (前立腺癌) によるものと診断され、本剤との因果関係は否定された (表 2.7.4-40)。

また、16 例中 4 例 (1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群に各 2 例) が DLT により本剤を減量した。このうち、サイクル 1 で減量を要した症例は 1.3 mg/m² 群の 1 例 (発熱性好中球減少症) のみであった (表 2.7.4-41)。

表 2.7.4-40 JPN101 試験の休止例の概要

症例 番号	投与群 (mg/m ²)	MedDRA (PT)	Grade	重篤度	発現時期 (休止時期) (Cycle)	持続 期間 (日)	本剤 の処置	因果関係	転帰
13	1.3	下痢	2	非重篤	2	8	休止	可能性大	回復
15	1.3	血尿	4	重篤	1	4	休止	関連なし	回復

表 2.7.4-41 JPN101 試験の減量例の概要

症例 番号	投与群 (mg/m ²)	MedDRA (PT)	Grade	重篤度	発現時期 (減量時期) (Cycle/Day)	持続 期間 (日)	本剤 の処置	因果関係	転帰
04	1.0	肺炎	3	非重篤	C2 / D9	23	減量	可能性小	回復
07	1.0	好中球減少症	4	非重篤	C3 / D15	11	減量	可能性大	回復
12	1.3	発熱性好中球減少症	3	非重篤	C1 / D4	5	減量	可能性大	回復
14	1.3	好中球減少症	4	非重篤	C2 / D3	20	減量	可能性大	軽快

② 20■■年■■月■■日 (Data cut-off) までの情報

Data cut-off 以降の重篤な有害事象については 2.7.4 付録に詳述した。

2) 外国第 III 相試験 (039 試験)

本剤群は有害事象による投与の休止及び減量が多く、本剤群及び対照群でそれぞれ、投与休止は 59% (196/331 例) 及び 25% (83/332 例)、減量は 43% (141/331 例) 及び 14% (45/332 例) であった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.9)。

本剤群で投与休止を要した主な有害事象 (HLT 別で > 5%) は、無力症が 7% (22/331 例)、末梢神経ニューロパシー NEC が 6% (21/331 例) 及び悪心および嘔吐症状が 6% (19/331 例)、下痢 (感染性を除く) が 7% (22/331 例)、発熱異常が 5% (17/331 例)、血小板減少症が 16% (53/331 例)、好中球減少症が 8% (28/331 例) であった。

減量を要する主な有害事象は、無力症が 5% (15/331 例)、末梢神経ニューロパシー NEC が 13% (44/331 例)、悪心および嘔吐症状が 2% (6/331 例)、下痢 (感染性を除く) が 3% (10/331 例)、発熱異常が 1%未満 (1/331 例)、血小板減少症が 10% (33/331 例)、好中球減少症が 3% (9/331 例) であった (表 2.7.4-42)。

対照群で投与休止を要する主な有害事象 (PT) は、発熱 3% (11/332 例) 及び高血糖 3% (9/332 例) であり、減量を要する有害事象はいずれも 2%以下であった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.9)。

表 2.7.4-42 039 試験 (本剤群) の投与休止及び減量を要する主な有害事象 (HLT 別 ; > 5%)

MedDRA/J v8.0 HLT, PT	投与休止 (n=331) n (%)	減量 (n=331) n (%)
1 件以上発現例	196 (59)	141 (43)
無力症 (HLT)	22 (7)	15 (5)
倦怠感	2 (1)	1 (< 1)
無力症	11 (3)	10 (3)
疲労	10 (3)	6 (2)
末梢神経ニューロパシー NEC (HLT)	21 (6)	44 (13)
末梢性運動ニューロパシー ニューロパシー	1 (< 1)	1 (< 1)
末梢性感覚ニューロパシー 末梢性ニューロパシー	1 (< 1)	2 (1)
末梢性感覚ニューロパシー 末梢性ニューロパシー	7 (2)	17 (5)
末梢性ニューロパシー	14 (4)	29 (9)
悪心および嘔吐症状 (HLT)	19 (6)	6 (2)
嘔吐	10 (3)	0
悪心	16 (5)	6 (2)
下痢 (感染性を除く) (HLT)	22 (7)	10 (3)
下痢	22 (7)	10 (3)
発熱異常 (HLT)	17 (5)	1 (< 1)
発熱	17 (5)	1 (< 1)
血小板減少症 (HLT)	53 (16)	33 (10)
血小板減少症	53 (16)	33 (10)
好中球減少症 (HLT)	28 (8)	9 (3)
好中球減少症	27 (8)	9 (3)
顆粒球減少症	1 (< 1)	0

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類（SOC）別の有害事象は、JPN101 試験、024/025 試験及び 039 試験を試験ごとにそれぞれ、SOC 別に有害事象、副作用、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で概略を示した。また、本剤に特徴的な有害事象については PT 別の検討に加え、必要に応じ HLT 別及び HLTG 別の検討結果も併せて記述した。

有害事象の発現時期及び発現期間については投与サイクルごとの新規発現率（Incidence）及び有症率（Prevalence）により検討した。発現率（Incidence）は有害事象の投与サイクルごとの発現件数をサイクルごとの実投与回数（又は実施例数）で除した割合であり、有症率（Prevalence）は発現件数に持続して罹患している有害事象件数を加え、サイクルごとの実投与回数（又は実施例数）で除した割合である。

2.7.4.2.1.5.1 器官別又は症候群別有害事象の概観

本剤が投与された全例で 1 件以上の有害事象が発現した。SOC 別の発現率では JPN101 試験が 024/025 試験及び 039 試験に比し、血液およびリンパ系障害、臨床検査及び代謝および栄養障害で 10%以上高く、全身障害および投与局所様態、神経系障害、筋骨格系および結合組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び精神障害で 10%以上低い傾向が認められた（表 2.7.4-43）。

表 2.7.4-43 器官別大分類（SOC）別の有害事象（10%以上）

MedDRA/J v8.0 SOC	JPN101 試験 (n=16), n (%)	024/025 試験 (n=256), n (%)	039 試験（本剤群） (n=331), n (%)
1 件以上発現例	16 (100)	256 (100)	331 (100)
全身障害および投与局所様態	11 (69)	228 (89)	262 (79)
胃腸障害	14 (88)	224 (88)	294 (89)
神経系障害	10 (63)	191 (75)	246 (74)
筋骨格系および結合組織障害	5 (31)	166 (65)	212 (64)
血液およびリンパ系障害	15 (94)	165 (64)	182 (55)
代謝および栄養障害	14 (88)	160 (63)	155 (47)
感染症および寄生虫症	11 (69)	159 (62)	215 (65)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (25)	151 (59)	171 (52)
皮膚および皮下組織障害	7 (44)	139 (54)	155 (47)
精神障害	3 (19)	120 (47)	117 (35)
眼障害	1 (6)	76 (30)	50 (15)
腎および尿路障害	4 (25)	53 (21)	49 (15)
臨床検査	15 (94)	82 (32)	64 (19)
心臓障害	3 (19)	48 (19)	45 (14)
傷害、中毒および処置合併症	3 (19)	45 (18)	40 (12)
血管障害	2 (13)	56 (22)	84 (25)

2.7.4.2.1.5.2 全身障害および投与局所様態

(1) 国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）

全身障害および投与局所様態は 69%（11/16 例）に認められ、副作用は 63%（10/16 例）であった。Grade 3 の疼痛が 1 例にみられたが、原疾患に起因するため本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。主な有害事象は、発熱が 44%

(7/16 例), 倦怠感及び疲労がそれぞれ 25% (4/16 例) であり, その他には Grade 1 の悪寒, 口渇, 穿刺部位出血及び末梢性浮腫がそれぞれ 1 例で認められた。全身障害および投与局所様態の発現時期はサイクル 1 が最も高頻度であった (5.3.5.2.1 項 Table 14.3.1.12)。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

全身障害および投与局所様態は 89% (228/256 例) に認められ, 副作用は 68% (173/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 26% (66/256 例), 重篤な有害事象は 13% (33/256 例), 投与中止を要する有害事象は 6% (16/256 例) に認められた。全身障害および投与局所様態で 10% 以上にみられた有害事象は, 疲労が 57% (147/256 例), 発熱が 36% (91/256 例), 末梢性浮腫が 23% (59/256 例), 無力症が 20% (52/256 例), 悪寒が 12% (31/256 例), 倦怠感が 11% (27/256 例) 及び疼痛が 11% (27/256 例) であった (表 2.7.4-44)。全身障害および投与局所様態は, サイクル 1 及び 2 の発現率がそれ以降と比較して高く, 回復までに複数サイクルを要すると考えられた (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

全身障害および投与局所様態は, 本剤群及び対照群でそれぞれ 79% (262/331 例) 及び 67% (222/332 例) に認められ, 副作用はそれぞれ 66% (219/331 例) 及び 50% (166/332 例) であった。また, 本剤群及び対照群で Grade 3 以上の有害事象は 18% (61/331 例) 及び 12% (39/332 例), Grade 4 の有害事象は 2% (5/331 例) 及び 2% (6/332 例) といずれも同程度であった。また本剤群及び対照群の重篤な有害事象は 13% (43/331 例) 及び 11% (37/332), 投与中止を要する有害事象は 6% (19/331 例) 及び 7% (22/332 例) といずれも同程度であった。本剤群で 10% 以上にみられた有害事象は, 疲労が 43% (141/331 例), 発熱が 35% (116/331 例), 末梢性浮腫が 14% (47/331 例), 無力症が 23% (76/331 例), 悪寒が 11% (37/331 例) 及び疼痛が 10% (33/331 例) であり, これらの発現率は全般的に 025 試験と同程度であった。全身障害および投与局所様態は, サイクル 1 の発現率がそれ以降よりも高かった (5.3.5.1.1 Table 14.3.1.5A)。

対照群では, 疲労が 32% (107/332 例), 発熱が 16% (54/332 例), 末梢性浮腫が 17% (55/332 例), 無力症が 19% (63/332 例) にみられた (表 2.7.4-44)。

表 2.7.4-44 024/025 試験又は 039 試験の全身障害および投与局所様態 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	228 (89)	173 (68)	66 (26)	33 (13)	16 (6)
	疲労	147 (57)	121 (47)	37 (14)	4 (2)	6 (2)
	発熱	91 (36)	56 (22)	10 (4)	18 (7)	1 (<1)
	末梢性浮腫	59 (23)	26 (10)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
	無力症	52 (20)	34 (13)	16 (6)	7 (3)	2 (1)
	悪寒	31 (12)	23 (9)	3 (1)	4 (2)	0
	倦怠感	27 (11)	18 (7)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)
	疼痛	27 (11)	12 (5)	3 (1)	1 (<1)	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	262 (79)	219 (66)	61 (18)	43 (13)	19 (6)
	疲労	141 (43)	131 (40)	19 (6)	2 (1)	6 (2)
	発熱	116 (35)	66 (20)	6 (2)	19 (6)	3 (1)
	末梢性浮腫	47 (14)	20 (6)	0	0	1 (<1)
	無力症	76 (23)	68 (21)	23 (7)	6 (2)	3 (1)
	悪寒	37 (11)	25 (8)	0	0	1 (<1)
	倦怠感	13 (4)	11 (3)	1 (<1)	0	1 (<1)
	疼痛	33 (10)	18 (5)	7 (2)	3 (1)	1 (<1)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	222 (67)	166 (50)	39 (12)	37 (11)	22 (7)
	疲労	107 (32)	83 (25)	12 (4)	2 (1)	2 (1)
	発熱	54 (16)	21 (6)	5 (2)	14 (4)	3 (1)
	末梢性浮腫	55 (17)	44 (13)	1 (<1)	0	1 (<1)
	無力症	63 (19)	45 (14)	9 (3)	6 (2)	3 (1)
	悪寒	8 (2)	3 (1)	0	0	0
	倦怠感	3 (1)	1 (<1)	0	0	0
	疼痛	13 (4)	6 (2)	3 (1)	2 (1)	0

無力症 (HLT)

各試験を通じ、疲労、無力症、倦怠感を含む無力症 (HLT) が多くの患者でみられ、JPN101 試験、024/025 試験及び 039 試験の発現率はそれぞれ、50% (8/16 例)、65% (166/256 例) 及び 59% (196/331 例) であった。また、039 試験の無力症 (HLT) の発現率は対照群の 43% (143/332) に比し高く、本剤群及び対照群では、副作用 (54%及び 33%) 及び Grade 3 以上の有害事象 (12%及び 6%) にも同様の傾向が認められた。重篤な有害事象 (両群とも 2%) 及び投与中止を要する有害事象 (3%及び 2%) は同程度であった。

疲労

JPN101 試験では Grade 1 の疲労が 25% (4/16 例) に認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で疲労は 57% (147/256 例) に認められ、副作用は 47% (121/256 例) であった。Grade 3 の有害事象は 14% (37/256 例) にみられ、Grade 4 の疲労は認められなかった。重篤な有害事象は 2% (4/256 例) であり、そのうち 3 例は本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止を要する有害事象は 2% (6/256 例) で認められた。疲労はサイクル 1 又は 2 における発現率がそれ以降より高く、回復には複数サイクルを要すると考えられた (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

039 試験の本剤群で疲労は 43% (141/331 例) に認められ、副作用は 40% (131/331 例) であった。疲労の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の有害事象は 6% (19/331 例)、Grade 4 は 1 例のみであった。重篤な有害事象は 1% (2/331 例) で報告されたが本剤との因果関係は否

定された。投与休止を要する有害事象は 3% (10/331 例)、投与中止及び減量を要する有害事象はともに 2% (6/331 例) であった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.9)。疲労の発現率はサイクル 1 が最も高かった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.5A,)。

無力症 (PT)

JPN101 試験で無力症は認められなかった。

024/025 試験で無力症は 20% (52/256 例) に認められ、副作用は 13% (34/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 6% (16/256 例) にみられ、Grade 4 は 1 例のみであった。重篤な有害事象は 3% (7/256 例)、投与中止を要する有害事象は 2 例であった。Grade 4 の 1 例 (症例番号:03-0027) は、本剤を 3 回投与後に Grade 4 の無力症及び Grade 4 の下痢を発現し (いずれも本剤と関連あり)、翌日、転移性癌/疾患進行のため死亡した (疾患進行は本剤と関連なし)。

039 試験の本剤群で無力症は 23% (76/331 例) に認められ、副作用は 21% (68/331 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 7% (23/331 例)、重篤な有害事象は 2% (6/332 例)、投与中止を要する有害事象は 1% (3/331 例) であった。

倦怠感

JPN101 試験では Grade 1 の倦怠感が 25% (4/16 例) で認められ、副作用は 3 例であった。

024/025 試験で倦怠感は 11% (27/256 例) に認められ、副作用は 7% (18/256 例) であった。多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 は 1% (2/256 例)、Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 1% (3/256 例)、投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

039 試験の本剤群で倦怠感は 4% (13/331 例) に認められ、副作用は 3% (11/331 例) であった。Grade 3 以上の有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも 1 例のみであり、重篤な有害事象はなかった。

発熱

JPN101 試験では Grade 1 又は 2 の発熱が 44% (7/16 例) に認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で発熱は 36% (91/256 例) に認められ、副作用は 22% (56/256 例) であった。多くは Grade 1 又は 2 であり Grade 3 は 4% (10/256 例)、重篤な有害事象は 7% (18/256 例)、投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

039 試験の本剤群で発熱は 35% (116/331 例) に認められ、対照群の 16% (54/332 例) の約 2 倍であった。副作用も同様に本剤群の 20% (66/331 例) は対照群の 6% (21/332 例) に比し高かった。しかし、両群の 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同程度であり、本剤群及び対照群の発現率はそれぞれ、Grade 3 以上の有害事象は両群とも 2% (6/331 例及び 5/332 例)、重篤な有害事象は 6% (19/331 例) 及び 4% (14/332 例)、投与中止を要する有害事象は両群とも 1% (3/331 例及び 3/332 例) であった。

悪寒

JPN101 試験では Grade 1 の悪寒が 1 例にのみ認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で悪寒は 12% (31/256 例) で認められ、副作用は 9% (23/331 例) であった。Grade 3 の有害事象は 1% (3/256 例) であり Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 2% (4/256 例) にみられ、投与中止を要する有害事象はなかった。

039 試験で悪寒は、本剤群及び対照群でそれぞれ 11% (37/331 例) 及び 2% (8/332 例) に認められ、すべて Grade 1 又は 2 の有害事象であった。重篤な有害事象は両群ともにみられず、投与中止を要する有害事象は本剤群の 1 例のみであった。

末梢性浮腫

JPN101 試験では Grade 1 の末梢性浮腫が 1 例にのみ認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で末梢性浮腫は 23% (59/256 例) に認められ、副作用は 10% (26/256 例) であった。多くは Grade 1 又 2 であり、Grade 3 以上の有害事象は 1% (3/256 例) であった。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも 1%未満 (1/256 例) であった。

039 試験で末梢性浮腫の発現率は、本剤群及び対照群でそれぞれ 14% (47/331 例) 及び 17% (55/332 例)、副作用は 6% (20/331 例) 及び 13% (44/332 例) と同程度であった。本剤群の末梢性浮腫はすべて Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の有害事象は対照群で 1 例に認められたのみであった。両群とも投与中止を要する有害事象は 1 例のみであり、重篤な有害事象はなかった。

疼痛

JPN101 試験では Grade 3 の疼痛が 1 例にのみ認められたが、原疾患に起因するため本剤との因果関係は否定された。

024/025 試験で疼痛は 11% (27/256 例) に認められ、副作用は 5% (12/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 1% (3/256 例)、重篤な有害事象は 1 例のみであり、投与中止を要する有害事象はなかった。024/025 試験では患者の 64%がオピオイドを使用しており、58%が解熱鎮痛薬を使用していた。

039 試験で疼痛の発現率は、本剤群及び対照群でそれぞれ 10% (33/331 例) 及び 4% (13/332 例) と本剤群がやや高い傾向が認められたが、副作用は 5% (18/331 例) 及び 2% (6/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 2% (7/331 例) 及び 1% (3/332 例)、投与中止を要する有害事象は本剤群のみ 1%未満 (1/331 例)、重篤な有害事象は 3 例及び 2 例と同程度であった。

注射および注射部位反応 (HLT)

JPN101 試験で注射部位反応は認められなかった。

024/025 試験では、注射部位血管外漏出、注射部位紅班、注射部位出血、注射部位刺激感及び注射部位疼痛を含む注射および注入部位反応 (HLT) は 5% (12/256 例) で認められたが、Grade 3 以上の有害事象はなかった。

039 試験の本剤群では、注射部位刺激感、注射部位静脈炎及び注射液発疹を含む注射および注

入部位反応 (HLT) が 1% (2/331 例) で認められ、注射部位静脈炎の 1 例のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

024/025 試験及び 039 試験を通じ、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は認められず、本剤の投与部位に対する忍容性は良好であると考えられた。

全身障害および投与局所様態は本剤が投与された患者に多くみられたが、概して Grade 1 又は 2 であり、本剤の投与中止又は減量を要する頻度は稀であった。

2.7.4.2.1.5.3 胃腸障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

胃腸障害は 88% (14/16 例) に認められ、副作用は 81% (13/16 例) であった。Grade 3 が 1 例にみられたが、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。主な有害事象は悪心が 56% (9/16 例)、下痢が 50% (8/16 例)、便秘が 44% (7/16 例)、嘔吐が 25% (4/16 例)、口内炎が 19% (3/16 例) であり、その他に Grade 2 の胃炎及び歯周炎、Grade 1 の口の感覚鈍磨、消化不良及び腹痛がそれぞれ 1 例にみられた。胃腸障害の発現時期はサイクル 1 が最も高頻度であった。なお、歯周炎は 024/025 試験及び 039 試験にはみられない有害事象であった。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

胃腸障害は 88% (224/256 例) に認められ、副作用は 75% (191/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 18% (47/256 例)、重篤な有害事象は 12% (30/256 例)、投与中止を要する有害事象は 4% (11/256 例) に認められた。胃腸障害で 10%以上にみられた有害事象は、悪心が 62% (158/256 例)、下痢が 52% (133/256 例)、便秘が 42% (108/256 例)、嘔吐が 34% (86/256 例) 及び腹痛が 12% (30/256 例) であった (表 2.7.4-45)。胃腸障害はサイクル 1 の発現率がそれ以降と比較して高く、数サイクル持続後に回復していることが示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

胃腸障害は最も高頻度に発現した有害事象であり、本剤群及び対照群でそれぞれ 89% (294/331 例) 及び 52% (173/332 例) に認められ、副作用はそれぞれ 80% (264/331 例) 及び 37% (122/332 例) であった。胃腸障害の多くは Grade 1 又は 2 であり、本剤群及び対照群の Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 18% (61/331 例) 及び 6% (19/332 例)、重篤な有害事象は 9% (30/331 例) 及び 5% (16/332 例)、投与中止を要する有害事象は 6% (20/331 例) 及び 2% (8/332 例) であった。Grade 4 は本剤群で 2 例、対照群で 1 例に認められ、これらはいずれも胃腸出血で重篤な有害事象であった。

本剤群で 10%以上にみられた有害事象は、下痢が 58% (192/331 例)、悪心が 57% (190/331 例)、便秘が 42% (140/331 例)、嘔吐が 35% (117/331 例) 及び腹痛が 16% (53/331 例) であり、対照群では、下痢が 21% (70/332 例)、便秘が 15% (49/332 例) 及び悪心が 14% (46/332 例) にみられた (表 2.7.4-45)。

表 2.7.4-45 024/025 試験又は 039 試験の胃腸障害（10%以上）

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	224 (88)	191 (75)	47 (18)	30 (12)	11 (4)
	悪心	158 (62)	133 (52)	15 (6)	10 (4)	2 (1)
	下痢	133 (52)	119 (46)	18 (7)	13 (5)	6 (2)
	便秘	108 (42)	42 (16)	5 (2)	5 (2)	0
	嘔吐	86 (34)	66 (26)	17 (7)	12 (5)	1 (<1)
	腹痛	30 (12)	16 (6)	5 (2)	4 (2)	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	294 (89)	264 (80)	61 (18)	30 (9)	20 (6)
	悪心	190 (57)	172 (52)	8 (2)	6 (2)	8 (2)
	下痢	192 (58)	173 (52)	24 (7)	15 (5)	8 (2)
	便秘	140 (42)	99 (30)	7 (2)	2 (1)	3 (1)
	嘔吐	117 (35)	96 (29)	11 (3)	9 (3)	7 (2)
	腹痛	53 (16)	35 (11)	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	173 (52)	122 (37)	19 (6)	16 (5)	8 (2)
	悪心	46 (14)	31 (9)	0	2 (1)	2 (1)
	下痢	70 (21)	36 (11)	6 (2)	4 (1)	2 (1)
	便秘	49 (15)	27 (8)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
	嘔吐	20 (6)	10 (3)	4 (1)	4 (1)	0
	腹痛	11 (3)	6 (2)	1 (<1)	0	0

悪心および嘔吐症状（HLT）

各試験を通じ、悪心、嘔吐、レッチングを含む悪心および嘔吐症状（HLT）が多くの患者でみられ、JPN101 試験、024/025 試験及び 039 試験の発現率はそれぞれ、56% (9/16 例)、67% (171/256 例) 及び 68% (224/331 例) であり、024/025 試験では約半数の 54% (137/256 例) で制吐剤（オンダンセトロン、プロクロロールペラジン、グラニセトロン等）が投与された。

039 試験で、本剤群の悪心および嘔吐症状（HLT）の発現率は、対照群の 15% (50/332 例) に比し高く、本剤群及び対照群の副作用においても 60% (199/331 例) 及び 10% (33/332 例) と同様の傾向がみられた。本剤群の悪心および嘔吐症状（HLT）の多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 が 5% (15/331 例)、Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 4% (12/331 例)、投与中止を要する有害事象は 3% (11/331 例) であり、休止及び減量は 6% (19/331 例) 及び 2% (6/331 例) であった。

対照群では Grade 3 以上の有害事象は 1% (4/332 例)、重篤な有害事象は 2% (5/332 例)、投与中止を要する有害事象、休止及び減量はいずれも 2 例のみであった。

悪心

JPN101 試験では Grade 1 又は 2 の悪心が 56% (9/16 例) で認められた。副作用は 50% (8/16 例) であった。発現時期はサイクル 1 が最も高頻度であった。

024/025 試験で悪心は胃腸障害で最もよくみられ、62% (158/256 例) であった。副作用は 52% (133/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 6% (15/256 例) であり、Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 4% (10/256 例)、投与中止を要する有害事象は 1% (2/256 例) であった。悪心はサイクル 1 の発現率がそれ以降と比較して高く、数サイクル持続後に回復していることが示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

039 試験の本剤群で悪心は 57% (190/331 例) に認められ、副作用は 52% (172/331 例) であっ

た。Grade 3以上の有害事象は2% (8/331例)、重篤な有害事象は2% (6/331例)、投与中止を要する有害事象は2% (8/332例)であり、休止及び減量はそれぞれ5% (16/331例)及び2% (6/331例)であった。

嘔吐

JPN101試験ではGrade 1又は2の嘔吐が25% (4/16例)で認められた。副作用は19% (3/16例)であった。発現時期はサイクル1が最も高頻度であった。

024/025試験で嘔吐は34% (86/256例)に認められ、副作用は26% (66/256例)であった。Grade 3以上の有害事象は7% (17/256例)でGrade 4の嘔吐は1例にのみ認められた。Grade 4の1例(症例番号:011-0007)は、サイクル1投与1日目に因果関係が否定されないGrade 4の嘔吐を発現し、プロクロルペラジンによる治療を受けた。嘔吐の発現後も本剤は継続して投与された。重篤な有害事象は5% (12/256例)に認められ、このうち8例は本剤との因果関係が否定されなかった(5.3.5.3.1項 Table 2.7.9)。投与中止を要する有害事象は1例のみであった。

039試験の本剤群で嘔吐は35% (117/331例)に認められ、副作用は29% (96/331例)であった。Grade 3は3% (11/331例)であり、Grade 4は認められなかった。重篤な有害事象は3% (9/331例)、投与中止を要する有害事象は2% (7/331例)、投与休止は3% (10/331例)であり、減量を要する有害事象はなかった。

下痢

JPN101試験で下痢は50% (8/16例)に認められ、副作用は38% (6/16例)であった。Grade 3の下痢が1例(症例番号:14)にみられたが、併用薬(緩下剤)によるものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。またGrade 2の下痢により1例(症例番号:13)でサイクル2の投与が1回休止された。下痢を発現した8例中4例では観察中に便秘がみられた。下痢の発現時期はサイクル1が最も高頻度で、数サイクル持続することが示唆された(5.3.5.2.1項 Table 14.3.1.14)。

024/025試験で下痢は52% (133/256例)に認められ、副作用は46% (119/256例)であった。Grade 3以上の有害事象は7% (18/256例)であり、このうち025試験で1.3 mg/m²が投与された2例(症例番号:002-0034及び003-0027)にGrade 4の下痢が認められた。2例はいずれも重篤な有害事象とされ、症例番号:02-0034はGrade 3の脱水、Grade 3の倦怠感及び過粘稠度症候群を併発し、本剤の投与は中止された。症例番号:03-0027では本剤を3回投与後にGrade 4の無力症及びGrade 4の下痢が発現し(いずれも本剤と関連あり)、翌日、転移性癌/疾患進行のため死亡した(疾患進行は本剤と関連なし)。重篤な有害事象は5% (13/256例)、投与中止を要する有害事象は2% (6/256例)にみられ、重篤とされた13例中9例、及び投与が中止された6例中5例は、本剤との因果関係が否定されなかった。患者の約3割は止瀉剤(主にロペラミド)による治療を受け、下痢の管理のため用量調節を要した症例は少なかった。下痢はサイクル1の発現率が最も高く、経時的に発現率の低下がみられ、回復までの期間が総じて短いことが示唆された(5.3.5.3.1項 Table 2.7.7A, B)。

039試験で下痢は最も高頻度に発現した有害事象で、本剤群及び対照群の発現率はそれぞれ58% (192/331例)及び21% (70/332例)であり、副作用は52% (173/331例)及び11% (36/332例)

といずれも本剤群が高かった。下痢の多くは Grade 1 又は 2 であり Grade 3 の下痢は本剤群で 7% (24/331 例)、対照群で 2% (6/332 例) にみられたが、Grade 4 は両群ともなかった。本剤群及び対照群でそれぞれ、重篤な有害事象は 5% (15/331 例) 及び 1% (4/332 例)、投与中止を要する有害事象は 2% (8/331 例) 及び 1% (2/332 例) であった。本剤群で用量調整を行った症例は比較的少なく、休止は 7% (22/331 例)、減量は 3% (10/331 例) であった。下痢はサイクル 1 の発現率が最も高く経時的に発現率の低下がみられ、断続的に複数サイクル発現していることが示唆された (5.3.5.1.1 Table 14.3.1.5A, 6A)。

便秘

JPN101 試験で便秘は 44% (7/16 例) に認められ、副作用は 38% (6/16 例) であった。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はいずれも認められなかった。

024/025 試験で便秘は 42% (108/256 例) に認められ、副作用は 16% (42/256 例) であった。Grade 3 は 2% (5/256 例) であり、Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 2% (5/256 例) にみられたが、投与中止を要する有害事象はなかった。また、便秘後に Grade 2 及び 3 のイレウスが 2 例でみられ、Grade 3 のイレウスは重篤な有害事象とされ本剤の投与は中止された。

039 試験で便秘は、本剤群及び対照群でそれぞれ 42% (140/331 例) 及び 15% (49/332 例)、副作用は 30% (99/331 例) 及び 8% (27/332 例) といずれも本剤群が高かった。便秘の多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 は本剤群が 2% (7/331 例)、対照群が 1% (4/332 例) であり、両群とも Grade 4 はなかった。重篤な有害事象は本剤群が 2 例、対照群が 1 例のみであり、投与中止を要する有害事象は本剤群が 1% (3/331 例)、対照群が 1%未満 (1/331 例) のみであった。本剤群で用量調整を行った症例は比較的少なく、休止及び減量はともに 1% (2/331 例及び 4/331 例) であった。便秘は投与初期に発現しやすく、症状は短期間 (3 週間) で改善するものが多かった。

なお、本剤群で下痢を発現した 192 例のうち、約半数の患者は観察中に便秘も発現しており、下痢の治療薬が便秘の原因となっている可能性が示唆された。

イレウス、小腸閉塞、大腸閉塞

外国第 I 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それぞれ 1 例で認められ、024/025 試験では 2 例 (症例番号: 003-009 及び 009-009) で便秘後にイレウスの発現が認められた。症例番号 003-009 はサイクル 2 の休薬期間に Grade 3 の便秘を発現し、その後 Grade 3 のイレウスと診断された。本剤の投与中止後、イレウスは回復した。症例番号 009-009 は本剤投与開始前より便秘を罹患しており、サイクル 3 で Grade 2 の便秘に悪化した。その後サイクル 4 で Grade 2 のイレウス及び Grade 1 の憩室炎 (いずれも本剤と関連あり) を併発し、イレウスのために本剤の投与を休止後、PD により中止となった。024/025 試験ではこれらの 2 例以外にイレウス、小腸閉塞を含む十二指腸狭窄および閉塞 (HLT) 及び大腸閉塞を含む大腸狭窄および閉塞 (HLT) の報告はなかった。

039 試験の本剤群では Grade 3 のイレウスが 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、重篤な有害事象ではなく本剤の投与は継続された。また、十二指腸狭窄および閉塞 (HLT) 並びに大腸狭窄および閉塞 (HLT) は 024/025 試験及び 039 試験を通じて認められなかった。

胃腸障害は本剤が投与された患者に多くみられたが、概して支持療法で対処可能であり、多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

2.7.4.2.1.5.4 神経系障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

神経系障害は 63% (10/16 例) に認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。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はいずれも認められず、本剤の休止及び減量もなかった。主な有害事象は、感覚減退及び味覚異常がそれぞれ 31% (5/16 例)、頭痛が 19% (3/16 例)、浮動性めまい及び末梢性運動ニューロパシーがそれぞれ 13% (2/16 例) であった。その他に Grade 1 の傾眠、片頭痛、嗜眠及び Grade 2 の末梢性感覚ニューロパシーがそれぞれ 1 例にみられた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

神経系障害は 75% (191/256 例) に認められ、副作用は 57% (147/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 26% (67/256 例)、重篤な有害事象は 9% (23/256 例)、投与中止を要する有害事象は 8% (20/256 例) であった。神経系障害で 10%以上にみられた有害事象は、末梢性ニューロパシーが 30% (78/256 例)、頭痛が 28% (71/256 例)、浮動性めまいが 21% (54/256 例)、味覚異常が 12% (31/256 例)、感覚減退が 12% (30/256 例) 及び錯感覚が 11% (29/256 例) であった (表 2.7.4-46)。神経系障害はサイクル 1 及びサイクル 5 の発現率が高く、複数サイクル持続した後に回復していることが示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

神経系障害の発現率は本剤群及び対照群でそれぞれ 74% (246/331 例) 及び 49% (162/332 例) であり、副作用はそれぞれ 65% (214/331 例) 及び 35% (117/332 例) といずれも本剤群が高かった。神経系障害の多くは Grade 1 又 2 であり、本剤群及び対照群でそれぞれ Grade 3 以上の有害事象は 20% (67/331 例) 及び 6% (20/332 例)、Grade 4 は両群とも 2% (7/331 例及び 8/332 例) であった。Grade 4 の神経系障害は、本剤群では末梢性ニューロパシー、ニューロパシー、昏迷、頭蓋内動脈瘤、認知障害、脳出血及び嗜眠が各 1 例であり、対照群では脳血管発作が 2 例、末梢性ニューロパシー、昏睡、脊椎圧迫、糖尿病性高浸透圧性昏睡、脳梗塞及び脳浮腫が各 1 例であった。本剤群及び対照群でそれぞれ重篤な有害事象は 8% (27/331 例) 及び 3% (11/332 例)、投与中止を要する有害事象は 16% (53/331 例) 及び 5% (16/332 例) であった。神経系障害で 10%以上にみられた有害事象は、本剤群は末梢性ニューロパシーが 26% (87/331 例)、頭痛が 26% (85/331 例)、錯感覚が 21% (68/331 例)、浮動性めまいが 14% (45/331 例) 及び末梢性感覚ニューロパシーが 12% (40/331 例) であり、対照群では頭痛が 13% (43/332 例) 及び浮動性めまいが 10% (34/332 例) であった (表 2.7.4-46)。

表 2.7.4-46 024/025 試験又は 039 試験の神経系障害（10%以上）

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	191 (75)	147 (57)	67 (26)	23 (9)	20 (8)
	末梢性ニューロパシー	78 (30)	73 (29)	27 (11)	6 (2)	12 (5)
	頭痛	71 (28)	45 (18)	8 (3)	1 (<1)	0
	浮動性めまい	54 (21)	32 (13)	4 (2)	3 (1)	0
	味覚異常	31 (12)	25 (10)	1 (<1)	0	0
	感覚減退	30 (12)	21 (8)	1 (<1)	0	1 (<1)
	錯感覚	29 (11)	23 (9)	4 (2)	0	1 (<1)
	末梢性感覚ニューロパシー	4 (2)	4 (2)	0	0	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	246 (74)	214 (65)	67 (20)	27 (8)	53 (16)
	末梢性ニューロパシー	87 (26)	83 (25)	20 (6)	3 (1)	21 (6)
	頭痛	85 (26)	62 (19)	3 (1)	0	2 (1)
	浮動性めまい	45 (14)	30 (9)	3 (1)	1 (<1)	0
	味覚異常	17 (5)	13 (4)	0	0	0
	感覚減退	23 (7)	20 (6)	1 (<1)	0	2 (1)
	錯感覚	68 (21)	64 (19)	5 (2)	1 (<1)	3 (1)
	末梢性感覚ニューロパシー	40 (12)	38 (11)	6 (2)	0	5 (2)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	162 (49)	117 (35)	20 (6)	11 (3)	16 (5)
	末梢性ニューロパシー	20 (6)	9 (3)	2 (1)	0	0
	頭痛	43 (13)	23 (7)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
	浮動性めまい	34 (10)	25 (8)	0	0	1 (<1)
	味覚異常	17 (5)	16 (5)	0	0	1 (<1)
	感覚減退	7 (2)	4 (1)	0	0	0
	錯感覚	27 (8)	24 (7)	0	0	0
	末梢性感覚ニューロパシー	7 (2)	4 (1)	0	0	0

末梢神経ニューロパシー-NEC (HLT)

末梢神経ニューロパシー-NEC は一般的に疼痛と関連し、回復までに時間がかかる有害事象であるため、本剤の副作用のうち特に注意を要する事象として知られており、039 試験及び JPN101 試験では 024/025 試験までの成績を踏まえ、Grade 2 以上の症状を有する患者を対象から除外する等、特に慎重に検討が進められている有害事象である。

末梢神経ニューロパシー-NEC には、PT として末梢性ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、末梢性感覚ニューロパシー及びニューロパシーが含まれ、その他に関連症状として多発ニューロパシー、神経痛、灼熱感、異常感覚、知覚過敏、感覚減退、錯感覚及び皮膚灼熱感等が知られている。

024/025 試験で末梢神経ニューロパシー-NEC は 35% (90/256 例) に認められ、内訳は末梢性ニューロパシーが 30% (78/256 例)、ニューロパシーが 5% (12/256 例) 及び末梢性感覚ニューロパシーが 2% (4/256 例) であった。Grade 3 以上の末梢神経ニューロパシー-NEC は 13% (33/256 例) に認められ、内訳は末梢性ニューロパシーが 11% (27/256 例) 及びニューロパシーが 3% (7/256 例) であり、末梢性感覚ニューロパシーはなかった。重篤な有害事象は末梢性ニューロパシーのみ 2% (6/256 例) に認められ、投与中止を要する有害事象は末梢性ニューロパシーが 5% (12/256 例) 及びニューロパシーが 1% (2/256 例) であった (表 2.7.4-47)。

Grade 4 は末梢性ニューロパシーの 1 例 (症例番号：017-002) のみであり、この患者は本剤投

与開始前から Grade 3 の末梢性ニューロパシーを合併していた。

表 2.7.4-47 024/025 試験の末梢神経ニューロパシーNEC 及び関連症状

MedDRA/J v8.0 HLT, PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
末梢神経ニューロパシーNEC	90 (35)	—	33 (13)	—	—
末梢性運動ニューロパシー	0	0	0	0	0
ニューロパシー	12 (5)	11 (4)	7 (3)	0	2 (1)
末梢性感覚ニューロパシー	4 (2)	4 (2)	0	0	0
末梢性ニューロパシー	78 (30)	73 (29)	27 (11)	6 (2)	12 (5)
異常感覚	0	0	0	0	0
感覚減退	30 (12)	21 (8)	1 (<1)	0	1 (<1)
錯感覚	29 (11)	23 (9)	4 (2)	0	1 (<1)
灼熱感	4 (2)	4 (2)	2 (1)	0	1 (<1)
神経痛	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
多発ニューロパシー	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
知覚過敏	4 (2)	3 (1)	0	0	0
皮膚灼熱感	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	0	0

以降の 024/025 試験成績は、MedDRA/J v4.0 による解析結果を示す。

024/025 試験では、本剤投与開始前に FACT/GOG-Ntx による調査と、専門医による診察により末梢神経ニューロパシーNEC の症状の有無を評価した。その結果、Grade 1 以上の症状が 76% (192/252 例) の患者にみられ、Grade 2 又は 3 の症状が 52% (132/252 例) の患者で認められた (表 2.7.4-48)。本剤投与後における Grade 3 以上の末梢神経ニューロパシーNEC の発現率は、本剤投与前から症状が認められた患者では 16% (31/192 例) であったのに対し、症状が認められなかった患者では 3% (2/60 例) と低かった。

表 2.7.4-48 024/025 試験の神経障害-知覚性 (NCI-CTC ver2) の評価 (本剤投与開始前)

本剤投与前の神経障害-知覚性 (NCI-CTC ver2) の評価	1.0 mg/m ² (n=28), n (%)	1.3 mg/m ² (n=228), n (%)	計 (n=256), n (%)
データ利用可能例	28	224	252
Grade 0: 正常	9 (32)	51 (23)	60 (24)
Grade 1: 深部腱反射消失又は知覚異常	5 (18)	55 (25)	60 (24)
Grade 2: 他覚的な知覚消失又は知覚異常	11 (39)	99 (44)	110 (44)
Grade 3: 日常生活に支障をきたす知覚消失又は知覚異常	3 (11)	19 (8)	22 (9)

末梢神経ニューロパシーNEC (HLT) の発現率は、本剤投与による他の有害事象と比較して、累積投与量に対し線形的な増加を示す傾向が認められ、累積投与量が約 30 mg/m² (約 6 サイクル) に至るまでに推定発現率は 50%に達すると考えられた。また、同様の傾向は Grade 3 以上でも認められた (図 2.7.4-4)。

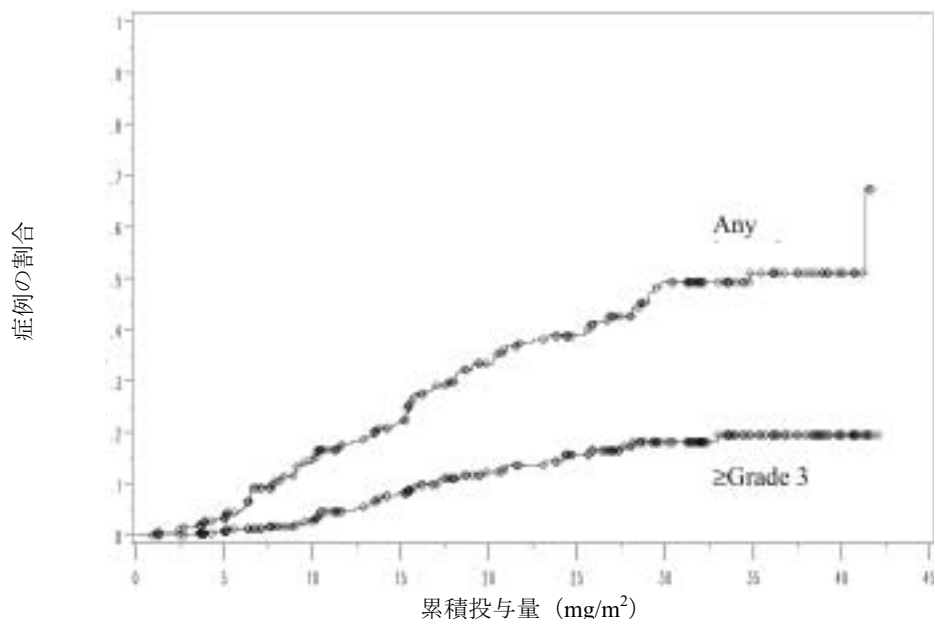


図 2.7.4-4 024/025 試験の末梢神経ニューロパシーNEC の推定発現率及び Grade 3 以上の推定発現率 (MedDRA/J v4.0)

024/025 試験の調査終了時点で、末梢神経ニューロパシーNEC (HLT) を発現した 86% (77/90 例) は未回復であり、14% (13/90 例) は回復していた。重篤な末梢神経ニューロパシーNEC (HLT) を発現した 3 例 (症例番号: 04-0002, 11-0003 及び 12-0008) では、本剤投与中止後に症状の悪化が認められた。

末梢神経ニューロパシーNEC が発現した患者のうち、Grade 3 以上又は投与中止を要した 35 例の患者に対し、024/025 試験終了後も引き続き症状の転帰に関する追跡調査を実施した。その結果、71% (25/35 例) の患者で末梢神経ニューロパシーNEC の消失又は改善が認められたが、症状が不変及び追跡調査の時点で死亡していた患者はそれぞれ 14% (5/35 例) であった。本剤最終投与後に末梢神経ニューロパシーNEC が消失又は改善するまでの期間の中央値は 47 日間 (範囲; 1~529 日) であった (5.3.5.4.1 項)。

これらの 024/025 試験の成績を踏まえ、039 試験及び JPN101 試験では、NCI-CTC ver2 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て実施した。

JPN101 試験で末梢神経ニューロパシーNEC (HLT) は 13% (2/16 例) に認められ、いずれも Grade 2 で本剤との因果関係は否定されなかった。末梢神経ニューロパシーNEC の内訳は、末梢性運動ニューロパシーが 13% (2/16 例) 及び末梢性感覚ニューロパシーが 6% (1/16 例) であり、発現時期はそれぞれサイクル 1 及び 2 であった。末梢神経ニューロパシーNEC の関連症状として感覚減退が 31% (5/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は認められず、Grade 1 が 4 例及び Grade 2 が 1 例のみであった。

039 試験の本剤群では 57% (189/331 例) の患者に末梢神経ニューロパシーNEC 及び関連症状 (多発ニューロパシー, 神経痛, 灼熱感, 異常感覚, 知覚過敏, 感覚減退, 錯感覚及び皮膚灼熱感) が認められ、副作用は 55% (181/331 例)、Grade 3 以上の有害事象は 11% (37/331 例)、重篤な有

害事象は2% (6/331例)、投与中止を要する有害事象は11% (37/331例)であった (表 2.7.4-49)。

また、本剤群の末梢神経ニューロパシーNECは36% (120/331例)に認められ、内訳は末梢性ニューロパシーが26% (87/331例)、末梢性感覚ニューロパシーが12% (40/331例)、ニューロパシーが2% (5/331例)及び末梢性運動ニューロパシーが1% (4/331例)であった。末梢性ニューロパシーは神経系障害の中では最も多く認められたが、対照群の発現率は6% (20/332例)と低かった。本剤群のGrade 3以上の有害事象は、末梢性ニューロパシーが6% (20/331例)、末梢性感覚ニューロパシーが2% (6/331例)、ニューロパシーが2例及び末梢性運動ニューロパシーが1例であり、Grade 4の有害事象は末梢性ニューロパシー及びニューロパシーがそれぞれ1例であった。重篤な有害事象は、末梢性ニューロパシーが1% (3/331例)及びニューロパシーが1例に認められ、投与中止を要する有害事象は末梢性ニューロパシーが6% (21/331例)、末梢性感覚ニューロパシーが2% (5/331例)、末梢性運動ニューロパシー及びニューロパシーがそれぞれ2例であった (表 2.7.4-49)。

表 2.7.4-49 039試験 (本剤群) の末梢神経ニューロパシーNEC 及び関連症状

MedDRA/J v8.0 HLT, PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
1件以上発現例	189 (57)	181 (55)	37 (11)	6 (2)	37 (11)
末梢神経ニューロパシーNEC	120 (36)	115 (35)	26 (8)	4 (1)	27 (8)
末梢性ニューロパシー	87 (26)	83 (25)	20 (6)	3 (1)	21 (6)
末梢性感覚ニューロパシー	40 (12)	38 (11)	6 (2)	0	5 (2)
ニューロパシー	5 (2)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)
末梢性運動ニューロパシー	4 (1)	4 (1)	1 (<1)	0	2 (1)
異常感覚	7 (2)	7 (2)	0	0	0
感覚減退	23 (7)	20 (6)	1 (<1)	0	2 (1)
錯感覚	68 (21)	64 (19)	5 (2)	1 (<1)	3 (1)
灼熱感	4 (1)	3 (1)	0	0	0
神経痛	21 (6)	19 (6)	5 (2)	1 (<1)	4 (1)
多発ニューロパシー	9 (3)	9 (3)	2 (1)	0	2 (1)
知覚過敏	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚灼熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

以降の039試験成績は、MedDRA/J v4.0による解析結果を示す。

本剤投与後の末梢神経ニューロパシーNEC (HTL) の推定発現率は、累積投与量が約32 mg/m² (約6サイクル)に至るまでに50%に達し、その後は累積投与量の増加に従わずかに上昇した。Grade 3以上の推定発現率は、累積投与量が40 mg/m² (約8サイクル)となるまでは低く (<15%)、累積投与量が57 mg/m² (約11サイクル)に至るまでに15%に達した (図 2.7.4-5)。

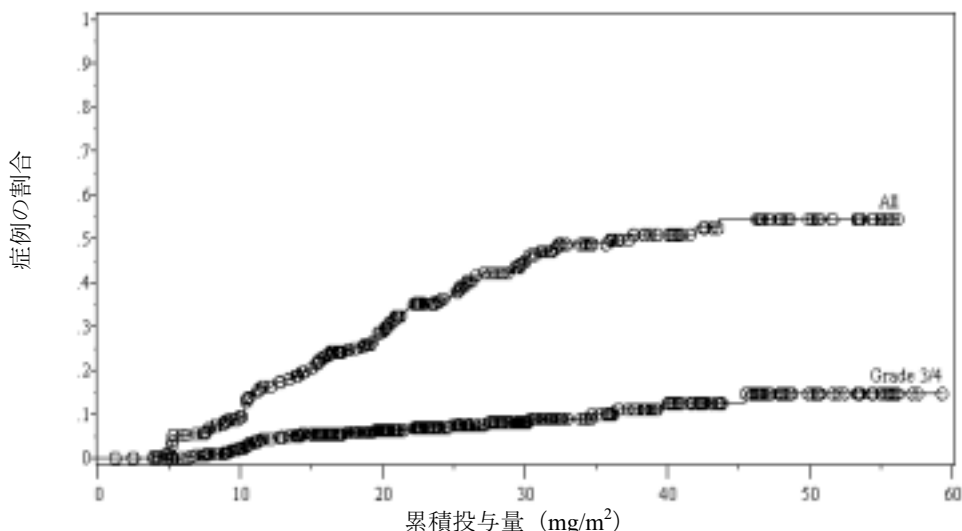


図 2.7.4-5 039 試験（本剤群）における末梢神経ニューロパシーNEC（全 Grade）及び Grade 3 以上の推定発現率（MedDRA/J v4.0）

039 試験では、末梢神経ニューロパシーNEC 及び神経障害性疼痛が発現又は増悪した時に、NCI-CTC Grade に準じた用量変更（減量）又は用法用量変更（減量及び投与スケジュール変更）の基準を設けて実施した（5.3.5.1.1 項）。

Grade 2 以上の末梢神経ニューロパシーNEC が認められた 26%（87/331 例）のうち、用法用量の変更（本剤の投与休止，減量，中止）を要した患者は 63 例，不要の患者は 24 例であり，これらの患者群の試験終了時における消失又は改善率はそれぞれ 51%（32/63 例）及び 50%（12/24 例）と同様であった（表 2.7.4-50）。このように，症状が軽度で用法用量の変更を要さない患者と，より重症で用法用量の変更を要した患者における試験終了時の消失又は改善率が同様であるため，039 試験における用法用量の変更基準は，末梢神経ニューロパシーNEC を発現した患者に有益であることが示唆された。また，末梢神経ニューロパシーNEC の発現から消失又は改善までの期間の中央値は 107 日間（約 3.5 ヶ月）であったが，用法用量の変更を要した患者及び不要の患者ではそれぞれ 117 日及び 77 日であり，より重症で用法用量の変更を要した患者群の方が，症状の消失又は改善に至る期間は長かった（表 2.7.4-50）。

表 2.7.4-50 039 試験（本剤群）の末梢神経ニューロパシーNEC（Grade 2 以上）の追跡調査

	全例	用法用量変更例	用法用量未変更例
N	87	63	24
消失又は改善，N (%)	44 (51)	32 (51)	12 (50)
打ち切り，N (%)	43 (49)	31 (49)	12 (50)
消失又は改善までの期間（日）			
25%点	34	44	18
中央値	107	117	77
75%点	183	183	-
最小，最大	0, 283+	0, 206+	0, 283+

+ : 打ち切り

Grade 3 以上の末梢性ニューロパシー発現のリスクに関する考察

025 試験の成績 (MedDRA ver4.0) から、Grade 3 の末梢性ニューロパシー発現のリスク (予後因子) をロジスティック回帰分析により検討した結果、サリドマイド治療歴 (治療期間は問わない)、性別及び年齢には Wald χ^2 検定で有意差は認められず、本剤投与開始前の末梢性ニューロパシーの有無で $p=0.079$ が得られた。

039 試験の成績 (MedDRA ver4.0) から、本剤投与開始前の FACT/GOG-Ntx スコア別に検討した結果、本剤投与開始前に 69% (215/310 例) の患者で末梢神経ニューロパシー-NEC の症状がみられた。Grade 3 以上の有害事象の発現率は、Ntx スコア 0 の症例が 3% と最も低く、Ntx スコア 1~6 の症例は 8% と中程度であり、Ntx スコア 7~17 の患者が 21% と最も高かった。また、サリドマイド及びビンクリスチン又は白金製剤の前治療歴を有する患者での発現率は、Ntx スコアが 1~6 の患者の発現率と同程度であった (表 2.7.4-51)。

表 2.7.4-51 ベースライン特性及び前治療別の末梢神経ニューロパシー-NEC 発現状況

ベースラインの特性	例数	末梢神経ニューロパシー-NEC, n (%)		
		全体	≥Grade 3	用法用量変更
FACT/GOG-Ntx スコア				
0	95	33 (35)	3 (3)	17 (18)
1~6	165	63 (38)	13 (8)	36 (22)
7~12	39	17 (44)	8 (21)	12 (31)
13~17	11	4 (36)	2 (18)	3 (27)
不明	21	2 (10)	0	0
前治療				
サリドマイド	160	59 (37)	15 (9)	35 (22)
ビンクリスチン又は白金製剤	251	86 (34)	18 (7)	50 (20)

本剤の投与に際しては末梢神経ニューロパシー-NEC 及び神経障害性疼痛の発現時には本剤の用法用量を変更することが推奨され、本剤投与前より末梢神経ニューロパシー-NEC が認められている患者に対しては、事前に患者のリスク・ベネフィットを慎重に評価した上で本剤を投与すべきであると考えられた。

意識障害 NEC (HLT)

JPN101 試験で意識障害 NEC は Grade 1 の傾眠及び嗜眠がそれぞれ 1 例で認められ、傾眠のみ本剤との因果関係は否定された。

024/025 試験で意識障害 NEC は 12% (31/256 例) に認められ、内訳は失神が 7% (18/256 例)、嗜眠が 4% (11/256 例)、傾眠が 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象は失神が 5% (13/256 例) 及び嗜眠が 2 例であり、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも失神のみ 2% (5/256 例及び 4/256 例) で認められた。

039 試験で意識障害 NEC は本剤群及び対照群でそれぞれ 8% (27/331 例) と 6% (20/332 例)、副作用は 3% (11/331 例) 及び 4% (13/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は両群とも 2% (7/331 例及び 5/332 例) にみられ、重篤な有害事象は本剤群が 1% (4/331 例) 及び対照群が 1%

未満 (1/332 例), 投与中止を要する有害事象は両群とも 1 例であった。本剤群及び対照群で失神はそれぞれ 2% (8/331 例) 及び 1% (3/332 例) にみられ, 本剤群では 8 例中 2 例で本剤との因果関係が否定されず, 4 例が Grade 3 と評価され, 重篤な有害事象は 2 例であった。投与中止を要する有害事象は認められず, 投与休止が 2 例, 減量が 1 例であった。

頭痛

JPN101 試験で頭痛は 3 例 (19%) に認められ, いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。発現時期はサイクル 1 が最も多く, その後持続する傾向が認められた。

024/025 試験で頭痛は 28% (71/256 例) に認められ, 副作用は 18% (45/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 3% (8/256 例), 重篤な有害事象は 1 例のみであり, 投与中止を要する有害事象はなかった。

039 試験で頭痛は, 本剤群及び対照群でそれぞれ 26% (85/331 例) 及び 13% (43/332 例), 副作用は 19% (62/331 例) 及び 7% (23/332 例) であった。頭痛の多くは Grade 1 又は 2 であり, Grade 3 以上の有害事象は両群とも 1% (3/331 例及び 2/332 例) で Grade 4 はなかった。重篤な有害事象は本剤群には認められず, 対照群の 2 例のみであった。投与中止を要する有害事象は本剤群は 2 例のみで, 対照群は 1% (4/332 例) であった。頭痛はサイクル 1 の発現率が最も高かった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.5A)。

浮動性めまい

JPN101 試験で浮動性めまいは 2 例 (13%) に認められ, いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。サイクル 3 又は 4 に発現し, サイクル内に回復した。

024/025 試験で浮動性めまいは 21% (54/256 例) に認められ, 副作用は 13% (32/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 2% (4/256 例), 重篤な有害事象は 1% (3/256 例), 投与中止を要する有害事象はなかった。

039 試験で浮動性めまいは本剤群及び対照群でそれぞれ, 14% (45/331 例) と 10% (34/332 例), 副作用は 9% (30/331 例) 及び 8% (25/332 例) といずれも同程度であった。多くは Grade 1 又は 2 であり, Grade 3 以上の有害事象は本剤群の 1% (3/331 例) にみられたのみであり, 両群とも Grade 4 はなかった。重篤な有害事象は本剤群の 1 例のみ, 投与中止を要する有害事象は対照群の 1 例のみであった。治験薬の休止及び減量は本剤群でのみ認められ, それぞれ 2% (5/331 例) 及び 2 例であった。

味覚異常

JPN101 試験で味覚異常は 31% (5/16 例) に認められ, いずれも Grade 1 で本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で味覚異常は 12% (31/256 例) で認められ, 副作用は 10% (25/256 例) であった。Grade 3 以上の味覚異常は 1 例のみであり, 重篤な有害事象, 及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。

039 試験で味覚異常は, 本剤群及び対照群でいずれも 5% (17/331 例及び 17/332 例), 副作用は

4% (13/331 例) 及び 5% (16/332 例) と同程度であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は両群とも認められず、投与中止を要する有害事象は対照群の 1 例のみであった。

その他の神経系障害

JPN101 試験で失神はなかったが、024/025 試験及び 039 試験 (本剤群) ではそれぞれ 7% (18/256 例) 及び 2% (8/331 例) に認められ、副作用は 4% (9/256 例) 及び 1% (2/331 例)、Grade 3 以上の有害事象は 5% (13/256 例) 及び 1% (4/331 例)、投与中止を要する有害事象は 024/025 試験の 2% (4/256 例) のみであった。その他に痙攣、発作、てんかん、ミオクローヌス及び脳症は認められなかった。

神経系障害は本剤が投与された患者に多くみられ、末梢神経ニューロパシーNEC 及び神経障害性疼痛の発現時には本剤の用法用量を変更することが推奨され、本剤投与前より末梢神経ニューロパシーNEC が認められている患者に対しては注意を要する。

しかし、末梢神経ニューロパシーNEC 及び関連症状以外の神経系障害は概して支持療法で対処可能であり、多くはGrade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

2.7.4.2.1.5.5 筋骨格系および結合組織障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

筋骨格系および結合組織障害は 31% (5/16 例) に認められ、副作用は 13% (2/16 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 19% (3/16 例) であり、Grade 3 の骨痛が 2 例及び背部痛が 1 例であった。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。主な筋骨格系および結合組織障害は骨痛が 19% (3/16 例)、背部痛が 2 例であり、その他に Grade 1 の関節痛及び筋痛がそれぞれ 1 例に認められた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

筋骨格系および結合組織障害は 65% (166/256 例) に認められ、副作用は 34% (88/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 21% (55/256 例) であり、Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 5% (12/256 例)、投与中止を要する有害事象は 3% (7/256 例) であった。筋骨格系および結合組織障害で 10% 以上にみられた有害事象は、四肢痛が 26% (66/256 例)、関節痛が 22% (56/256 例)、骨痛が 18% (46/256 例)、背部痛が 18% (45/256 例)、筋痙縮が 16% (42/256 例)、筋痛が 13% (34/256 例) 及び肩部痛が 10% (26/256 例) であった (表 2.7.4-52)。筋骨格系および結合組織障害はサイクル 1 の発現率が高く、複数サイクル持続した後に回復することが多いことが示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

筋骨格系および結合組織障害は、本剤群及び対照群でそれぞれ 64% (212/331 例) 及び 55% (183/332 例) に認められ、副作用は 35% (117/331 例) 及び 31% (102/332 例) であった。多く

が Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上の有害事象は、本剤群 11% (35/331 例) 及び対照群 13% (43/332 例) で Grade 4 は両群とも 1 例のみであった。重篤な有害事象は両群とも 4% (12/331 例及び 12/332 例) であり、投与中止を要する有害事象は本剤群及び対照群でそれぞれ 4% (12/331 例) 及び 6% (20/332 例) であり、本剤群の投与の休止及び減量はそれぞれ 3% (11/331 例) 及び 2% (7/331 例) にみられた。筋骨格系および結合組織障害で 10%以上に見られた有害事象は本剤群で、四肢痛が 15% (50/331 例)、関節痛が 11% (36/331 例)、骨痛が 16% (54/331 例)、背部痛が 14% (46/331 例)、筋痙縮が 14% (46/331 例)、筋痛が 12% (39/331 例) 及び筋骨格痛が 10% (33/331 例) であった。対照群では、骨痛が 16% (53/332 例)、筋痙縮が 15% (51/332 例) 及び背部痛が 10% (34/332 例) であった (表 2.7.4-52)。

表 2.7.4-52 024/025 試験又は 039 試験の筋骨格系および結合組織障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	166 (65)	88 (34)	55 (21)	12 (5)	7 (3)
	四肢痛	66 (26)	39 (15)	19 (7)	0	2 (1)
	関節痛	56 (22)	24 (9)	10 (4)	3 (1)	2 (1)
	骨痛	46 (18)	16 (6)	11 (4)	2 (1)	0
	背部痛	45 (18)	3 (1)	18 (7)	4 (2)	0
	筋痙縮	42 (16)	30 (12)	4 (2)	0	1 (<1)
	筋痛	34 (13)	25 (10)	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)
	肩部痛	26 (10)	3 (1)	6 (2)	0	0
	筋骨格痛	7 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	212 (64)	117 (35)	35 (11)	12 (4)	12 (4)
	四肢痛	50 (15)	30 (9)	5 (2)	0	2 (1)
	関節痛	36 (11)	13 (4)	2 (1)	0	0
	骨痛	54 (16)	17 (5)	12 (4)	5 (2)	3 (1)
	背部痛	46 (14)	14 (4)	10 (3)	5 (2)	3 (1)
	筋痙縮	46 (14)	33 (10)	1 (<1)	0	0
	筋痛	39 (12)	32 (10)	1 (<1)	0	0
	肩部痛	14 (4)	3 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
	筋骨格痛	33 (10)	14 (4)	3 (1)	1 (<1)	3 (1)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	183 (55)	102 (31)	43 (13)	12 (4)	20 (6)
	四肢痛	24 (7)	7 (2)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
	関節痛	26 (8)	12 (4)	5 (2)	1 (<1)	3 (1)
	骨痛	53 (16)	10 (3)	11 (3)	5 (2)	3 (1)
	背部痛	34 (10)	9 (3)	5 (2)	1 (<1)	2 (1)
	筋痙縮	51 (15)	35 (11)	4 (1)	0	1 (<1)
	筋痛	18 (5)	13 (4)	1 (<1)	0	0
	肩部痛	10 (3)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
	筋骨格痛	11 (3)	3 (1)	3 (1)	0	0

四肢痛

JPN101 試験で四肢痛は認められなかった。

024/025 試験で四肢痛は 26% (66/256 例) に認められ、副作用は 15% (39/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 7% (19/256 例)、重篤な有害事象はみられず、投与中止を要する有害事象は 2 例のみであった。2 例中 1 例では四肢痛に加えて末梢性ニューロパシーのため投与を中止した。四肢痛がみられた患者の約半数で末梢神経ニューロパシー NEC 又は関連症状が有害事象と

して報告された。

039 試験で四肢痛は、本剤群及び対照群でそれぞれ 15% (50/331 例) 及び 7% (24/332 例), 副作用は 9% (30/331 例) 及び 2% (7/332 例), Grade 3 以上の有害事象は 2% (5/331 例) 及び 1% (2/332 例) で Grade 4 は両群とも認められなかった。重篤な有害事象は対照群の 2 例のみであった。

関節痛

JPN101 試験では Grade 1 の関節痛が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で関節痛は 22% (56/256 例) に認められ、副作用は 9% (24/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 4% (10/256 例) で Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも 1% (3/256 例及び 2/256 例) であった。関節痛の発現には経時的な傾向は認められなかったが、関節痛は複数サイクル持続していることが示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

039 試験で関節痛は本剤群及び対照群でそれぞれ 11% (36/331 例) 及び 8% (26/332 例), 副作用は両群とも 4% (13/331 例及び 12/332 例), Grade 3 以上の有害事象は 1% (2/331 例) 及び 2% (5/332 例) であった。重篤な有害事象は対照群に 1 例のみ認められ、投与中止を要する有害事象は対照群の 1% (3/332 例) のみであった。

骨痛, 背部痛

JPN101 試験で骨痛及び背部痛はそれぞれ 19% (3/16 例) 及び 13% (2/16 例) で認められ、副作用は骨痛の 1 例のみであった。Grade 3 は骨痛が 2 例, 背部痛が 1 例に認められ、Grade 4 はなかった。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はなかった。

024/025 試験で骨痛及び背部痛はともに 18% (46/256 例及び 45/256 例) に認められ、副作用は 6% (16/256 例) 及び 1% (3/256 例) であった。Grade 3 以上の骨痛及び背部痛は 4% (11/256 例) 及び 7% (18/256 例) であり、Grade 4 はいずれも認められなかった。重篤な有害事象はそれぞれ 2 例及び 4 例であり、投与中止を要する有害事象は認められなかった。

039 試験で骨痛は SOC 内で最も多く認められ、本剤群及び対照群でそれぞれ 16% (54/331 例) 及び 16% (53/332 例), 副作用は 5% (17/331 例) 及び 3% (10/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 4% (12/331 例) 及び 3% (11/332 例) で Grade 4 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は両群とも 2% (5/331 例及び 5/332 例) であり、投与中止を要する有害事象は両群とも 1% (3/331 例及び 3/332 例) であった。

背部痛は本剤群及び対照群でそれぞれ 14% (46/331 例) 及び 10% (34/332 例), 副作用は 4% (14/331 例) 及び 3% (9/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 3% (10/331 例) 及び 2% (5/332 例) で Grade 4 の背部痛は認められなかった。本剤群及び対照群でそれぞれ、重篤な有害事象は、2% (5/331 例) 及び 1%未満 (1/331 例) であり、投与中止を要する有害事象は 1% (3/331 例) 及び 1% (2/332 例) であった。

筋痙縮, 筋痛

JPN101 試験では Grade 1 の筋痛が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定された。筋痙縮は

なかった。

024/025 試験で筋痙縮及び筋痛はそれぞれ 16% (42/256 例) 及び 13% (34/256 例) で認められ、副作用は 12% (30/256 例) 及び 10% (25/256 例)、Grade 3 以上の有害事象はともに 2% (4/256 例 及び 6/256 例) で Grade 4 はなかった。投与中止を要する有害事象はそれぞれ 1 例のみであった。

039 試験で筋痙縮は本剤群及び対照群でそれぞれ 14% (46/331 例) 及び 15% (51/332 例) に認められ、副作用は 10% (33/331 例) 及び 11% (35/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 1%未満 (1/331 例) 及び 1% (4/332 例) と少なく、重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。投与中止を要する有害事象は対照群で 1 例にのみであった。

筋痛は本剤群及び対照群でそれぞれ 12% (39/331 例) 及び 5% (18/332 例) であり、副作用は 10% (32/331 例) 及び 4% (13/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は両群とも 1%未満 (1/331 例及び 1/332 例) であり Grade 4 は認められなかった。投与中止を要する有害事象はなかった。

筋骨格系および結合組織障害は本剤が投与された患者の多くにみられたが、概して骨痛は多発性骨髄腫に起因するもので、多くが本剤との因果関係を否定された。また、四肢痛の半数には末梢神経ニューロパシー-NEC との関連が示唆された。筋骨格系および結合組織障害の多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

2.7.4.2.1.5.6 血液およびリンパ系障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

血液およびリンパ系障害は 94% (15/16 例) と最も高頻度に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 は 38% (6/16 例)、Grade 4 は 13% (2/16 例) であり、重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象及び投与の休止はなかったが、DLT が 3 例 (症例番号: 07, 12, 及び 14) に認められ本剤を減量した。血液およびリンパ系障害は全般的に発現頻度が高く、貧血が 88% (14/16 例)、好中球減少症が 38% (6/16 例)、リンパ球減少症及び白血球減少症がそれぞれ 25% (4/16 例)、血小板減少症が 19% (3/16 例) 及び発熱性好中球減少症が 1 例にみられ、Grade 3 以上の有害事象の内訳は Grade 3 の貧血が 38% (6/16 例)、Grade 3 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症がそれぞれ 1 例、Grade 4 の好中球減少症が 2 例であった。血液およびリンパ系障害は治療早期の発現率が高かった。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

血液およびリンパ系障害は 64% (165/256 例) に認められ、副作用は 56% (143/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 44% (113/256 例)、重篤な有害事象は 6% (15/256 例)、投与中止を要する有害事象は 5% (12/256 例) であった。血液およびリンパ系障害で 10%以上にみられた有害事象は、血小板減少症が 41% (106/256 例)、貧血が 32% (81/256 例) 及び好中球減少症が 22% (57/256 例) であった (表 2.7.4-53)。血液およびリンパ系障害の発現率はサイクル 1 及び 2 が高かった (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

血液およびリンパ系障害は、本剤群及び対照群でそれぞれ 55% (182/331 例) 及び 31% (104/332 例) に認められ、副作用は 50% (167/331 例) 及び 10% (33/332 例) であった。また、本剤群と対照群でそれぞれ Grade 3 以上の有害事象は 43% (143/331 例) 及び 17% (57/332 例)、Grade 4 は 7% (22/331 例) 及び 2% (8/332 例)、重篤な有害事象はいずれも 3% (10/331 例及び 10/332 例)、であり、Grade 3 以上の頻度は高かったが重篤な有害事象の頻度はいずれも低かった。Grade 4 の有害事象は、本剤群では血小板減少症が 4% (12/331 例)、好中球減少症が 2% (8/331 例)、貧血が 1% (2/331 例)、白血球減少症、汎血球減少症及び脾臓障害が各 1%未満 (1/331 例) であり、対照群では血小板減少症が 1% (4/332 例)、貧血が 1% (3/332 例) 及び播種性血管内凝固が 1%未満 (1/332 例) であった。本剤群及び対照群でそれぞれ、投与中止を要する有害事象は 4% (12/331 例) 及び 3% (9/332 例) といずれも低かったが、投与の休止は 23% (77/331 例) 及び 2% (7/332 例)、減量は 12% (40/331 例) 及び 1% (2/332 例) と本剤群が多かった。血液およびリンパ系障害で 10%以上にみられた有害事象は、本剤群では血小板減少症が 35% (115/331 例)、貧血が 26% (87/331 例) 及び好中球減少症が 19% (62/331 例) であり、対照群では貧血が 22% (74/332 例) 及び血小板減少症が 11% (36/332 例) であった (表 2.7.4-53)。

表 2.7.4-53 024/025 試験又は 039 試験の血液およびリンパ系障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	165 (64)	143 (56)	113 (44)	15 (6)	12 (5)
	血小板減少症	106 (41)	96 (38)	76 (30)	5 (2)	9 (4)
	貧血	81 (32)	56 (22)	23 (9)	2 (1)	1 (<1)
	好中球減少症	57 (22)	49 (19)	38 (15)	4 (2)	2 (1)
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	182 (55)	167 (50)	143 (43)	10 (3)	12 (4)
	血小板減少症	115 (35)	109 (33)	97 (29)	5 (2)	8 (2)
	貧血	87 (26)	63 (19)	33 (10)	1 (<1)	3 (1)
	好中球減少症	62 (19)	58 (18)	48 (15)	4 (1)	0
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	104 (31)	33 (10)	57 (17)	10 (3)	9 (3)
	血小板減少症	36 (11)	11 (3)	22 (7)	5 (2)	6 (2)
	貧血	74 (22)	21 (6)	35 (11)	6 (2)	4 (1)
	好中球減少症	5 (2)	1 (<1)	4 (1)	0	0

血小板減少症

JPN101 試験で血小板減少症は 19% (3/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は認められず、Grade 1 又は Grade 2 のみであった。

024/025 試験で血小板減少症は 41% (106/256 例) で認められ、副作用は 38% (96/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 30% (76/256 例) であり、Grade 4 は 3% (7/256 例) に認められた。重篤な有害事象は 2% (5/256 例)、投与中止を要する有害事象は 4% (9/256 例) であった。Grade 4 の血小板減少症がみられた 7 例にはいずれも血小板輸血が行われた。

039 試験で血小板減少症は、本剤群及び対照群でそれぞれ 35% (115/331 例) 及び 11% (36/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 29% (97/331 例) 及び 7% (22/332 例) と本剤群が高かった。本剤群及び対照群で Grade 4 はそれぞれ 4% (12/331 例) 及び 1% (4/332 例)、重篤な有害事象が両群

とも2% (5/331例及び5/332例)、投与中止を要する有害事象は両群とも2% (8/331例及び6/332例)と同程度であり、投与の休止は16% (53/331例)及び1% (2/332例)と本剤群が多く、減量は本剤群にのみ10% (33/331例)であった。本剤群では19% (64/331例)に対し血小板輸血が行われ、Grade 4の血小板減少を発現した12例のうち9例で本剤の用量が調整(休止又は減量)又は投与中止され、10例で血小板輸血が行われた。

血小板数は各サイクルの投与期間中(Day 1~11)に用量依存的に減少し、10日間の休薬期間中(Day 12~21)に投与開始前(ベースライン)値に回復するという特徴がみられた。大半の患者で各サイクルの第1日目の血小板数は、ほぼベースライン値に維持され、治療の継続に伴いベースライン値を下回ることはなかった。このように、本剤では血小板減少症の回復期間が非常に短いことが、従来の骨髄抑制を有する癌化学療法剤と顕著に異なる点であった。

血小板減少症と出血に関する考察

JPN101試験では、血小板減少症に伴う出血が1例(症例番号:04)に認められた。症例番号04では、Grade 2の血小板減少症にGrade 1の眼瞼出血、点状出血、穿刺部位出血及び出血が間欠的に散見されたが、本剤との因果関係はいずれも副作用と判定された。

024/025試験では、血小板減少症に伴う重篤な出血は認められなかったが、血小板減少症に伴う出血が2例に認められ、039試験ではGrade 4の血小板減少症を発現した12例のうち、6例に出血の併発が認められた。

また、039試験ではGrade 3以上の出血、重篤な出血及びGradeに係らず中枢神経系の出血を、重大な出血として追加検討(MedDRA ver 4.0)した結果、本剤群及び対照群の発現率はそれぞれ4% (13/331例)及び5% (15/332例)と同程度であった。本剤群で重大な出血がみられた13例のうち11例では有害事象の発現前又は同時期に血小板減少症を併発しており、7例はGrade 3であった。重大な出血による本剤の投与中止は4例のみであり、これらはいずれも致命的な出血ではなかった。

039試験のGrade 3以上の血小板減少症の発現率は、対照群の7% (22/332例)に比し本剤群では29% (97/331例)と高頻度であることを考慮した場合、重大な出血の主な危険因子は多発性骨髄腫の病勢の進行等、他の要因による影響が大きいと考えられた。

貧血

JPN101試験で貧血は88% (14/16例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3以上の有害事象は38% (6/16例)でありGrade 4は認められなかった。重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象、本剤の休止や減量はなかったが、10日間の休薬では治験実施計画書の次サイクル開始の条件(ヘモグロビン値が8.0 g/dL以上)を満たさず投与開始が2例(症例番号:08及び11)で延期された。

024/025試験で貧血は32% (81/256例)に認められ、副作用は22% (56/256例)であった。Grade 3以上の有害事象は9% (23/256例)でありGrade 4は認められなかった。重篤な有害事象は1% (2/256例)、投与中止を要する有害事象は1%未満(1/256例)であった。024/025試験では65%の患者にエポエチン α が投与され、40%の患者に赤血球輸血が行われた。貧血が認められた81例

のうち、約半数の患者で疲労がみられた。

039 試験で貧血は本剤群及び対照群でそれぞれ 26% (87/331 例) 及び 22% (74/332 例) と同程度であり、副作用は 19% (63/331 例) 及び 6% (21/332 例) と本剤群が高かった。本剤群及び対照群で Grade 3 以上の有害事象は 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) と同程度であり、Grade 4 は本剤群の 1 例のみ因果関係が否定されなかった。本剤群及び対照群でそれぞれ、重篤な有害事象は 1%未満 (1/331 例) 及び 2% (6/332 例)、投与中止を要する有害事象は両群とも 1% (3/331 例及び 4/332 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。

貧血は本剤に起因する有害事象と考えられているが、039 試験で対照群にも同程度の頻度が確認されたため基礎疾患 (多発性骨髄腫) と関連している可能性が示唆された。Grade 3 の貧血は JPN101 試験でも認められたが Grade 4 は外国でも稀であり、多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

好中球減少症、発熱性好中球減少症

JPN101 試験で好中球減少症は 38% (6/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 は 6% (1/16 例)、Grade 4 は 13% (2/16 例) に認められ、Grade 4 の好中球減少症の 2 例 (症例番号: 07 及び 14) は DLT と判定され本剤を減量した。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。また、Grade 3 の発熱性好中球減少症が 1 例 (症例番号: 12) に認められ、DLT と判定され本剤を減量した。

024/025 試験で好中球減少症は 22% (57/256 例) に認められ、副作用は 19% (49/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 15% (38/256 例)、Grade 4 は 2% (6/256 例) であり、6 例のうち 4 例では本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は 2% (4/256 例) であり、投与中止を要する有害事象は 2 例のみであった。Grade 3 の発熱性好中球減少症が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、重篤ではなく本剤の投与を継続した。024/025 試験では 30%の患者で G-CSF が投与され、1 例で GM-CSF が投与された。

039 試験で好中球減少症は、本剤群及び対照群でそれぞれ 19% (62/331 例) 及び 2% (5/332 例)、副作用は 18% (58/331 例) 及び 1%未満 (1/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 15% (48/331 例) 及び 1% (4/332 例) といずれも本剤群が高かった。Grade 4 の有害事象及び重篤な有害事象は本剤群でのみ認められ、それぞれ 2% (8/331 例) 及び 1% (4/331 例) であった。投与中止を要する有害事象は両群とも認められなかった。また、本剤群では投与の休止が 8% (27/331 例)、減量が 3% (9/332 例) にみられたが、対照群では投与休止が 1 例のみであった。本剤群の 1 例に発熱性好中球減少症がみられたが、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象とされたが本剤の用量調整を要するものではなく、無処置にて 5 日後に回復した。

好中球数は各サイクルの投与期間中 (Day 1~11) に用量依存的に減少し、10 日間の休薬期間中 (Day12~21) に投与開始前 (ベースライン) 値に回復するという傾向がみられた。この傾向は 039 試験まで明らかとされていなかった。024/025 試験及び 039 試験では好中球減少症により本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

以上のように、JPN101 試験では 024/025 試験及び 039 試験に比し、貧血及び好中球減少症の発現頻度、及び貧血の Grade 3 以上の割合が高い傾向が認められた。

JPN101 試験は検討例数が少ないため、024/025 試験及び 039 試験との成績の比較は困難であるが、これらの差異については次項（2.7.4.2.1.5.7 項）の臨床検査に分類された事象の割合と考え合せ、2.7.4.2.1.5.8 項で考察する。

2.7.4.2.1.5.7 臨床検査 (SOC)

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

臨床検査は 94% (15/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 の有害事象は 56% (9/16 例) にみられたが、Grade 4、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも認められなかった。臨床検査による投与の休止や減量はなかった。

最も高頻度 (30%以上) にみられた臨床検査は、血液およびリンパ系障害に関連する白血球検査 (HLT) が 81% (13/16 例)、血小板検査が 50% (8/16 例)、組織酵素検査 NEC が 38% (6/16 例)、肝機能検査が 31% (5/16 例)、その他に蛋白分析 NEC 及び消化酵素がそれぞれ 25% (4/16 例) とよくみられたが、これらはいずれも Grade 1 であった (表 2.7.4-54)。

表 2.7.4-54 JPN101 試験の臨床検査 (有害事象)

MedDRA/J v8.0	HLT, PT	n (%)	MedDRA/J v8.0	HLT, PT	n (%)
1 件以上発現例		15 (94)	1 件以上発現例		15 (94)
白血球検査		13 (81)	消化酵素		4 (25)
リンパ球数減少		13 (81)	血中アミラーゼ増加		4 (25)
白血球数減少		10 (63)	血液ガスおよび pH 検査		3 (19)
好中球数減少		9 (56)	PO ₂ 低下		3 (19)
好中球数増加		1 (6)	PO ₂ 上昇		1 (6)
単球数増加		1 (6)	尿検査 NEC		2 (13)
血小板検査		8 (50)	尿蛋白		2 (13)
血小板数減少		8 (50)	尿中血陽性		1 (6)
組織酵素検査 NEC		6 (38)	無機質および電解質検査		2 (13)
血中アルカリホスファターゼ増加		4 (25)	血中重炭酸塩減少		1 (6)
血中乳酸脱水素酵素増加		4 (25)	血中重炭酸塩増加		1 (6)
肝機能検査		5 (31)	腎機能検査		1 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		4 (25)	血中クレアチニン減少		1 (6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		4 (25)	炭水化物耐性検査 (糖尿病を含む)		1 (6)
蛋白分析 NEC		4 (25)	血中ブドウ糖増加		1 (6)
C-反応性蛋白増加		3 (19)	理学的検査法		1 (6)
β ₂ ミクログロブリン増加		1 (6)	体重増加		1 (6)

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

臨床検査は 32% (82/256 例) で認められ、副作用は 23% (59/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 6% (15/256 例) であり、Grade 4 は血中クレアチニン増加の 1 例のみであった。重篤な有害事象は 1% (3/256 例) であり、アンモニア増加、血中クレアチニン増加及び心雑音がそれぞれ 1 例にみられた。投与中止を要する有害事象は 2 例のみであった。臨床検査では発現率が 10%

以上の有害事象は体重減少 10% (25/256 例) のみであった (5.3.5.3.1 項 Table2.7.1, 3, 4A, 4B, 8, 9)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

臨床検査は本剤群及び対照群でそれぞれ 19% (64/331 例) 及び 18% (59/332 例), 副作用は 13% (42/331 例) 及び 11% (36/332 例), Grade 3 以上の有害事象は 5% (15/331 例) 及び 3% (9/332 例) であり, Grade 4 は本剤群の 3 例のみであった。本剤群にみられた Grade 4 の有害事象は, AST 増加, トロポニン I 増加及び血中クレアチニン増加がそれぞれ 1 例であった。本剤群及び対照群でそれぞれ, 重篤な有害事象は 3% (10/331 例) 及び 2 例, 投与中止を要する有害事象は 2% (5/331 例) 及び 1% (4/332 例), 投与の休止は 2% (7/331 例) 及び 1% (2/332 例), 減量は 2% (5/331 例) 及び 0% であった。臨床検査では発現率が 10%以上の有害事象はなかった。

白血球検査 (HLT)

JPN101 試験で白血球検査は 81% (13/16 例) で認められ, 主な内訳はリンパ球数減少が 81% (13/16 例), 白血球数減少が 63% (10/16 例), 好中球数減少が 56% (9/16 例) であった。Grade 3 の有害事象は, 好中球数減少が 44% (7/16 例), リンパ球数減少が 31% (5/16 例) 及び白血球数減少が 19% (3/16 例) であり, 本剤との因果関係はいずれもほぼ確実又は可能性大であった。Grade 4 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は認められなかった。024/025 試験及び 039 試験 (本剤群) で白血球検査は 2% (6/256 例) 及び 2 例と極めて低く, Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ 1 例に認められたのみであった (表 2.7.4-55)。

血小板数減少

JPN101 試験で血小板数減少は 50% (8/16 例) で認められ, Grade 3 の血小板数減少は 13% (2/16 例) であった。Grade 4 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は認められなかった。024/025 試験及び 039 試験で血小板数減少は, 024/025 試験で 1 例に認められたのみであり, 発現率は極めて低かった (表 2.7.4-55)。

表 2.7.4-55 各試験の臨床検査、白血球検査及び血小板数減少

		JPN101 試験 (n=16), n (%)					
MedDRA/J v8.0	HLT, PT	全体	関連あり	Grade 3	Grade 4	重篤	投与中止
1 件以上発現例		15 (94)	15 (94)	9 (56)	0	0	0
白血球検査		13 (81)	—	—	—	—	—
リンパ球数減少		13 (81)	13 (81)	5 (31)	0	0	0
白血球数減少		10 (63)	10 (63)	3 (19)	0	0	0
好中球数減少		9 (56)	9 (56)	7 (44)	0	0	0
血小板数減少		8 (50)	8 (50)	2 (13)	0	0	0
		024/025 試験 (n=256), n (%)					
MedDRA/J v8.0	HLT, PT	全体	関連あり	Grade 3	Grade 4	重篤	投与中止
臨床検査		82 (32)	59 (23)	14 (6)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)
白血球検査		6 (2)	—	1 (<1)	—	—	—
リンパ球数減少		0	0	0	0	0	0
白血球数減少		3 (1)	2 (1)	0	0	0	0
好中球数減少		1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血小板数減少		1 (<1)	0	0	0	0	0
		039 試験 (本剤群, n=331), n (%)					
MedDRA/J v8.0	HLT, PT	全体	関連あり	Grade 3	Grade 4	重篤	投与中止
臨床検査		64 (19)	42 (13)	12 (4)	3 (1)	10 (3)	5 (2)
白血球検査		2 (1)	2 (1)	1 (<1)	0	0	0
リンパ球数減少		1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
白血球数減少		1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
好中球数減少		0	0	0	0	0	0
血小板数減少		0	0	0	0	0	0

以上のとおり、JPN101 試験では 024/025 試験及び 039 試験に比し、臨床検査のうちリンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少の発現頻度及び Grade 3 以上の割合が顕著に高かった。

JPN101 試験は検討例数が少ないため、024/025 試験及び 039 試験との成績の比較は困難であるが、これらの差異については血液およびリンパ障害として報告された事象と考え合せ、2.7.4.2.1.5.8 項で考察する。

2.7.4.2.1.5.8 血液毒性に関する考察

血液およびリンパ系障害及び臨床検査で認められた試験間の差異について客観的に成績を対比し相違を明らかとするため、実際の検査データをもとに NCI-CTC ver2.0 の Grade 評価による検討を追加した。

即ち、各試験で得られた検査値から、投与前 Grade と投与後の最悪 Grade を求め、投与後に Grade が悪化した割合（有害事象の発現頻度）及び最悪 Grade が 3 又は 4 であった割合（Grade 3 及び 4 の発現頻度）を算出し、発現頻度を対比することとした。

その結果を表 2.7.4-56 に示す。JPN101 試験の有害事象の発現頻度は、好中球 / 顆粒球が 88% (14/16 例) 及びヘモグロビンが 81% (13/16 例)、Grade 3 以上の有害事象は好中球 / 顆粒球が 63% (10/16 例) 及びヘモグロビンが 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。また、JPN101 試験の Grade 4 の有害事象は好中球 / 顆粒球の 13% (2/16 例) のみであり、024/025 試験の 9% (22/256 例) 及び 039

試験の 5% (15/331 例) と、Data cut-off の時点では、ほぼ同程度もしくは若干高い発現頻度を示していた。

一方、JPN101 試験の血小板の発現頻度は 63% (10/16 例)、Grade 3 以上は 13% (2/16 例) と、024/025 試験及び 039 試験に比し発現頻度は低い傾向を示しており、Grade 4 は認められなかった。また、JPN101 試験のリンパ球減少の 75% (12/16 例) は、024/025 試験の 71% (183/256 例) 及び 039 試験の 76% (251/331 例) とほぼ同程度であった。Grade 3 以上の有害事象は 19% (3/16 例) と、024/025 試験及び 039 試験に比し発現頻度が低かった。

これらのことから、JPN101 試験の好中球 / 顆粒球及びヘモグロビンの発現頻度及び Grade 3 以上の発現頻度は、024/025 試験及び 039 試験に比し顕著に高いため、特に留意すべき差異であると考えられた。また、これらは JPN101 試験で 2 例が 10 日間の休薬後も Grade 3 の貧血により次サイクルの投与開始が延期されていること、並びに Grade 4 の好中球減少症により 2 例で本剤が減量されていることと矛盾しない結果であった。

JPN101 試験は Data Cut-off の時点で忍容性では特に問題はないが、16 例の中間集計であり、検討例数が少なく本剤の曝露量が十分でないこと、低用量群を含む成績であること等を考慮した場合、これらの血液毒性の発現頻度及び重症度については頻回に臨床検査を行い、患者の状態を十分に観察するなど注意が必要と考えられた。

表 2.7.4-56 各試験の血液毒性 (NCI-CTC による Grade 変化)

NCI-CTC ver 2	有害事象, n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験: 本剤群 (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)

NCI-CTC ver 2	Grade 3 以上の有害事象, n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験: 本剤群 (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)

NCI-CTC ver 2	Grade 4 の有害事象, n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験: 本剤群 (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)

2.7.4.2.1.5.9 代謝および栄養障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

代謝および栄養障害は 88% (14/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 のアルカローシス及び低ナトリウム血症がそれぞれ 1 例で認められ、重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象、投与の休止及び減量はなかった。

主な有害事象は食欲不振が 38% (6/16 例)、低アルブミン血症が 25% (4/16 例)、低ナトリウム血症及び高血糖がそれぞれ 19% (3/16 例) であり、その他に Grade 1 の高カルシウム血症が 2 例、Grade 3 のアルカローシスが 1 例、Grade 2 の脱水、Grade 1 の高カリウム血症、高コレステロール血症及び高ナトリウム血症がそれぞれ 1 例にみられた。Grade 3 のアルカローシスは、併用薬 (塩酸モルヒネ、フロセミド) によるもので本剤との因果関係は否定されたが、低ナトリウム血症は原疾患の増悪により偽性低ナトリウム血症を来したものであり、本剤との因果関係は多分なしと判定された。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

代謝および栄養障害は 63% (160/256 例) に認められ、副作用は 44% (113/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 18% (47/256 例) に認められ、Grade 4 は高カルシウム血症及び高尿酸血症の 2 例のみであった。重篤な有害事象は 6% (16/256 例)、投与中止を要する有害事象は 3% (8/256 例) であった。代謝および栄養障害で 10%以上にみられた有害事象は、食欲不振が 30% (77/256 例)、脱水が 16% (42/256 例) 及び食欲減退が 13% (32/256 例) であった (表 2.7.4-57)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

代謝および栄養障害は、本剤群及び対照群でそれぞれ、47% (155/331 例) 及び 38% (126/332 例) であり、副作用は 34% (114/331 例) 及び 27% (89/332 例) と同程度であった。多くが Grade 1 又 2 であり、本剤群及び対照群でそれぞれ、Grade 3 以上の有害事象は 10% (34/331 例) 及び 15% (50/332 例)、Grade 4 はいずれも 3% (11/331 例及び 11/332 例) であった。Grade 4 の有害事象は、本剤群では高カルシウム血症が 2% (5/331 例)、低ナトリウム血症が 1% (2/331 例)、低カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症及び代謝性アシドーシスが各 1 例であり、対照群では高血糖が 2% (7/332 例)、高カルシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症及び低血糖症が各 1 例であった。本剤群及び対照群でそれぞれ、重篤な有害事象は 5% (18/331 例) 及び 6% (20/332 例) と同程度であり、投与中止を要する有害事象は両群とも 5% (18/331 例及び 16/332 例)、投与の休止は 5% (18/331 例) 及び 4% (13/332 例)、減量は 2% (5/331 例) 及び 3% (9/332 例) であった。代謝および栄養障害で 10%以上にみられた有害事象は、本剤群では食欲不振が 23% (75/331 例)、食欲減退が 13% (42/331 例) であり、対照群では高血糖が 15% (49/332 例) にみられたのみであった (表 2.7.4-57)。

表 2.7.4-57 024/025 試験又は 039 試験の代謝および栄養障害（10%以上）

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	160 (63)	113 (44)	47 (18)	16 (6)	8 (3)
	食欲不振	77 (30)	54 (21)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)
	脱水	42 (16)	21 (8)	15 (6)	12 (5)	4 (2)
	食欲減退	32 (13)	24 (9)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	155 (47)	114 (34)	34 (10)	18 (5)	18 (5)
	食欲不振	75 (23)	68 (21)	9 (3)	2 (1)	2 (1)
	脱水	24 (7)	19 (6)	4 (1)	6 (2)	0
	食欲減退	42 (13)	36 (11)	0	0	2 (1)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	126 (38)	89 (27)	50 (15)	20 (6)	16 (5)
	食欲不振	14 (4)	8 (2)	1 (<1)	0	0
	脱水	17 (5)	8 (2)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)
	食欲減退	17 (5)	12 (4)	0	0	1 (<1)

食欲不振

JPN101 試験で食欲不振は 38% (6/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で食欲不振は 30% (77/256 例) に認められ、副作用は 21% (54/256 例) であった。Grade 3 以上の食欲不振は 2% (5/256 例) で Grade 4 は認められなかった。重篤な有害事象は 1% (3/256 例) で認められ、投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

039 試験で食欲不振は本剤群及び対照群でそれぞれ 23% (75/331 例) 及び 4% (14/332 例) に認められ、副作用は 21% (68/331 例) 及び 2% (8/332 例) と本剤群が高かった。Grade 3 以上の有害事象は 3% (9/331 例) 及び 1%未満 (1/332 例) のみで、Grade 4 は認められなかった。本剤群にのみ重篤な有害事象が 1% (2/331 例) 及び投与中止を要する有害事象が 1% (2/331 例) に認められた。

食欲減退

JPN101 試験で食欲減退は認められなかった。

024/025 試験で食欲減退は 13% (32/256 例) に認められ、副作用は 9% (24/256 例) であった。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はいずれも 1 例のみであり、Grade 4 は認められなかった。

039 試験で食欲減退は本剤群及び対照群でそれぞれ 13% (42/331 例) 及び 5% (17/332 例) に認められ、副作用は 11% (36/331 例) 及び 4% (12/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は両群とも認められず、投与中止を要する有害事象は本剤群が 2 例、対照群が 1 例のみであった。

脱水

JPN101 試験で Grade 2 の脱水が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。脱水は 3 日後に回復し本剤の投与は継続された。

024/025 試験で脱水は 16% (42/256 例) に認められ、副作用は 8% (21/256 例) であった。Grade

3以上の有害事象は6% (15/256例) でGrade 4は認められなかった。重篤な有害事象は5% (12/256例) に認められ、12例中5例は本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止を要する有害事象は2% (4/256例) であった。脱水が発現した42例のうち、約半数に下痢又は嘔吐が試験期間中にみられた。投与サイクルごとの発現率 (Incidence) 及び有症率 (Prevalence) からは明らかな傾向は認められなかった (5.3.5.3.1項 Table 2.7.7A, B)。

039試験で脱水は本剤群及び対照群でそれぞれ7% (24/331例) 及び5% (17/332例) に認められ、副作用は6% (19/331例) 及び2% (8/332例) であった。多くはGrade 1又は2であり、Grade 3以上の有害事象は両群とも1% (4/331例及び2/332例) でありGrade 4は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群が2% (6/331例)、対照群は1%未満 (1/332例) のみであり、投与中止を要する有害事象は対照群の2例のみであった。

低ナトリウム血症

JPN101試験で低ナトリウム血症は19% (3/16例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3は1例にみられ、原疾患の増悪により偽性低ナトリウム血症を来したもものとして本剤との因果関係は多分なしとされ、本剤の投与は継続された。他の2例はGrade 1であった。

024/025試験で低ナトリウム血症は8% (21/256例) に認められ、副作用は5% (14/256例) であった。Grade 3以上の有害事象は5% (12/256例) でありGrade 4は認められなかった。重篤な有害事象は1例 (症例番号: 009-0012) で、本剤との因果関係は否定されず投与を中止した。その他に投与中止を要する有害事象は認められなかった。

039試験の本剤群で低ナトリウム血症は2% (8/331例) に認められ、副作用は1% (4/331例) であった。Grade 3以上の有害事象は2% (5/331例) であり、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はそれぞれ1例であった。

低アルブミン血症

JPN101試験で低アルブミン血症は25% (4/16例) に認められ、Grade 2が1例、Grade 1が3例であった。いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025試験で低アルブミン血症は1% (3/256例) に認められ、副作用は2例であった。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は認められなかった。

039試験の本剤群で低アルブミン血症は2% (5/331例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。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は認められなかった。

高血糖

JPN101試験ではGrade 1の高血糖が19% (3/16例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025試験で高血糖は7% (18/256例) に認められ、副作用は2% (6/256例) であった。Grade 3以上の有害事象は2% (6/256例) でありGrade 4は認められなかった。重篤な有害事象及び投与

中止を要する有害事象は認められなかった。

039 試験の本剤群で高血糖は 2% (5/331 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められず。投与中止を要する有害事象が 1 例にみられた。

代謝および栄養障害は本剤が投与された患者の多くにみられたが、概して Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

2.7.4.2.1.5.10 感染症および寄生虫症

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

感染症および寄生虫症は 69% (11/16 例) に認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の肺炎が 1 例 (症例番号: 04) で認められ、DLT とされ本剤を減量した。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。

JPN101 試験の有害事象は Grade 2 の感染が 19% (3/16 例)、Grade 1 及び 2 の麦粒腫及び Grade 2 の鼻咽頭炎がそれぞれ 13% (2/16 例) であり、その他に Grade 3 の肺炎、Grade 2 の気管支肺炎、蜂巣炎及び膀胱炎、Grade 1 の体部白癬、帯状疱疹、毛包炎がそれぞれ 1 例にみられた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

感染症および寄生虫症は 62% (159/256 例) に認められ、副作用は 13% (34/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 13% (33/256 例) に認められ、Grade 4 は 1% (3/256 例) であり敗血症が 2 例、憩室炎及び細菌性肺炎がそれぞれ 1 例にみられた。Grade 3 以上の 33 例のうち大多数は発現後 1 ヶ月以内に回復した。重篤な有害事象は 13% (34/256 例) に認められ、肺炎が 7% (17/256 例)、敗血症が 2% (4/256 例)、上気道感染及び副鼻腔炎がそれぞれ 2 例、その他の発現頻度はいずれも 1 例のみであり、このうち副作用は 2% (5/256 例) であった。投与中止を要する有害事象は 2% (6/256 例) であった。感染症および寄生虫症で 10%以上にみられた有害事象は、上気道感染が 20% (50/256 例) 及び帯状疱疹が 13% (33/256 例) であった (表 2.7.4-58)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

感染症および寄生虫症は、本剤群及び対照群でそれぞれ 65% (215/331 例) 及び 59% (196/332 例) と同程度であり、副作用は、25% (83/331 例) 及び 33% (111/332 例) と同程度であった。多くが Grade 1 又は 2 であり、本剤群及び対照群でそれぞれ、Grade 3 以上の有害事象は 13% (43/331 例) 及び 17% (57/332 例)、Grade 4 の有害事象は 2% (5/331 例) 及び 3% (11/332 例)、重篤な有害事象は 13% (44/331 例) 及び 18% (59/332 例) であった。Grade 4 の有害事象は、本剤群では敗血症が 2 例、敗血症性ショック、肺炎及び気管支肺炎が各 1 例に認められ、対照群では敗血症及び敗血症性ショックがそれぞれ 1% (3/332 例)、その他はすべて 1 例のみであった。本剤群及び対照群でそれぞれ、投与中止を要する有害事象は 1% (4/331 例) 及び 6% (20/332 例)、投与の休止は 17% (57/331 例) 及び 11% (37/332 例)、減量は 2% (6/331 例) 及び 2% (7/332 例) であった。感染症および寄生虫症で 10%以上にみられた有害事象は、本剤群では鼻咽頭炎が 14% (45/331 例)

及び帯状疱疹が13% (42/331例) であり、対照群では肺炎が10% (32/332例) のみであった (表 2.7.4-58)。

表 2.7.4-58 024/025 試験又は 039 試験の感染症および寄生虫症 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1件以上発現例	159 (62)	34 (13)	33 (13)	34 (13)	6 (2)
	上気道感染	50 (20)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	0
	帯状疱疹	33 (13)	11 (4)	2 (1)	1 (<1)	0
	鼻咽頭炎	19 (7)	6 (2)	1 (<1)	0	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1件以上発現例	215 (65)	83 (25)	43 (13)	44 (13)	4 (1)
	上気道感染	26 (8)	4 (1)	0	2 (1)	0
	帯状疱疹	42 (13)	21 (6)	6 (2)	6 (2)	1 (<1)
	鼻咽頭炎	45 (14)	5 (2)	1 (<1)	0	0
039 試験：対照群 (n=332)	1件以上発現例	196 (59)	111 (33)	57 (17)	59 (18)	20 (6)
	上気道感染	28 (8)	8 (2)	3 (1)	0	1 (<1)
	帯状疱疹	15 (5)	13 (4)	5 (2)	3 (1)	3 (1)
	鼻咽頭炎	23 (7)	3 (1)	0	0	0

多発性骨髄腫患者では感染の罹患率と死亡率が高い²⁾。感染症および寄生虫症は本剤を投与された患者の多くにみられたが、約半数は本剤に起因するものではないとされており、多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の投与中止を要する頻度は稀であった。

なお、039 試験では本剤群及び対照群でトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤が予防的に投与された患者の割合は 9%及び 34%であった。このことは対照群の感染症の発現例数を減少させている可能性が考えられた。

2.7.4.2.1.5.11 呼吸器、胸郭および縦隔障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

呼吸器、胸郭および縦隔障害は 25% (4/16例) に認められ、副作用は 19% (3/16例) であった。Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の胸水が 1例 (症例番号：08) にのみ認められ、重篤な副作用とされ投与を中止した。その他に 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はなかった。呼吸器、胸郭および縦隔障害は Grade 1 の呼吸困難が 2例、Grade 1 の咳嗽、Grade 2 の低酸素症及び Grade 1 の無気肺がそれぞれ 1例でみられた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

呼吸器、胸郭および縦隔障害は 59% (151/256例) に認められ、副作用は 21% (55/256例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 8% (21/256例) であり、Grade 4 は呼吸不全が 2例、呼吸困難、胸水及び肺水腫がそれぞれ 1例であった。重篤な有害事象は 6% (16/256例) であり、呼吸困難が 2% (6/256例)、胸水が 2% (4/256例)、呼吸不全及び肺水腫がそれぞれ 2例であり、副作用は 3% (8/256例) であった。投与中止を要する有害事象は 2% (5/256例) であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害で 10%以上にみられた有害事象は、呼吸困難が 22% (57/256例)、咳嗽が 17% (44/256

例) 及び鼻出血が 10% (25/256 例) であった (表 2.7.4-59)。呼吸器, 胸郭および縦隔障害はサイクル 2 が最も高頻度であり, 発現率は治療前半 (サイクル 1~4) が治療後半 (サイクル 5~8) に比し高く, 複数サイクル持続することが示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A,B)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

呼吸器, 胸郭および縦隔障害は本剤群及び対照群でそれぞれ, 52% (171/331 例) 及び 41% (137/332 例), 副作用は 21% (70/331 例) 及び 20% (66/256 例) であった。多くは Grade 1 又は 2 であり, 本剤群及び対照群でそれぞれ Grade 3 以上の有害事象は 10% (33/331 例) 及び 8% (28/332 例), Grade 4 は 2% (5/331 例) 及び 3% (9/332 例) であった。Grade 4 の有害事象は, 本剤群では呼吸困難, 呼吸不全, 呼吸性アルカローシス, 肺浸潤及び嚥下性肺炎がそれぞれ 1 例に認められ, 対照群では呼吸困難, 呼吸不全及び肺塞栓症がそれぞれ 2 例, 急性呼吸窮迫症候群, 上咽頭障害, 肺出血, 肺障害, 鼻出血及び頻呼吸がそれぞれ 1 例であった。本剤群及び対照群でそれぞれ, 重篤な有害事象は 7% (22/331 例) 及び 5% (16/332 例), 投与中止を要する有害事象は 3% (11/331 例) 及び 2% (7/332 例), 投与の休止は 7% (22/331 例) 及び 3% (9/332 例), 減量は 2% (5/331 例) 及び 1% (4/332 例) であった。呼吸器, 胸郭および縦隔障害で 10% 以上にみられた有害事象は, 本剤群では呼吸困難が 20% (65/331 例) 及び咳嗽が 21% (70/331 例) であり, 対照群では呼吸困難が 17% (58/332 例) 及び咳嗽が 11% (35/332 例) であった (表 2.7.4-59)。呼吸器, 胸郭および縦隔障害はサイクル 2 が最も高頻度であった (5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.5A)。

表 2.7.4-59 024/025 試験又は 039 試験の呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	151 (59)	55 (21)	21 (8)	16 (6)	5 (2)
	呼吸困難	57 (22)	22 (9)	10 (4)	6 (2)	3 (1)
	咳嗽	44 (17)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
	鼻出血	25 (10)	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	171 (52)	70 (21)	33 (10)	22 (7)	11 (3)
	呼吸困難	65 (20)	35 (11)	17 (5)	12 (4)	4 (1)
	咳嗽	70 (21)	15 (5)	2 (1)	2 (1)	0
	鼻出血	21 (6)	11 (3)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	137 (41)	66 (20)	28 (8)	16 (5)	7 (2)
	呼吸困難	58 (17)	37 (11)	11 (3)	5 (2)	1 (<1)
	咳嗽	35 (11)	11 (3)	1 (<1)	0	1 (<1)
	鼻出血	20 (6)	4 (1)	3 (1)	2 (1)	2 (1)

呼吸困難

JPN101 試験では Grade 1 の呼吸困難が 2 例に認められ, いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で呼吸困難は 22% (57/256 例) に認められ, 副作用は 9% (22/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 4% (10/256 例), 重篤な有害事象は 2% (6/256 例), 投与中止を要する有害事象は 1% (3/256 例) であった。

039 試験で呼吸困難は本剤群及び対照群でそれぞれ, 20% (65/331 例) 及び 17% (58/332 例),

副作用は両群とも 11% (35/331 例及び 37/332 例), Grade 3 以上の有害事象は 5% (17/331 例) 及び 3% (11/332 例) といずれも同程度であった。本剤群及び対照群の重篤な有害事象は 4% (12/331 例) 及び 2% (5/332 例), 投与中止を要する有害事象は 1% (4/331 例) 及び 1%未満 (1/332 例) であった。

咳嗽

JPN101 試験で Grade 1 の咳嗽が 1 例に認められ, 本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で咳嗽は 17% (44/256 例) に認められ, 副作用は 1% (3/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象はそれぞれ 1 例のみであり, 投与中止を要する有害事象は認められなかった。

039 試験で咳嗽は本剤群及び対照群でそれぞれ, 21% (70/331 例) 及び 11% (35/332 例) と本剤群がやや高く, 副作用は 5% (15/331 例) 及び 3% (11/332 例), Grade 3 以上の有害事象は 2 例及び 1 例と同程度であった。重篤な有害事象は本剤群の 2 例にのみでみられ, 投与中止を要する有害事象は対照群の 1 例のみであった。

胸水

JPN101 試験で Grade 3 の胸水が 1 例 (症例番号: 08) が認められ本剤の投与を中止した。胸水は重篤な有害事象として報告され, 本剤との因果関係は可能性小であった。

024/025 試験で胸水は 4% (9/256 例) に認められ, 副作用は 1% (3/256 例), Grade 3 以上の有害事象は 2 例, 重篤な有害事象は 2% (4/256 例) であった。投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

039 試験の本剤群で胸水は 1% (4/331 例) に認められ, 副作用は 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は 1% (3/331 例), 重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも 2 例であった。

間質性肺疾患, 肺臓炎

JPN101 試験の Data cut-off 以降, 第 II 相部分の 1 例で間質性肺疾患が重篤な有害事象として報告された。Data cut-off 以降の重篤な有害事象については 2.7.4 付録に詳述した。

024/025 試験で間質性肺疾患はみられず肺臓炎が 1% (3/256 例) に認められた。いずれも本剤との因果関係は否定され, Grade 3 以上の肺臓炎は Grade 3 が 1 例にみられ, 重篤な有害事象は 1 例であり, 本剤との因果関係は否定された。肺臓炎による投与中止はなかった。

039 試験の本剤群には, 間質性肺疾患及び肺臓炎は認められなかった。対照群で間質性肺気腫症候群が 1 例に認められた。

呼吸器, 胸郭および縦隔障害は本剤が投与された患者の多くにみられたが, 概して Grade 1 又は 2 であるため, 本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

しかし JPN101 試験で本剤と因果関係が否定されない致死的な間質性肺疾患が認められているため, 患者の自他覚所見に注意し, 異常が認められた場合には胸部画像検査 (X線及び高分解能 CT) を行うなど, 患者の状態を十分に観察する必要があると考えられた。

2.7.4.2.1.5.12 皮膚および皮下組織障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

皮膚および皮下組織障害は 44% (7/16 例) に認められ、副作用は 38% (6/16 例) であった。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はいずれも認められなかった。皮膚および皮下組織障害は Grade 1 の丘疹、多汗症及び発疹がそれぞれ 2 例、Grade 2 の蕁麻疹が 1 例、Grade 1 の脱毛症、点状出血及び蕁麻疹がそれぞれ 1 例にみられた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

皮膚および皮下組織障害は 54% (139/256 例) に認められ、副作用は 29% (74/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 2% (4/256 例) であり、Grade 4 は認められなかった。Grade 3 の有害事象は、発疹、眼窩周囲浮腫、斑状出血及び皮膚灼熱感がそれぞれ 1 例に認められ、重篤な有害事象は発疹及び多汗症がそれぞれ 1 例に認められたのみであった。投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。皮膚および皮下組織障害で 10%以上にみられた有害事象は、発疹が 21% (53/256 例) 及びそう痒症が 11% (28/256 例) であった (表 2.7.4-60)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

皮膚および皮下組織障害は本剤群及び対照群でそれぞれ 47% (155/331 例) 及び 30% (100/332 例)、副作用は 29% (97/331 例) 及び 19% (62/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 4% (13/331 例) 及び 1% (2/332 例) であり、多くは Grade 1 又は 2 で Grade 4 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は対照群では認められず、本剤群の 2% (7/331 例) のみであった。投与中止を要する有害事象は 2 例及び 1 例、投与の休止は 3% (11/331 例) 及び 1% (3/332 例)、減量は本剤群のみ 4% (12/331 例) で認められた。皮膚および皮下組織障害で 10%以上にみられた有害事象は、本剤群で発疹が 22% (72/331 例) にみられたのみであり、対照群にはなかった (表 2.7.4-60)。

表 2.7.4-60 024/025 試験又は 039 試験の皮膚および皮下組織障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	139 (54)	74 (29)	4 (2)	2 (1)	1 (<1)
	発疹	53 (21)	41 (16)	1 (<1)	1 (<1)	0
	そう痒症	28 (11)	16 (6)	0	0	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	155 (47)	97 (29)	13 (4)	7 (2)	2 (1)
	発疹	72 (22)	51 (15)	6 (2)	4 (1)	0
	そう痒症	23 (7)	11 (3)	0	0	0
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	100 (30)	62 (19)	2 (1)	0	1 (<1)
	発疹	22 (7)	8 (2)	0	0	0
	そう痒症	7 (2)	3 (1)	0	0	0

発疹

JPN101 試験では Grade 1 の発疹が 2 例に認められ、副作用は 1 例のみであった。

024/025 試験で発疹は 21% (53/256 例) で認められ、副作用は 16% (41/256 例) であった。Grade

3は1例のみであり Grade 4 はなかった。重篤な有害事象は1例で、投与中止を要する有害事象は認められなかった。発疹の発現時期には明らかな傾向は認められず、回復までに1~2サイクルを要する傾向が示唆された（5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B）。

039 試験で発疹は本剤群及び対照群でそれぞれ 22%（72/331 例）及び 7%（22/332 例）、副作用は 15%（51/331 例）及び 2%（8/332 例）と本剤群の発現率が高かった。Grade 3 以上の有害事象は本剤群にのみ Grade 3 の発疹が 2%（6/331 例）に認められ、多くは Grade 1 又は 2 であった。重篤な有害事象は本剤群の 1%（4/331 例）にのみ認められた。投与中止を要する有害事象は両群とも認められなかったが、本剤群では投与の休止及び減量がともに 2%（5/331 例及び 6/331 例）であった。発疹は1サイクル程度持続する傾向がみられた（5.3.5.1.1 項 Table 14.3.1.5A, B）。

皮膚および皮下組織障害は本剤が投与された患者の約半数にみられたが、多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

2.7.4.2.1.5.13 精神障害

(1) 国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）

精神障害は 19%（3/16 例）に認められ、副作用は 6%（1/16 例）であった。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はいずれも認められなかった。精神障害は Grade 1 又は 2 の不眠症が 19%（3/16 例）及び Grade 2 のうつ病が 1 例にみられた。

(2) 外国第 II 相試験（024/025 試験）

精神障害は 47%（120/256 例）に認められ、副作用は 11%（29/256 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 5%（12/256 例）であり、Grade 4 は認められなかった。Grade 3 の有害事象は、不眠症が 2%（4/256 例）、激越が 1%（3/256 例）、錯乱状態及び精神状態変化がそれぞれ 2 例であり、その他は 1 例であった。重篤な有害事象は 3%（7/256 例）であり、精神状態変化が 3 例、錯乱状態が 2 例、激越及び精神病性障害がそれぞれ 1 例であった。投与中止を要する有害事象は 2 例のみであった。精神障害で 10%以上にみられた有害事象は、不眠症が 29%（73/256 例）、不安が 15%（38/256 例）及びうつ病が 11%（28/256 例）であった（表 2.7.4-61）。

(3) 外国第 III 相試験（039 試験）

精神障害は本剤群及び対照群でそれぞれ 35%（117/331 例）及び 49%（163/332 例）であり、副作用は 15%（51/331 例）及び 44%（146/332 例）といずれも対照群が多かった。本剤群及び対照群でそれぞれ、Grade 3 以上の有害事象は 3%（11/331 例）及び 9%（29/332 例）、Grade 4 は 2 例及び 3 例と、精神障害の多くは Grade 1 又 2 であった。Grade 4 の有害事象は、本剤群では気分変動及び錯乱状態がそれぞれ 1 例、対照群では精神病性障害が 2 例及び精神状態変化が 1 例であった。本剤群及び対照群でそれぞれ、重篤な有害事象は 1%（4/331 例）及び 5%（15/332 例）、投与中止を要する有害事象は 2%（7/331 例）及び 6%（20/332 例）、投与の休止は 1%（3/331 例）及び 3%（11/332 例）、減量は 1%（2/331 例）及び 4%（13/332 例）であった。精神障害で 10%以上にみられた有害事象は両群とも不眠症のみであり、本剤群では 18%（60/331 例）、対照群では 27%（90/332

例) であった (表 2.7.4-61)。

表 2.7.4-61 024/025 試験又は 039 試験の精神障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体	関連あり	≥Grade 3	重篤	投与中止
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	120 (47)	29 (11)	12 (5)	7 (3)	2 (1)
	不眠症	73 (29)	18 (7)	4 (2)	0	0
	不安	38 (15)	6 (2)	1 (<1)	0	0
	うつ病	28 (11)	2 (1)	1 (<1)	0	0
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	117 (35)	51 (15)	11 (3)	4 (1)	7 (2)
	不眠症	60 (18)	29 (9)	1 (<1)	0	1 (<1)
	不安	31 (9)	6 (2)	4 (1)	2 (1)	1 (<1)
	うつ病	29 (9)	10 (3)	0	0	1 (<1)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	163 (49)	146 (44)	29 (9)	15 (5)	20 (6)
	不眠症	90 (27)	78 (23)	5 (2)	0	3 (1)
	不安	17 (5)	13 (4)	0	0	0
	うつ病	24 (7)	20 (6)	6 (2)	4 (1)	5 (2)

不眠症

JPN101 試験では Grade 1 又は 2 の不眠症が 19% (3/16 例) に認められ、副作用は 1 例のみであった。

024/025 試験で不眠症は 29% (73/256 例) で認められ、副作用は 7% (18/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 2% (4/256 例) であり、Grade 4 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はいずれも認められなかった。不眠症の発現時期には明らかな傾向は認められず、不眠症は発現後に治療期間を通じて持続する傾向が示唆された (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

039 試験で不眠症は本剤群及び対照群でそれぞれ 18% (60/331 例) 及び 27% (90/332 例)、副作用は 9% (29/331 例) 及び 23% (78/332 例) と対照群の発現率が高かった。Grade 3 以上の有害事象は本剤群は 1%未満 (1/331 例) のみ、対照群は 2% (5/332 例) であり、重篤な有害事象は両群とも認められなかった。投与中止を要する有害事象は本剤群が 1%未満 (1/331 例)、対照群は 1% (3/332 例) であった。

不安

JPN101 試験で不安は認められなかった。

024/025 試験で不安は 15% (38/256 例) で認められ、副作用は 2% (6/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 1 例のみであり、Grade 4 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はいずれも認められなかった。不安の発現時期には明らかな傾向は認められなかった (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A)。

039 試験の本剤群で不安は 9% (31/331 例) で認められ、副作用は 2% (6/331 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 1% (4/331 例)、重篤な有害事象は 2 例にみられ、投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

うつ病

JPN101 試験では Grade 2 のうつ病が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定された。

024/025 試験でうつ病は 11% (28/256 例) で認められ、副作用は 2 例、Grade 3 以上の有害事象は 1 例のみであった。重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象はいずれも認められなかった。うつ病の発現時期及び持続期間に明らかな傾向は認められなかった (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

039 試験の本剤群でうつ病は 9% (29/331 例) で認められ、副作用は 3% (10/331 例) であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められず、投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

精神障害の多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。また、039 試験では精神障害及び不眠症の発現率は、本剤群に比し対照群が明らかに (10%以上) 高く、不安及びうつ病の発現率は両群とも同程度であった。

2.7.4.2.1.5.14 眼障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

眼障害は Grade 1 の眼瞼出血が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

眼障害は 30% (76/256 例) に認められ、副作用は 11% (29/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 2% (4/256 例) であり Grade 4 は認められなかった。Grade 3 の有害事象は、霧視、複視、眼部腫脹及び眼瞼下垂がそれぞれ 1 例であった。重篤な有害事象は眼瞼下垂及び複視がそれぞれ 1 例に認められ、2 例とも本剤との因果関係は否定された。投与中止を要する有害事象は、霧視及び複視を併発した 1 例のみであった。眼障害で 10%以上にみられた有害事象は霧視の 11% (27/256 例) のみであった (表 2.7.4-62)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

眼障害は本剤群及び対照群でそれぞれ 15% (50/331 例) 及び 14% (45/332 例) であり、副作用は 7% (23/331 例) 及び 10% (32/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は両群とも 1% (3/331 例及び 4/332 例) であり、Grade 4 は認められなかった。Grade 3 の有害事象は、本剤群では結膜炎、眼瞼炎及び結膜出血がそれぞれ 1 例にみられ、対照群では霧視が 2 例、視覚障害及び眼瞼浮腫がそれぞれ 1 例に認められた。重篤な有害事象は本剤群で結膜炎が 1 例にみられたのみであり、投与中止を要する有害事象は対照群にのみ 1% (3/332 例) であった。眼障害には発現率が 10%以上の有害事象はなかった (表 2.7.4-62)。

表 2.7.4-62 024/025 試験又は 039 試験の眼障害（10%以上）

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体	関連あり	≥Grade 3	重篤	投与中止
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	76 (30)	29 (11)	4 (2)	2 (1)	1 (<1)
	霧視	27 (11)	15 (6)	1 (<1)	0	1 (<1)
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	50 (15)	23 (7)	3 (1)	1 (<1)	0
	霧視	9 (3)	6 (2)	0	0	0
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	45 (14)	32 (10)	4 (1)	0	3 (1)
	霧視	15 (5)	12 (4)	2 (1)	0	1 (<1)

霧視

JPN101 試験で霧視は認められなかった。

024/025 試験で霧視は 11% (27/256 例) で認められ、副作用は 6% (15/256 例) であり、Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の霧視が 1 例のみであった。投与中止を要する有害事象は、Grade 2 の霧視に Grade 2 の複視を併発した 1 例のみであった。霧視の発現時期及び持続期間に明らかな傾向は認められなかった (5.3.5.3.1 項 Table 2.7.7A, B)。

039 試験の本剤群で霧視は 3% (9/331 例) に認められ、副作用は 2% (6/331 例) であった。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は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.15 腎および尿路障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

腎および尿路障害は 25% (4/16 例) に認められ、副作用は 19% (3/16 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は Grade 4 の血尿が 1 例のみであり、重篤な有害事象として報告されたが本剤投与後に重複癌 (前立腺癌) によるものと判明し、本剤との因果関係は否定された。その他は Grade 1 の尿蛋白及び Grade 1 及び 2 の腎機能障害がそれぞれ 2 例、Grade 1 の排尿困難が 1 例にみられた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

腎および尿路障害は 21% (53/256 例) に認められ、副作用は 7% (19/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 5% (14/256 例) であり、Grade 4 の有害事象は腎不全の 1 例のみであった。重篤な有害事象は 4% (10/256 例) にみられ、内訳は腎不全が 8 例、急性腎不全及び慢性腎不全がそれぞれ 1 例であった。投与中止を要する有害事象は 4 例であり、すべてが腎不全であった。腎および尿路障害には発現率が 10%以上の有害事象はなかった (表 2.7.4-63)。

(3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

腎および尿路障害は、本剤群及び対照群でそれぞれ 15% (49/331 例) 及び 13% (43/332 例)、副作用は 6% (21/331 例) 及び 4% (14/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は両群とも 5% (15/331 及び 15/332 例) であり、Grade 4 は両群とも 1% (4/331 例及び 4/332 例) であった。Grade 4 の有害事象は、本剤群では腎不全が 2 例、急性腎不全及び中毒性ネフロパシーがそれぞれ 1 例にみられ、対照群では腎不全が 3 例、急性腎不全が 1 例にみられた。本剤群及び対照群でそれぞ

れ、重篤な有害事象は4% (12/331 例) 及び4% (14/332 例)、投与中止を要する有害事象は2% (8/331 例) 及び2% (6/332 例)、投与の休止は2% (8/331 例) 及び1% (4/332 例)、減量は本剤群にのみ2例であった。腎および尿路障害では発現率が10%以上の有害事象はなかった (表 2.7.4-63)。

表 2.7.4-63 024/025 試験又は 039 試験の腎および尿路障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
024/025 試験 (n=256)	1 件以上発現例	53 (21)	19 (7)	14 (5)	10 (4)	4 (2)
039 試験：本剤群 (n=331)	1 件以上発現例	49 (15)	21 (6)	15 (5)	12 (4)	8 (2)
039 試験：対照群 (n=332)	1 件以上発現例	43 (13)	14 (4)	15 (5)	14 (4)	6 (2)

腎不全

JPN101 試験で腎不全は認められなかった。

024/025 試験で腎不全は5% (14/256 例) に認められ、副作用は2% (4/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は4% (9/256 例) であり、Grade 4 の腎不全は1例 (症例番号 002-0023) であった。症例番号 002-0023 は Grade 4 の腎不全及び Grade 4 の呼吸不全を併発し、本剤の投与開始13日後 (本剤の投与は1回のみ) に死亡し、死因は病勢の進行と判定された。重篤な有害事象は3% (8/256 例)、投与中止を要する有害事象は2% (4/256 例) であった。

039 試験の本剤群で腎不全は3% (11/331 例) に認められ、副作用は1% (4/331 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は2% (5/331 例)、重篤な有害事象は1% (4/331 例) 及び投与中止を要する有害事象は1% (3/331 例) であった。

2.7.4.2.1.5.16 心臓障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

心臓障害は19% (3/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。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は認められなかった。心臓障害は Grade 2 の上室性頻脈及び心室性期外収縮、Grade 1 の心房性二段脈がそれぞれ1例に認められた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

心臓障害は19% (48/256 例) に認められ、副作用は4% (10/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は4% (10/256 例)、Grade 4 は2% (4/256 例) であった。Grade 4 の内訳はうっ血性心不全が2例、心アミロイドーシス (症例番号：007-0001)、心停止 (症例番号：003-0030) 及び心肺停止 (症例番号：003-0022) がそれぞれ1例であった。これらのうち心肺停止の1例のみ本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は4% (9/256 例) にみられ、そのうち副作用は、心肺停止 (症例番号：003-0022) 及び心室性頻脈 (症例番号：012-0025) であった。投与中止を要

する有害事象は2% (5/256例) にみられた。心臓障害では発現率が10%以上の有害事象はなかった。

(3) 外国第III相試験 (039試験)

心臓障害は本剤群及び対照群でそれぞれ14% (45/331例) 及び12% (41/332例), 副作用は7% (23/331例) 及び5% (16/332例), Grade 3以上の有害事象は両群とも5% (15/331例及び17/332例), Grade 4の有害事象は2% (5/331例) 及び1% (4/332例), 重篤な有害事象は5% (18/331例) 及び4% (12/332例), 投与中止を要する有害事象は両群とも3% (9/331例及び11/332例) と両群の発現頻度や重症度などは同程度であった。Grade 4の有害事象は, 本剤群ではうっ血性心不全, 心筋梗塞, トルサードドポアン, 心原性ショック及び心停止がそれぞれ1例でみられ, 対照群ではうっ血性心不全, 心筋梗塞, 冠動脈疾患及び頻脈がそれぞれ1例でみられた。

心不全 NEC (HLT)

JPN101試験で心不全 NEC は認められなかった。

024/025試験で心不全 NEC はうっ血性心不全が3% (8/256例) に認められたが, いずれも本剤との因果関係は否定された。Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象はいずれも2% (5/256例), 投与中止を要する有害事象は1例のみであった。

039試験で心不全 NEC (HLT) は, 本剤群及び対照群でいずれも3% (11/331例及び11/332例) が認められ, 内訳はうっ血性心不全が両群とも2% (7/331例及び8/332例), 心不全が両群とも1% (3/331例及び4/332例), 心原性ショックが本剤群に1例にのみ認められた。また心不全の関連症状である肺水腫 (HLT) も両群でみられた (表 2.7.4-64)。

本剤群では, 本剤との因果関係が否定されないうっ血性心不全が3例にみられ, Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象はそれぞれ4例であった。肺水腫が6例, 急性肺水腫が1例で認められ, 重篤な有害事象として報告された肺水腫の2例及び急性肺水腫の1例は, すべて本剤との因果関係は否定されなかった (症例番号: 014-002, 015-002 及び 034-006)。また, 心不全では, 副作用が2例であり, Grade 3と判定された1例 (症例番号: 034-006) は急性肺水腫も併発しており, 重篤な有害事象として報告され, 本剤を減量後に中止した。心不全では他に1例 (患者番号: 037-002) でも投与が中止されたが, この1例では本剤との因果関係は否定された。心原性ショックが本剤群で1例 (症例番号: 034-011) に認められ, 本剤との因果関係が否定できない死亡例として報告された。

表 2.7.4-64 039 試験の心不全 NEC 及び肺水腫

MedDRA/J v8.0			全体	関連あり	≥Grade 3	重篤	投与中止
高位語(HLT)	投与群	基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心不全 NEC	本剤群 n=331	1 件以上発現例	11 (3)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	4 (1)
		心原性ショック	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
		心不全	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
		うっ血性心不全	7 (2)	3 (1)	4 (1)	4 (1)	1 (<1)
	対照群 n=332	1 件以上発現例	11 (3)	5 (2)	6 (2)	5 (2)	5 (2)
		心不全	4 (1)	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
		うっ血性心不全	8 (2)	4 (1)	4 (1)	4 (1)	4 (1)
肺水腫	本剤群 n=331	1 件以上発現例	8 (2)	5 (2)	2 (1)	4 (1)	1 (<1)
		急性肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
		肺うっ血	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
		肺水腫	6 (2)	4 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
	対照群 n=332	1 件以上発現例	4 (1)	0	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
		肺水腫	3 (1)	0	2 (1)	0	1 (<1)
		急性呼吸窮迫症候群	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

不整脈 (HLGT)

JPN101 試験で不整脈 (HLGT) は、上室性不整脈 (HLT) である Grade 2 の上室性頻脈及び心室性期外収縮、Grade 1 の心房性二段脈がそれぞれ 1 例に認められたのみであった。

024/025 試験で不整脈 (HLGT) は HLT 別で心拍障害 NEC が 9% (23/256 例)、上室性不整脈が 4% (9/256 例)、心室性不整脈および心停止が 2% (5/256 例) に認められた。

039 試験で不整脈 (HLGT) は HLT 別で心拍障害 NEC、上室性不整脈及び心室性不整脈および心停止が主に認められた。不整脈 (HLGT) で 2 例以上に認められた有害事象 (PT) は、本剤群及び対照群でそれぞれ頻脈が 3% (9/331 例) 及び 2% (7/332 例)、心房細動が 2% (6/331 例) 及び 2% (8/332 例)、不整脈が 1% (4/331 例) 及び 1%未満 (1/332 例)、徐脈が 1% (3/331 例) 及び 1%未満 (1/332 例)、洞性頻脈がともに 1% (2/331 例及び 4/332 例) 並びに心房粗動が 1 例及び 2 例であった (表 2.7.4-65)。

表 2.7.4-65 039 試験の不整脈 (HLGT)

MedDRA/J v8.0			全体	関連あり	≥Grade 3	重篤	投与中止
高位語(HLT)	投与群	基本語(PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心拍障害 NEC	本剤群 n=331	1件以上発現例	17 (5)	5 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
		期外収縮	1 (<1)	0	0	0	0
		頻脈性不整脈	1 (<1)	0	0	0	0
		徐脈	3 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
		不整脈	4 (1)	1 (<1)	0	0	0
	頻脈	9 (3)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	
	対照群 n=332	1件以上発現例	10 (3)	3 (1)	3 (1)	0	2 (1)
		頻脈性不整脈	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
		徐脈	1 (<1)	0	0	0	0
		不整脈	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
頻脈		7 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	
上室性 不整脈	本剤群 n=331	1件以上発現例	11 (3)	5 (2)	3 (1)	6 (2)	1 (<1)
		上室性頻脈	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
		洞性徐脈	1 (<1)	0	0	0	0
		洞停止	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
		心房粗動	1 (<1)	0	0	0	0
	洞性頻脈	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	
	心房細動	6 (2)	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	
	対照群 n=332	1件以上発現例	15 (5)	4 (1)	5 (2)	6 (2)	3 (1)
		心房粗動	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
		洞性頻脈	4 (1)	2 (1)	0	0	0
心房細動		8 (2)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	
心房頻脈		1 (<1)	0	0	0	0	
心室性不整脈 および心停止 (本剤群のみ)	本剤群 n=331	1件以上発現例	3 (1)	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
		トルサード・ド・ポアン	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
		心細動	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
		心停止	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0

心拍障害 NEC (HLT)

JPN101 試験で心拍障害 NEC は認められなかった。

024/025 試験で心拍障害 NEC は 9% (23/256 例) に認められ、内訳は頻脈が 7% (18/256 例)、不整脈が 1% (3/256 例)、期外収縮及び徐脈がそれぞれ 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象は頻脈の 2 例のみであり、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は、本剤との因果関係が否定された頻脈が 1 例にみられたのみであった。

039 試験で心拍障害 NEC は本剤群及び対照群でそれぞれ 5% (17/331 例) 及び 3% (10/332 例) で認められ、副作用は 2% (5/331 例) 及び 1% (3/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は本剤群が 2 例、対照群が 3 例であり、本剤群では Grade 3 の頻脈及び徐脈がそれぞれ 1 例にみられ Grade 4 はなかった。対照群では Grade 4 の頻脈、Grade 3 の不整脈及び頻脈性不整脈が認められた。重篤な有害事象は本剤群の 2 例 (徐脈及び頻脈) のみであり、投与中止を要する有害事象は、両群とも頻脈がそれぞれ 2 例であった。

上室性不整脈 (HLT)

JPN101 試験で上室性不整脈 (HLT) は Grade 2 の上室性頻脈及び Grade 1 の心房性二段脈がそれぞれ 1 例に認められたのみであった。

024/025 試験で上室性不整脈 (HLT) は 4% (9/256 例) に認められ、内訳は心房細動及び洞性頻脈がそれぞれ 1% (3/256 例)、上室性頻脈、上室性不整脈及び洞性徐脈がそれぞれ 1 例であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は本剤との因果関係が否定された心房細動の 1 例のみであり、投与中止を要する有害事象は上室性頻脈が 1 例のみであった。

039 試験で上室性不整脈は本剤群及び対照群でそれぞれ 3% (11/331 例) 及び 5% (15/332 例) で認められ、副作用は 2% (5/331 例) 及び 1% (4/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は本剤群及び対照群でそれぞれ 1%未満 (1/331 例) 及び 2% (5/332 例) であり、本剤群では Grade 3 の洞停止、洞性頻脈及び心房細動がそれぞれ 1 例でみられ Grade 4 はなかった。対照群では Grade 3 の心房細動が 3 例、心房粗動が 2 例に認められ Grade 4 はなかった。重篤な有害事象は両群とも 6 例で認められ、内訳は本剤群では心房細動が 3 例、上室性頻脈、洞停止及び洞性頻脈がそれぞれ 1 例であり、対照群では心房細動が 4 例、心房粗動が 2 例であった。投与中止を要する有害事象は本剤群が 1 例及び対照群が 3 例であった。

心室性不整脈および心停止 (HLT)

JPN101 試験で心室性不整脈および心停止は、Grade 2 の心室性期外収縮が 1 例に認められた。

024/025 試験で心室性不整脈および心停止は 2% (5/256 例) に認められ、内訳は心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性不整脈、心停止及び心肺停止がそれぞれ 1 例でみられた。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は心室性頻脈、心停止及び心肺停止の 3 例であり、Grade 4 は心停止 (症例番号: 003-0030) 及び心肺停止 (症例番号: 003-0022) がそれぞれ 1 例であった。これらのうち心停止のみ本剤との因果関係が否定された。

039 試験で心室性不整脈および心停止は本剤群にのみ 3 例で認められ、Grade 2 以下の心細動、Grade 4 のトルサード ド ポアン及び心停止がそれぞれ 1 例であった。これらはいずれも本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象はトルサード ド ポアン (症例番号: 016-003) 及び心停止 (症例番号: 180-012) の 2 例であった。症例番号 180-012 は本剤との因果関係が否定できない死亡例として報告された。症例番号 016-003 は塩酸ソタロールを併用しており、トルサード ド ポアンは塩酸ソタロール中毒によるものと判定されたが、本剤との因果関係は否定されなかった。なお、トルサード ド ポアンの消失後も本剤を継続投与したが、再発は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.17 血管障害

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

血管障害は 2 例で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。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は認められなかった。血管障害は Grade 1 の出血及びほてりがみられた。

(2) 外国第 II 相試験 (024/025 試験)

血管障害は 22% (56/256 例) に認められ、副作用は 9% (23/256 例) であった。Grade 3 以上の

有害事象は6% (16/256例) であり、Grade 4は本剤との因果関係が否定された大動脈瘤の1例のみであった。重篤な有害事象は5% (13/256例) でみられ、起立性低血圧及び低血圧がそれぞれ2% (4/256例)、高血圧及び深部静脈血栓症がそれぞれ2例、大動脈瘤及び末梢血管塞栓症がそれぞれ1例であった。投与中止を要する有害事象は1% (3/256例) であった。血管障害で発現率が10%以上の有害事象は認められなかった。

(3) 外国第III相試験 (039試験)

血管障害は本剤群及び対照群でそれぞれ、25% (84/331例) 及び15% (49/332例)、副作用は17% (56/331例) 及び9% (29/332例) とやや本剤群が多かったが、Grade 3以上の有害事象は3% (10/331例) 及び5% (15/332例)、重篤な有害事象は3% (11/331例) 及び3% (10/332例) と同程度であり、Grade 4の有害事象は対照群で深部静脈血栓症及び低血圧がそれぞれ1例にみられたのみであった。投与中止を要する有害事象はともに1% (4/331例及び3/332例)、投与の休止は4% (12/331例) 及び1% (3/332例)、減量は本剤群にのみ1% (4/331例) であった。血管障害で発現率が10%以上の有害事象はなかった。

低血圧性障害 (HLT)

JPN101試験で低血圧性障害は認められなかった。

024/025試験で低血圧性障害は11% (28/256例) で認められ、内訳は低血圧が7% (18/256例) 及び起立性低血圧が4% (11/256例) であった。低血圧では、副作用は2% (5/256例)、Grade 3の有害事象は2% (4/256例)、重篤な有害事象は2% (4/256例) であり、投与中止を要する有害事象は認められなかった。起立性低血圧では、副作用は3% (8/256例)、Grade 3の有害事象は2% (4/256例)、重篤な有害事象は1% (2/256例) であった。投与中止例は2例であった。

039試験で低血圧性障害は本剤群及び対照群でそれぞれ11% (38/331例) 及び1% (3/332例)、副作用は8% (27/331例) 及び1% (4/332例) であった。Grade 3以上の有害事象は両群とも3例であり、Grade 4は対照群の1例のみであった。本剤群及び対照群の重篤な有害事象は2% (6/331例) 及び1% (3/332例) であり、投与中止を要する有害事象は本剤群のみ3例に認められた (表2.7.4-66)。

表 2.7.4-66 039試験の低血圧性障害 (10%以上)

試験 / 投与群	MedDRA/J v8.0 PT	全体 n (%)	関連あり n (%)	≥Grade 3 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
039試験：本剤群 (n=331)	1件以上発現例	38 (11)	27 (8)	3 (1)	6 (2)	3 (1)
	起立性低血圧	19 (6)	17 (5)	2 (1)	3 (1)	2 (1)
	低血圧	20 (6)	11 (3)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)
039試験：対照群 (n=332)	1件以上発現例	6 (2)	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
	低血圧	6 (2)	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0

低血圧性障害の多くはGrade 1又は2であり、本剤の用量調整や中止を要する頻度は極めて稀であったが、失神を併発した患者も認められているため注意を要すると考えられた。低血圧性障害の発症と本剤の投与との時間的な関係は不明だが、医師からの報告書では急性の注入部位反応は

示唆されていない。

末梢血管塞栓症および血栓症 (HLT)

JPN101 試験で末梢血管塞栓症および血栓症は認められなかった。

024/025 試験で末梢血管塞栓症および血栓症は 2% (5/256 例) に認められ、内訳は深部静脈血栓症が 3 例、血栓性静脈炎及び末梢血管塞栓症がそれぞれ 1 例であった。重篤な有害事象は、深部静脈血栓症の 2 例及び末梢血管塞栓症の 1 例であり、深部静脈血栓症の 1 例では本剤との因果関係が否定された。

039 試験で末梢血管塞栓症および血栓症は本剤群及び対照群でそれぞれ 1% (4/331 例) 及び 2% (6/332 例) に認められ、本剤群の内訳は血栓性静脈炎が 2 例、四肢静脈血栓症及び深部静脈血栓症がそれぞれ 1 例であり、対照群では深部静脈血栓症が 6 例であった。重篤な有害事象は、本剤群では深部静脈血栓症の 1 例のみであった。投与中止を要する有害事象は両群とも認められなかった。

2.7.4.2.1.5.18 その他の SOC

(1) 免疫系障害 (3 型免疫複合体型反応, 過敏症及び薬物過敏症)

外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験) で 3 型免疫複合体型反応及び過敏症がそれぞれ 1 例にみられ、024/025 試験では Grade 3 の薬物過敏症が 1 例で認められた。

039 試験の本剤群では 3 型免疫複合体型反応は認められず、過敏症が 3 例及び薬物過敏症が 1 例に認められ、副作用はそれぞれ 1 例であった。Grade 3 の過敏症は 1 例であり重篤な有害事象とされ、本剤の投与は中止されたが、本剤の中止後に消失が確認された。また、薬物過敏症は Grade 1 であり、本剤の投与を継続したが回復し、その後も再発は認められなかった。

(2) 肝胆道系障害 (肝炎)

外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験) で肝炎が 1 例にみられたが、024/025 試験及び 039 試験を通じ、肝炎は報告されていない。

(3) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は癌化学療法に伴う重要な有害事象の一つである。024/025 試験で Grade 1 の腫瘍崩壊症候群が 2 例で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。039 試験では対照群に 1 例みられたのみであった。

2.7.4.2.1.6 デキサメタゾン併用下での有害事象

024/025 試験ではサイクル 2 以降、抗腫瘍効果が得られない患者に対し、デキサメタゾンの経口剤が併用投与された。試験期間を通じ、本剤の単独療法で治療を受けた患者は 150 例、デキサメタゾンの併用投与を受けた患者は 106 名で、デキサメタゾンの開始時期はサイクル 2 が 2 例、サ

イクル3が27例、サイクル4が7例、サイクル5が39例、サイクル6が8例、サイクル7が19例、サイクル8が4例であった。これらの単独療法群及び併用投与群の2群でよくみられた有害事象には顕著な差異は認められなかった(5.3.5.3.1項 Table 2.7.13)。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については、各試験の治験総括報告書に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項において、024/025試験はWashington Manual (Barnes-Jewish Hospital) Laboratory Reference Values³⁾を正常範囲とし、039試験は中央検査センターの正常範囲で評価した。また、JPN101試験では、各施設基準値の正常範囲で評価した。臨床検査値の推移は、NCI-CTC ver2のGradeに基づきベースラインから最悪値への変化について検討した。

外国第I相試験の血液学的検査は、表を5.3.5.3.1項 Table 1.16及び1.17に、血液生化学検査値は5.3.5.3.1項 Table 1.18及びTable 1.19に、電解質は5.3.5.3.1項 Table 1.20及びTable 1.21に示した。024/025試験の血液学的検査は5.3.5.3.1項 Table 2.9.1～Table 2.9.3に、血液生化学検査は5.3.5.3.1項 Table 2.9.7～Table 2.9.12に、電解質は5.3.5.3.1項 Table 2.9.4～2.9.6に示した。

(1) 血液学的検査

1) 外国第I相試験

ヘモグロビン

ヘモグロビンの変動をNCI-CTCに基づき検討した結果、7% (8/123例)にGrade 3の減少が認められた。Grade 4のヘモグロビンの減少は無かった。Grade 3のヘモグロビンの減少が認められた8例の投与開始前(ベースライン)時のGradeは、1及び2が各4例であった。本剤の投与量別の発現率には明らかな用量反応関係は認められなかった。

血小板数

血小板数の変動をNCI-CTCに基づき検討した結果、10% (12/123例)にGrade 3の減少が認められた。Grade 4の血小板数の減少は認められなかった。Grade 3の血小板数の減少が認められた12例におけるベースライン時のGradeは、1が7例、2が2例であり、他3例は正常範囲内であった。Grade 3の血小板数の減少の投与量別での発現率は0.7～1.3 mg/m²群、>1.3 mg/m²群でそれぞれ18% (9/51例)及び7% (3/43例)であり、<0.7 mg/m²群では認められなかった。

白血球数

白血球数の変動をNCI-CTCに基づき検討した結果、3% (4/123例)にのみ、Grade 3の白血球数の減少が認められた。Grade 4の白血球数の減少は認められなかった。Grade 3の白血球数の減少が認められた症例のベースラインでは、4例全例がGrade 1であった。Grade 3の白血球数の減少

の発現率を本剤の投与量別に検討した結果、明らかな用量反応関係は認められなかった。

2) 外国第II相試験 (024/025 試験)

ヘモグロビン, ヘマトクリット, 赤血球数

024/025 試験におけるヘモグロビン, ヘマトクリット及び赤血球数の記述統計量を表 2.7.4-67 に示す。ヘモグロビンのベースラインの平均値は, 両用量群ともに正常範囲 (男性: 138~172 g/L, 女性: 121~151 g/L) 下限を下回り, 1.0 mg/m² 群では 111.9 g/L, 1.3 mg/m² 群では 103.9 g/L であった。最終評価時には, 1.0 mg/m² 群で 111.4 g/L, 1.3 mg/m² 群で 109.3 g/L となった。

ヘモグロビンの平均値の推移を図 2.7.4-6 に示す。両用量群とも全サイクルにわたり徐々に増加する傾向を示した (ただし試験の進行に伴い, 評価対象例数が減少している点に留意する必要がある)。また, 各サイクル内でのヘモグロビンの平均値の推移に明らかな傾向は認められなかった。

Grade 3 のヘモグロビンの減少は 14% (35/256 例) で, Grade 4 は 1%未満 (2/256 例) であった。Grade 3 のヘモグロビンの減少がみられた 35 例のベースラインは, Grade 1 及び 2 がそれぞれ 23% (8 例) 及び 77% (27 例) であった。また, Grade 4 のヘモグロビンの減少がみられた 2 例のベースライン値は 1 例が正常範囲内であり, 他の 1 例は Grade 3 であった。

表 2.7.4-67 024/025 試験の臨床検査値 (ヘモグロビン, ヘマトクリット, 赤血球数)

評価時期	ヘモグロビン (g/L)		ヘマトクリット (%)		赤血球数 (×10 ¹² /L)	
	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)
スクリーニング						
N	28	227	28	227	28	221
平均値±SD	115.3±16.50	107.7±17.25	0.3±0.05	0.3±0.05	3.5±0.58	3.4±0.61
中央値	118.0	108.0	0.4	0.3	3.6	3.4
最小値, 最大値	82.0, 141.0	54.0, 149.0	0.2, 0.4	0.2, 0.5	2.4, 5.0	1.7, 5.0
ベースライン ^a						
N	28	222	28	222	28	217
平均値±SD	111.9±18.51	103.9±16.75	0.3±0.05	0.3±0.05	3.4±0.59	3.3±0.60
中央値	111.50	104.0	0.3	0.3	3.5	3.3
最小値, 最大値	79.0, 145.0	54.0, 146.0	0.2, 0.4	0.2, 0.5	2.4, 4.6	1.6, 4.9
最終評価時						
N	28	226	28	226	28	224
平均値±SD	111.4±14.82	109.3±17.39	0.3±0.05	0.3±0.05	3.7±0.64	3.5±0.65
中央値	113.5	108.0	0.4	0.3	3.6	3.5
最小値, 最大値	82.0, 140.0	52.0, 153.0	0.3, 0.4	0.2, 0.5	2.7, 5.0	1.6, 6.1

a: サイクル1の1日目投与直前値

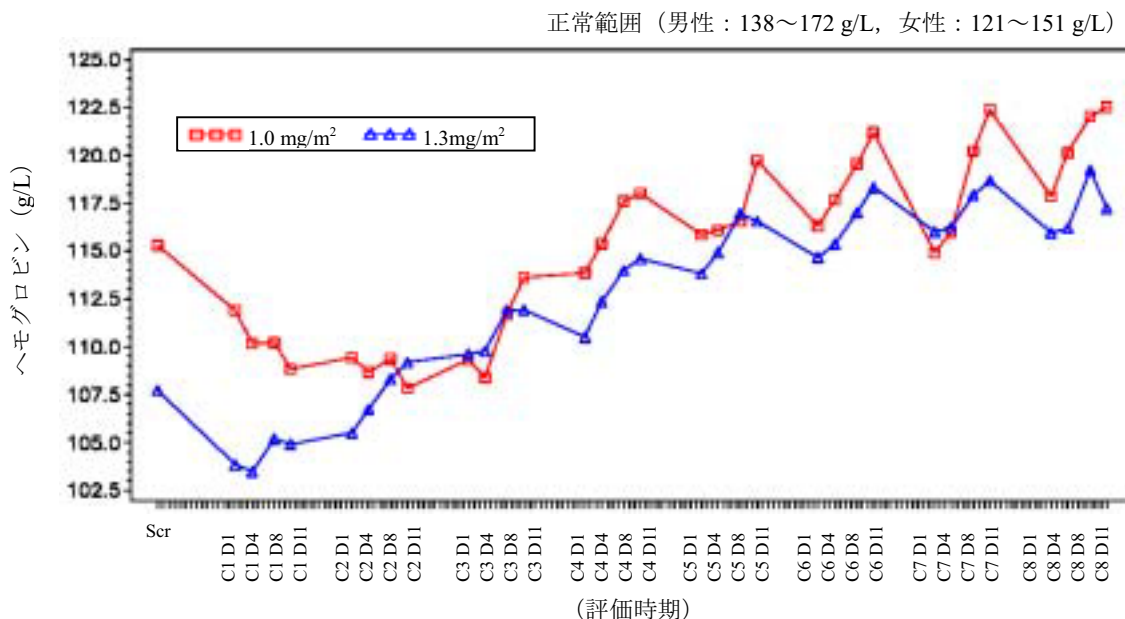


図 2.7.4-6 024/025 試験におけるヘモグロビンの推移 (平均値)

血小板数

024/025 試験の血小板数の記述統計量を表 2.7.4-68 に示す。ベースラインの血小板数の平均値は、両用量群で正常範囲内 (140~440×10⁹/L) であり、1.0 mg/m² 群では 166.6×10⁹/L、1.3 mg/m² 群では 165.0×10⁹/L であった。最終評価時の平均値は 1.0 mg/m² 群で 172.0×10⁹/L、1.3 mg/m² 群で 143.5×10⁹/L であった。

血小板数の平均値の推移を図 2.7.4-7 に示す。各サイクル内での推移は本剤の投与量にかかわらず、投与 1 日目から各投与日 (4, 8 及び 11 日目) ごとに徐々に減少し、各サイクルの休薬期間中にサイクル開始前のベースライン値以上へ回復する推移を示した。更に、各サイクル投与開始前 (1 日目) の血小板数の平均値は、投与サイクルを重ねるごとに増加する傾向が認められた。

Grade 3 の血小板の減少は 38% (97/253 例) であり、Grade 4 は 4% (11/253 例) であった。Grade 3 の血小板の減少がみられた 97 例のベースラインは、Grade 0 が 33 例 (34%)、Grade 1 が 46 例 (47%)、Grade 2 が 18 例 (19%) であった。また、Grade 4 の血小板の減少がみられた 11 例のベースラインは、Grade 1 が 1 例 (9%)、Grade 2 が 2 例 (18%) 及び Grade 3 が 8 例 (73%) であった。

Grade 4 の血小板の減少の一覧を表 2.7.4-69 に示す。Grade 4 の血小板の減少の発現時期には一定の傾向がみられなかった。Grade 4 の 11 例中 9 例では本剤の休止、減量及び中止を要さなかった。血小板輸血を受けた症例は 11 例中 10 例であったが、6 例は Grade 4 の血小板の減少発現以前から、ほぼ定期的に血小板輸血を受けていた。1 例 (症例番号 : 08-0004) では、Grade 4 の血小板の減少に出血の併発がみられたが、重篤な有害事象ではなかった。024/025 試験では 256 例のうち、78 例 (30%) で 1 回以上の血小板輸血が行われた。

表 2.7.4-68 024/025 試験の臨床検査値（血小板数）

評価時期	血小板数 (×10 ⁹ /L)	
	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)
スクリーニング		
N	28	227
平均値±SD	178.3±76.69	176.1±94.31
中央値	169.0	177.0
最小値, 最大値	27.0, 307.0	10.9, 463.0
ベースライン ^a		
N	28	222
平均値±SD	166.6±71.78	165.0±91.30
中央値	176.5	165.5
最小値, 最大値	54.0, 317.0	11.0, 479.0
最終評価時		
N	28	226
平均値±SD	172.0±91.28	143.5±102.31
中央値	179.5	121.0
最小値, 最大値	11.0, 338.0	6.0, 522.0

a : サイクル1の1日目投与直前値

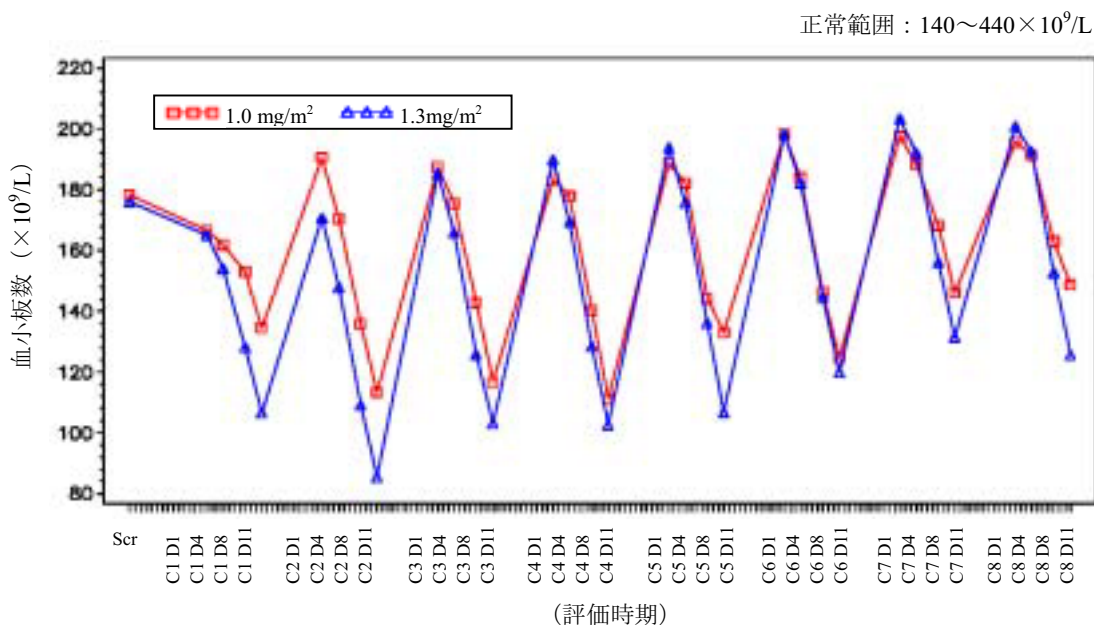


図 2.7.4-7 024/025 試験の血小板数の推移（平均値）

表 2.7.4-69 024/025 試験の Grade 4 の血小板の減少発現例一覧

被験者 番号	血小板数 ($\times 10^9/L$)		発現 時期	出血症状の有無	輸血実 施 の有無	本剤 投与変更
	ベースライン (Grade)	Grade 4 値				
025 試験						
01-0004	136 (G1)	6	C7 / D12	無し	無し	無し
02-0010	30 (G3)	9	C4 / D24	無し	有り	無し
03-0016	40 (G3)	8	C3 / D8	無し	有り	休止, 減量
04-0002	11 (G3)	8	C2 / D1	無し	有り	無し
08-0004	40 (G3)	6	C3 / D8	有り(鼻出血, 歯肉出血, 痔出血)	有り	無し
09-0012	64 (G2)	9	C4 / D25	無し	有り	無し
11-0005	53 (G2)	8	C1 / D4	無し	有り	無し
11-0007	15 (G3)	8	C2 / D11	無し	有り	無し
12-0005	12 (G3)	4	C1 / D11	無し	有り	無し
12-0018	31 (G3)	9	C6 / D8	無し	有り	休止
17-0003	19 (G3)	6	C2 / D1	無し	有り	無し
		8	C2 / D8	無し	有り	無し

C : サイクル, D : 日, G : Grade,

白血球数, 好中球数, リンパ球数

白血球数, 好中球数, リンパ球数の記述統計量を表 2.7.4-70 に示す。好中球数のベースラインの平均値は, 両用量群ともに正常範囲内 ($1.8 \sim 6.6 \times 10^9/L$) であり, 1.0 mg/m^2 群では $3.2 \times 10^9/L$, 1.3 mg/m^2 群では $3.2 \times 10^9/L$ であった。最終評価時の好中球数の平均値は, 両用量群とも $3.8 \times 10^9/L$ であり, ベースラインと比較してわずかな増加がみられた。白血球数についても同様の結果であった。

好中球数の平均値の推移を図 2.7.4-8 に示す。各サイクル内で推移に一定の傾向は認められなかったが, 全サイクルを通じて好中球数の平均値は上昇する傾向が認められた。

Grade3 の好中球数の減少は 21% (54/256 例), Grade4 は 9% (22/256 例) であった。Grade 3 の好中球数の減少がみられた 54 例のベースラインは, Grade 0 が 26 例 (48%), Grade 1 が 13 例 (24%), Grade 2 が 15 例 (28%) であった。また, Grade 4 の好中球数の減少がみられた 22 例のベースラインは, Grade 0, 1, 2 及び 3 が, それぞれ 10 例 (45%), 2 例 (9%), 5 例 (23%) 及び 5 例 (23%) であった。

Grade 4 の好中球の減少発現例の一覧を表 2.7.4-71 に示す。全 22 例中 10 例は投与初期 (サイクル 1 又は 2) に Grade 4 であり, 6 例で投与休止を要し 1 例で減量を要した。22 例中 13 例で G-CSF の投与が行われたが, 本剤の投与を中止した症例はなかった。22 例中 2 例が Grade 4 の好中球の減少に感染症 (症例番号 02-0010 : Grade 2 の上気道感染, 症例番号 08-0006 : Grade 1 の肺炎) の併発がみられた。

表 2.7.4-70 024/025 試験の臨床検査値（白血球数，好中球数，リンパ球数）

評価時期	白血球数 ($\times 10^9$ /L)		好中球数 ($\times 10^9$ /L)		リンパ球数 ($\times 10^9$ /L)	
	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)	1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=228)
スクリーニング						
N	28	227	28	226	28	225
平均値±SD	5.1±2.60	5.0±2.73	3.0±1.99	3.1±2.11	1.5±1.05	1.2±0.78
中央値	4.7	4.4	2.6	2.5	1.1	1.1
最小値, 最大値	1.4, 13.8	1.2, 23.1	0.6, 9.9	0.3, 17.1	0.4, 4.5	0.1, 4.6
ベースライン ^a						
N	28	222	28	219	28	219
平均値±SD	5.1±2.38	5.1±2.89	3.2±1.86	3.2±2.48	1.4±0.91	1.2±0.71
中央値	4.80	4.5	2.7	2.6	1.0	1.2
最小値, 最大値	0.9, 12.5	1.0, 23.1	0.4, 7.8	0.3, 21.0	0.4, 4.1	0.1, 4.8
最終評価時						
N	28	226	27	226	27	226
平均値±SD	5.6±2.08	5.6±3.84	3.8±1.75	3.8±3.30	1.1±0.76	1.0±0.80
中央値	5.8	4.7	3.4	3.2	1.0	0.8
最小値, 最大値	2.0, 9.7	0.3, 35.4	1.0, 8.1	0.0, 33.2	0.2, 3.3	0.0, 4.9

a : サイクル1, 第1日目投与直前値

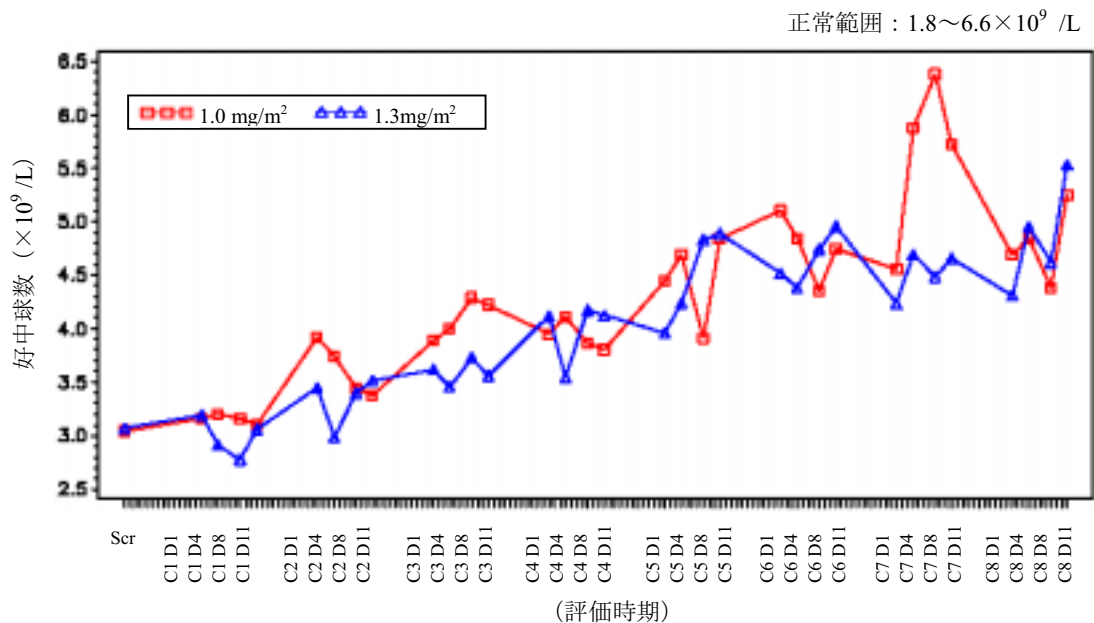


図 2.7.4-8 024/025 試験の好中球数の推移（平均値）

表 2.7.4-71 024/025 試験の Grade 4 の好中球の減少発現例一覧

被験者 番号	好中球数 ($\times 10^9$ L)		発現 時期	感染症状の有無	G-CSF の使用	本剤 投与変更
	ベースライン (Grade)	Grade 4 値				
025 試験						
02-0005	1.38 (G2)	0.45	C2 / D4	無し	有り	無し
		0.38	C2 / D8	無し	有り	休止
02-0006	1.26 (G2)	0.20	C2 / D4	無し	無し	無し
02-0010	1.24 (G2)	0.15	C4 / D1	有り (上気道感染疑い)	有り	無し
02-0016	0.65 (G3)	0.40	C1 / D4	無し	有り	無し
03-0007	2.14 (G0)	0.42	C3 / D8	無し	無し	無し
		0.38	C3 / D11	無し	無し	無し
03-0009	4.56 (G0)	0.48	C5 / D4	無し	無し	無し
04-0008	0.90 (G3)	0.24	C8 / D1	無し	有り	休止
		0.47	観察中	無し	無し	N/A
05-0010	0.58 (G3)	0.48	C1 / D4	無し	無し	無し
		0.30	C1 / D8	無し	有り	休止
		0.20	C1 / D11	無し	有り	減量
06-0006	1.86 (G1)	0.48	C1 / D8	無し	無し	無し
		0.43	C5 / D4	無し	有り	休止
		0.36	C5 / D11	無し	有り	休止
06-0010	2.67 (G0)	0.44	C1 / D8	無し	有り	休止
08-0006	2.60 (G0)	0.05	C3 / D8	有り (肺炎)	無し	無し
		0.09	C3 / D11	有り (肺炎)	無し	無し
09-0008	2.49 (G0)	0.34	C6 / D17	無し	有り	N/A
12-0001	1.48 ^a (G2)	0.03	C2 / D8	無し	有り	休止
		0.10	C6 / D8	無し	無し	無し
12-0016	1.57 (G1)	0.00	C2 / D31	無し	無し	N/A
12-0018	0.78 (G3)	0.41	C1 / D8	無し	有り	無し
17-0001	3.67 (G0)	0.24	C5 / D8	無し	無し	無し
024 試験						
02-0005	11.1 (G0) ^b	0.39	C4 / D8	無し	有り	無し
03-0007	4.35 (G0)	0.47	C4 / D8	無し	無し	無し
06-0009	3.26 (G0)	0.08	観察中	無し	無し	無し
06-0010	2.56 (G0)	0.32	C1 / D8	無し	有り	無し
06-0011	0.95 (G3)	0.04	C4 / D4	無し	有り	無し
		0.14	C5 / D1			
		0.03	C5 / D8			
16-0002	1.05 (G2)	0.45	C8 / D11	無し	無し	無し

C : サイクル, D : 日, G : Grade,

a : スクリーニング時の検査値

b : 本症例のスクリーニング時及びサイクル 1 の 4 日目の検査値は, 0.97×10^9 /L 及び 0.92×10^9 /L

N/A : 該当なし

リンパ球数のベースラインの平均値は, 両用量群ともに正常範囲内 ($1.2 \sim 3.3 \times 10^9$ /L) であった (表 2.7.4-70)。最終評価時のリンパ球数の平均値は, 両用量群ともにベースラインと比較してわずかな減少がみられた。

リンパ球数の平均値の推移を図 2.7.4-9 に示す。各サイクル内ではベースラインからの推移に一定の傾向はみられなかったが, 試験期間を通じて 1000 /mm³ 未満に減少する傾向が認められた。

Grade 3 のリンパ球減少は 42% (108/256 例) にみられ, 108 例のベースラインは, Grade 0 が 44

例 (41%), Grade 1 が 6 例 (6%), Grade 2 が 58 例 (54%) であった。

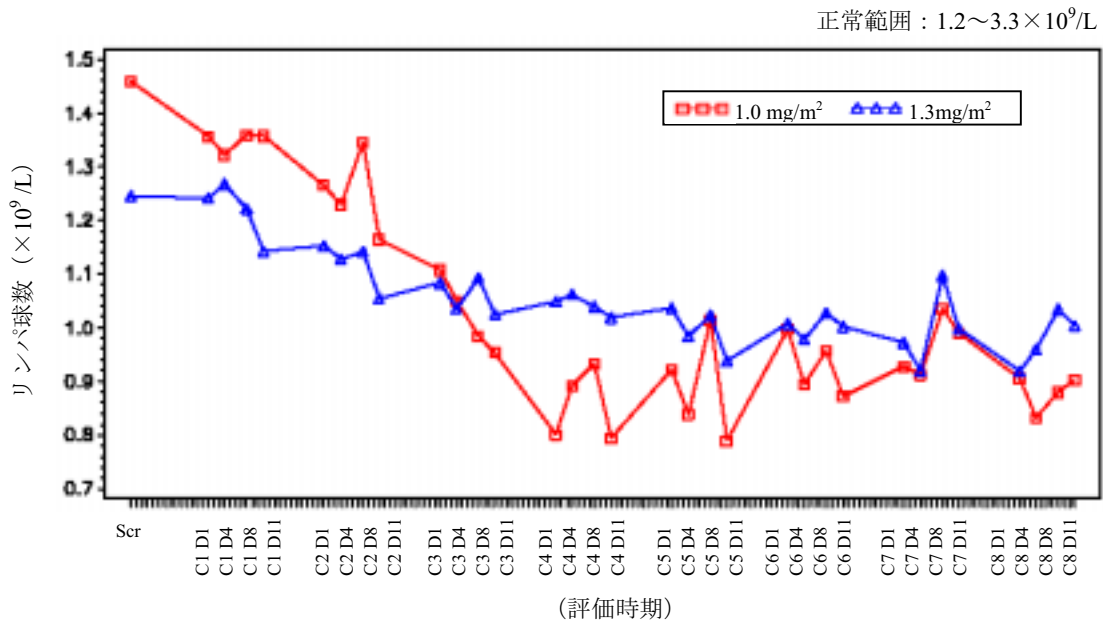


図 2.7.4-9 024/025 試験のリンパ球数の推移 (平均値)

3) 外国第 III 相試験 (039 試験)

ヘモグロビン

本剤群及び対照群の平均値の推移を図 2.7.4-10 に示す。両群のベースラインは正常範囲以下(約 108 g/L)であった。本剤群のヘモグロビンは治療初期には減少し、その後は徐々に増加した。対照群では、ヘモグロビンは 3 週間隔の各来院時で大きく変動した(この所見の理由は不明)。なお、試験期間中の赤血球輸血の回数は両群間とも同程度であった。

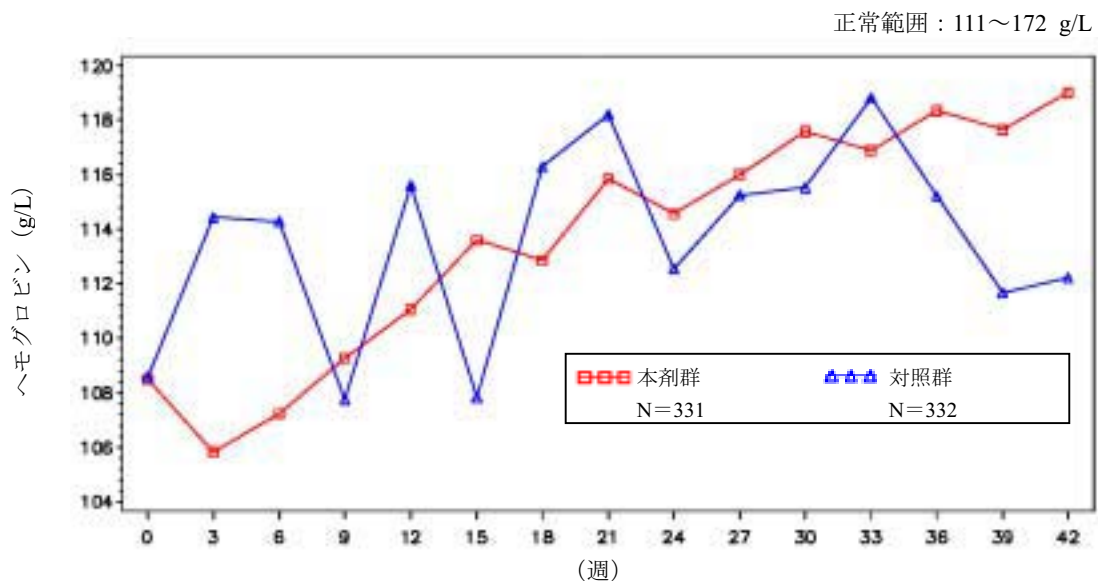


図 2.7.4-10 039 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移

血小板数

本剤群及び対照群の血小板数の平均値はともに試験期間を通じ正常範囲内を推移した。ベースラインの血小板数の平均値はそれぞれ $199 \times 10^9/L$ 及び $188 \times 10^9/L$ と正常範囲内であり、最終評価時の血小板数の平均値はそれぞれ $168 \times 10^9/L$ 及び $182 \times 10^9/L$ であった。

本剤群の平均値の推移を図 2.7.4-11 に示す。各サイクル内で血小板数の平均値は、本剤の投与ごとに徐々に減少し、各サイクルの休薬期間中に各サイクル開始前の値近くまで回復する傾向がみられ、多くの症例は血小板数の最低値は $50 \times 10^9/L$ 以上を維持していた。

血小板数のベースラインと試験中の最低値との関係を、試験中の血小板数最低値別 ($<10 \times 10^9/L$ 及び $10-25 \times 10^9/L$) に検討した (表 2.7.4-72)。本剤群では、ベースラインが $75 \times 10^9/L$ 未満の症例の 76% (16/21 例) は最低値が $10 \sim 25 \times 10^9/L$ であったのに対し、ベースラインが $75 \times 10^9/L$ 以上の症例では 12% (36/309 例) と少なかった。また、試験期間中の最低値が $10 \times 10^9/L$ 未満となった 11 例のベースラインは、 $75 \times 10^9/L$ 未満が 14% (3/21 例) であるのに対し、 $75 \times 10^9/L$ 以上が 3% (8/309 例) と、最低値が $10 \times 10^9/L$ 未満の部分集団ではベースラインが低い患者の割合が高かった。

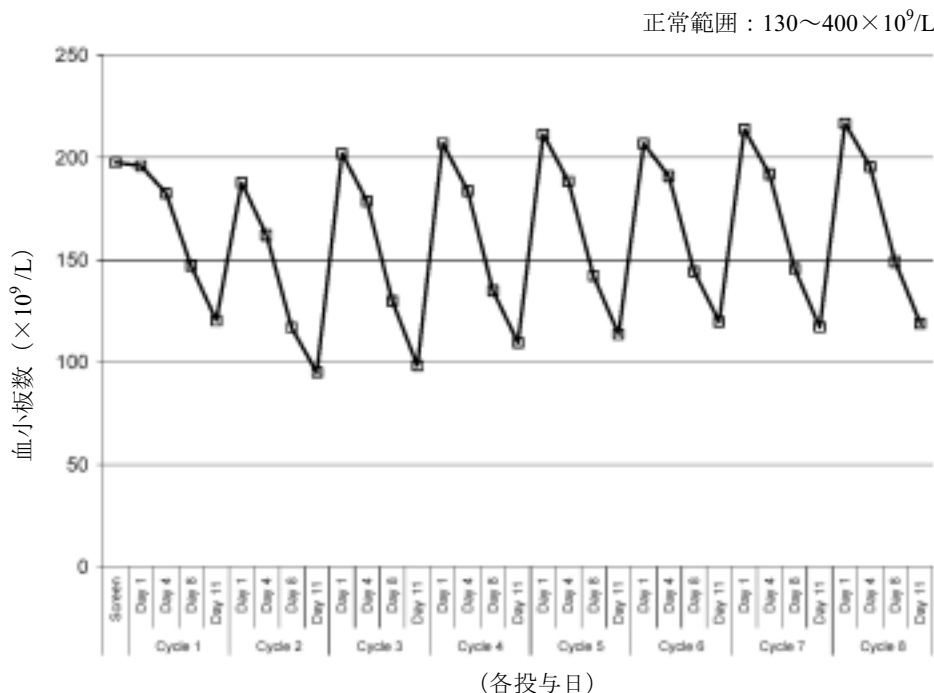


図 2.7.4-11 039 試験 (本剤群) の血小板数の推移 (平均値) N=331

表 2.7.4-72 039 試験の血小板数の推移 (最低値)

	本剤群 (n=331)			対照群 (n=332)		
	N	血小板数最低値		N	血小板数最低値	
ベースライン		$<10 \times 10^9/L$	$10-25 \times 10^9/L$		$<10 \times 10^9/L$	$10-25 \times 10^9/L$
$\geq 75 \times 10^9/L$	309	8 (3)	36 (12)	317	3 (<1)	9 (3)
$\geq 50 - <75 \times 10^9/L$	14	2 (14)	11 (79)	6	0	1 (17)
$\geq 10 - <50 \times 10^9/L$	7	1 (14)	5 (71)	8	1 (13)	4 (50)
$< 10 \times 10^9/L$	0	—	—	1	1 (100)	0

白血球数, 好中球数, リンパ球数

本剤群及び対照群の白血球数の平均値の推移を図 2.7.4-12 に示す。両群のベースラインは正常範囲内 ($4.9 \times 10^9 / L$) であり, 試験期間を通じ正常範囲内で推移した。本剤群の最終評価時点ではベースラインよりわずかに増加が認められ, 対照群では, 3 週間隔での来院時ごとでばらつきがみられた。

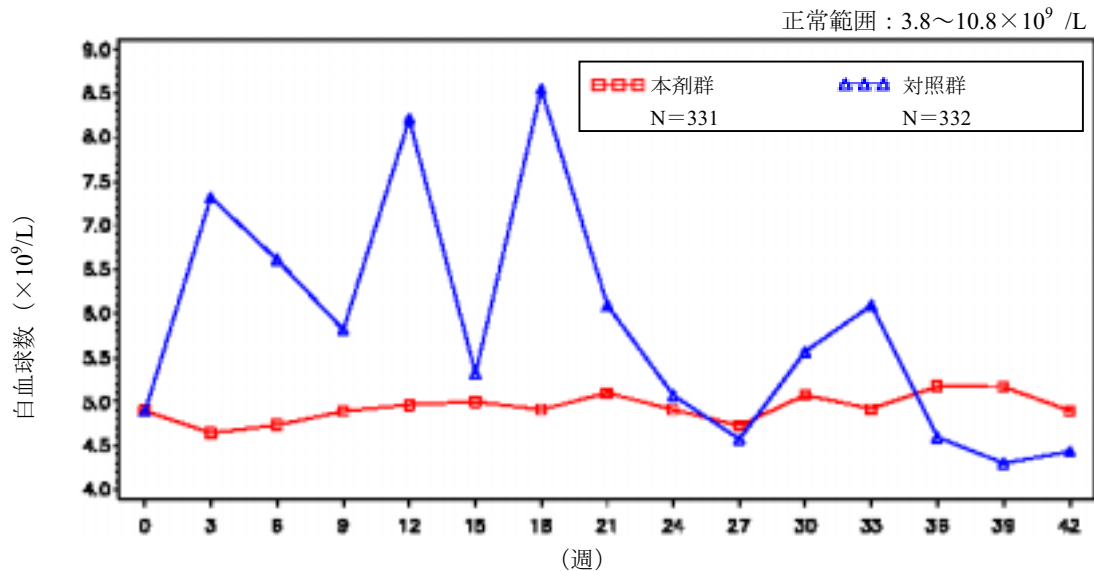


図 2.7.4-12 039 試験の白血球数の推移 (平均値)

本剤群の白血球数, 好中球数及びリンパ球数の平均値を図 2.7.4-13 に示す。白血球数及び好中球数は徐々に減少し, 各サイクルの休薬期間中にサイクル開始前のベースライン値付近まで回復する傾向が認められた。リンパ球数の平均値には一定の傾向はみられなかったが, 試験期間を通じわずかな減少がみられた。

好中球数の平均値は, 両群ともに試験期間を通じ正常範囲内であった。本剤群の平均値には, わずかな変化が認められベースラインの $2.91 \times 10^9 / L$ から最終評価時点では $3.34 \times 10^9 / L$ となった。対照群では, 好中球数の平均値は 3 週間の測定間隔中にも変動を示し, ベースラインの $2.98 \times 10^9 / L$ から最終評価時点では $3.96 \times 10^9 / L$ となった。

リンパ球数の平均値は, 両群ともに試験期間を通じ正常範囲内であった。本剤群の平均値には, 投与開始後 24~27 週にわたり減少が認められ, ベースラインの $1.44 \times 10^9 / L$ から最終評価時点では $1.18 \times 10^9 / L$ に減少した。対照群では, 3 週間の測定間隔中にも変動を示し, ベースラインの $1.37 \times 10^9 / L$ から最終評価時点では $1.46 \times 10^9 / L$ に増加した。

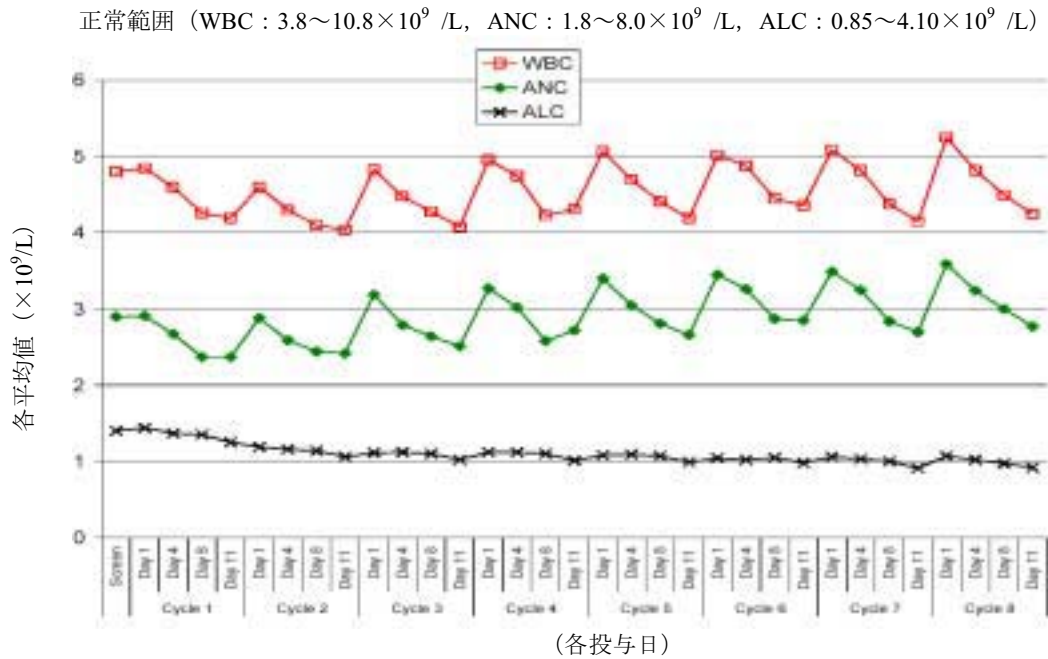
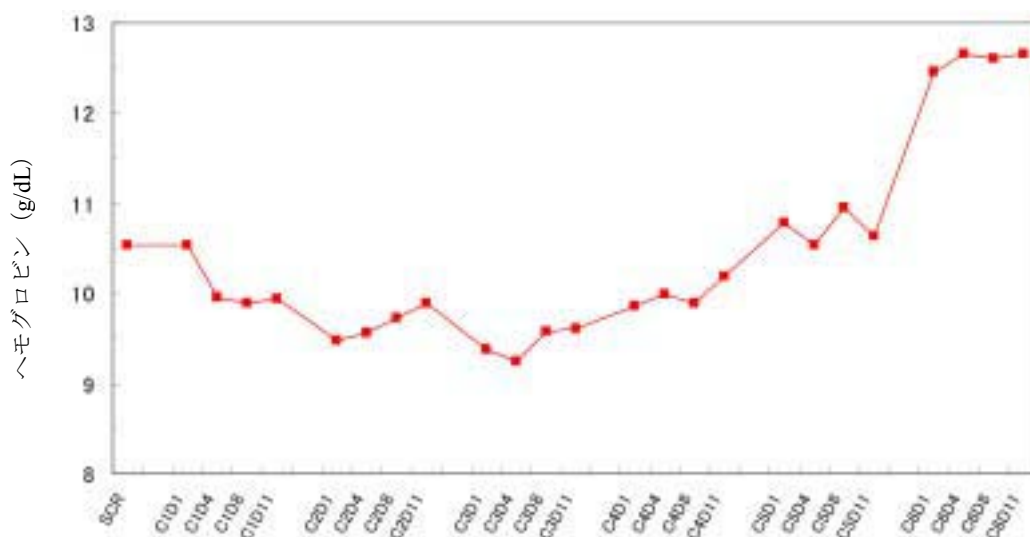


図 2.7.4-13 039 試験 (本剤群) の白血球数, 好中球数及びリンパ球数の推移 (平均値) N=331

4) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

ヘモグロビン

ヘモグロビンの平均値の推移を図 2.7.4-14 に示す。ベースラインの平均値は 10.54 g/dL であり, 本剤投与後の最低値は 9.24 g/dL (サイクル 3 の 4 日目投与前値) であった。本剤投与後の平均値は, 投与初期には減少し, サイクル 5 の 1 日目以降よりベースライン値を超える値へと増加した。

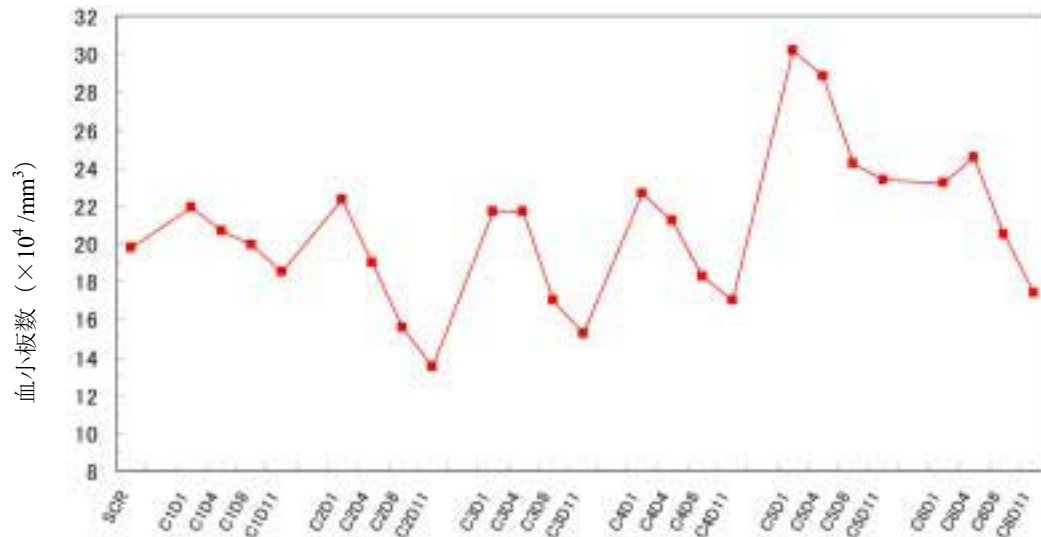


SCR : スクリーニング, C1D1 : ベースライン (投与開始直近値), C : サイクル, D : 日

図 2.7.4-14 JPN101 試験におけるヘモグロビンの推移 (平均値)

血小板数

血小板数の平均値の推移を図 2.7.4-15 に示す。ベースラインでの血小板数の平均値は $21.89 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。本剤投与後の最低値は $13.51 \times 10^4 / \text{mm}^3$ (サイクル2の11日目投与前値) であった。血小板数の平均値の推移には、経時的に減少し次サイクルの開始前にはベースライン値への回復する傾向が認められた。

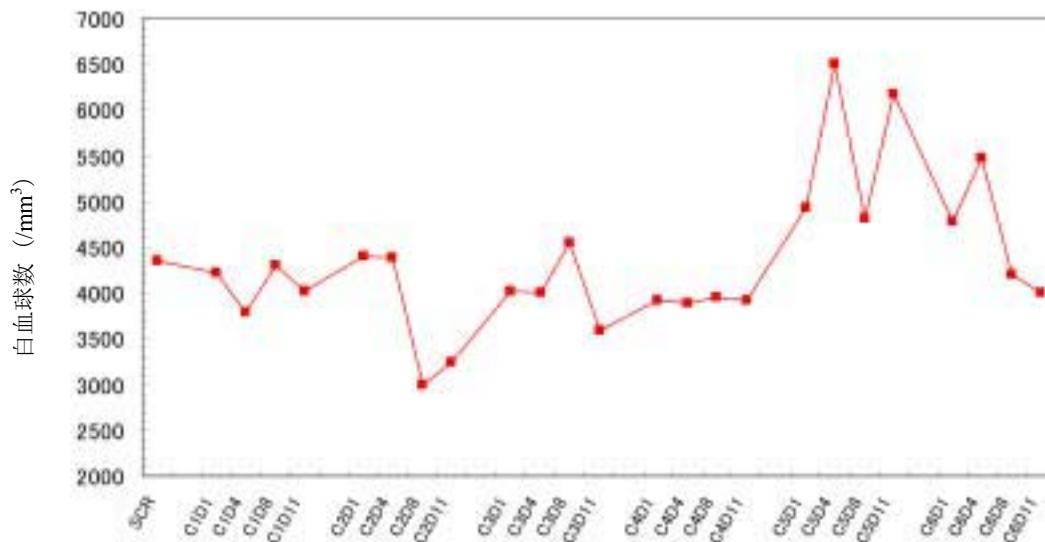


SCR : スクリーニング, CID1 : ベースライン (投与開始直近値), C : サイクル, D : 日

図 2.7.4-15 JPN101 試験の血小板数の推移 (平均値)

白血球数

白血球数の平均値の推移を図 2.7.4-16 に示す。ベースラインでの白血球数の平均値は $4214 / \text{mm}^3$ であった。本剤投与後の最低値は $2993 / \text{mm}^3$ (サイクル2の8日目投与前値) であった。C1D8, C2D4, C3D8 及び C4D8 では平均値の上昇が認められ、G-CSF 製剤を使用した1例 (登録番号12) の影響と考えられた。

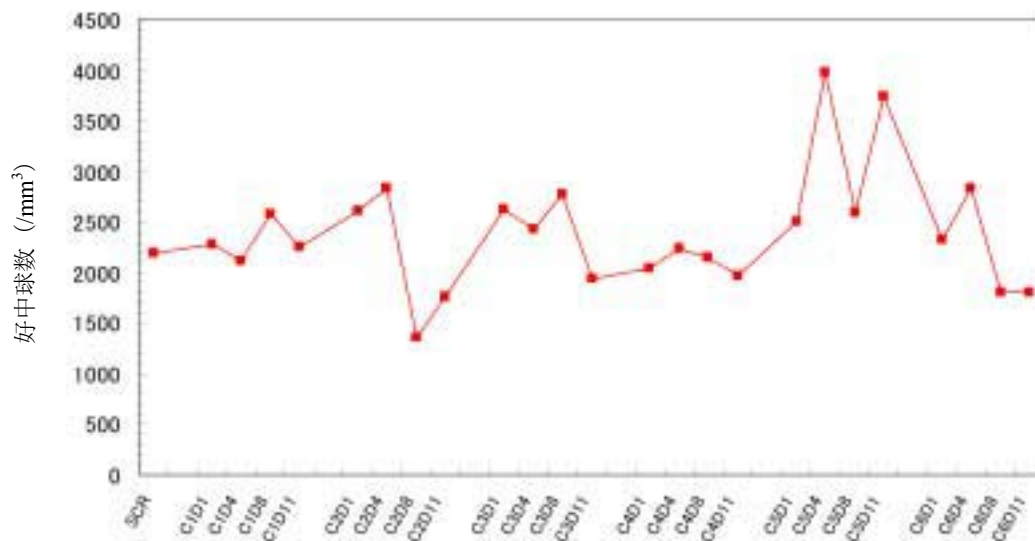


SCR : スクリーニング, C1D1 : ベースライン (投与開始直近値), C : サイクル, D : 日

図 2.7.4-16 JPN101 試験の白血球数の推移 (平均値)

好中球数

好中球数の平均値の推移を図 2.7.4-17 に示す。ベースラインでの好中球数の平均値は 2273.2 /mm³であった。本剤投与後の最低値は 1360.6 /mm³ (サイクル 2 の 8 日目投与前値)であった。白血球数と同様に C1D8, C2D4, C3D8 及び C4D8 では平均値の上昇が認められ、G-CSF 製剤を使用した 1 例 (登録番号 12) の影響と考えられた。



SCR : スクリーニング, C1D1 : ベースライン (投与開始直近値), C : サイクル, D : 日

図 2.7.4-17 JPN101 試験の好中球数の推移 (平均値)