審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］　ファリーダックカプセル10mg、同カプセル15mg
［一　般　名］　パノビノスタット乳酸塩
［申 請 者 名］　ノバルティスファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 26 年 9 月 26 日

［審 議 結 果］

平成 27 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

［承認条件］

１．　医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
２．　国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　ファリーダックカプセル 10mg、同カプセル 15mg

［一　般　名］　パノビノスタット乳酸塩

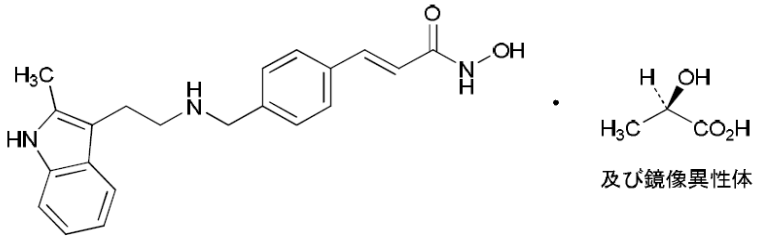
［申 請 者 名］　ノバルティスファーマ株式会社

［申請年月日］　平成 26 年 9 月 26 日

［剤形・含量］　1 カプセル中にパノビノスタット乳酸塩 12.576mg 又は 18.864mg（パノビノスタットとして 10mg 又は 15mg）を含有するカプセル剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］



分子式：$C_{21}H_{23}N_3O_2$・$C_3H_6O_3$
分子量：439.5
化学名：
（日本名）(2*E*)-*N*-ヒドロキシ-3-[4-({[2-(2-メチル-1*H*-インドール-3-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]プロプ-2-エンアミド　一[(2*RS*)-2-ヒドロキシプロパン酸塩]
（英　名）(2*E*)-*N*-Hydroxy-3-[4-({[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]prop-2-enamide mono[(2*RS*)-2-hydroxypropanoate]

［特 記 事 項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 349 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 6 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

［審査担当部］　新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 5 月 19 日

［販　売　名］　ファリーダックカプセル 10mg、同カプセル 15mg

［一　般　名］　パノビノスタット乳酸塩

［申 請 者 名］　ノバルティスファーマ株式会社

［申請年月日］　平成 26 年 9 月 26 日

［審 査 結 果］

提出された資料から、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、QT 延長、骨髄抑制、出血、感染症、肝機能障害、腎機能障害、下痢・悪心・嘔吐・脱水及び低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　再発又は難治性の多発性骨髄腫

［用法・用量］　ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回､2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 27 年 4 月 10 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	ファリーダックカプセル 10mg、同カプセル 15mg
［一　般　名］	パノビノスタット乳酸塩
［申 請 者 名］	ノバルティスファーマ株式会社
［申請年月日］	平成 26 年 9 月 26 日
［剤形・含量］	1 カプセル中にパノビノスタット乳酸塩 12.576mg 又は 18.864mg（パノビノスタットとして 10mg 又は 15mg）を含有するカプセル剤
［申請時効能・効果］	再発又は難治性の多発性骨髄腫
［申請時用法・用量］	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10、12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

（1）申請品目の概要

脱アセチル化酵素（以下、「DAC」）は、ヌクレオソーム・コアヒストン（以下、「ヒストン」）や転写因子等のタンパクのアセチル化されたリジン残基からアセチル基を取り除く反応（脱アセチル化）を触媒する酵素群である。これらの酵素群によるヒストンの脱アセチル化は、クロマチン構造を凝縮させ、遺伝子の転写を抑制すると考えられている。

パノビノスタット乳酸塩（以下、「本薬」）は、スイス Novartis 社により創製された DAC に対する阻害作用を示す低分子化合物である。ヒストン又は非ヒストンタンパクの脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制する、と申請者は推測している。

（2）開発の経緯等

海外において、本薬単独投与の臨床開発として、スイス Novartis 社により、20[redacted]年[redacted]月から進行固形がん又は非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第Ⅰ相試験（B2101 試験）が実施された。さらに、2007 年 4 月から 2 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（B2203 試験）が実施されたものの、試験の継続に必要な成績が得られなかったことから試験が中止された。

その後、非臨床薬理試験において、本薬、ボルテゾミブ（以下、「BTZ」）及びデキサメタゾンの併用投与時に、本薬単独投与時よりも強い腫瘍増殖抑制作用が認められたこと（「3.（ｉ）＜提出された資料の概略＞（1）5）悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）から、当該 3 剤の併用投与の臨床開発が行われた。2007 年 10 月から 1 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者（BTZ 抵抗性を除く）を対象とした海外第Ⅱ相試験（B2207 試験）が実施された。さらに、2010 年 1 月から 1 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者（BTZ 抵抗性を除く）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D2308 試験）が実施され、また、2010 年 6 月から 2 レジメン以上の治療歴を有する

再発かつ BTZ 抵抗性の MM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（DUS71 試験）が実施された。

米国及び EU において、D2308 試験及び DUS71 試験成績を主要な試験成績として、スイス Novartis 社により、それぞれ 2014 年 3 月及び 5 月に本薬の製造販売承認申請が行われ、米国では 2015 年 2 月に「FARYDAK, a histone deacetylase inhibitor, in combination with bortezomib and dexamethasone, is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least 2 prior regimens, including bortezomib and an immunomodulatory agent. This indication is approved under accelerated approval based on progression free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」として承認され、EU では審査中である。

なお、2015 年 2 月時点において、米国以外に本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、2006 年 11 月から進行固形がん又は皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした本薬単独投与時の安全性を検討する第 I 相試験（B1101 試験）が実施された。また、20[redacted] 年[redacted] 月から D2308 試験への患者登録が開始された。

今般、D2308 試験及び DUS71 試験成績を主要な試験成績として、2014 年 9 月に本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として、2014 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 349 号）。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

1）特性

原薬は白色～微黄色又は微褐色の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、解離定数及び吸湿性について検討されている。原薬は無水物であり、無水物としては結晶多形が認められていない。パノビノスタット乳酸塩一水和物及びパノビノスタット乳酸塩と[redacted]との[redacted]も結晶を形成することが認められているが、[redacted]の[redacted]を用いた[redacted]試験並びに[redacted]及び[redacted]を[redacted]した試験によって無水物が安定な結晶であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-及び ^{13}C-NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2）製造方法

原薬は[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、[redacted]工程及び[redacted]工程が設定されている。

3）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び粉末 X 線回折）、純度試験（重金属（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、ヒドロキシルアミン（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、乾燥減量、強熱残分、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、粒子径が設定された。

4）原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋＋アルミニウムラミネート袋	24カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウムラミネート袋で遮光し室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は[redacted]カ月まで継続予定である。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬12.576mg又は18.864mg（パノビノスタットとして10mg又は15mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、D-マンニトール、[redacted]セルロース、部分アルファー化デンプン及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2）製造方法

製剤は混合、[redacted]、篩過、[redacted]、粉砕及び[redacted]からなる工程により製造される。重要工程は、[redacted]工程、[redacted]工程、[redacted]工程及び[redacted]工程とされ、[redacted]工程及び[redacted]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、[redacted]工程、[redacted]工程及び[redacted]工程において、[redacted]に基づいて重要工程パラメータが特定されている。

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（ヒドロキシルアミン及び類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4）製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりであり、長期保存試験及び加速試験には10mgカプセル剤及び[redacted]mgカプセル剤を用いた[redacted]が適用されている。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
10mg	長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	25℃	60%RH	PTP包装	24カ月
	加速試験	パイロットスケール：3ロット	40℃	75%RH		6カ月
[redacted]mg	長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	25℃	60%RH		24カ月
	加速試験	パイロットスケール：3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔）に包装し室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は[redacted]カ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞
機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料
（ｉ）薬理試験成績の概要
本項では、パノビノスタット乳酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び濃度は、特記した試験を除き、パノビノスタット乳酸塩量として記載する。

＜提出された資料の概略＞
（1）効力を裏付ける試験
1）ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）に対する阻害作用（報告書 RD-2008-51291）
組換えヒトヒストン脱アセチル化酵素（以下、「HDAC」）タンパク（11 種類のアイソフォーム）に対する本薬、及び HDAC 阻害活性を有するボリノスタットの阻害作用が検討された（下表）。

各 HDAC アイソフォームに対する本薬及びボリノスタットの阻害作用

アイソフォーム	IC_{50} 値（nmol/L）	
	本薬	ボリノスタット
HDAC1	2.5±0.9	75.5±9.0
HDAC2	13.2±2.5	362±75
HDAC3	2.1±0.7	57.4±8.7
HDAC4	203±53	15,056±2,195
HDAC5	7.8±0.6	163±24
HDAC6	10.5±0.8	27.1±5.2
HDAC7	531±169	12,522±4,529
HDAC8	277±20	1,069±150
HDAC9	5.7±1.2	78.1±9.5
HDAC10	2.3±0.5	88.4±9.3
HDAC11	2.7±0.8	109±3.5

平均値±標準偏差、n≧4

2）アセチル化促進作用（報告書 RD-2010-50113、RD-2010-50107）
ｉ）***in vitro***
- ヒト皮膚 T 細胞性リンパ腫由来 HuT78、HH、MJ 及び HuT102 細胞株を用いて、ヒストン及びチューブリンに対する本薬のアセチル化促進作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は 0.5～500nmol/L の範囲でヒストン H3 及び H4 並びにチューブリンのアセチル化を促進させた。
- ヒトホジキンリンパ腫由来 HD-MY-Z、L-428 及び RPMI6666 細胞株を用いて、ヒストン及びチューブリンに対する本薬のアセチル化促進作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は 10～100nmol/L の範囲でヒストン H3 及び H4 のアセチル化を、また、50～100nmol/L の範囲でチューブリンのアセチル化を促進させた。

ⅱ）***in vivo***
- ヒト結腸癌由来 HCT116 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全（以下、「SCID」）マウスに本薬 19.8mg/kg を単回静脈内投与し、腫瘍組織内のヒストンに対する本薬のアセチル化促進作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬投与により、腫瘍組織内のヒストン H4 のアセチル化が促進された。
- HCT116 細胞株を皮下移植した SCID マウスに本薬 11.9mg/kg を 1 日 1 回、5 日間静脈内投与し、腫瘍組織内のヒストンに対する本薬のアセチル化促進作用がウエスタンブ

ロット法により検討された。その結果、本薬投与により、腫瘍組織内のヒストン H4 のアセチル化がベースラインと比較して 10～20 倍に上昇した。

- HH 細胞株を皮下移植した SCID マウスに本薬 1.2、4、11.9、35.8 及び 59.6mg/kg を単回静脈内投与し、腫瘍組織内のヒストンに対する本薬のアセチル化促進作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬投与により、腫瘍組織内のヒストン H4 のアセチル化が対照（無処置）群と比較して 15～20 倍に上昇した。

3）細胞周期阻害因子 p21 の転写活性化作用（報告書 RD-2008-51291、Cancer Res 2006; 66: 5781-9［参考資料］）

HDAC の阻害によるヒストンのアセチル化促進によって、細胞周期阻害因子 p21 の転写が活性化されること（Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 1241-6 等）から、ヒト多発性骨髄腫（以下、「MM」）由来 MM1.S 細胞株を用いて、p21 に対する本薬の転写活性化作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬処置により、p21 の発現量が上昇した。また、p21 プロモーターに対する本薬及びボリノスタットの 50%転写活性化濃度*（以下、「AC_{50}」）がレポーターアッセイ法により検討された。その結果、本薬及びボリノスタットの AC_{50} は、それぞれ 46 及び 9,800nmol/L であった。

*：Psammaplin A（陽性対照）による転写活性化を 100%とした。

また、p21 はサイクリン-サイクリン依存性キナーゼ（以下、「CDK」）2 複合体又はサイクリン-CDK1 複合体の活性を阻害するため、G1 期における細胞周期停止に重要な役割を果たすと考えられていること（Cell 1993; 75: 805-16、Cell 1995; 82: 675-84）から、MM1.S 細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬（100nmol/L）処置 24 時間後の G0/G1 期細胞の割合は 72.2%であり、対照（無処置）群の 43.0%と比較して増加したことから、申請者は、本薬が細胞周期停止作用を示すことが示唆された、と説明している。

4）アポトーシス誘導作用（報告書 RD-2008-51291、Cancer Res 2006; 66: 5781-9［参考資料］、Haematologica 2010; 95: 794-803［参考資料］）

申請者は、以下の検討から、本薬は正常細胞と比較して腫瘍細胞又は形質転換細胞に対して強いアポトーシス誘導作用を示す、と説明している。

- 正常細胞（ヒト乳腺上皮細胞（HMEC）、ヒト腎臓上皮細胞（HRE）、ヒト胎児肺線維芽細胞由来 IMR-90 細胞株及び末梢血単核細胞（PBMC））及び腫瘍細胞（慢性骨髄性白血病由来 K562、HH 及び HCT116 細胞株）を用いて、本薬処置時のカスパーゼ 3/7 活性が検討された。その結果、正常細胞と比較して、腫瘍細胞においてカスパーゼ 3/7 活性が上昇した。
- 正常気管支上皮（以下、「NBE」）細胞及び SV40/テロメラーゼで形質転換させた気管支上皮（以下、「BE」）細胞を用いて、本薬処置時の Annexin V による染色の有無が蛍光顕微鏡により観察された。その結果、BE 細胞は Annexin V により染色された（以下、「Annexin V 陽性」）が、NBE 細胞は染色されなかった。
- MM 患者から単離した骨髄細胞、並びに正常骨髄細胞由来のリンパ球及び顆粒球を用いて、本薬処置時の Annexin V 陽性細胞の割合がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、MM 患者由来の骨髄細胞中の形質細胞において Annexin V 陽性細胞の割合が増加し、その作用は濃度依存的であった。また、MM 患者由来の骨髄細胞と比較して、正常骨髄細胞由来のリンパ球及び顆粒球における Annexin V 陽性細胞の割合は低かった。
- MM 患者から単離した骨髄細胞を用いて、本薬単独処置並びに本薬及びボルテゾミブ（以下、「BTZ」）併用処置時の Annexin V 陽性細胞の割合がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、対照（無処置）群と比較して、本薬単独処置、本薬及

び BTZ の併用処置の順に Annexin V 陽性細胞の割合が増加した。

- MM1.S 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬、BTZ 及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）併用投与時の腫瘍組織での活性型カスパーゼ 3、切断型ポリ（ADP リボース）ポリメラーゼ（以下、「cPARP」）及び Ki67 の発現量が免疫染色法により検討された。その結果、溶媒（リン酸緩衝生理食塩溶液、以下、「PBS」）群と比較して、本薬単独投与、3 剤併用投与の順に、活性化カスパーゼ 3 及び cPARP の発現は上昇し、Ki67 の発現量は低下した。

5）悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

ⅰ）*in vitro*

①MM 由来細胞株に対する作用（報告書 RD-2013-50424、Cancer Res 2006; 66: 5781-9［参考資料］）

472 種類の細胞株パネルを用いて、生細胞由来の ATP 量を指標として、各種ヒト腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬は、MM 以外の腫瘍由来細胞株と比較して、検討されたすべての MM 由来細胞株（KMS-12-BM、SK-MM-2、COLO677、KHM-1B、MOLP-8、L-363、KARPAS-620、AMO-1、KMM-1、KMS-11、KMS-26、LP-1、KE-97 及び OPM-2）に対して強い増殖抑制作用を示した。

また、DEX 感受性 MM1.S 細胞株、DEX 耐性 MM1.R 細胞株、メルファラン感受性 U226 細胞株、メルファラン耐性 U266LR7 細胞株及びドキソルビシン感受性 U266DOX4 細胞株を用いて、酸化還元色素を指標として、MM 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の IC_{50} 値は、それぞれ 5.7、6.5、8.1、24 及び 45.5nmol/L であった。

さらに、BTZ、DEX 又はメルファランと、本薬との 2 剤併用投与の増殖抑制作用が、MM1.S 細胞株に本薬（3nmol/L）存在又は非存在下で、BTZ、DEX 又はメルファランを添加することにより検討された。その結果、本薬は BTZ、DEX 又はメルファランの増殖抑制作用をそれぞれ増強した。

②MM 以外の腫瘍由来細胞株に対する作用（報告書 RD-2008-51291）

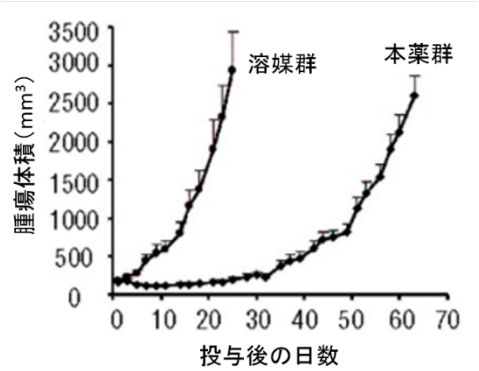
184 種類の細胞株パネルを用いて、酸化還元色素を指標として、各種ヒト腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、21 種類の細胞株は本薬に対して耐性（LD_{50}*>1,000nmol/L）を示したものの、白血病由来細胞株（JM1、MV-4-11、CEM/C2 等）、リンパ腫由来細胞株（Toledo、HuT78、HH 等）及び小細胞肺癌由来細胞株（NCI-H1963、H209、H211 等）の大部分（白血病由来細胞株：28/28 株、リンパ腫由来細胞株：15/19 株、小細胞肺癌由来細胞株：17/18 株）に対して、本薬は強い増殖抑制作用（LD_{50}<50nmol/L）を示した。

*：培養開始時の細胞数を 50%減少させる濃度。

ⅱ）*in vivo*

①MM 由来細胞株に対する作用（報告書 Cancer Res 2006; 66: 5781-9［参考資料］、Haematologica 2010; 95: 794-803［参考資料］）

MM1.S 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 45～50 日目（平均腫瘍体積 167～193mm^3）から、本薬 10mg/kg を週 5 回 3 週間反復腹腔内投与後、5mg/kg に減量の上で投与が継続され、腫瘍体積が算出された結果、溶媒（PBS）群と比較して、本薬群で統計学的に有意に腫瘍体積が減少した（$p<0.05$、One-way ANOVA）（下図）。



MM1.S 細胞株を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n≧8、平均値±標準誤差

ルシフェラーゼを発現させた MM1.S 細胞株を静脈内に移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 15 日目から、本薬 5、10 及び 20mg/kg を週 5 回 3 週間反復腹腔内投与後、5mg/kg に減量の上で投与が継続され、腫瘍量が算出された結果、溶媒（PBS）群と比較して、本薬 10 及び 20mg/kg 群で統計学的に有意に腫瘍量が減少した（$p<0.05$、One-way ANOVA）。

MM1.S 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬、BTZ 及び DEX の併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 45～50 日目（平均腫瘍体積 165～173mm³）から、本薬 10mg/kg を週 5 回 3 週間反復腹腔内投与後、5mg/kg に減量の上で投与が継続され、さらに、BTZ 0.1mg/kg 及び DEX 1mg/kg が本薬投与開始日から週 5 回反復腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された結果、本薬単独投与と比較して、BTZ 又は DEX と本薬との 2 剤併用投与で統計学的に有意に腫瘍体積が減少した（$p<0.05$、One-way ANOVA）。加えて、BTZ 又は DEX と本薬との 2 剤併用投与と比較して、本薬、BTZ 及び DEX の 3 剤併用投与で統計学的に有意に腫瘍体積が減少した（$p<0.05$、One-way ANOVA）。

②MM 以外の腫瘍由来細胞株に対する作用（報告書 RD-2001-50288、RD-2007-50247）

HCT116 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 13 日目（平均腫瘍体積 100mm³）から、本薬 5、10、20 及び 40mg/kg が週 5 回 3 週間反復静脈内投与され、腫瘍体積が算出された結果、溶媒（0.06mol/L 乳酸、0.04mol/L 水酸化ナトリウム、5%ブドウ糖溶液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意に腫瘍体積が減少した（$p<0.001$、Student's t-test）。

HH 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 13 日目（平均腫瘍体積 273mm³）から、本薬 6.0 及び 11.9mg/kg が週 5 回 2 週間反復静脈内投与、又は本薬 9.9、14.9 及び 19.8mg/kg が週 3 回 2 週間反復静脈内投与され、腫瘍体積が算出された結果、溶媒（10% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液）群と比較して、本薬 6.0 及び 11.9mg/kg 週 5 回 2 週間投与群並びに本薬 14.9 及び 19.8mg/kg 週 3 回 2 週間投与群で統計学的に有意に腫瘍体積が減少した（$p<0.05$、One-way ANOVA）。

（2）副次的薬理試験

骨病変に対する作用（報告書 RD-2008-51313、Haematologica 2010; 95: 794-803［参考資料］）

ルシフェラーゼを発現させた MM1.S 細胞株を静脈内に移植した SCID マウスを用いて、骨病変に対する本薬の作用が脛骨海綿骨量を画像解析で算出することにより検討された。その結果、溶媒（5%ブドウ糖溶液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な脛骨海綿骨

量低下の抑制が認められた（p<0.05、Tukey test）。申請者は、上記の結果を基に、本薬投与によりMMに伴う海綿骨損傷を抑制することが期待できる、と説明している。

（3）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響（報告書 0280108）

マウス（10例/群）に本薬の遊離塩基30、60及び100mg/kgが単回静脈内投与され、一般状態及び行動に対する本薬の遊離塩基の影響が検討された。その結果、60及び100mg/kg群で自発運動低下、よろめき歩行、痙攣及び死亡、100mg/kg群で体温低下及び握力低下が認められた。申請者は、当該所見について、マウスに本薬の遊離塩基19.9mg/kgを単回静脈内投与後のAUC（463～533ng・h/mL）は臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$：139ng・h/mL*）と比較して高値であり、マウスに本薬の遊離塩基30mg/kg以上の用量を静脈内投与した場合の本薬の曝露量は、臨床使用時と比較してさらに大きな差が認められると考えられることから、臨床使用時における注意喚起は必要ない、と説明している。

*：国内第Ⅰ相試験（B1101試験）、海外第Ⅰ相試験（B2101試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B2102試験）において、固形がん、非ホジキンリンパ腫又は血液悪性腫瘍患者に本薬20mgを週3回（毎週1、3及び5日目）反復経口投与した際の$AUC_{0\text{-}24h}$は139ng･h/mL（3試験の結果を併合解析した幾何平均値）であった。

2）心血管系に及ぼす影響

ⅰ）hERG電流に及ぼす影響（報告書 0870294、0870532、0970190）

ヒトether-a-go-go関連遺伝子（以下、「hERG」）を導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬及びその代謝物であるM37.8（ヒドロキサム酸部分の還元体）の影響が検討された。その結果、本薬及びM37.8のIC_{50}値は、それぞれ3.5及び1.6μmol/Lであった。

ⅱ）血圧、心電図等に及ぼす影響（報告書RD-2001-50377［参考資料］、0350418［参考資料］、0618524［参考資料］、0618523［参考資料］、0618585［参考資料］、0110024［参考資料］、0210083、0680202）

ウサギから摘出した心臓を用いて、心臓に対する本薬の電気生理学的影響が検討された。その結果は、以下のとおりであった。

- 本薬0.5、1、2、5及び10μmol/Lを添加した検討（1標本）において、2μmol/L以上で活動電位持続時間（以下、「APD」）延長、10μmol/Lで早期後脱分極及びTorsades de Pointes（以下、「TdP」）が認められた。
- 本薬0.2、0.6、2、6及び20μmol/Lを添加した検討（3標本）において、6μmol/L以上でAPD延長、20μmol/Lで早期後脱分極が認められた。なお、本薬の遊離塩基0.5、1、2及び5μmol/Lを添加した検討（1標本）においても、2μmol/L以上でAPD延長、5μmol/Lで早期後脱分極が認められた。
- 本薬0.5及び1μmol/Lを添加した検討（3標本）において、1μmol/LでAPD延長、活動電位波形の三角化、冠動脈潅流率の減少、ペースメーカー活性の増強、心室性頻脈及び心室細動が認められた。
- M37.8 0.3、1、3、10及び30μmol/Lを添加した検討（3標本）において、1μmol/L以上でAPD延長、3μmol/Lで不安定性、10μmol/L以上で早期後脱分極及び逆頻度依存症、30μmol/Lで活動電位波形の三角化、TdP及び心室内伝導速度の遅延が認められた。

イヌを用いて、心電図、心拍数、血圧、体温、自発運動及び脈圧に対する本薬の影響が検討された。その結果は、以下のとおりであった。

- 本薬の遊離塩基1及び3mg/kgを、溶媒投与日を1日目として、それぞれ3及び8日目に静脈内投与した検討（2例）において、QT/QTc間隔延長が認められた。
- 本薬の遊離塩基0.06、0.2及び0.6mg/kgを、溶媒投与日を1日目として、それぞれ8、

15 及び 76 日目に静脈内投与した検討（4 例）において、0.2 及び 0.6mg/kg 投与時に QT/QTc 間隔延長が認められた。
- 本薬 1.5mg/kg を 1、3、5 日目に経口投与した検討（4 例）において、QT/QTc 間隔延長が認められた。

申請者は、本薬投与による QT/QTc 間隔延長が上記の非臨床試験及び臨床試験（「4.（iii）＜審査の概略＞（3）3）QT 延長」の項参照）において認められていることから、当該所見について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する予定である、と説明している。

3）呼吸系に及ぼす作用（報告書 0280118）

ラット（6 例/群）に本薬の遊離塩基 1、3 及び 10mg/kg が単回静脈内投与され、1 回換気量、呼吸数及び分時換気量に対する本薬の遊離塩基の影響が検討された。その結果、本薬の遊離塩基投与による影響は認められなかった。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MMに対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本承認申請において提出した資料及び下記の公表論文を考慮すると、本薬は、MM細胞において、①クラスⅠのHDAC（HDAC1、2、3及び8）の阻害を介してヒストンのアセチル化を促進すること、②クラスⅡbのHDAC（HDAC6）の阻害を介して非ヒストンタンパクのアセチル化を促進すること等により、細胞周期停止及びアポトーシスを引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。
- MM細胞株及びヒト初代MM細胞において、クラスⅠ及びⅡ（HDAC4、5、6、7、9及び10）のHDACの遺伝子発現上昇並びにHDAC1及び6タンパクの発現上昇が示唆されている（Epigenetics 2014; 9: 1511-20）。
- ヒストンのアセチル化にはクラスⅠのHDAC、非ヒストンタンパクのアセチル化にはクラスⅡbのHDAC6が関与していることが示唆されている（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8567-72、Oncogene 2007; 26: 5420-32、Best Pract Res Clin Haematol 2007; 20: 797-816）。
- 本薬は、ヒストンのアセチル化を促進することにより、細胞周期停止及びアポトーシスを誘導することが示唆されている（Cancer Res 2006; 66: 5781-9、Haematologica 2010; 95: 794-803）。
- 本薬は、α-チューブリン、熱ショックタンパク（以下、「hsp」）90等の腫瘍形成に関わる非ヒストンタンパクのアセチル化を促進することが示唆されている（Blood 2006; 108: 3441-9）。また、α-チューブリン、hsp90等のアセチル化が促進されることにより、細胞内でのユビキチン化タンパクの蓄積が促進され、アポトーシスが誘導されることが示唆されている（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8567-72）。
- MMでは、異常タンパクを分解・排除するためのアグリソーム及びプロテアソームによる分解経路の機能が亢進していること（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8567-72）、並びにアグリソーム経路はHDAC6によって活性化されること（Blood 2006; 108: 3441-9）が報告されており、本薬によるHDAC6の阻害がアグリソーム経路を抑制し、アポトーシスを誘導することが示唆されている（Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8567-72）。

機構は、以下のように考える。

本薬は、HDAC活性阻害、MM細胞株に対する増殖抑制等の作用を示したが、MMの病因へのヒストン及び非ヒストンタンパクの脱アセチル化の関与、本薬のアセチル化促進作用によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く、本薬によるHDAC活性阻害と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連が不明であることから、本薬の作用機序については推測の域に留まると考える。本薬の作用機序については、本薬の有効性を裏付ける根拠として重要であることから、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

本項では、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基量として記載する。

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

（1）吸収

1）単回投与

雄性ラット、雄性イヌ及び雌性ウサギにそれぞれ ^{14}C 標識した本薬（以下、「^{14}C 標識体」）10、0.5 及び 8mg/kg を単回静脈内投与、又は 10、1.5 及び 40mg/kg を単回経口投与し、血漿中及び血液中放射能、並びに本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。ラット、イヌ及びウサギで、血漿中放射能及び本薬濃度から算出された ^{14}C 標識体吸収率はそれぞれ 17、68 及び 62%、本薬の経口バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）はそれぞれ 6、52 及び 2.4%であった。本薬の CL について、ウサギ及びイヌでは肝血流量（それぞれ 4.2 及び 1.9L/h/kg）と同程度であった一方で、ラットでは肝血流量（3.3L/h/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）を超えたことを踏まえ、以下の理由から、ラット及びウサギにおいては、吸収率に比べて BA が低値を示した、と申請者は説明している。

- 本薬の CL が肝血流量を超えたラットにおいては、肝外クリアランスが関与する可能性が考えられる。^{14}C 標識体 500ng/mL をラット血漿中に添加し、37℃、1 時間インキュベートした結果、^{14}C 標識体の 67%が分解されたことから、ラット血漿中において本薬は不安定であり、ラットにおいて示唆された肝外クリアランスとして、血漿中のエステラーゼによる代謝の寄与が考えられること。
- 本薬 1.5ng/mL をウサギ血漿中で室温インキュベートした結果、17 時間まで安定であったことから、本薬はウサギ血漿中では安定であり、ウサギにおいては、腸管における代謝又は初回通過効果の寄与が大きいことが考えられること。

各動物種における放射能の PK パラメータ

動物種	用量（投与経路）	食餌	性別	n	測定試料	C_{max}（ngEq/mL）	T_{max}（h）	AUC_t（ngEq･h/mL）	$T_{1/2}$（h）	吸収率（%）
ラット	10mg/kg（静脈内）	摂餌	雄	3	血漿	2,180±226	0.083*1	6,110±470*2	30	－
					血液	2,650±150	0.083*1	7,510±407*2	－	－
	10mg/kg（静脈内）	摂餌	雄	3	血漿	3,220*3	－	6,120*2, 3	－	－
					血液	3,340*3	－	8,030*2, 3	－	－
	10mg/kg（経口）	摂餌	雄	3	血漿	92.6±13.2	－	1,042*2	－	17
					血液	108±33.1	0.5	1,216*2	－	15
イヌ	0.5mg/kg（静脈内）	絶食	雄	2*4	血漿	146、176	－	2,640、2,580*5	171、112	－
					血液	373、357	－	6,510、6,040*5	125、180	
	1.5mg/kg（経口）	絶食	雄	3	血漿	270±35.5	1	5,310±991*5	－	68
					血液	389±93.2	1	6,710±982*5	－	36
ウサギ	8mg/kg（静脈内）	摂餌	雌	2	血漿	15,400	－	80,100*2	19	－
					血液	10,200	－	59,000*2	46	－
	40mg/kg（経口）	摂餌	雌	3	血漿	8,650±2,400	10±20	249,000±70,000*6	－	62
					血液	6,500±1,900	24	173,000±53,000*6	－	59

算術平均±標準偏差、*1：初回測定時点、*2：$AUC_{0\text{-}96h}$、*3：n=1（2個体については最初の採血点での採血が実施されなかった）、*4：個別値、*5：$AUC_{0\text{-}168h}$、*6：$AUC_{0\text{-}72h}$、－：算出せず

各動物種における本薬の PK パラメータ

動物種	用量（投与経路）	食餌	性別	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	AUC_t（ng･h/mL）	$T_{1/2}$（h）	CL（L/h/kg）	V_{ss}（L/kg）	経口BA（%）
ラット	10mg/kg（静脈内）	摂餌	雄	3	787±166	－	705±131*1	－	－	－	－
	10mg/kg（静脈内）	摂餌	雄	3	1,016	－	－	3.8±1.4	22.1±3.49	40.2±16	－
	10mg/kg（経口）	摂餌	雄	3	BLQ	－	－	－	－	－	約 6*2
イヌ	0.5mg/kg（静脈内）	絶食	雄	2*3	67.9、85.5	－	132、118*4	22、11	2.9、3.8	52、31	－
	1.5mg/kg（経口）	絶食	雄	3	95.2±29.9	0.25±0	226±86*4	－	－	－	52±19
ウサギ	8mg/kg（静脈内）	摂餌	雌	2*3	3,640、3,570	－	2,100、2,290*5	11、25	3.8、3.3	6.2、12.9	－
	40mg/kg（経口）	摂餌	雌	3	103±137	2.2±3.3	260±248*5	－	－	－	2.4

算術平均±標準偏差、BA：バイオアベイラビリティ、BLQ：定量下限（20～50μLのサンプルでそれぞれ2.50～1.00ng/mL）以下、*1：$AUC_{0\text{-}24h}$、*2：経口投与試験における尿中排泄率（「(4) 排泄」の項参照）に基づく推定値、*3：個別値、*4：$AUC_{0\text{-}48h}$、*5：$AUC_{0\text{-}168h}$、－：算出せず

2）反復投与

雌雄ラットに非絶食下で本薬 10、30 及び 75mg/kg を週 3 回 26 週間反復経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。投与 75 日目と投与 173 日目との間で本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は同程度であり、投与 75 日目までに定常状態に達したことが示唆された。反復投与時において、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は雌雄ともに用量比を上回って上昇し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に一貫した性差は認められなかった。本薬の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）が用量比を上回って上昇した理由として、投与量の増加に伴い本薬の代謝が飽和したことが考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、26 週間反復経口投与）

測定日（日）	投与量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
1	10	2.06*	2.30	4.80	4.37
	30	9.37	9.49	41.5	22.3
	75	26.0	57.9	101	148
75	10	11.6	19.3	54.3	49.8
	30	95.5	72.5	296	212
	75	107	278	391	872
173	10	17.5	38.5	60.5	94.5
	30	89.9	172	266	313
	75	129	279	555	662

3 例/測定時点、*：2 例/測定時点

雌雄イヌに非絶食下で本薬 0.15、0.5 及び 1.0mg/kg を 39 週間反復経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（下表）。いずれの測定日においても、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は用量比例性を示した。反復投与により、本薬が累積する傾向は認められなかった。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に明らかな性差は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、39 週間反復経口投与）

測定日（日）	投与量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
1	0.15	3.37±1.11	3.73±0.967	9.55±4.99	11.7±3.63
	0.5	9.47±3.01	12.0±7.20	35.9±7.24	30.6±18.1
	1.0	25.0±3.76	37.9±10.9	62.6±4.53	85.5±25.4
89	0.15	4.94±2.24	4.44±0.705	22.9±5.71	19.7±2.48
	0.5	16.7±3.66	15.0±4.17	62.6±9.77	67.1±33.7
	1.0	34.1±8.90	31.8±7.37	96.2±14.5	95.5±12.5
270	0.15	2.88±0.835	3.36±0.567	17.0±4.95	13.5±3.90
	0.5	14.1±0.974	13.5±4.33	61.0±13.9	60.3±15.9
	1.0	16.0±9.20	24.2±13.7	71.2±37.3	91.8±37.6

算術平均±標準偏差、n=4

3）*in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。P-糖タンパク（以下、「P-gp」）阻害剤である LY335979（1μmol/L）存在下において、^{14}C 標識体 5 及び 23μmol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「$P_{app\ A\to B}$」）は、それぞれ 29.5×10^{-5} 及び 36.1×10^{-5}cm/sec であった。陰性対照である ^{14}C 標識したマンニトール（3.8μmol/L）及び陽性対照である ^{14}C 標識したプロプラノロール（7.5μmol/L）の $P_{app\ A\to B}$ は、それぞれ 6.8×10^{-5} 及び 80.8×10^{-5}cm/sec であったことを考慮すると、本薬は中等度の膜透過性を示すと考える、と申請者は説明している。

（2）分布

1）組織分布

雌雄アルビノ及び有色ラットに ^{14}C 標識体 25mg/kg が単回経口投与、並びに雄性アルビノ及び有色ラットに 10mg/kg が単回静脈内投与され、定量的全身オートラジオグラフィー法により放射能の組織分布が検討された。

静脈内投与 5 分後における組織中放射能は、ほとんどの組織で血液中濃度と比較して高値を示し、特に腎髄質、腎皮質及び腎盂に高濃度の放射能（それぞれ 112,000、101,000 及び 72,000ng Eq/g）が検出された。一方、放射能は中枢神経系にはほとんど検出されなかった。投与 96 時間後にも、多くの組織で放射能が測定可能であり、副腎髄質では高濃度の放射能（942ng Eq/g）が検出された。なお、皮膚及びブドウ膜においては有色ラットにおいて

のみ放射能が検出され、本薬又は代謝物がメラニンに対して結合することが示唆されたが、当該組織において放射能は経時的に消失したことから、本薬又は代謝物とメラニンの結合は可逆的であると考えられる、と申請者は説明している。

2）血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿に ^{14}C 標識体 0.1、0.5、1、10 及び 100μg/mL を添加後に 37℃、3.5 時間インキュベートし、超遠心法により本薬の血漿又は血清タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても本薬濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 59.9、79.1、78.7 及び 89.6%（全検討濃度の平均値）であった。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液に ^{14}C 標識体 0.1、0.5、1、10 及び 100μg/mL を添加後にインキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。放射能の血液/血漿比は、いずれの動物種においても本薬濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ 1.7、1.5、2.2 及び 1.4（全検討濃度の平均値）であった。

3）胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラット（妊娠 12 及び 17 日目）に ^{14}C 標識体 100mg/kg が単回経口投与され、母動物及び胎児における本薬の血漿中及び組織中濃度が検討された。妊娠 12 日目の投与 3 時間後における胎児中放射能は、母動物における本薬の血漿中濃度の 3 倍に相当した。

以上より、本薬は胎盤を通過することが示唆された、と申請者は説明している。

（3）代謝

1）*in vitro* 代謝

ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 39μmol/L を 30 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。主代謝物として M24.2（一水酸化体）が検出され、その他に M9（構造未同定）、M37.8（ヒドロキサム酸部分の還元体）及び M43.5（ヒドロキサム酸部分の加水分解体）が検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与するシトクロム P450（以下、「CYP」）分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A4 が関与すると考えられると、申請者は説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5 及び 4A11）と ^{14}C 標識体 39μmol/L を 30 分間インキュベートした結果、本薬は CYP2C19、2D6 及び 3A4 発現系においてのみ代謝され、本薬の代謝固有クリアランス（CL_{int}）は CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19 の順に大きかった（それぞれ 0.602、0.174 及び 0.0466mL/h/mg protein）。CYP3A4 発現系における主な代謝物として M24.2、M9 及び M43.5 が検出された。また、CYP2C19 で M9、M24.2 及び M24.2A（二原子酸素付加体）、CYP2D6 で M9、M24.2、M24.2A 及び M43.5 が検出された。
- CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び CYP3A 阻害剤存在下において、ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 33μmol/L を 30 分間インキュベートした結果、CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール（以下、「KCZ」）、テルフェナジン、DEX、トロレアンドマイシン及びアザムリン）により本薬の代謝は 69～98%阻害された。一方、その他の CYP 分子種の阻害剤は本薬の代謝に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

グルクロン酸抱合の補助因子（UDPGA）存在下において、ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 47μmol/L を 30 分間インキュベートした結果、本薬の代謝物として M34.4（グルクロン酸抱合体）が検出された。また、遺伝子組換えヒト UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、

「UGT」）分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）と ^{14}C 標識体 47μmol/L を 30 分間インキュベートし、ヒトにおける M34.4 の生成に関与する UGT 分子種を検討した結果、UGT1A1、1A3、1A7、1A8、1A9 及び 2B4 が M34.4 の生成に関与することが示された。

2）*in vivo* 代謝

ラット、ウサギ及びイヌにそれぞれ ^{14}C 標識体 1.5、10 及び 40mg/kg が単回経口投与され、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物に関する以下の検討が行われた。

- 主な血漿中代謝物として、ラットでは M34.4（血漿中総放射能の AUC の 50.2%に相当、以下、同様）及び T27d（M43.5 のグルクロン酸抱合体、33.8%）、ウサギでは P15.2（M37.8 の水酸化-グルクロン酸抱合体、76.7%）、イヌでは M36.9（ヒドロキサム酸を含む側鎖の炭素原子を 2 個短縮したカルボン酸体、50.1～52.1%）が検出された。
- 投与後 96 時間（ラット）又は 168 時間（ウサギ及びイヌ）までにおける、投与量に対し尿糞中に排泄された割合が高かった代謝物は、ラットでは M40.8（ヒドロキサム酸を含む側鎖の炭素原子を 1 個短縮したカルボン酸体、糞中 44.2%）及び M26.8（M37.8 の水酸化体、糞中 15.8%）、ウサギでは M36.9（尿中 7.73%、糞中 6.34%）、P15.2（尿中 5.86%）、M24.3（M36.9 の分子内環化体、糞中 5.98%）、M26.8（T24.4（M26.8 の還元体）を含む、糞中 14.0%）、M37.8（糞中 17.0%）及び M44.6（M43.5 の還元体、糞中 4.54%）、イヌでは M36.9（尿中 22.6%、糞中 22.2%）及び M40.8（糞中 9.60%）であった。
- 投与後 72 時間までにおける、投与量に対し胆汁中に排泄された割合が高かった代謝物は、ラットでは M34.4（32.5%）及び P15.2（8.39%）であった。
- ラット、ウサギ及びイヌのいずれにおいても、尿中に未変化体はほとんど検出されなかった（投与放射能の 0.5%未満）。
- 未変化体の糞中排泄率は、ラット及びイヌではそれぞれ 7.5 及び 1.9%であり、ウサギでは検出されなかった。

（4）排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 10mg/kg が単回経口投与又は単回静脈内投与され、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 96 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、経口投与時ではそれぞれ 0.73 及び 83.4%、静脈内投与時ではそれぞれ 12.5 及び 80.9%であった。

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10mg/kg が単回静脈内投与され、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 31.4、9.89 及び 61.7%であった。いずれの試験においても、投与量の 95%以上が排泄された。

雌性ウサギに ^{14}C 標識体 40mg/kg が単回経口投与又は ^{14}C 標識体 8mg/kg が単回静脈内投与され、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、経口投与時ではそれぞれ 24.2 及び 62.3%、静脈内投与時ではそれぞれ 40.5 及び 67.4%であった。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1.5mg/kg が単回経口投与又は ^{14}C 標識体 0.5mg/kg が単回静脈内投与され、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、経口投与時ではそれぞれ 33.7 及び 58.0%、静脈内投与時ではそれぞれ 32.8 及び 49.1%であった。

なお、本薬の乳汁中排泄に関する検討は実施されていない。

（5）薬物動態学的相互作用

1）酵素阻害

本薬 1～100μmol/L 存在下において、ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）の基質をインキュベートした結果、本薬は CYP3A4/5、2C19 及び 2D6 に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 15～75、35 及び 2μmol/L（K_i 値：0.167μmol/L）であった。なお、検討された最高濃度において、CYP1A2、2C8、2C9 及び 2E1 の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

MM 患者に本薬 20mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は 40ng/mL（約 0.11μmol/L）未満であること（「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（1）本薬の PK の国内外差について」の項参照）を考慮すると、本薬は、臨床使用時において CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2E1 及び 3A4/5 に対する阻害作用を示す可能性は低いが、CYP2D6 を阻害する可能性はある、と申請者は説明している。

本薬は CYP3A4/5 に対して、時間依存的な阻害作用（K_I 及び kinact はそれぞれ 12.0μmol/L 及び 0.0228min^{-1}）を示したことから、生理学的薬物速度論モデルを基に、本薬 20mg 週 3 回反復投与がミダゾラムの PK に及ぼす影響を検討した結果（使用ソフトウェア：Simcyp ver13.1）、本薬との併用によるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の増加はいずれも 4%程度と予測された。なお、当該モデルは、B1101 試験、B2101 試験、B2102 試験及び B2110 試験において得られた、本薬 10～80mg 単独投与時及び KCZ 併用投与時の本薬血漿中濃度の実測値と近似するように構築された。以上より、本薬と CYP3A 基質を併用した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2）酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（0.01～1μmol/L）を 3 日間処置し、CYP 分子種（1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4/5）及び UGT1A1 の mRNA 及び酵素活性（CYP 分子種のみ）が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種についても、本薬処置による mRNA 及び酵素活性の上昇は認められなかった。また、UGT1A1 について、本薬処置による mRNA の上昇は認められなかった。

MM 患者に本薬 20mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は 40ng/mL（約 0.11μmol/L）未満であること（「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（1）本薬の PK の国内外差について」の項参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3）トランスポーター

Caco-2 細胞株を用いて、^{14}C 標識体 5 及び 23μmol/L における P-gp 又は多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）2 を介した本薬の輸送が検討された。その結果、本薬 5 及び 23μmol/L での efflux ratio は、P-gp 又は MRP2 阻害剤非存在下では 15 及び 14 であり、P-gp 阻害剤（LY335979 1μmol/L）存在下ではそれぞれ 1.5 及び 1.3 に低下したが、MRP2 阻害剤（MK571 10μmol/L）存在下ではそれぞれ 23 及び 25 であった。

以上の結果より、本薬は P-gp の基質であることが示唆されたものの、本薬のマスバランス及び代謝物を検討した結果、尿中及び糞中排泄を併せて、投与した放射能の 87%以上が回収され、そのうち未変化体は糞中及び尿中でいずれも 3.3%以下であったこと（「4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（3）5）海外第 I 相試験」の項参照）を考慮すると、本薬の消化管吸収は良好であり、P-gp による消化管管腔への排泄は本薬の吸収の律速ではないと考えられること等を踏まえると、本薬と P-gp 阻害剤の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施の必要性は低い、と申請者は説明している。

また、以下の試験成績に加え、MM 患者に本薬 20mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max}

は 40ng/mL（約 0.11μmol/L）未満であること（「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（1）本薬の PK の国内外差について」の項参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 及び 3、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1 及び 2、並びにヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 及び 1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させたヒト乳癌由来 MDA435T0.3 細胞株を用いて、P-gp を介した Rhodamine123 の輸送に対する本薬（0.1～100μmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬は検討された最高濃度においても、P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させたヒト卵巣癌由来 IGROV1 細胞株を用いて、BCRP を介した Bodipy FL prazosin（BDP）の輸送に対する本薬（0.1～25μmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬は検討された最高濃度においても、BCRP に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、OAT1 若しくは 3 又は OCT1 若しくは 2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP、OAT 又は OCT を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬（0.1～400μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OATP1B1 及び 1B3、OAT3 並びに OCT1 及び 2 基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 51.0、94.1、21.7、4.4 及び 60.0μmol/L であった。一方、本薬は検討された最高濃度においても、OAT1 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

  *：各トランスポーターの基質として、OATP1B1 及び 1B3 に対しては ^{3}H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド、OAT1 に対しては ^{3}H 標識した *p*-アミノ馬尿酸、OAT3 に対しては ^{3}H 標識したエストロン-3-硫酸、OCT1 及び 2 に対しては ^{3}H 標識した N-メチル 4-フェニルピリジニウムが用いられた。

ヒト肝細胞に本薬（0.01～1μmol/L）を 3 日間処置し、P-gp 及び MRP2 の mRNA が検討された。その結果、検討されたいずれの分子についても、本薬処置による mRNA の上昇は認められなかった。

MM 患者に本薬 20mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は 40ng/mL（約 0.11μmol/L）未満であること（「4.（ⅱ）＜審査の概略＞（1）本薬の PK の国内外差について」の項参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるトランスポーターの誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

組織分布について

本薬又は代謝物がメラニンとの親和性が高いことが示唆されていること（「＜提出された資料の概略＞（2）1）組織分布」の項参照）から、機構は、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布による、本薬の臨床使用時における安全上の懸念について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、本薬の臨床使用時において、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布が、特段の問題となるような有害事象を発現する可能性は低いと考える。

- イヌを用いた反復投与毒性試験において、眼、皮膚等のメラニン含有組織に対する本薬及び代謝物の影響を示唆する毒性所見は認められていないこと（「（ⅲ）＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（D2308 試験）の本薬群及びプラセボ群において、皮膚及び皮下組織障害（それぞれ 28.3 及び 24.4%）、並びに眼組織障害（21.3 及び 22.5%）の発現率に明らかな差異は認められていないこと。また、D2038 試験の日本人患者において、

皮膚及び皮下組織障害の発現率（77.8 及び 37.5%）についてはプラセボ群と比較して本薬群で高値を示したが、このうち、本薬と因果関係が否定できない事象の発現率（27.8 及び 18.8%）に両群間で明らかな差異は認められず、また Grade 3 以上の事象はいずれの群においても認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は了承可能である。ただし、本薬又は代謝物がメラニンとの親和性が高いこと、並びに日本人患者において皮膚及び皮下組織障害の発現率がプラセボ群と比較して本薬群で高値を示したことについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

本項では、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基量として記載する。

＜提出された資料の概略＞

（1）単回投与毒性試験

1）マウス単回静脈内投与毒性試験

マウス（ICR、雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒：20%プロピレングリコール/80%緩衝液*）、10、50、75 及び 100mg/kg が単回静脈内投与された試験において、75mg/kg 群で雄 2/5 例、100mg/kg 群で雄 2/3 例及び雌 3/5 例の死亡が認められた。100mg/kg 群の死亡例 2 例では、肺の暗赤色化又は赤色化が認められた。一般状態の変化として、50mg/kg 以上の群で眼瞼下垂、自発運動低下及び排糞量減少、75mg/kg 群で鼻口部腫脹、100mg/kg 群で努力性呼吸、跳躍性痙攣、鎮静、筋弛緩、円背位及び眼球陥没が認められた。なお、溶媒群を含むすべての群で投与直後に後肢障害、筋振戦、意識障害及び軽度の自発運動低下が認められたが、これらの所見は溶媒の大量投与に起因した変化と判断された。

以上より、本試験における概略の致死量は雄で 50～75mg/kg、雌で 75～100mg/kg と判断された。

*：0.1mol/L 乳酸、4.3%マンニトール及び 1mol/L 水酸化ナトリウム（38mL/L）。

2）ラット単回静脈内投与毒性試験

ラット（Wistar Hannover、雌雄各5例/群）に本薬0（溶媒：20%プロピレングリコール/80%緩衝液*）、1、10、50及び100mg/kgが単回静脈内投与された試験において、50mg/kg群で雌2/5例、100mg/kg群で雄5/5例及び雌5/5例の死亡又は切迫屠殺が認められた。なお、1mg/kg群における雌1/5例の死亡については、10mg/kg群及び1mg/kg群の他の個体では死亡例及び瀕死例が認められなかったことから、本薬投与に関連した死亡ではないと判断された。死亡又は切迫屠殺例では、自発運動低下、体温低下、正向反射低下、横臥位、眼瞼下垂、糞便異常、振戦、胸腔内及び腹腔内の出血、肺の赤色化/斑点、腸間膜の浮腫、腎臓の斑点並びに脾臓の小型化が認められた。生存例では、1及び10mg/kg群で赤色尿、10mg/kg以上の群で投与3日後に体重減少、50mg/kg群で被毛湿潤、眼瞼下垂及び体重低値が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は雄で50～100mg/kg、雌で10～50mg/kgと判断された。

*：0.1mol/L乳酸、4.3%マンニトール及び1mol/L水酸化ナトリウム（38mL/L）。

（2）反復投与毒性試験

1）ラット週 3 回 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット（Wistar Hannover、雌雄各 10～16 例/群）に本薬 0（溶媒：精製水）、3、10 及び 30mg/kg/日が週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）4 週間経口投与された。0 及び 30mg/kg 群の雌雄各 6 例/群では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

3mg/kg 以上の群で甲状腺重量の減少、10mg/kg 以上の群で血小板数の減少、脾臓重量の

減少、甲状腺濾胞コロイドの減少及び濾胞上皮細胞空胞化、30mg/kg 群で体重増加抑制、白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺の小型化、下垂体及び胸腺重量の減少、胸腺皮質の菲薄化並びに脾臓の髄外造血低下が認められた。いずれの所見についても休薬による回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は求められず、最大耐量は30mg/kg/日と判断された。

2）ラット週 3 回 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット（Wistar Hannover、雌雄各 10～16 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルセルロース）、10、30 及び 100mg/kg/日が週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）13 週間経口投与された。0 及び 100mg/kg 群の雌雄各 6 例/群では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

10mg/kg 以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球恒数（平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び平均赤血球容積）、好中球数及びリンパ球数の減少、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチンキナーゼ心筋型及びカリウムの減少並びにリン及び総ビリルビンの増加、骨髄塗抹検査で顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比の低下、トリヨードサイロニン（以下、「T3」）の減少、トロポニン I の増加、骨髄萎縮並びに脾臓の色素沈着が認められた。30mg/kg 以上の群で血中カルシウム増加、胸腺、副腎、顎下腺及び肝臓重量の減少、胸腺の萎縮、100mg/kg 群で体重減少並びに赤血球数、ヘマトクリット（以下、「Ht」）、ヘモグロビン（以下、「Hb」）及び血小板数の減少、骨髄塗抹検査で顆粒球の低形成及び成熟抑制、サイロキシン（以下、「T4」）及び甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）の減少、尿比重の低下、尿量の増加、胸腺の小型化、腸間膜リンパ節の赤色化、前立腺重量の減少、大腿骨髄腔での過骨症、腸間膜リンパ節における赤血球貪食、下顎リンパ節のリンパ球枯渇並びに脾臓のリンパ組織萎縮、雌で膣の発情期の組織像を示す動物数の増加が認められた。脾臓の色素沈着を除き、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められた。また、100mg/kg 群の雄 1 例において、肺の癒着及び膨隆巣、胃の腫瘤、肺の多発性膿瘍、心膜炎、腹膜炎並びに精巣の精上皮変性が認められたが、本薬投与との関連性は不明とされている。

回復群において、顎下腺及び前立腺の重量減少、脾臓の色素沈着等が認められたが、投与期間終了後に認められたその他の所見は、回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は求められず、最大耐量は 100mg/kg/日と判断された。

3）ラット週 3 回 26 週間反復経口投与毒性試験

ラット（Wistar Hannover、雌雄各 20～30 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルセルロース、ただし投与 1、3 及び 59 日のみ 0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、10、30 及び 75mg/kg/日が週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）26 週間経口投与された。血液生化学的検査においては、甲状腺機能検査及びトロポニンの検査も実施された。0 及び 75mg/kg 群の雌雄各 10 例/群では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

30mg/kg 群の 1/40 例で死亡が認められたが、死因は特定されていない。また、75mg/kg の 1/60 例では歩行異常が認められたために切迫屠殺された。10mg/kg 以上の群で体重増加抑制、骨髄塗抹検査で顆粒球系細胞の成熟停止並びに好酸球系細胞比及び顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比の増加が認められ、また、前立腺、顎下腺及び胸腺重量の減少、脾臓のヘモジデリン沈着、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大並びに骨髄の脂肪髄の萎縮、雌で膣の発情期の組織像を示す動物数の増加が認められた。30mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重減少、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数及び血小板数の減少、トロポニン I の増加、副腎、脾臓及び肝臓重量の減少、胸腺の萎縮並びに雄の乳腺の萎縮、75mg/kg 群で Ht、Hb 及び赤血球恒数の減少、網状赤血球数の増加、尿量増加、尿比重の低下、腸間膜リンパ節の赤色化及び胸腺の小型化、卵巣重量の増加、下顎リンパ節の胚中心の萎縮、腸間膜リ

ンパ節における赤血球貪食並びに脾臓の動脈周囲リンパ組織の萎縮が認められた。

本試験及びラット週 3 回 13 週間反復経口投与毒性試験（「2）ラット週 3 回 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）において認められたトロポニン I の増加は、いずれもトロポニン T の変化を伴わないこと及び関連する病理組織学的変化が認められないことから、本薬の明らかな心毒性を示すものではなく、毒性学的意義は低いと判断された。

回復群において、リンパ球数減少、顎下腺、胸腺、副腎及び脾臓重量の減少、脾臓のヘモジデリン増加並びに甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が認められたが、投与期間終了後に認められたその他の所見はいずれも回復又は回復傾向が認められた。また、回復群では雄 1/10 例に甲状腺濾胞細胞腺腫が認められた。申請者は、甲状腺濾胞細胞腺腫の発現に本薬が関与している可能性は否定できないものの、以下の理由により、本薬投与に起因するものではなく、自然発生性の変化である可能性が高い、と説明している。

- 甲状腺濾胞細胞腺腫は高齢ラットで自然発生性に発現する腫瘍であること（Toxicol Sci 1998; 45, 1-8）。
- ラット及びイヌを用いたすべての毒性試験の中で 1 例のみに発生していること。
- 本薬は遺伝毒性試験で陽性を示したが、甲状腺を除くすべての器官・組織に本薬の発がん性を示唆する所見が認められていないことから、当該所見の発現に本薬の遺伝毒性が関与している可能性は低いと考えること。
- 本試験では試験 23 週時点において、本薬投与による甲状腺ホルモンの変化は認められていないこと。

以上より、本試験における無毒性量は求められず、最大耐量は 75mg/kg/日と判断された。

なお、最大耐量 75mg/kg/日における $AUC_{0\text{-}24h}$（608.5ng･h/mL）は、臨床曝露量*の約 4.38 倍であったが、10mg/kg/日における $AUC_{0\text{-}24h}$（77.5ng･h/mL）は、臨床曝露量以下であった。

*：国内第 I 相試験（B1101 試験）、海外第 I 相試験（B2101 試験）及び海外第 I / II 相試験（B2102 試験）において、固形がん、非ホジキンリンパ腫又は血液悪性腫瘍患者に本薬 20mg を週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 139ng･h/mL（3 試験の結果を併合解析した幾何平均値）であった。

4）イヌ漸増及び 5 日間反復経口投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

漸増投与試験においては、イヌ（ビーグル、雌雄各 1 例）に本薬 3mg/kg/日が 1 日目に、本薬 10mg/kg/日が 5 日目に経口投与された。溶媒は 20%プロピレングリコール/80%緩衝液*が用いられた。10mg/kg 投与後に体温上昇、筋硬直、脱水、強直性痙攣、振戦、横臥位、自発運動低下、不規則呼吸、下痢及び無便が認められ、一般状態不良のため、7 日目に雌が、9 日目に雄が、それぞれ切迫屠殺された。

以上より、本試験における概略の致死量は 3mg/kg 以上 10mg/kg 未満と判断された。

*：0.1mol/L 乳酸、4.3%マンニトール及び 1mol/L 水酸化ナトリウム（38mL/L）。

反復投与試験においては、イヌ（ビーグル、雌雄各 2 例/群）に本薬 3mg/kg/日が 5 日間経口投与された。溶媒は 20%プロピレングリコール/80%緩衝液*が用いられた。5 日目の投与前に雄 1 例が死亡した。一般状態の変化として、主に 5 日目に自発運動低下、歩行失調、体温低下、下痢、軟便、流涎及び嘔吐が認められ、また、体重及び摂餌量の減少、血液学的検査で赤血球数、Ht 及び Hb の増加並びにリンパ球数の減少が認められ、単球、好酸球及び好塩基球はほとんど認められなかった。1 例で実施された骨髄塗抹検査では赤血球造血はほとんど認められず、重度の骨髄造血抑制が認められた。消化管粘膜及びリンパ節の赤色化、骨髄の細胞枯渇、消化管の上皮壊死及び杯細胞減少、腎臓の尿細管空胞化及びタンパク円柱、卵巣の閉鎖卵胞増加、子宮内膜萎縮、前立腺の上皮菲薄化、リンパ節の細胞枯渇、壊死及び出血、胸腺萎縮並びに外分泌腺のムチン減少及び萎縮が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は求められなかった。

*：0.1mol/L 乳酸、4.3%マンニトール及び 1mol/L 水酸化ナトリウム（38mL/L）。

5）イヌ週 3 回 4 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒：精製水）、0.15、0.5 及び 1.5mg/kg/日が週 3 回（毎週 1、3 及び 6 日目）4 週間経口投与された。0 及び 1.5mg/kg 群の雌雄各 2 例/群では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

0.15mg/kg 以上の群で甲状腺重量の減少、甲状腺濾胞のコロイド減少、甲状腺濾胞上皮細胞空胞化、胃の噴門腺萎縮及び胸腺萎縮、0.5mg/kg 以上の群でクレアチニンの増加、骨髄塗抹検査で顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比の増加及び脾臓のリンパ球枯渇、1.5mg/kg 群で体重減少、リンパ球数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長、コレステロールの減少、前立腺の小型化、腎臓、脾臓、前立腺及び精巣重量の減少、腸間膜リンパ節及び顎下リンパ節のリンパ球枯渇、十二指腸及び空腸の陰窩内残屑及び陰窩拡張、回腸のリンパ組織及び胃の幽門腺の萎縮、骨髄の細胞減少、前立腺の上皮菲薄化、精巣上体の管腔内残屑の増加並びに精巣の精上皮変性が認められた。

回復群において、精巣重量の減少、脾臓及び顎下リンパ節のリンパ球枯渇、骨髄の細胞減少、甲状腺濾胞のコロイド減少、精巣上体の管腔内残屑の増加並びに精巣の精上皮変性が認められたが、その他の投与期間終了後に認められた所見は回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は求められなかった。

6）イヌ週 3 回 13 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒：注射用水）、0.15、0.5 及び 1.5/1.0mg/kg/日が週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）13 週間経口投与された。なお、1.5/1.0mg/kg/日群においては、1.5mg/kg/日投与により体重減少が認められたことから、43 日目より投与量が 1.0mg/kg/日に減量された。0 及び 1.5/1.0mg/kg 群の雌雄各 2 例/群では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

0.5mg/kg 以上の群で体重減少、白血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、赤血球数、Ht、Hb 及び赤血球恒数の減少、網状赤血球数の増加（投与 13 週目）、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の減少並びに顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、1.5/1.0mg/kg 群で液状便/軟便及び削痩、摂餌量減少、一過性の網状赤血球数の減少（投与 4 週目のみ）、血小板数の増加、APTT の延長、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びコレステロールの減少、カリウムの増加、T3 の減少並びに精巣上体の精子減少が認められ、さらに雄 1 例で胸腺の小型化及び萎縮並びに肺の赤色化及び多巣性の急性肺炎が認められた。

回復群において、白血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、赤血球数、Ht、Hb、赤血球恒数、ALP 及び ALT の減少が認められたが、その他の投与期間終了後に認められた所見は回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.15mg/kg/日と判断された。

7）イヌ週 3 回 39 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各4～6例/群）に本薬0（溶媒：注射用水）、0.15、0.5及び1.0mg/kg/日が週3回（毎週1、3及び5日目）39週間経口投与された。0及び1.0mg/kg群の雌雄各2例/群では4週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

0.15mg/kg 以上の群で ALP の減少が認められたが、減少変化であることから毒性学的意義は低いと判断されている。0.5mg/kg 以上の群で赤血球数、Ht、Hb 及び赤血球恒数の減少、コレステロールの減少並びに胸腺、甲状腺及び脾臓重量の減少、1.0mg/kg 群でリンパ球数、好酸球数及び好塩基球数の減少、APTT の延長、網状赤血球数の増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加並びに ALT の減少、骨髄塗抹検査で顆粒球系細胞の未成熟化、肺重量の増加、肺の間質の炎症性変化の発現頻度増加、腸間膜リンパ節のリン

パ球枯渇及び脾臓のヘモジデリン増加が認められた。なお、溶媒群を含めすべての投与群で胸腺の小型化及び退縮、本薬群のみで胸腺の萎縮が認められた。

肺の間質の炎症性変化については、本薬投与との関連は否定できないものの、以下の理由から偶発的な変化である可能性が高く、ヒトへの外挿性は乏しいと判断された。

- 一般的に薬剤による間質性肺炎の原因として考えられている肺胞上皮細胞や血管内皮細胞への細胞傷害性や免疫細胞の賦活化（Respiratory Research; 2012: 13:1-9）に関連する所見は確認できなかったこと。
- イヌにおける肺の炎症性変化は一般的に認められる自然発生性の病変であること（Toxicologic Pathology（CRC Press、2013 年））。

回復群において、赤血球数、Ht、Hb、赤血球恒数、リンパ球数、好酸球数及びコレステロールの低値並びに胸腺の退縮が認められたが、投与期間終了後に認められたその他の所見は回復又は回復傾向が認められた。

本試験を含めたイヌ反復投与毒性試験（「5）イヌ週3回4週間反復経口投与毒性試験」及び「6）イヌ週3回13週間反復経口投与毒性試験」の項参照）で認められたAPTT延長については、出血を示唆する所見が認められていないこと、回復性が確認されていること等から、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験の無毒性量は0.15mg/kg/日及び最大耐量は1.0mg/kg/日と判断された。

なお、本試験の無毒性量及び最大耐量における $AUC_{0\text{-}24h}$（それぞれ 15.25 及び 81.5ng･h/mL）は、臨床曝露量*のそれぞれ約 0.11 倍及び約 0.59 倍であった。

* : 国内第 I 相試験（B1101 試験）、海外第 I 相試験（B2101 試験）及び海外第 I / II 相試験（B2102 試験）において、固形がん、非ホジキンリンパ腫又は血液悪性腫瘍患者に本薬 20mg を週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 139ng･h/mL（3 試験の結果を併合解析した幾何平均値）であった。

（3）遺伝毒性試験

以下のすべての *in vitro* 遺伝毒性試験において、本薬の遺伝毒性が示唆されたことから、*in vivo* 試験は実施されていない。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発能が認められ、マウスリンフォーマ由来L5178Y細胞を用いたコメットアッセイにおいて、DNA損傷性が認められた。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、核内倍加の出現頻度の増加が認められた。

核内倍加については、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子であるp21が活性化した場合、その後のp21の不活化により細胞周期が再開した際に異常な有糸分裂及び核内倍加が誘発されるとの報告があること（Oncogene 2000; 19: 2165-70）から、本薬のp21誘導作用（「（ｉ）＜提出された資料の概略＞（1）3）細胞周期阻害因子p21の転写活性化作用」の項参照）により生じた可能性がある、と申請者は説明している。

（4）がん原性試験

本薬は再発又は難治性の MM の治療を目的として使用されるため、がん原性試験は実施されていない。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、組織分布試験において、本薬の胎児への移行が確認されている（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（2）3）胎盤通過性及び胎児移行性」の項参照）。本薬は再発又は難治性のMMの治療を目的として使用されるため、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

1）ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（Wistar Hannover、雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルセルロース）、10、30 及び 100mg/kg/日が、雄動物には交配 4 週間前から交配期間後の剖検時まで週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）経口投与され、雌動物には交配 2 週間前から交配期間中は週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）及び妊娠 0、3 及び 6 日に経口投与され、妊娠 13 日に剖検された。

雄動物では、30mg/kg群で1/25例の死亡が認められたが、死因は特定されなかった。一般状態の変化として、10mg/kg以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、100mg/kg群で体重減少、流涎、脱水、自発運動低下、削痩、円背位及び立毛が認められた。100mg/kg群で前立腺の小型化が認められたが、雄性生殖器の重量及び精子検査では変化は認められなかった。

雌動物では、一般状態の変化として、30mg/kg 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、100mg/kg 群で体重減少が認められた。性周期、交尾所要日数、交尾率及び受胎率に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

初期胚発生への影響として、30mg/kg 以上の群で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加並びに生存胚数の減少が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、雄動物に対しては求められず、雌動物及び初期胚発生に対して 10mg/kg/日と判断された。

2）胚・胎児発生に関する試験

ｉ）ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（Wistar Hannover、22 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルセルロース）、30、100 及び 300mg/kg/日が妊娠 6～17 日まで経口投与された。

母動物では、100mg/kg 群で 2 例が妊娠 11 日に死亡し、妊娠 12～18 日に 7 例が一般状態不良のため切迫屠殺された。300mg/kg 群で 1 例が妊娠 9 日に死亡し、また、投与開始後 4 日以内に自発運動低下、衰弱、顕著な体重、摂餌量低下等が認められたことから妊娠 7～10 日に 300mg/kg 群のすべての生存例が剖検された。30mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量の減少並びに胸腺のリンパ組織萎縮/壊死、100mg/kg 群で自発運動低下、部分閉眼、衰弱、削痩、赤色膣分泌物及び皮膚蒼白、副腎の腫大、心臓及び肝臓の暗色化/蒼白化、肝臓及び胃の陥凹及び膨隆、胃の結節、心臓及び肝臓における細菌コロニー、十二指腸の潰瘍及び壊死、副腎の皮質過形成、肝臓の壊死並びに心臓の変性及び壊死、100 及び 300mg/kg 群で副腎、十二指腸、胃及び胸腺の暗色化/蒼白化、十二指腸及び胃の肥厚、十二指腸及び胃における細菌コロニー、十二指腸の出血及び炎症、胃のびらん、出血及び潰瘍、副腎の出血並びにリンパ節のリンパ組織過形成、300mg/kg 群で十二指腸のびらん及び胃の浮腫が認められた。

胚・胎児発生への影響として、30mg/kg 群の 1 例及び 100mg/kg 群の全例における全胚吸収、30mg/kg で早期吸収胚及び着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少並びに胎児体重の低値が認められ、胎児検査では前仙椎骨数の増加、過剰肋骨及び胸骨分節の未骨化/不完全骨化/二分骨化（分岐を含む）を有する胎児の増加が認められた。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は求められていない。

なお、妊娠ラットに 30mg/kg/日投与時の他試験での C_{max}（15.8ng/mL）及び AUC（124ng・h/mL）は、臨床曝露量*のそれぞれ約 0.73 倍及び約 0.89 倍であった。

*：国内第Ⅰ相試験（B1101 試験）、海外第Ⅰ相試験（B2101 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B2102 試験）において、固形がん、非ホジキンリンパ腫又は血液悪性腫瘍患者に本薬 20mg を週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）反復経口投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 21.6ng/mL 及び 139ng・h/mL（3 試験の結果を併合解析した幾何平均値）であった。

ⅱ）ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（ニュージーランドホワイト、22 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルセルロース）、10、40 及び 80mg/kg/日が妊娠 7～19 日まで経口投与された。

母動物では、80mg/kg 群で 2 例が妊娠 19 日に死亡し、妊娠 18 日に 1 例が一般状態不良のため切迫屠殺された。死亡例では、異常歩行、体温低下、自発運動及び筋緊張の低下、振戦、衰弱、痙攣、浅速/努力性呼吸並びに消化管（胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸及び結腸）の暗色化が認められた。80mg/kg 群の 1 例で流産が認められた。生存例の一般状態の変化として、40mg/kg 以上の群で排糞量及び摂餌量の減少が認められた。

胚・胎児発生への影響として、80mg/kg 群の 1 例で全胚吸収、40mg/kg/日以上の群で胎児体重の低値、胎児検査で 40mg/kg 以上の群で舌骨の不完全骨化及び胸骨分節の未骨化/不完全骨化/二分骨化（分岐を含む）、80mg/kg 群で第 7 頸肋（部分骨化）、頭頂間骨及び恥骨の不完全骨化、過剰胸骨分節及び第 13 肋骨を有する胎児の増加が認められた。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に関する無毒性量は、いずれも 10mg/kg/日と判断された。

なお、母動物及び胚・胎児毒性に対する無毒性量における C_{max}（15.1ng/mL）及び AUC（49.6ng･h/mL）は、臨床曝露量*のそれぞれ約 0.70 倍及び約 0.36 倍であった。

* : 国内第Ⅰ相試験（B1101 試験）、海外第Ⅰ相試験（B2101 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B2102 試験）において、固形がん、非ホジキンリンパ腫又は血液悪性腫瘍患者に本薬 20mg を週 3 回（毎週 1、3 及び 5 日目）反復経口投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 21.6ng/mL 及び 139ng･h/mL（3 試験の結果を併合解析した幾何平均値）であった。

以上の胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児に対する影響が認められたことから、胚・胎児発生に関する試験成績を添付文書に記載し、注意喚起を行った上で、妊婦及び授乳婦には本薬の使用を制限するように指示する予定である、と申請者は説明している。

（6）その他の毒性試験

1）ラット週 3 回 5、12 又は 26 日間反復経口投与毒性試験

本試験は本薬投与による甲状腺の変化を検討することを目的とし、陽性対照として抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシルを用いて実施された。

ラット（Wistar Hannover、雄性 90 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルセルロース）及び 75mg/kg/日が週 3 回の頻度（毎週 1、3 及び 5 日目）で 5、12 又は 26 日間経口投与された。陽性対照群にはラット（Wistar Hannover、雄性 90 例/群）にプロピルチオウラシル 10mg/kg が 1 日 1 回 5、12 又は 26 日間経口投与された。

本薬及びプロピルチオウラシル群で体重増加抑制並びに体重及び摂餌量の減少が認められた。甲状腺機能検査で、本薬群で軽度の TSH 増加、軽度の T3、T4 及び遊離 T4 の減少が認められたが、26 日目の T4 を除き統計学的に有意な変化ではなかった。剖検では本薬 26 日間投与群で胸腺の小型化、胸腺のリンパ組織萎縮/壊死が認められた。非 GLP 試験として実施された遺伝子発現解析では、本薬群でヒストン、ヒストンアセチラーゼ、DNA 修復、ストレス/酸化ストレス、細胞周期制御及びアポトーシスに関与する遺伝子発現に変化が認められた。一方、プロピルチオウラシル群で統計学的に有意な TSH の増加、T3、T4 及び遊離 T4 の減少、甲状腺腫大、下垂体の前葉肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大/過形成、遺伝子発現解析では、甲状腺において有糸分裂/細胞増殖、ヨウ素輸送、血管新生及び血管リモデリングに関する遺伝子、下垂体において分泌細胞/甲状腺刺激ホルモン産生細胞に関与する遺伝子、肝臓において T4-T3 のグルクロン酸抱合反応による代謝に関与する酵素遺伝子の発現誘導が認められた。

以上の結果より、本薬群では軽度の甲状腺ホルモンの変動が認められたのみであること、肝臓、甲状腺及び下垂体の遺伝子発現変動パターンもプロピルチオウラシル群とは異なることから、本薬はプロピルチオウラシルとは異なる機序で甲状腺に作用すると考えられる、と申請者は説明している。

2）不純物の安全性評価

本薬の原薬又は製剤に含有される不純物のうち不純物A*（原薬の規格値[redacted]%以下）及び315-02（原薬の規格値[redacted]%以下、製剤の規格値[redacted]%以下）については、安全性の評価が必要とされている。（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号））。

不純物A*及び315-02の一般毒性については、ラット13週間反復投与毒性試験（「(2) 2) ラット週3回13週間反復経口投与毒性試験」の項参照）において臨床での当該不純物の最大摂取量（それぞれ[redacted]及び[redacted]mg/m²）を上回る量の不純物（それぞれ[redacted]及び[redacted]mg/m²）が投与されていること、並びに315-02はラット、イヌ及びヒトの代謝物M43.5（「(ii)＜提出された資料の概略＞(3) 代謝」の項参照）としても検出されていることから、当該不純物の規格値上限までの安全性は確認されていると判断された。

上記2種の不純物の遺伝毒性については、DEREK（v9.0.0又はv.12.0.0）及びMCASE（v.1.9又はv2.2.0.36）を用いた*in silico*解析が実施され、いずれの不純物についても遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

また、本薬に含有されるヒドロキシルアミンは、遺伝毒性が認められており、げっ歯類を用いた長期試験においてがん原性陽性の結果が報告されている（Hydroxylamine Free Base 50% Safety data sheet（BASF、2005年））。ヒドロキシルアミンの原薬及び製剤中の規格値[redacted]ppm以下から算出した臨床での最大摂取量は[redacted]μg/日であり、発がんの生涯リスクが10万人に1人未満と判断されるThreshold of Toxicological Concernである1.5μg/日未満であること（ICH M7 Harmonized Tripartite Guideline（ICH、2014年））から、設定した規格値は適切であると判断された。

3）*in vitro* 光毒性試験

本薬の光毒性については、*in vitro* 3T3 NRU光毒性試験が実施された。実験1では本薬0.158～500μg/mL、実験2では本薬0.0632～200μg/mLの処置濃度が設定され、UVA（4.6±0.3J/cm²）が45分間照射された結果、実験1では光平均作用（以下、「MPE」）は0.079であり、光刺激係数（以下、「PIF」）は適切な回帰曲線が得られなかったため求められなかったが、実験2ではMPEが0.027及びPIFが1.3であったことから、本薬は光毒性を示さないと判定された。

4）局所リンパ節試験

本薬の皮膚感作性を検討するためにマウスを用いた局所リンパ節試験が実施された。

①マウス局所リンパ節試験（最高濃度10%）

マウス（CBA/Ca、雌性6例/群）の両耳介の背部に本薬0（溶媒：40%N,N-Dimethylacetamid、30%Acetone、30%Ethanol）、1、5及び10%溶液が3日間反復塗布され、最終投与24時間後に両耳介が採取された。5%以上の群で体重増加減少、円背位並びに耳介の紅斑及び腫脹が認められた。10%群で耳介の厚さが増加した。耳介所属リンパ節の重量及び細胞数が1%群で増加し、5%以上の群では濃度依存的に減少した。この結果は、5%以上の群では、全身毒性によりリンパ節の活性化が抑制されたことに起因するものと判断された。

以上の結果より、本薬は1%濃度でリンパ節を活性化するが、5%以上の群で全身毒性が認められたために、リンパ節活性化の用量反応関係について評価することができなかったことから、以下の②に記載する最高濃度1%の局所リンパ節試験が実施された。

②マウス局所リンパ節試験（最高濃度1%）

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

マウス（CBA/Ca、雌性 6 例/群）の両耳介の背部に本薬 0（溶媒：40%N,N-Dimethylacetamid、30%Acetone、30%Ethanol）、0.1 及び 1%溶液が 3 日間反復塗布され、最終投与 24 時間後に両耳介が採取された。1%群で体重増加減少が認められた。0.1%以上の群で耳介重量増加及び耳介の厚さの増加傾向が認められ、耳介所属リンパ節の重量及び細胞数は 0.1%以上の群で用量依存的に増加した。

以上の結果より、皮膚刺激性及びリンパ節活性化の程度について、強い、中等度及び弱いの 3 段階に分類する評価方法（Arch Toxicol 2001; 74: 733-44）を用いたところ、本薬は強い皮膚刺激性物質及び中等度のリンパ節活性化物質に分類された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

雌性生殖器への影響について

ラット 13 及び 26 週間反復投与毒性試験において膣の発情期組織像を示す動物の増加及びイヌ 5 日間反復投与毒性試験において閉鎖卵胞の増加及び子宮内膜萎縮が認められたこと（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）から、機構は、臨床において本薬投与により女性生殖器への影響が認められる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒト絨毛癌由来 JAR 細胞株を用いた試験において、Trichostatin A（HDAC 阻害剤）は黄体形成ホルモン受容体（以下、「LHR」）のプロモーター活性を上昇させ、その遺伝子の発現を増加させることが報告されている（J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 85: 401-14）。したがって、本薬投与後に、卵胞、黄体等において LHR 発現が増加し、黄体形成ホルモン（以下、「LH」）のシグナル伝達が活性化されたことにより、LH 及び卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）による性周期の正常な維持が困難となった結果、ラット及びイヌの雌性生殖器に影響を与えた可能性が考えられた。

一方で、ラットで認められた雌性生殖器の所見については、以下の理由等からヒトにおいて女性生殖器への影響が認められる可能性は低いと考察されている。

- 関連した子宮の病理組織学的変化が認められなかったこと。
- ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（「＜提出された資料の概略＞（5）1）ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」の項参照）では、臨床曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$：139ng・h/mL）の約 5 倍の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$：763ng・h/mL）となる最高用量 100mg/kg 群においても雌受胎能に影響は認められていないこと。
- 当該所見はイヌでは認められていないこと、またイヌ（約 6 カ月）と比較してラット（4～6 日）の性周期が短いことを踏まえると、ラットではわずかな性周期の乱れが検出された可能性があるが、ヒトの性周期（約 28 日）はラットよりも長いこと。

また、イヌの 3mg/kg/日群で認められた雌性生殖器の所見については、軽度であったこと等から、ヒトにおいて女性生殖器への影響が認められる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える

ラットの雌性生殖器の所見に関する申請者の説明を了承したが、イヌの雌性生殖器の所見については、①本薬投与との関連は否定できないこと、②当該所見についての無毒性量は求められていないこと及び③回復性が検討されていないことから、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

パノビノスタット乳酸塩の注射剤、原薬としてパノビノスタット乳酸塩一水和物を含有するカプセル剤（以下、「一水和物カプセル剤」）（5 及び 20mg）、及び原薬としてパノビノスタット乳酸塩無水物（以下、「本薬」）を含有するカプセル剤（以下、「無水物カプセル剤」）（5、15 及び 20mg）を用いて、薬物動態（以下、「PK」）等が検討された（下表）。なお、製造販売予定用製剤は無水物カプセル剤 10 及び 15mg である。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
注射剤	国内第Ⅰ相試験（A1101試験）海外第Ⅰ相試験（A2101試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（A2102試験）
一水和物カプセル剤（5及び20mg）	国内第Ⅰ相試験（B1101試験）海外第Ⅰ相試験（B2101試験及び B2108試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B2102試験）
無水物カプセル剤（5、15及び20mg）	海外第Ⅰ相試験（B2109試験*、B2110試験*、B2111試験*、B2206試験*、B2207試験*、X2101試験及び X2105試験）、国内第Ⅱ相試験（B1201試験*）、海外第Ⅱ相試験（B2201試験*、B2202試験*、B2203試験*、B2211試験*、E2214試験*及び DUS71試験）、海外第Ⅲ相試験（D2308試験）

*：5mg 及び 20mg カプセル剤のみ使用された。

（1）定量法

ヒト血漿中及び尿中の本薬、並びに血漿中の代謝物 M37.8（ヒドロキサム酸部分の還元体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は下表のとおりであった。

各臨床試験で使用された分析法の定量下限値

測定対象（サンプル）	定量下限値（ng/mL）	試験名
本薬（血漿）	0.5	A1101試験、A2101試験、A2102試験、B1101試験、B1201試験、B2101試験、B2102試験、B2109試験、B2110試験、B2111試験、B2202試験、B2206試験、B2211試験及び E2214試験
	0.1	B2108試験、B2203試験及び D2308試験
	0.5又は0.1*	B2201試験、B2207試験、X2101試験及び X2105試験
本薬（尿）	0.5	X2105試験
M37.8（血漿）	0.1	B2108試験、B2201試験、B2203試験、X2101試験及び X2105試験

*：試験の初期に得られたサンプルについては定量下限 0.5ng/mL の測定法で測定され、試験の途中から定量下限 0.1ng/mL の測定法で測定された。なお、両測定法については互換性が確認されている。

（2）海外第Ⅰ相試験（5.3.1.1-1：B2111 試験＜2007 年[redacted]月～2011 年 2 月＞）

進行固形がん患者 36 例（PK 解析対象は 36 例）を対象に、無水物カプセル剤を用いて、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回各サイクル第 1、4、8、11、15 及び 18 日目に経口投与することとし、第 1 サイクルの第 1、8 又は 15 日目に空腹時、通常食（総カロリー約 500kcal、うち脂質約 175kcal）摂取後又は高脂肪食（総カロリー約 1,000kcal、うち脂質約 500kcal）摂取後に本薬が投与された。

本薬を空腹時、通常食後又は高脂肪食後に投与した際の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬の T_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して通常食後又は高脂肪食後投与で遅延した。また、空腹時投与に対する通常食後における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%信頼区間（以下、「CI」）］は、それぞれ 0.64［0.50, 0.81］及び 0.86［0.75, 1.00］であった。空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［CI］はそれぞれ 0.56［0.45, 0.70］及び 0.84［0.74, 0.96］であった。

空腹時又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

投与条件	n*1	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*2 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
空腹時	33	22.7±19.6	1.5（0.5, 6.0）	14.5±4.7*3	126.3±77.3*6	176.4±103.2*7
通常食後	31	13.7±8.9	2.5（0.5, 6.0）	15.7±7.7*4	96.2±55.7*3	152.7±89.9*8
高脂肪食後	34	11.9±7.57	4.0（1.0, 8.1）	13.7±4.9*5	93.7±54.7	143.9±84.7*9

平均値±標準偏差、*1：PK解析対象のうち欠測値のある患者は除外された、*2：中央値（範囲）、*3：n=28、*4：n=26、*5：n=29、*6：n=31、*7：n=24、*8：n=19、*9：n=25

（3）本薬のPKに及ぼす製剤の影響に関する申請者の考察

無水物カプセル剤の製剤間での生物学的同等性について、無水物カプセル剤10mg、15mg及び20mgは比例処方であり、当該製剤間での生物学的同等性は溶出試験により確認されている。無水物カプセル剤5mgについては、無水物カプセル剤10mgとの製剤間の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成12年2月14日付け医薬審第64号、平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号により一部改正）に従うと「[redacted]水準」に相当するが、以下の理由等から、生物学的同等性に関する検討は実施していない。

- 国際共同第Ⅲ相試験（D2308試験）において、無水物カプセル剤5mgは、本薬の1回最低用量である10mgへの減量時に限って使用することとされ、結果的に本薬投与群において、10mgへの減量のために74/381例（19.4%）でのみ使用されたこと。
- 無水物カプセル剤10mgの規格及び試験方法で設定されている試験条件で溶出試験を実施した結果、無水物カプセル剤5mg及び10mgの[redacted]分後の溶出率について、平均溶出率はそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%と85%以上であったこと、並びに検討されたすべてのベッセル（無水物カプセル剤5mg及び10mgについて各12ベッセル）における溶出率は、平均溶出率の±15%以内であったことから、当該製剤間での溶出挙動は同等であったこと。

＜審査の概略＞

（1）食事の影響について

海外第Ⅰ相試験において、空腹時投与時と比較して食後投与時に本薬のC_{max}が低下することが確認されたことから（「＜提出された資料の概略＞（2）海外第Ⅰ相試験」の項参照）、機構は、食事が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

空腹時投与時と比較して食後投与時における本薬のC_{max}は低下する傾向が認められたが、以下の点等を踏まえると、食事によるC_{max}の変動は臨床的に意義のあるものではなく、本薬は食事摂取の状況によらず投与可能と考えられる。

- 食後投与によるC_{max}の低下について、食事摂取により胃内容排泄速度が低下し、吸収部位への本薬の到達が遅れたため、本薬の吸収速度が低下したことに起因すると考えられること。
- 国際共同第Ⅲ相試験（D2308試験）の日本人患者において、本薬のC_{max}と有効性との間に関連性が認められなかったこと（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（9）1）曝露量と有効性との関連」の項参照）。
- 食事が本薬のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした海外第Ⅰ相試験（B2111試験）において、食事摂取の有無で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

（2）本薬のPKに及ぼす消化管内pHの影響について

機構は、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う消化管内pHの上昇が、本薬のPKに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の点を踏まえると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う消化管内pHの上昇が、本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 本薬の溶解度は、検討した生理学的pHの範囲（1.2、2.0、4.5、6.0、6.8及び7.6）において、最低値（0.064mg/mL）を示したpH7.6を除き、pH1.2～6.8では0.261mg/mL以上であった。本薬の最高用量である1回20mg投与時において、消化管内で本薬が水250mLに溶解するために必要な溶解度は0.08mg/mL以上であることから、pH1.2～6.8では、予定されている臨床用量の範囲内において、製剤中からの本薬の溶解がpH変動の影響を受けないと考えること。
- pH7.5において水250mLに溶解する本薬の溶解量の上限は16mgであり、弱アルカリ性下では製剤中から本薬が溶解しにくくなる可能性があるが、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴って、胃内pHが7を超えて上昇する時間は投与後1～2時間と限られていること（J Clin Biochem Nutr 2014; 55: 178-83等）。
- D2308試験において、プロトンポンプ阻害剤等の胃内pHを上昇させる薬剤の併用例（本薬群319例、プラセボ群269例）と非併用例（本薬群62例、プラセボ群108例）との間で、本薬の有効性及び安全性に明らかな差異は認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

プロトンポンプ阻害剤等の消化管内pHを上昇させる薬剤との同時併用により、本薬の吸収が低下する可能性があることについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、プロトンポンプ阻害剤等の消化管内pHを上昇させる薬剤との併用時における、本薬の安全性等については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール（以下、「KCZ」）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（以下、「DM」）、デキサメタゾン（以下、「DEX」）、レナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）又はボルテゾミブ（以下、「BTZ」）との併用投与時について検討された。

（1）国内臨床試験

1）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.4：B1101 試験＜2006 年 11 月～2008 年 5 月＞）

進行固形がん又は皮膚T細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者14例（PK解析対象は13例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1サイクルを28日間とし、本薬10、15又は20mgを1日1回週3日、経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。第1日目に対する第15日目のAUCの比は1.23～1.89であった。なお、少数例の検討であったことから、本試験結果に基づき、本薬の用量とPKパラメータとの関係について結論付けることは困難である、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	n	測定日 (日)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*1 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (h･ng/mL)	AUC_{inf} (h･ng/mL)	CL/F (L/h)
10	3	1	20.5（92.2）	1.0（0.5, 2.0）	9.27、22.3*2	36.5、146*2	44.6、214*2	46.7、224*2
		15	19.4（94.3）	1（0.5, 4.0）	18.4（34.0）	89.1（67.4）	107、247*2	40.4、93.6*2
15	4	1	16.6（68.8）	1.2（0.5, 4.0）	9.16（43.0）	67.4（45.4）	79.0（56.7）	230（44.0）
		15	14.4（29.5）	1.5（0.4, 2.0）	17.8（30.8）	88.5（29.1）	133（26.3）*3	118（23.2）*3
20	6	1	10.8（28.0）	1.5（0.5, 3.0）	12.8（40.0）	66.5（43.2）	91.3（47.7）*3	263（54.6）*3
		15	11.6（52.5）	2.0（0.5, 8.0）	18.4（27.2）*4	87.9（46.4）	153（37.6）*5	150（45.8）*5

算術平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：個別値、*3：n=3、*4：n=5、*5：n=4

2）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：A1101 試験＜2008 年 7 月～2009 年[redacted] 月＞）

進行固形がん患者 14 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1 サイクルを 21 日間とし、本薬 10、15 又は 20mg/m² を 1 日 1 回各サイクル第 1 及び 8 日目に静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。単回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。なお、少数例の検討であることから、本試験結果に基づき、本薬の用量と PK パラメータの関係について結論付けることは困難である、と申請者は説明している。

単回投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/m²)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*1 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (h･ng/mL)	AUC_{inf} (h･ng/mL)	CL (L/h)
10	3	272（15.7）	0.5（0.5, 0.5）	16.8（7.0）	220（14.5）	274（13.3）	54.1（10.4）
15	3	496（45.6）	0.5（0.5, 0.5）	14.8、19.0*2	483（49.0）	385、482*2	49.8、57.6*2
20	8	493（30.0）	0.5（0.5, 0.6）	18.5（11.5）	465（21.0）	607（21.8）	54.0（23.7）

算術平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：個別値

3）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.4.1：B1201 試験＜2008 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月＞）

CTCL及び成人T細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）患者4例を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1サイクルを28日間とし、本薬20mgを1日1回週3日、経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。反復投与に伴う本薬の明らかな蓄積は認められなかった。

本薬のPKパラメータ

測定日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}* (h)	AUC_{0-24h} (h･ng/mL)	AUC_{inf} (h･ng/mL)
1	4	9.88（32.0）	3.0（1.6, 3.2）	115（25.0）	121（24.4）
8	3	10.4（89.4）	3.0（1.0, 3.0）	－	102（86.7）

算術平均値（変動係数%）、－：算出せず、*：中央値（範囲）

（2）国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：D2308 試験＜2010 年 1 月～実施中［データカットオフ：2013 年 9 月 10 日］＞）

再発又は難治性の MM 患者 768 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、2 週間経口投与した後に 1 週間休薬し、BTZ 1.3mg/m² を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与、及び DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与することとされた。本薬投与群の日本人患者 18 例のうち評価可能な PK パラメータが得られた 13 例における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

本薬の PK パラメータ

測定日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}*（h）	AUC_{0-24h}（h･ng/mL）	AUC_{inf}（h･ng/mL）	$T_{1/2}$（h）
1	13	10.8（52.8）	2.00（0.5, 4.0）	66.5（33.8）	81.8（34.5）	90.9（35.0）
8	12	16.4（41.4）	2.00（0.5, 4.0）	98.4（26.0）	123（27.4）	141（28.5）

算術平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）

（3）海外臨床試験

1）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.2：A2101 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

進行固形がん又は悪性リンパ腫患者86例（PK解析対象は76例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

①1サイクルを21日間とし、本薬1.2、2.4、4.8、7.2若しくは9.0mg/m²を1日1回第1～3日目及び第8～10日目に静脈内投与、②1サイクルを28日間とし、本薬2.4、4.8、9.6、15.0若しくは20.0mg/m²を1日1回第1～3日目及び第15～17日目に静脈内投与、又は③1サイクルを28日間とし、本薬10、15若しくは20mg/m²を1日1回第1、8及び15日目に静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬1.2～20mg/m²単回投与時における本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は概ね用量比例性を示した。また、本薬7.2及び9.0mg/m²を1日1回投与時において、第1日目に対する第3日目のAUCの幾何平均比は0.98～1.41であり、反復投与による本薬の明らかな蓄積性は確認されなかった。

単回投与時における本薬の PK パラメータ

投与量（mg/m²）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}*1（h）	$T_{1/2}$（h）	AUC_{0-24h}（h･ng/mL）	AUC_{inf}（h･ng/mL）	CL（L/h）
1.2*8	2	33.7、40.9	0.5、0.5	－	－	－	－
2.4	4	62.3（9.6）	0.5（0.3, 0.5）	－	－	－	－
4.8	4	78.8（73.4）	0.5（0.5, 0.8）	－	－	－	－
7.2	6*9	252（14.6）	0.5（0.5, 0.5）	9.8（22.4）*2	234（32.7）*2	258（33.1）*2	55.6（38.6）*2
9.0	8	291（39.9）	0.5（0.5, 0.6）	9.1（27.8）*3	355（27.8）	416（21.2）*3	41.4（29.6）*3
9.6*8	1	59.2	0.6				
10	7*10	419（52.4）	0.5（0.3, 0.6）	14.8（21.4）	426（22.0）	518（21.9）	36.9（21.8）
15	11	619（25.1）	0.6（0.3, 0.7）	14.6（36.1）*4	749（37.4）*5	913（38.7）*4	35.7（38.5）*4
20	31	784（44.7）	0.5（0.3, 0.7）	17.1（27.4）*6	821（37.5）*7	1,041（38.2）*6	45.2（43.7）*6

算術平均値（変動係数%）、－：算出せず、*1：中央値（範囲）、*2：n=5、*3：n=7、*4：n=9、*5：n=10、*6：n=26、*7：n=28、*8：個別値、*9：C_{max}が異常値（2,000ng/mL超）を示したと考えられた例（n=1）を除外、*10：PKパラメータが得られなかった例（n=1）を除外

2）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.3：A2102 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

進行性血液悪性腫瘍患者15例を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1サイクルを21日間とし、本薬4.8、7.2、9.0、11.5又は14.0mg/m²を1日1回第1～7日目に静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。単回投与時における本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は概ね用量比例性を示した。また、第1日目に対する第5又は第7日目におけるAUCの幾何平均比は1.5～2.3であり、反復投与による本薬の蓄積はほとんど認められなかった。

単回投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/m²)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*1 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (L/h)
4.8	3	182（34.4）	0.4（0.3, 0.5）	9.9、11.3*2	182、215*2	22.4、26.3*2
7.2	3	121（8.3）	0.5（0.3, 0.7）	6.5、9.5*2	153、157*2	45.7、47.2*2
9.0*2	1	201	0.5	13.9	241	37.4
11.5	3	249（59.1）	0.5（0.3, 0.6）	10.1、15.5*2	315、449*2	39.4（39.3）
14.0	5	566（79.7）	0.5（0.3, 0.5）	12.0（23.6）*3	460（52.8）*3	36.4（43.9）*3

算術平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：個別値、*3：n=4

3）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.5：B2101試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

進行固形がん又は非ホジキンリンパ腫患者 95 例（PK 解析対象は 94 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 10、15、20 若しくは 30mg を 1 日 1 回週 3 日経口投与、②本薬 30 若しくは 45mg を 1 日 1 回隔週で週 3 日経口投与、又は③本薬 30、45 若しくは 60mg を 1 日 1 回週 2 日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。本薬 10～60mg 単回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。

単回投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*1 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	CL (L/h)
15	3	12.2（65.4）	1.0（0.5, 2.0）	－	192*2	－	－
20	36	23.6（57.4）	1.0（0.5, 4.5）	12.4（36.6）*3	144（55.3）	209（56.5）*3	134（59.7）*3
30	31*8	34.0（56.3）	1.0（0.5, 8.0）	13.4（35.6）*4	212（49.3）*5	264（56.8）*4	136（44.3）*4
45	17	48.6（79.0）	1.0（0.5, 4.0）	15.2（18.1）*6	283（43.9）	372（32.6）*6	131（27.7）*6
60	4	55.4（39.6）	2.0（1.0, 3.0）	16.8（13.2）*7	317（26.7）	454（34.9）*7	142（29.8）*7

算術平均値（変動係数%）、－：算出せず、投与量10mg（n=1）についてはPKパラメータが得られなかったことから記載を省略した、*1：中央値（範囲）、*2：個別値、*3：n=22、*4：n=16、*5：n=29、*6：n=9、*7：n=3、*8：PKパラメータが得られなかった例（n=2）を除外

4）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.6：B2102試験＜2006年3月～2009年[redacted]月＞）

進行性血液悪性腫瘍患者 176 例（PK 解析対象は 140 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 20、30、40、60 若しくは 80mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与、又は②本薬 30、45、60 若しくは 80mg を 1 日 1 回隔週で週 3 日、経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。単回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討した用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示したが、本薬の投与量が高くなるにつれて、pH が比較的高い消化管下部での本薬の吸収が低下した可能性がある（「（ｉ）＜審査の概略＞（2）本薬の PK に及ぼす消化管内 pH の影響について」の項参照）、と申請者は説明している。

単回投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*1 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (h･ng/mL)	AUC_{inf} (h･ng/mL)	CL/F (L/h)
20	9	19.5（60.8）	2.1（0.5, 3.1）	13.8（48.2）*2	113（57.5）*2	145（58.8）*2	180（48.8）*2
30	18*13	39.8（69.1）	1.0（0.5, 28.0）	18.2（30.1）*3	211（67.7）*4	272（52.2）*5	158（72.2）*5
40	24*13	58.0（59.0）	0.8（0.5, 3.1）	13.6（24.0）*6	268（72.5）	329（76.8）*7	201（77.3）*7
45	15*14	54.0（52.6）	1.0（0.5, 1.1）	19.7（59.3）*8	244（64.4）*9	290（41.3）*5	179（37.7）*5
60	53	66.9（69.6）	1.0（0.5, 45.7）	15.4（26.9）*10	278（61.5）*11	356（63.6）*10	240（58.1）*10
80	18	63.5（57.7）	1.0（0.5, 6.0）	14.6（17.9）*3	295（54.5）*12	397（48.6）*3	246（50.2）*3

算術平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=7、*3：n=12、*4：n=17、*5：n=9、*6：n=23、*7：n=22、*8：n=10、*9：n=14、*10：n=44、*11：n=51、*12：n=16、*13：PKパラメータが得られなかった例（n=1）を除外、*14：60mgが誤投与された例（n=1）を除外

5）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.7：B2108 試験＜20[redacted]年[redacted]月～6 月＞）

進行がん患者4例を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。^{14}C標識した本薬20mgを絶食下で単回経口投与し、放射能の全血及び血漿中濃度、並びに本薬の未変化体及び代謝物M37.8（ヒドロキサム酸側鎖の還元体）の血漿中濃度が検討された。血漿中及び血液中の放射能のPKパラメータは下表のとおりであった。血漿中放射能のT_{max}及び$T_{1/2}$は血液中放射能の結果と同程度であったが、血漿中と比較して、血液中放射能のC_{max}及びAUCは低値を示したことから、本薬の血球への移行率は小さいと考えられる、と申請者は説明している。

放射能のPKパラメータ

測定試料	C_{max} (ngEq/mL)	T_{max}* (h)	AUC_{0-168h} (h･ngEq/mL)	AUC_{inf} (h･ngEq/mL)	$T_{1/2}$ (h)
血液	103（34.0）	2.5（1.5, 3.0）	5,090（33.6）	5,850（34.9）	54.5（8.8）
血漿	156（25.7）	2.0（1.50, 3.0）	7,120（17.8）	9,030（14.1）	68.6（18.2）

n＝4、算術平均値（変動係数%）、*：中央値（範囲）

本薬の未変化体及び代謝物M37.8（ヒドロキサム酸側鎖の還元体）のPKパラメータは下表のとおりであった。血漿中放射能に対する未変化体由来の放射能のC_{max}及びAUCの割合はそれぞれ15.6及び1.2%であった。また、未変化体由来の放射能に対するM37.8由来の放射能のAUCの割合は、モル濃度換算で約60%であった。投与7日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する%、以下同様）はそれぞれ40.6及び54.3%であり、未変化体の尿及び糞中への排泄はいずれもわずか（それぞれ1.9及び0.82%）であったことから、本薬は主に代謝により消失し、未変化体の消失における腎排泄の寄与は小さい、と申請者は説明している。

本薬及び代謝物（M37.8）のPKパラメータ

測定対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max}* (h)	AUC_{last} (h･ng/mL)	AUC_{inf} (h･ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
本薬	24.3（49.4）	0.8（0.5, 1.0）	107（40.7）	112（38.4）	30.6（7.8）
M37.8	1.18（93.2）	3.0（1.0, 24）	58（108.6）	－	－

n＝4、算術平均値（変動係数%）－：算出せず、*：中央値（範囲）

6）海外第Ⅰ相試験（5.3.5.2.2：B2207 試験＜2007 年 10 月～実施中［データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

再発又は難治性の MM 患者 47 例（PK 解析対象 40 例）を対象に、本薬及び BTZ の併用投与時（用量漸増コホート）、並びに本薬、BTZ 及び DEX の併用投与時（拡大コホート）の安全性等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、用量漸増コホートでは 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 10、20、25 又は 30mg を 1 日 1 回週 3 日、毎週経口投与、及び BTZ 1.0 又は 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、4、

8 及び 11 日目に静脈内投与することとされ、拡大コホートでは 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、2 週間経口投与した後に 1 週間休薬し、BTZ は 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回用量漸増コホートと同じスケジュールで投与することとされた。DEX は第 2 サイクルから投与を開始し、20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与した。

用量漸増コホートにおける本薬及び BTZ の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC は、本薬の投与量の増加に伴い上昇した。本薬 20mg 投与群の結果から、本薬の PK に BTZ の投与量の違い（1.0 又は 1.3mg/m^2）による明確な影響は認められなかった。また、本薬の併用投与が BTZ の PK に及ぼす影響については、BTZ の PK パラメータの個体間変動が大きく、BTZ 1.0 及び 1.3mg/m^2 投与時との間で一貫した傾向が認められなかったことを考慮すると、BTZ の PK に本薬の投与量の違いによる明確な影響は認められていないと考える、と申請者は説明している。

用量漸増コホートにおける本薬のPKパラメータ

各薬剤の投与量		測定日（日）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}*1（h）	AUC_{0-24h}（h･ng/mL）	AUC_{inf}（h･ng/mL）	$T_{1/2}$（h）
本薬（mg）	BTZ（mg/m^2）							
10	1.0	8	4	3.5（10.8）	2.0（1.0, 2.0）	24.1（33.0）	27.9（55.3）	7.4（90.0）
		15	4	4.8（68.8）	1.0（0.5, 2.8）	22.9（34.3）	23.9（54.7）	6.2（68.1）
20	1.0	8	6	10.8（125.5）	2.4（1.0, 3.0）	87.5（100.2）	132.8（108.5）*2	13.8（3.3）*2
		15	4*3	7.6（50.6）	2.0（1.0, 3.9）	59.4（32.4）	104.2（74.5）	14.4（56.7）
	1.3	8	15*3	15.8（63.2）	1.0（0.1, 6.0）	89.1（58.8）	119.7（71.8）	13.2（65.6）
		15	14*3	12.2（103.3）	1.8（0.5, 3.0）	75.9（83.6）	103.5（103.7）	14.1（62.3）
25	1.3	8	7*3	18.0（47.6）	2.0（0.5, 3.0）	106.4（31.6）	150.3（40.6）	15.1（26.4）
		15	7*3	12.0（105.4）	2.0（0.9, 6.0）	83.7（103.8）	101.8（166.0）	10.8（60.5）
30	1.3	8	5*3	14.5（74.8）	1.0（1.0, 3.0）	102.8（45.0）	163.1（34.2）	18.7（41.4）
		15	4*3	19.8（109.6）	1.8（0.5, 3.5）	136.3（88.5）	192.1（81.1）	14.9（23.4）

幾何平均値（変動係数%）、BTZ：ボルテゾミブ、*1：中央値（範囲）、*2：n=5、*3：PKパラメータが得られなかった例を除外

用量漸増コホート8日目におけるBTZのPKパラメータ

投与量	n*1	C_{max}（ng/mL）	T_{max}*2（h）	AUC_{0-24h}（h･ng/mL）
本薬 10mg/BTZ 1.0mg/m^2	4	72.7（49.5）	0.1（0.1, 0.2）	55.9（29.3)
本薬 20mg/BTZ 1.0mg/m^2	7	179.5（223.3）	0.1（0, 0.1）	95.9（74.1）
本薬 20mg/BTZ 1.3mg/m^2	14	157.9（65.5）	0.1（0, 1.3）	117.2（58.8）
本薬 25mg/BTZ 1.3mg/m^2	4	101.9（26.5）	0.1（0.1, 0.1）	88.6（38.9）
本薬 30mg/BTZ 1.3mg/m^2	5	76.8（43.1）	0.1（0.1, 0.1）	77.1（16.4）

幾何平均値（変動係数%）、BTZ：ボルテゾミブ、*1：試験期間中に少なくとも1つの評価可能なPKパラメータが得られた34例が解析対象とされた、*2：中央値（範囲）

拡大コホートにおける本薬及びBTZのPKパラメータは下表のとおりであった。DEX非併用時（第1サイクル第8日目）と比較して、DEX併用時（第2サイクルの第8日目）における本薬のAUC_{0-24h}は約20%低下した。本薬は主にCYP3A4により代謝されること（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞(3) 1) *in vitro*代謝」の項参照）を考慮すると、DEXによるCYP3A誘導作用により本薬の代謝が亢進した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬及び BTZ の PK パラメータ（拡大コホート）

DEX	投与量	測定対象	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}*（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h･ng/mL）	$T_{1/2}$（h）
非併用	本薬 20mg/BTZ 1.3mg/m^2	本薬	15	9.5（60.4）	2.0（0.5, 3.0）	61.8（60.9）	13.3（34.7）
		BTZ		107.9（114.6）	1.0（0.1, 0.5）	91.7（87.5）	－
併用	本薬 20mg/BTZ 1.3mg/m^2 /DEX 20mg	本薬	12	8.1（90.3）	1.0（0.5, 6.3）	47.5（76.8）	15.9（29.2）
		BTZ		81.4（87.7）	0.1（0.1, 1.0）	94.7（40.0）	－

幾何平均値（変動係数%）、－：算出せず、DEX：デキサメタゾン、BTZ：ボルテゾミブ、*：中央値（範囲）

（4）薬物相互作用試験

1）DM との薬物相互作用試験（5.3.3.4.1：B2109 試験＜2007 年 11 月～2009 年 1 月＞）

進行性又は転移性の固形がん患者 17 例を対象に、DM（CYP2D6 基質）の PK に及ぼす本薬の影響について検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回第 3、5 及び 8 日目に経口投与し、DM 60mg を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に経口投与することとされた。薬物相互作用の検討は、CYP2D6 の遺伝子型が intermediate metabolizer、extensive metabolizer 若しくは ultra metabolizer と判定された患者、又は血漿中の DM に対するデキストルファン（DM の *O*-脱メチル代謝物）の $AUC_{0\text{-}48h}$ 比が 0.3 未満の患者を対象に行われた。

その結果、DM 単独投与時に対する本薬併用投与時の DM の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 1.83［1.44, 2.34］及び 1.64［1.17, 2.31］であった。一方、本薬との併用投与は DM の T_{max} 及び $T_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。以上より、本薬との併用により、CYP2D6 基質の曝露量が上昇することが示されたことから、本薬と治療域の狭い CYP2D6 基質の併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

2）KCZ との薬物相互作用試験（5.3.3.4.2：B2110 試験＜2007 年 9 月～2010 年 4 月＞）

進行固形がん患者 14 例を対象に、本薬の PK に及ぼす KCZ（強い CYP3A 阻害剤）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に経口投与し、KCZ 400mg を 1 日 1 回第 5～9 日目に経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対する KCZ 併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 1.62［1.21, 2.17］及び 1.78［1.45, 2.18］であり、経口クリアランスに占める CYP3A による代謝の割合は 43.8%と推定された。一方、KCZ との併用投与は本薬の T_{max} 及び $T_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。以上より、強い CYP3A 阻害剤との併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、本薬と強い CYP3A 阻害剤の併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

また、本試験において、CYP3A4 及び 3A5 の遺伝子型が本薬の PK に及ぼす影響が検討された。その結果、CYP3A5 については、*CYP3A5*3*（活性欠損型）のホモ接合体（以下、「**3/*3*」）が 11/14 例、*CYP3A5*3* と *CYP3A5*1*（野生型）のヘテロ接合体（以下、「**1/*3*」）が 3/14 例であり、**3/*3* の患者と **1/*3* の患者との間で本薬単独投与時の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められなかった。一方、CYP3A4 については、14 例全例が *CYP3A4*1A*（野生型）のホモ接合体であり、遺伝子型別の検討は実施できなかった。

（5）肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.3.1：X2101試験＜2010年3月～2012年11月＞）

肝機能が正常な進行固形がん患者 10 例、及び肝機能障害を有する進行固形がん患者 15 例（軽度、中等度及び重度がそれぞれ 8、6 及び 1 例）を対象に、本薬 30mg を食後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試

験が実施された。

その結果、肝機能が正常な患者と比較して軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における本薬の C_{max} はそれぞれ 57、83 及び 69%高値を示し、本薬の AUC_{inf} はそれぞれ 43、105 及び 81%高値を示した（下表）。また、本薬の代謝物である M37.8 の血漿中濃度を検討した結果、本薬の未変化体に対する M37.8 の AUC の比は、肝機能が正常な患者、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 1.2、0.62、1.0 及び 0.70 であり、投与群間で明確な差異は認められなかった。

肝機能障害患者における本薬のPKパラメータ

肝機能障害の重症度*1	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*2 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (h･ng/mL)	AUC_{0-48h} (h･ng/mL)
正常	10	18.5（81.2）	2.0（0.5, 7.0）	28.8（27.3）	150（72）	125（70）
軽度	7	29.1（57.3）	2.0（0.5, 4.0）	26.3（27.6）	215（56）	184（54）
中等度	6	33.9（50.9）	2.0（1.0, 4.0）	34.6（31.5）	308（44）	250（43）
重度	1	31.2	2	19.9	272	235

幾何平均値（変動係数%）、*1：総ビリルビン量（以下、「TBI」）≦基準値上限（以下、「ULN」）かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）≦ULNでは正常、ULN＜TBI≦1.5×ULN、又はTBI≦ULNかつAST＞ULNでは軽度、1.5×ULN＜TBI≦3×ULNでは中等度、3×ULN＜TBI≦10×ULN）では重度と判定された、*2：中央値（範囲）

（6）腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（5.3.3.3.2：X2105試験＜2010年3月～実施中［データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

腎機能が正常な進行固形がん患者 11 例、及び腎機能障害を有する進行固形がん患者 26 例（軽度、中等度及び重度がそれぞれ 10、10 及び 6 例）を対象に、本薬 30mg を食後に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

その結果、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、腎機能正常患者と比較して腎機能障害患者で高値を示す傾向は認められず、$T_{1/2}$ は腎機能障害の重症度によらず同程度であった（下表）。また、M37.8 の血漿中濃度を検討した結果、本薬の未変化体に対する M37.8 の AUC の比は、腎機能が正常な患者、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ 0.64、0.81、1.13 及び 1.20 であり、投与群間で明確な差異は認められなかった。

腎機能障害患者における本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度*1	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}*2 (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (h･ng/mL)	AUC_{0-48h} (h･ng/mL)
正常	11	31.0（117）	1.02（0.5, 4.0）	29.3（56.9）	225（99）	189（88）
軽度	10	18.2（68.6）	1.0（0.5, 4.3）	33.1（26.0）	144（62）	118（67）
中等度	10	29.6（92.5）	1.0（0.5, 2.0）	33.0（21.5）	223（77）	177（77）
重度	6	14.0（82.2）	0.75（0.5, 4.0）	27.5（23.8）	132（50）	111（49）

幾何平均値（変動係数%）、*1：クレアチニンクリアランス（以下、「CLcr」）値が30mL/min未満では重度、30mL/min以上50mL/min未満では中等度、50mL/min以上80mL/min未満では軽度、80mL/min以上では正常と判定された、*2：中央値（範囲）

（7）曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（A2102試験）において、用量の増加に伴って、QTc間隔延長の発現率が高くなる傾向が認められた。また、本薬を経口投与した臨床試験12試験（B1101、B2101、B2102、B2201、B2202、B2203、B2211、B2109、B2110、B2111、X2101及びX2105試験）の試験成績に基づき、血漿中本薬濃度と、Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量の関係について線形混合効果モデルを用いて解析した結果、週3回投与では、本薬濃度とQTcFに明確な関係は認められなかったものの、週3回隔週投与、週2回毎週投与及び単回投与では、本薬濃度の増加に伴いQTcFが延長する傾向が認められ、血漿中本薬濃度が本薬20、40及び60mg経口投与時のC_{max}に相当する20、

50及び65ng/mLのとき（「(3) 3) 海外第Ⅰ相試験」及び「(3) 4) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験」の項参照)、それぞれ1.07～5.96、3.14～12.87及び4.18～16.33msecと予測された。以上より、本薬はQT間隔延長を引き起こす可能性がある、と申請者は説明している。

(8) 母集団薬物動態（PPK）解析

国内及び海外第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験（A2101、A2102、B1101、B1201、B2101、B2102、B2201、B2202、B2203、B2211、B2109、B2110、B2111 及び E2214 試験）で得られた本薬の PK データ（581 例、7,834 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（使用ソフトウェア : NONMEM extended version VI)。なお、本薬の PK は、一次吸収過程を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL 及び中央コンパートメント分布容積（以下、「V2」）に対する性別、年齢、体表面積、人種（白人、黒人、アジア人及びその他)、がん種（固形がん及び血液悪性腫瘍）及びベースラインでの臨床検査値（肝機能（TBI 及び AST）及び腎機能（CLcr））の影響、②Ka 及び F に対する製剤の影響、③CL に対する併用薬（QT 延長作用を有する薬剤、CYP2D6 基質、CYP3A4/5 基質、強い CYP3A4/5 阻害剤又は誘導剤、及び 5-ヒドロキシトリプタミン 3 受容体（5-HT_3）拮抗薬）の影響が検討された。その結果、CL 及び V2 に対する有意な共変量として、年齢、体表面積及び人種が選択され、各共変量が CL 及び V2 に及ぼす影響は以下のとおりであった。しかしながら、最終モデルで推定された本薬の CL 及び V2 の個体間変動の大きさ（変動係数としてそれぞれ 65.3 及び 57.8%）を考慮すると、年齢、体表面積及び人種が本薬の CL 及び V2 に及ぼす影響は臨床上重要ではないと考える、と申請者は説明している。

- 体表面積の影響について、典型的な患者（体表面積 : 1.9m^2）と比較して、体表面積が 1.5m^2 の患者では本薬の CL 及び V2 はそれぞれ 21 及び 27%低値を示すことが推定された。また、年齢の影響については、典型的な患者（年齢 : 61 歳）と比較して、30 歳の患者では CL 及び V2 はそれぞれ 12 及び 25%低値を示すことが推定された。
- 人種の影響について、体表面積を 1.9m^2 とした場合、白人と比較して、アジア人、黒人及びその他の人種で本薬の CL はそれぞれ 17%高値、1%高値及び 28%低値を示し、V2 はそれぞれ 37%高値、24%高値及び 13%高値を示すことが推定された。なお、白人及びアジア人の体表面積を 1.9 及び 1.7m^2 とした場合、白人と比較して、アジア人では本薬の CL 及び V2 はそれぞれ 4.7 及び 17.7%高値を示すことが推定された。

(9) 曝露量と有効性及び安全性の関連

1) 曝露量と有効性との関連

B2207 試験の結果を基に、本薬の曝露量と有効性との関連が検討された。BTZ 1.0mg/m^2 との併用下で、本薬 10 及び 20mg を 1 日 1 回週 3 日毎週経口投与した場合、第 1 サイクルの第 15 日目における本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均値）はそれぞれ 22.9 及び 59.4h･ng/mL、International myeloma working group（IMWG）基準に基づく奏効率はそれぞれ 14.3%（1/7 例）及び 28.6%（2/7 例）であり、本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$ の増加に伴い奏効率が上昇する傾向が認められた。一方、BTZ 1.3mg/m^2 との併用下で、本薬 20、25 又は 30mg を 1 日 1 回週 3 日毎週経口投与した場合、第 1 サイクルの第 15 日目における $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均値）はそれぞれ 75.9、83.7 及び 136.3h･ng/mL、奏効率はそれぞれ 52.9%（9/17 例)、55.6%（5/9 例）及び 57.1%（4/7 例）であり、本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$ の増加に伴う奏効率の増加は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験（D2308 試験）の PK 解析対象とされた日本人 13 例における初回投与後の C_{max} と、修正 European Society for Blood and Marrow Transplantation（以下、「EBMT」）基準（「(ⅲ) ＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国際共同試験」の項参照）に基づく治験医師判定の奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

2）曝露量と安全性との関連

D2308 試験において認められた Grade 3 以上の有害事象のうち、最も発現頻度が高かった事象は血小板減少症であったことから、がん患者を対象とした国内及び海外臨床試験 14 試験（A2101 試験、A2102 試験、B1101 試験、B1201 試験、B2101 試験、B2102 試験、B2109 試験、B2110 試験、B2111 試験、B2201 試験、B2202 試験、B2203 試験、B2211 試験及び E2214 試験）の成績を基に、PPK モデル及び本薬が血小板の生成を阻害すると仮定した薬力学（PD）モデルである indirect response model を用いて、血漿中本薬濃度と血小板減少の関係が検討された。ベースラインの血小板数を 266×10^9/L と仮定し、本薬 30、40 又は 60mg を週 3 回毎週投与又は週 3 回隔週投与で 4 週間投与した場合の血小板数をシミュレーションした結果、血小板数の最小値は、30、40 又は 60mg を週 3 回毎週投与した場合ではそれぞれ 134×10^9、116×10^9 及び 85×10^9/L、週 3 回隔週投与した場合ではそれぞれ 178×10^9、162×10^9 及び 140×10^9/L であることが推定された。

以上より、血漿中本薬濃度の増加に伴い、血小板数が減少する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

（1）本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内臨床試験（B1101 試験及び B1201 試験）及び海外臨床試験（B2101 試験、B2102 試験、B2201 試験、B2202 試験、B2203 試験、B2211 試験、B2109 試験、B2110 試験、B2111 試験、X2101 試験及び X2105 試験）で得られた本薬の PK データに基づき、本薬の PK における国内外差を検討した（下表）。採血点の比較的少なかった試験（Limited sampling）においては、日本人の $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は、外国人と同程度であったが、採血点が比較的多かった試験（Dense sampling）においては、外国人と比較して日本人における本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は低値を示した。一方、D2308 試験及び B2207 試験で得られた本薬の PK データ（「＜提出された資料の概略＞（2）国際共同試験」及び「＜提出された資料の概略＞（3）6）海外第 I 相試験」の項参照）に基づき、本薬、BTZ 及び DEX の併用投与時における本薬の PK の国内外差を検討した結果、外国人と比較して日本人における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値はそれぞれ 55 及び 70%高値を示した。

以上より、本薬の C_{max} 及び AUC の平均値の国内外差について、検討ごとに一貫した結果が得られなかった。検討ごとに結果に差異が生じた要因として、本薬の PK の個体間変動が日本人及び外国人ともに大きく、本薬の PK の個体間変動に起因した可能性が考えられる。本薬の C_{max} 及び AUC の個別値（範囲）の分布は、日本人（それぞれ 7.7～34.5ng/mL 及び 55.0～138h･ng/mL）及び外国人（それぞれ 2.7～35.5ng/mL 及び 12.7～134h･ng/mL）で概ね重なっていたこと等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

日本人及び外国人に本薬20mgを経口投与した際の$AUC_{0\text{-}24h}$

採血方法*	人種	n	$AUC_{0\text{-}24h}$（h･ng/mL）	
			算術平均値（変動係数%）	中央値（範囲）
Dense sampling	日本人	6	67（43.2）	64（36, 108）
	外国人	79	126（59.1）	115（29, 423）
Limited sampling	日本人	4	115（28.7）	109（87.1, 155）
	外国人	160	105（53.7）	94（8, 286）

*：投与後 24 時間までに 5 点の採血点が設定された場合を Limited sampling とし、5 点超の採血点が設定された場合を Dense sampling とした。

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は認め

られないと考えるものの、日本人と外国人における PK の異同については、引き続き公表論文等を含めて情報収集していく必要があると考える。

（2）薬物動態学的相互作用について

KCZ との薬物相互作用試験において、強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が上昇することが示されたことから（「＜提出された資料の概略＞（4）2）KCZ との薬物相互作用試験」の項参照）、機構は、CYP3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を実施する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由等から、強い CYP3A 誘導剤を併用した場合に本薬の曝露量が減少することは明らかであり、CYP3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、追加の臨床試験により、さらなる検討を実施する必要性は低いと考える。

- 本薬は主に CYP3A を介して代謝され、本薬の経口クリアランスに占める CYP3A の寄与率は約 44%であると考えられること（「＜提出された資料の概略＞（4）2）KCZ との薬物相互作用試験」の項参照）。
- B2207 試験において、CYP3A 誘導作用を有する DEX との併用により、本薬の AUC が約 20%減少することが認められたこと（「＜提出された資料の概略＞（3）6）海外第Ⅰ相試験」の項参照）。

次に、機構は、強い CYP3A 誘導剤との併用が、本薬の PK 及び有効性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬がミダゾラムの PK に及ぼす影響を検討した際に用いた生理学的薬物動態モデル（「3.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（5）1）酵素阻害」の項参照）を基に、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンが本薬の PK に及ぼす影響について検討した結果、リファンピシンとの併用により本薬の AUC が約 70%減少すると予測されたことから、強い CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量は減少すると考えられる。なお、本薬及びリファンピシンの併用時、並びに本薬、リファンピシン及び DEX の併用時における、本薬単独投与時に対する AUC 比について、当該モデルを基に推定した結果、2 剤併用時及び 3 剤併用時のいずれにおいても 0.42 と予測され、強い CYP3A 誘導剤を本薬と併用する場合に、DEX の併用有無は、本薬の曝露量に明らかな影響を及ぼさないと推定された。

また、以下に示す検討結果等から、当該モデルを用いることは妥当であったと考える。

- 海外第Ⅰ相試験（B2110 試験）と同様の投与条件において、本薬 20mg と KCZ 400mg を併用投与した場合の本薬の曝露量を推定した結果、KCZ の非併用時に対する併用時の本薬の AUC 比は 1.78 と予測され、B2110 試験において得られた当該 AUC 比の実測値（幾何平均値の比：1.78、「＜提出された資料の概略＞（4）2）KCZ との薬物相互作用試験」の項参照）と概ね一致したこと。
- 上記の生理学的薬物動態モデルを基に、B2207 試験と同様の投与条件において、本薬 20mg と DEX*20mg を併用投与した場合の本薬の曝露量を推定した結果、DEX 非併用時に対する併用時の本薬の AUC 比は 0.85 と予測され、B2207 試験において得られた当該 AUC 比の実測値（幾何平均値の比：0.77、「＜提出された資料の概略＞（3）6）海外第Ⅰ相試験」の項参照）と概ね一致したこと。

  *：トリアゾラムと DEX との臨床相互作用試験（Pharmacol Toxicol 1998; 83: 135-8）の結果を参考として、DEX の PK 及び CYP3A 誘導作用を考慮した生理学的薬物動態モデルを構築した。

強い CYP3A 誘導剤との併用が、本薬の PK 及び有効性に及ぼす影響については、D2308 試験において、強い CYP3A 誘導剤を併用した患者集団における無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値（本薬群（9 例）及びプラセボ群（11 例）においてそれぞれ 5.65 カ月及び 4.86 カ月）は、併用していない患者の PFS の中央値（本薬群（378 例）及びプラセボ群

（371 例）においてそれぞれ 12.25 カ月及び 8.31 カ月）と比較して短かったことから、強い CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の有効性が減弱する可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

強い CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の血漿中濃度が低下する予測結果が得られていること、及び有効性が減弱することが示唆されていることから、強い CYP3A 誘導剤と本薬を併用する場合には、本薬の増量が必要となる可能性があると考えるが、強い CYP3A 誘導剤を併用した際の本薬の用量調節について検討した試験成績は得られていないことから、強い CYP3A 誘導剤を本薬と併用することは可能な限り避けることが望ましいと考える。

上記の内容については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験 2 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 9 試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 1 試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 5 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	A1101	Ⅰ	進行固形がん	14	1 サイクルを 21 日間とし、本薬 10、15 又は 20mg/m^2 を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与	安全性 PK
		B1101	Ⅰ	進行固形がん又は CTCL	14	本薬 10、15 又は 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
	国際共同	D2308	Ⅲ	再発又は難治性の MM	768 ①387 ②381	治療期 1（第 1～8 サイクル）: 1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与、並びに DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与との併用において、①本薬 20mg 又は②プラセボを 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与 治療期 2（第 9～16 サイクル）: 1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与、並びに DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、8 及び 9 日目に経口投与との併用において、①本薬 20mg 又は②プラセボを 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	A2101	Ⅰ	進行固形がん又は悪性リンパ腫	86	1 サイクルを 21 日間とし、 第 1 群：本薬 1.2、2.4、4.8、7.2 又は 9mg/m^2 を 1 日 1 回第 1～3 日目及び第 8～10 日目に静脈内投与 第 4 群 : 本薬 20 又は 25mg/m^2 を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与 1 サイクルを 28 日間とし、 第 2 群：本薬 2.4、4.8、9.6、15 又は 20mg/m^2 を 1 日 1 回第 1～3 日目及び第 15～17 日目に静脈内投与 第 3 群：本薬 10、15 又は 20mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与	安全性 PK
		A2102	Ⅰ/Ⅱ	進行性血液悪性腫瘍	15	1 サイクルを 21 日間とし、本薬 4.8、7.2、9.0、11.5 又は 14.0mg/m^2 を 1 日 1 回第 1～7 日目に静脈内投与	安全性 PK
		B2101	Ⅰ	進行固形がん又は非ホジキンリンパ腫	95	第 1 群 : 本薬 10、15、20 又は 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与 第 3 群：本薬 30 又は 45mg を 1 日 1 回隔週で週 3 日、経口投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
						第 4a 群：本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与 第 5 群：本薬 30、45 又は 60mg を 1 日 1 回週 2 回、経口投与 第 6 群：本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与 なお、第 2 群及び第 4b 群の用法・用量については、それぞれ第 1 群及び第 5 群の MTD 等に基づき決定される計画であったが、結果的に登録は行われなかった。	
		B2108	I	進行がん	4	^{14}C 標識した本薬 20mg を単回経口投与 その後、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2109	I	進行性又は転移性の固形がん	17	本薬 20mg を 1 日 1 回第 3、5 及び 8 日目に経口投与 デキストロメトルファン 60mg を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に経口投与 その後、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2110	I	進行固形がん	14	本薬 20mg を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に経口投与 ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回第 5～9 日目に経口投与 その後、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2111	I	進行固形がん	36	本薬 20mg を 1 日 1 回毎週 2 日、経口投与 その後、本薬 45mg を 1 日 1 回毎週 2 日、経口投与	安全性 PK
		B2207	I	再発又は難治性の MM	62 ①47 ②15	①用量漸増コホート：1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.0 又は 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与との併用において、本薬 10、20、25 又は 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与 ②拡大コホート：1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与との併用において、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与 第 2 サイクル以降は DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与	安全性 PK
		X2101	I	肝機能障害を有する進行固形がん	25	単回投与期：本薬 30mg を単回経口投与 継続投与期：本薬 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		X2105	I	腎機能障害を有する進行固形がん	37	単回投与期：本薬 30mg を単回経口投与 継続投与期：本薬 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		DUS71	II	BTZ 抵抗性の MM	55	治療期 1（第 1～8 サイクル）：1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与及び DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与との併用において、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与 治療期 2（第 9～16 サイクル）：1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与及び DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、8 及び 9 日目に経口投与との併用において、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与	有効性 安全性
参考	国内	B1201	II	CTCL 及び ATL	4	本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
	海外	B2102	I / II	進行性血液悪性腫瘍	176	第 1 群：本薬 20、30、40、60 又は 80mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与 第 2 群：本薬 30、45、60 又は 80mg を 1 日 1 回隔週で週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2206	I	再発の MM	46	1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25mg を 1 日 1 回第 1～21 日目に経口投与、並びに DEX 40mg を 1 日 1 回第 1～4 日目、第 9～12 日目及び第 17～20 日目（第 5 サイクル以降は第 1～4 日目）に経口投与との併用において、本薬 5、10、20 又は 25mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		B2201	Ⅱ	CTCL	139	本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2202	Ⅱ	CML	29	本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2203	Ⅱ	難治性の MM	38	本薬 20 mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		B2211	Ⅱ	CML	27	本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK
		E2214	Ⅱ	ホジキンリンパ腫	129	本薬 40mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与	安全性 PK

MM：多発性骨髄腫、BTZ：ボルテゾミブ、DEX：デキサメタゾン、レナリドミド：レナリドミド水和物
CTCL：皮膚 T 細胞性リンパ腫、成人 T 細胞白血病リンパ腫：ATL、慢性骨髄性白血病：CML、MTD：最大耐量

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「（iv）臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「（ｉ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

＜評価資料＞

（1）国内臨床試験

1）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：A1101 試験＜2008 年 7 月～2009 年 [redacted] 月＞）

進行固形がん患者（目標症例数：9～18 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 10、15 又は 20mg/m² を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 14 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

用量制限毒性（以下、「DLT」）の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は、20mg/m² 群において、Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

2）国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.4：B1101 試験＜2006 年 11 月～2008 年 5 月＞）

進行固形がん又は CTCL 患者（目標症例数：9～18 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10、15 又は 20mg を 1 日 1 回週 3 回、経口投与することとされた。

本試験に登録された 14 例のうち、1 例を除く 13 例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。第 1 サイクルが DLT の評価期間とされた。いずれの投与群でも DLT は認められず、最大耐量（以下、「MTD」）には達しなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

（2）国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：D2308 試験＜2010 年 1 月～実施中［データカットオフ日：2013 年 9 月 10 日］＞）

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：762 例）を対象に、BTZ 及び DEX 併用下における本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験が、日本を含む 34 カ国又は地域の 194 施設で実施された。

本試験は治療期 1 及び 2 から構成され、治療期 1 の第 8 サイクルにおいて修正 EBMT 基準*に基づく不変（NC）以上と判断された患者は治療期 2 に移行した。用法・用量について、治療期 1 は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与、DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与し、8 サイクル実施することとされた。治療期 2 は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に並びに DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、8 及び 9 日目に投与し、8 サイクル実施することとされた。

*：EBMT 基準（Br J Haematol 1998; 102: 1115-23）に、血清中及び尿中単クローナル免疫グロブリン（以下、「M タンパク」）の消失が免疫固定法で確認できないことを除いて complete response（以下、「CR」）の全基準を満たす場合の効果分類として、near CR（以下、「nCR」）を追加した基準。

本試験に登録され、ランダム化された 768 例（本薬、BTZ 及び DEX 併用（以下、「本薬群」）：387 例、プラセボ、BTZ 及び DEX 併用（以下、「プラセボ群」）：381 例）の全被験者が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として有効性の解析対象とされ、治験薬（本薬、プラセボ、BTZ 又は DEX）のいずれかを少なくとも 1 回投与された 758 例（本薬群：381 例及びプラセボ群：377 例）が安全性の解析対象集団とされた。

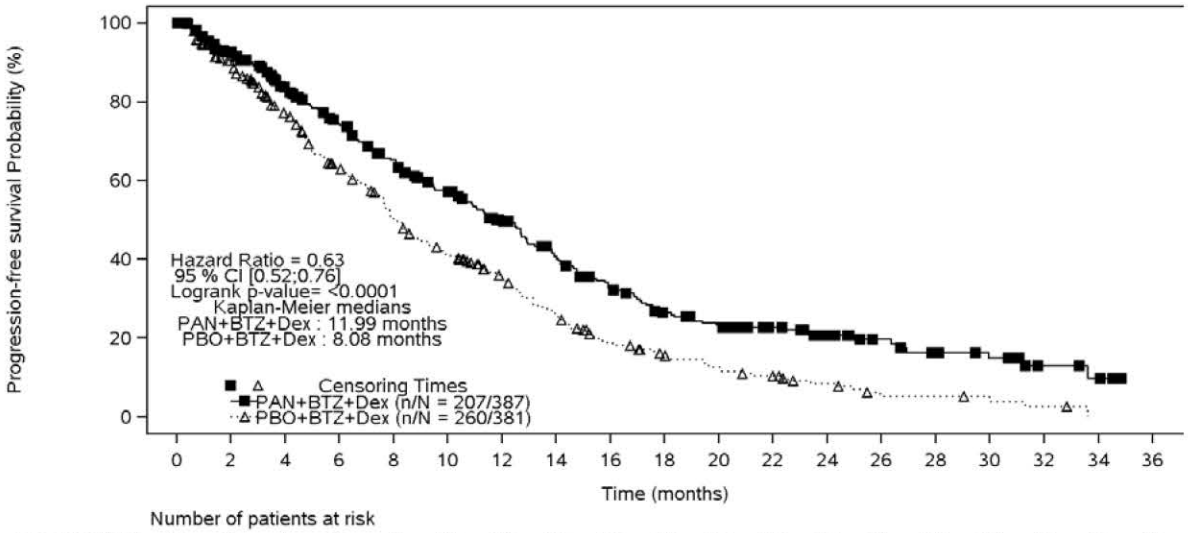
有効性について、主要評価項目は修正 EBMT 基準に基づく治験責任医師判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）とされた。また、本試験では、目標イベント数（460 件）の 33%が観察された時点で無益性、80%が観察された時点で有効性の評価を目的とした中間解析を実施する計画とされた。1 回目の中間解析の結果に基づき、独立データモニタリング委員会（以下、「IDMC」）により試験の継続が勧告された。計画された 2 回目の中間解析は、最終解析を実施する時期と重複する可能性が高くなったため実施されず、試験が継続された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

PFS の最終解析の結果は下表及び下図のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

PFS の最終解析結果（治験責任医師判定、FAS、2013 年 9 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	387	381
死亡又は増悪数（%）	207（53.5%）	260（68.2%）
中央値［95%CI］（カ月）	11.99［10.32, 12.94］	8.08［7.56, 9.23］
ハザード比*1［95%CI］	0.63［0.52, 0.76］	
p 値（両側）*2、*3	＜0.0001	

*1：層別因子（前治療レジメン数及び BTZ 前治療の有無）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（前治療レジメン数及び BTZ 前治療の有無で層別）、*3：有意水準両側 0.0458（実施されなかった 2 回目の中間解析を考慮）



Number of patients at risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
PAN+BTZ+Dex	387	288	241	202	171	143	113	89	69	52	44	35	26	18	13	10	5	3	0
PBO+BTZ+Dex	381	296	235	185	143	114	89	64	42	32	24	18	12	5	5	3	2	0	0

PFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、FAS、2013 年 9 月 10 日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、本薬群で 30/381 例（7.9%）及びプラセボ群で 18/377 例（4.8%）に認められた。死因は、本薬群で疾患進行 4 例、敗血症性ショック 3 例、心筋梗塞、急性腎不全及び呼吸不全各 2 例、心停止、心筋虚血、胃腸出血、腸管虚血、死亡、気管支肺炎、肺感染、肺炎、肺結核、各種物質毒性、脳出血、脳血管発作、急性呼吸不全、肺障害、肺出血、肺水腫及び出血性ショック各 1 例、プラセボ群で疾患進行 6 例、肺炎 3 例、心停止、心肺停止、心肺不全、壊死性筋膜炎、好中球減少性敗血症、脳損傷、頭蓋内出血、急性呼吸不全及び肺塞栓症各 1 例であった。このうち、本薬群の心筋梗塞、肺感染、肺炎、肺結核、急性呼吸不全、肺出血及び出血性ショック各 1 例、プラセボ群の頭蓋内出血及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（3）海外臨床試験

1）海外第 I 相試験（5.3.3.2.2：A2101 試験＜20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted]月＞）

進行固形がん又は悪性リンパ腫患者（目標症例数：第 1 群及び第 2 群約 68～104 例、第 3 群約 38～44 例、並びに第 4 群 20 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 群では 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 1.2、2.4、4.8、7.2 又は 9.0mg/m² を 1 日 1 回第 1～3 日目及び第 8～10 日目に、第 2 群では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 2.4、4.8、9.6、15.0 又は 20.0mg/m² を 1 日 1 回第 1～3 日目及び第 15～17 日目に、第 3 群では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10.0、15.0 又は 20.0mg/m² を 1 日 1 回第 1、8 及び 15 日目に、第 4 群では 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20.0 又は 25.0mg/m² を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与することとされた。

本試験では、86 例（第 1 群 23 例、第 2 群 7 例、第 3 群 47 例及び第 4 群 9 例）が登録され、本薬が投与された 86 例全例が安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされ、第 1 群では 7.2mg/m² が投与された 1/7 例（Grade 2 の血小板減少症 1 例）及び 9.0mg/m² が投与された 5/8 例（Grade 4 の血小板減少症 3 例、Grade 3 の好中球減少症、Grade 4 の好中球減少症、及び Grade 3 の高ビリルビン血症各 1 例（重複あり））に DLT が認められ、7.2mg/m² が MTD とされた。第 2 群では 20mg/m² が投与された 1/1 例に DLT（Grade 4 のトルサード・ド・ポアント、Grade 3 の洞性徐脈、Grade

3 の嘔吐、Grade 3 の脱水及び Grade 4 の発熱性好中球減少症）が認められ、20.0mg/m² は MTD を超えていると判断され、MTD は決定されなかった。第 3 群では 20.0mg/m² が投与された 1/8 例に DLT（Grade 4 の血小板減少症）が認められ、20.0mg/m² が MTD とされた。第 4 群では 25.0mg/m² が投与された 1/3 例（Grade 3 の疲労）及び 20.0mg/m² が投与された 1/6 例に DLT（Grade 3 の疲労及び Grade 3 の QT 延長）が認められたが、第 4 群で MTD は決定されなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、8/86 例（9.3%）に認められ、投与群別では第 1 群で 1/23 例（4.3%）、第 2 群で 1/7 例（14.3%）及び第 3 群で 6/47 例（12.8%）に認められ、第 4 群では認められなかった。死因は、第 1 群で疾患進行 1 例、第 2 群で疾患進行 1 例、第 3 群で疾患進行 4 例、肺炎及び敗血症各 1 例であった。いずれの死因も本薬との因果関係が否定された。

2）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.3：A2102 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

進行性血液悪性腫瘍患者（目標症例数：99～141 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 4.8、7.2、9.0、11.5 又は 14.0mg/m² を 1 日 1 回第 1～7 日目に静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 15 例全例が安全性解析対象とされた。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされた。11.5mg/m² が投与された 1/3 例（Grade 3 の QT 延長）及び 14.0mg/m² が投与された 5/5 例（Grade 3 の QT 延長 3 例、Grade 3 の両側胸水及びブドウ球菌性敗血症各 1 例）に DLT が認められた。本試験は MTD が決定される前に中止となった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、1/15 例（6.7%）に認められた。死因はブドウ球菌性敗血症であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

3）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2.5：B2101 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

進行固形がん又は非ホジキンリンパ腫患者（目標症例数：用量漸増期において第 1、2、3 及び 5 群は各群最大 15 例、拡大コホートにおいて第 1 群 35 例、第 2 群 20 例、第 3 群 20 例、第 4a/b 群 20～40 例、第 5 群 30～40 例及び第 6 群 20～40 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 群では本薬 10、15、20 又は 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与、第 2 群では本薬を第 1 群の DLT、MTD 及び PK プロファイルにより決定された用量を 1 日 1 回連日、経口投与、第 3 群では本薬 30 又は 45mg を 1 日 1 回隔週で週 3 日、経口投与、第 4a 群では第 1 群の MTD を第 1 群と同じスケジュールで経口投与、第 4b 群では第 5 群の MTD 及び用法で経口投与、第 5 群では本薬 30、45 又は 60mg を 1 日 1 回週 2 日、経口投与、第 6 群では第 1 群の MTD を第 1 群と同じスケジュールで経口投与することとされた。

本試験では、用量漸増期及び拡大コホートにおいて計 95 例（第 1 群 47 例、第 3 群 23 例、第 4a 群 2 例、第 5 群 22 例及び第 6 群 1 例）が登録された。第 1 群において 1 例が 2 回登録され、2 回治療を受けたため、当該症例の 2 回目の治療については解析から除外された。なお、A2101 試験において QTc 間隔延長が認められたこと、B2101 試験における血小板減少の発現状況等を考慮して、第 2 群及び第 4b 群への登録は行われなかった。

第 1 サイクルが DLT 評価期間とされ、第 1 群では 30mg が投与された 2/10 例に DLT（Grade 3 の下痢及び Grade 4 の血小板減少症各 1 例）が認められ、20mg が MTD とされた。第 3 群では 45mg が投与された 2/2 例に DLT（Grade 4 の血小板減少症 2 例）が認められ、30mg が MTD とされた。第 5 群では 45mg が投与された 2/6 例（Grade 3 の疲労及び Grade 3 の QT 延長各 1 例）並びに 60mg が投与された 1/4 例に DLT（Grade 4 の血小板減少症）が認められ、45mg が MTD とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、12/94 例（12.8%）に認められた。なお、本薬の用法別での例数の内訳は、週 3 回投与することとされた第 1、4a 及び 6 群では 5/49 例（10.2%）、隔週で週 3 回投与することとされた第 3 群では 2/23 例（8.7%）及び週 2 回投与することとされた第 5 群では 5/22 例（22.7%）であった。死因は、第 1、4a 及び 6 群で菌状息肉症 2 例、前立腺癌、腎細胞癌及び平滑筋肉腫各 1 例、第 3 群で転移性乳癌及び中皮腫各 1 例、第 5 群で膵腺癌、非ホジキンリンパ腫、転移性乳癌、転移性食道癌及び転移性新生物各 1 例であり、いずれの死因も本薬との因果関係が否定された。

4）海外第 I 相試験（5.3.3.2.7：B2108 試験＜20[redacted]年[redacted]月～6 月＞）

進行がん患者（目標症例数：4～6 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、^{14}C 標識した本薬 20mg を単回経口投与し、その後、1 サイクルを 28 日間とし、放射能非標識の本薬 1 日 1 回 20mg を週 3 日、経口投与することとされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡例は認められなかった。

5）海外第 I 相試験（5.3.3.4.1：B2109 試験＜2007 年 11 月～2009 年 1 月＞）

進行性又は転移性の固形がん患者（目標症例数：24 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回第 3、5 及び 8 日目に経口投与し、DM 60mg を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に経口投与することとされ、その後、本薬 1 日 1 回 20mg を週 3 日、経口投与することとされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、3/16 例（18.8%）に認められた。死因は、脳出血、呼吸不全及び卵巣癌各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

6）海外第 I 相試験（5.3.3.4.2：B2110 試験＜2007 年 9 月～2010 年 4 月＞）

進行固形がん患者患者（目標症例数：24 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に経口投与し、KCZ 400mg を 1 日 1 回第 5～9 日目に経口投与することとされ、その後、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、1/13 例（7.7%）に認められた。死因は心筋梗塞であり、治験薬との因果関係が否定された。

7）海外第 I 相試験（5.3.1.1.1：B2111 試験＜2007 年[redacted]月～2011 年 2 月＞）

進行固形がん患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、PK 評価期には本薬 20mg を 1 日 1 回週 2 日、経口投与することとされ、PK 評価期における忍容性が良好であった場合、本薬 45mg を 1 日 1 回週 2 日の投与を継続することとされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、2/36 例（5.6%）に認められた。死因は疾患進行 2 例であり、いずれの死因も治験薬との因果関係が否定された。

8）海外第 I 相試験（5.3.5.2.2：B2207 試験＜2007 年 10 月～実施中［データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：用量漸増コホート 47 例及び拡大コホート 12～15 例）を対象に、本薬及び BTZ の併用投与時の安全性及び PK を検討することを目的と

した非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増コホートでは、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 10、20、25 又は 30mg を 1 日 1 回週 3 日、毎週経口投与及び BTZ 1.0 又は 1.3mg/m² を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与することとされた。拡大コホートでは、第 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、2 週間経口投与し、1 週間休薬、並びに BTZ 1.3mg/m² を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与することとし、さらに、第 2 サイクルから、本薬及び BTZ に加えて、DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与することとされた。

本試験の用量漸増コホートに登録された 47 例及び拡大コホートに登録された 15 例の全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

用量漸増コホートにおいて、本薬 20mg 及び BTZ 1.3mg/m² が投与された 3/15 例（Grade 4 の血小板減少症、Grade 3 の嘔吐、及び Grade 3 の起立性低血圧各 1 例）、本薬 25mg 及び BTZ 1.3mg/m² が投与された 2/6 例（Grade 2 の腫瘍崩壊症候群及び Grade 4 の血小板減少症各 1 例）並びに本薬 30mg 及び BTZ 1.3mg/m² が投与された 4/6 例（Grade 4 の血小板減少症 2 例、Grade 3 の疲労、Grade 3 の脱力、Grade 2 の食欲不振、Grade 2 の無力症、及び Grade 2 の疲労各 1 例）に DLT が認められ、MTD は本薬 20mg 及び BTZ 1.3mg/m² とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、用量漸増コホートで 2/47 例（4.3%）、拡大コホートで 2/15 例（13.3%）に認められた。死因は、用量漸増コホートで原疾患による死亡 2 例、拡大コホートで虚血性脳卒中及び損傷各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

9）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.3.1：X2101 試験＜2010 年 3 月～2012 年 11 月＞）

肝機能障害を有する患者を含む進行固形がん患者（目標症例数：22～28 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、単回投与期では、本薬 30mg を単回経口投与し、継続投与期では、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 25 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。なお、肝機能障害の重症度の内訳は、正常 10 例、軽度 8 例、中等度 6 例及び高度 1 例であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、5/25 例（20.0%）に認められた。死因は、疾患進行 3 例、肺水腫及び転移性前立腺癌各 1 例であり、いずれの死因も本薬との因果関係が否定された。

10）海外第Ⅰ相試験（5.3.3.3.2：X2105 試験＜2010 年 3 月～実施中［データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］＞）

腎機能障害を有する患者を含む進行固形がん患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、単回投与期では、本薬 30mg を単回経口投与し、継続投与期では、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 30mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 37 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。なお、腎機能障害の重症度の内訳は、正常 11 例、軽度 10 例、中等度 10 例及び高度 6 例であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、3/37 例（8.1%）に認められた。死因は、脈絡膜黒色腫、動脈硬化症及び疾患進行各 1 例であり、いずれの死因も本薬との因果関係が否定された。

11）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：DUS71 試験＜2010 年 6 月～実施中［データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 月］＞）

BTZ 抵抗性*の MM 患者（目標症例数：第 1 ステージ 24 例以上、第 2 ステージ 23 例）を対象に、本薬、BTZ 及び DEX を併用した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

*：BTZ を含む直近の治療中又は治療中止後 60 日以内に病勢進行が認められた患者

本試験は第 1 及び第 2 ステージから構成され、第 1 ステージの最初の 24 例のうち 4 例以上で奏効が認められた場合、第 2 ステージに移行することとされた。用法・用量について、治療期 1 は 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与し、BTZ 1.3mg/m² を 1 日 1 回第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与し、DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与し、8 サイクル実施することとされた。治療期 2 は 1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回第 1、3、5、8、10 及び 12 日目に経口投与し、BTZ 1.3mg/m² を 1 日 1 回第 1 及び 8 日目に静脈内投与し、DEX 20mg を 1 日 1 回第 1、2、8 及び 9 日目に経口投与し、8 サイクル実施することとされた。

本試験に登録された 55 例全例に少なくとも 1 回の治験薬（本薬、BTZ 又は DEX）が投与され、55 例が FAS 及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた修正 EBMT 基準に基づく第 8 サイクル終了時の奏効率［95%CI］（%）は 34.5［22.2, 46.7］であり、腫瘍縮小効果は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果*（治験責任医師判定、FAS、55 例）

	例数（%）
最良総合効果	
CR	0
nCR	1（1.8）
部分奏効（PR）	18（32.7）
Minor Response（MR）	10（18.2）
不変（NC）	20（36.4）
CR 後の再発	0
進行（PD）	3（5.5）
不明	3（5.5）
奏効（CR、nCR 又は PR）（奏効率（%））	19（34.5）

*：修正 EBMT 基準（「(2) 国際共同試験」の項参照）

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、4/55 例（7.3%）に認められた。死因は、形質細胞性骨髄腫 3 例、多臓器不全 1 例であり、いずれの死因も治験薬との因果関係が否定された。

＜参考資料＞

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.4.1：B1201 試験＜2008 年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

CTCL 及び ATL 患者（目標症例数：それぞれ 14 例以上及び 21 例以上）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 4 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。なお、本試験は、3/4 例で認められた皮膚潰瘍の発現を理由に早期中止された（「＜審査の概略＞（3）13）皮膚潰瘍」の項参照）。

（2）海外臨床試験

1）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.6：B2102 試験＜2006 年 3 月～2009 年[redacted]月＞）

進行性血液悪性腫瘍患者（目標症例数：最大 308 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 群では、本薬 20、30、40、60 又は 80mg を 1 日 1 回週 3 日、第 2 群では、本薬 30、45、60 又は 80mg を 1 日 1 回隔週で週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 176 例のうち、第 1 群 120 例、第 2 群 56 例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、42/176 例（23.9%）に認められた。死因は、疾患進行 31 例、肺炎、敗血症及び多臓器不全各 2 例、敗血症性ショック、肺出血、呼吸不全、脳血管発作及び腎不全各 1 例であった。このうち、肺出血及び多臓器不全各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2）海外第Ⅰ相試験（5.3.5.4.5：B2206 試験＜2008 年 4 月～20[redacted]年[redacted]月＞）

再発の MM 患者（目標症例数：12 例以上）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

用法・用量について、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 5、10、20 又は 25mg を 1 日 1 回第 1、3、5、8、10、12、15、17、19、22、24 及び 26 日目に経口投与し、レナリドミド 25mg を 1 日 1 回第 1～21 日目に経口投与、第 22～28 日目は休薬することとされた。DEX について、40mg を 1 日 1 回第 1～4 サイクルは第 1～4 日目、第 9～12 日目及び第 17～20 日目に、第 5 サイクル以降は、第 1～4 日目に併用して経口投与することとされた。

本試験に登録された 46 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、7/46 例（15.2%）に認められた。死因は、呼吸不全 3 例、心筋梗塞、気管支障害、多臓器不全及び腸管穿孔各 1 例であった。このうち、呼吸不全及び多臓器不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.2：B2201 試験＜2007 年 1 月～実施中［データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］＞）

CTCL 患者（目標症例数：118 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 139 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、6/139 例（4.3%）に認められた。死因は、感染、死亡、心突然死、敗血症性ショック、敗血症及び心停止各 1 例であった。このうち、心停止は治験薬との因果関係が否定されなかった。

4）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.3：B2202 試験＜2007 年[redacted]月～2008 年 9 月＞）

慢性骨髄性白血病（以下、「CML」）患者（目標症例数：120 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 19 施設で実施された。

用法・用量について、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 29 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、認められなかった。

5）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.4：B2203 試験＜2007 年 4 月～20[redacted]年[redacted]月＞）

難治性の MM 患者（目標症例数：第 1 ステージ 36 例及び第 2 ステージ 36 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。第 1 ステージに 36 例を登録し、4 例以上で奏効が認められた場合、第 2 ステージに 36 例を登録することとされた。

用法・用量について、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 38 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、3/38 例（7.9%）に認められた。死因はいずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

6）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.6：B2211 試験＜2007 年 2 月～2008 年 8 月＞）

CML 患者（目標症例数：71 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 20 施設で実施された。

用法・用量について、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 27 例全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、6/27 例（22.2%）に認められた。死因は、疾患進行 3 例、多臓器不全、呼吸不全及び出血性脳梗塞各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.7：E2214 試験＜2008 年 9 月～20[redacted] 年[redacted] 月＞）

ホジキンリンパ腫患者（目標症例数：102 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 45 施設で実施された。

用法・用量について、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 40mg を 1 日 1 回週 3 日、経口投与することとされた。

本試験に登録された 129 例、全例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、3/129 例（2.3%）に認められた。死因は、疾患進行 2 例、敗血症性ショック 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

＜審査の概略＞

（1）審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D2308 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

（2）有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の再発又は難治性の MM 患者に対する有効性は示されたと判断した。

1）対照群について

申請者は、D2308 試験において、対照群として BTZ、DEX 及びプラセボの併用投与を設定した理由について以下のように説明している。

D2308 試験を計画した当時の再発又は難治性の MM 患者に対する治療体系について、海外では、BTZ、レナリドミド、サリドマイド等の単独投与、BTZ 及び DEX の併用投与（Haematologica 2006; 91: 929-34、Haematologica 2007 92: 1149-50、Eur J Haematol 2009; 83: 449-54）等が治療選択肢として推奨されていた（米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma（以下、「NCCN ガイドライン」）

（version 2, 2009））。国内では、BTZ が再発又は難治性の MM 患者に係る効能・効果で承認されていた。また、診療指針において、海外と同様に BTZ と DEX との併用投与が治療選択肢として推奨されていた（多発性骨髄腫の診療指針 第 2 版 日本骨髄腫学会編（文光堂、2008 年））。

以上より、再発又は難治性の MM 患者を対象とした D2308 試験において、BTZ と DEX との併用投与を対照群として設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2）主要評価項目について

申請者は、D2308 試験の主要評価項目として、治験責任医師判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

MM は既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、MM に対する前治療数が増えるにつれて奏効持続期間は短縮することが報告されている（Mayo Clin Proc 2004; 79: 867-74）。PFS の延長により、病勢進行による後治療開始までの期間の延長につながること等から、結果的に全生存期間（以下、「OS」）の延長に寄与することが期待されている。また、国内外において、PFS は OS の代替評価指標として位置付けられている（Leukemia 2008; 22: 231-9、造血器腫瘍取扱い規約第 1 版 日本血液学会・日本リンパ網内系学会 編（金原出版株式会社、2010 年））。以上より、PFS は臨床的に意義のある評価項目であると考えることから、再発又は難治性の MM を対象とした D2308 試験では PFS を主要評価項目とした。

機構は、申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、標準治療が確立していない再発又は難治性の MM に対する治療効果の評価では、OS も重要と考える。したがって、本薬の有効性は PFS を中心に評価を行い、OS の成績も確認することとした。

3）有効性について

D2308 試験の主要評価項目とされた修正 EBMT 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国際共同試験」の項参照）。

また、副次評価項目の一つとされた OS の中間解析[*1] の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS の追加解析[*2] の結果について、本薬群及びプラセボ群における OS のイベント数はそれぞれ 169/387 例（43.7%）及び 190/381 例（49.9%）であり、また、OS（中央値）［95%CI］（月）はそれぞれ 38.24［34.63, 45.37］及び 35.38［29.37, 39.92］であったが、統計学的な有意差は認められなかった（層別 log-rank 検定、p 値= 0.1783、有意水準両側 1×10^{-7}、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）。

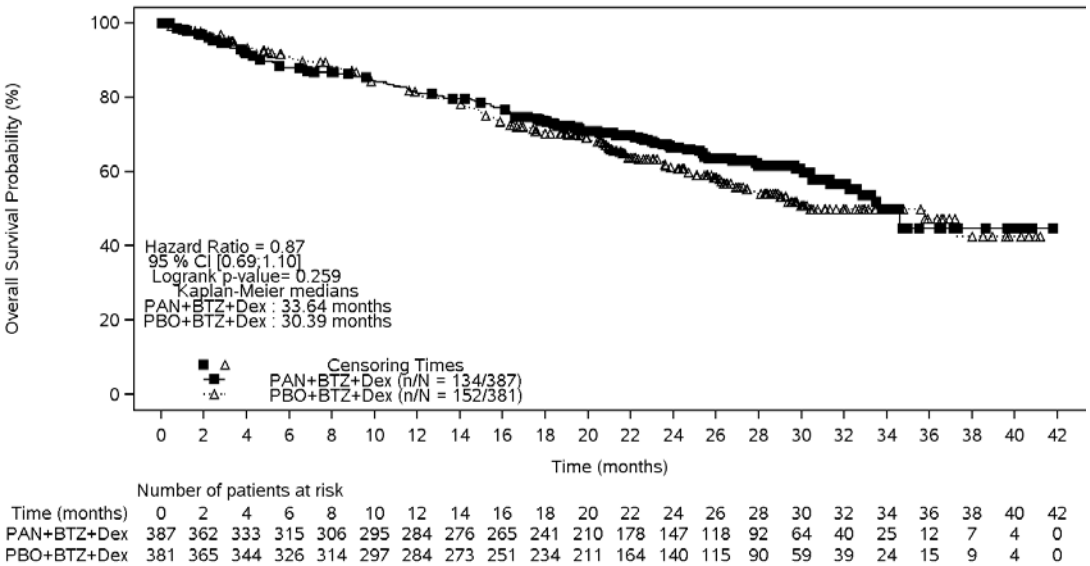
*1：PFS の最終解析時点で OS の中間解析が実施されることとされ、OS の中間解析時における有意水準（両側）は、0.0131 とされた。

*2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験実施計画書が改訂され、最終解析に必要な OS イベント数（415 件）の約 90%に達した時点で実施することとされた。なお、当該改訂に伴い追加された中間解析及び最終解析の α 消費関数は、試験全体の第一種の過誤確率を制御するように調整された。

OS の中間解析結果（FAS、2013 年 9 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	387	381
死亡数	134（34.6%）	152（39.9%）
中央値［95%CI］（カ月）	33.64［31.34, NE］	30.39［26.87, NE］
ハザード比*1［95%CI］	0.87［0.69, 1.10］	
p 値（両側）*2、*3	0.2586	

NE：推定不可、*1：層別因子（前治療レジメン数（1、2 又は 3）、BTZ 前治療の有無）により調節した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定、*3：有意水準両側 0.0131



OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2013 年 9 月 10 日データカットオフ）

D2308 試験において、PFS 評価のための測定項目のひとつである M タンパクの測定法に逸脱が認められた、と申請者は説明している。機構は、当該逸脱が生じた経緯、及び M タンパクの測定法の差異が M タンパクの測定結果に及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

D2308 試験の治験実施計画書では、修正 EBMT 基準に従い、タンパク電気泳動（以下、「PEP」）を用いて、血清中及び尿中の M タンパクを定量的に測定する旨が規定されていた。なお、申請者は、測定対象とすべき M タンパクについて、グロブリン分画（α1、α2、β 及びγ分画）中に認められる M タンパクのスパイク（以下、「M スパイク」）であると考えていたが、M タンパクと M スパイクを同義であると考えていたことから、治験実施計画書において M スパイクに関する規定は明記されていなかった。

PEP を用いたグロブリン分画及び M スパイク分画の測定法の同一性が検討された報告は確認できなかったが、M スパイクが明確に現れる場合には両測定法による測定値の差異は小さく、M スパイクが小さく明瞭でない場合には測定値の差異は大きくなると考えられる。また、PEP を用いた M スパイク分画の測定法と免疫グロブリン定量法の同一性については、IgA、IgM 及び IgG 型グロブリンの両測定法による測定値の相関性を基に検討した結果、それぞれ 11～67、8.5～25.1 及び 19.2～56g/L の範囲で一定の相関が認められたとの報告があるが（Clin Chem 2009; 55: 1523-9）、免疫グロブリン定量法では M タンパクに加えて正常な免疫グロブリンを含むタンパク量を含む測定値となる。以上より、いずれの M タンパク測定法もそれぞれ異なる特徴を有しており、測定法が異なる場合には、同一の測定値を得ることは困難であると考える。M タンパクを経時的に測定する場合に、同一の被験者では同一の測定法により評価すべきと考えられており（Leukemia 2006; 20: 1467-73 等）、

上記の D2308 試験の治験実施計画書改訂時においても、被験者内での結果解釈の一貫性を担保するため、改訂の前後で M タンパクの測定法は変更しないこととされた。

次に、機構は、D2308 試験における M タンパクの測定法別の PFS の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D2308 試験において、治験実施計画書に規定された方法である PEP を用いた M スパイク測定に基づく PFS の結果、及び規定外の方法である免疫グロブリン定量法又は PEP を用いたグロブリン分画の測定に基づく PFS の結果は下表のとおりである。

D2308 試験における M タンパクの測定法別の PFS の結果（治験責任医師判定）

	規定された方法（PEP を用いた M スパイクを測定）		規定外の方法（免疫グロブリン定量法又は PEP を用いたグロブリン分画を測定）	
	本薬群	プラセボ群*1	本薬群	プラセボ群*1
例数	292	282	95	98
死亡又は増悪数（%）	154（52.7）	196（69.5）	53（55.8）	64（65.3）
中央値［95%CI］（カ月）	12.68［10.61, 14.06］	8.08［7.06, 9.72］	9.53［7.89, 12.48］	7.95［7.03, 9.23］
ハザード比［95%CI］*2	0.64［0.52, 0.79］		0.67［046, 0.98］	

*1：M タンパクの測定法が不明である 1 例を除く、*2：層別因子（前治療レジメン数及び BTZ 前治療の有無）により調整した層別 Cox 比例ハザードモデル

また、規定外の方法で M タンパクが測定された 193 例のうち、13 例（本薬群 7 例、プラセボ群 6 例）が免疫グロブリン定量法のみにより、67 例（本薬群 27 例、プラセボ群 40 例）が PEP を用いたグロブリン分画を測定対象とする測定法のみにより測定された。以上より、本薬群及びプラセボ群のそれぞれ 326/387 例（84.2%）及び 328/381 例（86.1%）において、D2308 試験期間中の M タンパク測定は同一の測定法により実施されており、当該患者集団における PFS（中央値）［95%CI］（カ月）はそれぞれ 12.48［10.25, 13.93］及び 8.08［7.20, 9.69］（ハザード比［95%CI］：0.66［0.54, 0.81］）であった。

機構は、以下のように考える。

D2308 試験における PFS の結果について、同一の被験者において異なる測定法により評価された集団が混在しており、当該測定法の違いが、本薬の有効性評価に影響している可能性が考えられる。しかしながら、D2308 試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたことに加えて、以下に示す点も踏まえ、再発又は難治性の MM に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- D2308 試験の試験期間中に同一の測定法により M タンパクが測定された患者集団において、プラセボ群に対して本薬群の PFS が延長する結果が示されたこと。
- OS の 2 回の中間解析の結果から、プラセボ群と比較して本薬群で劣る傾向は認められなかったこと。

4）日本人患者における本薬の有効性について

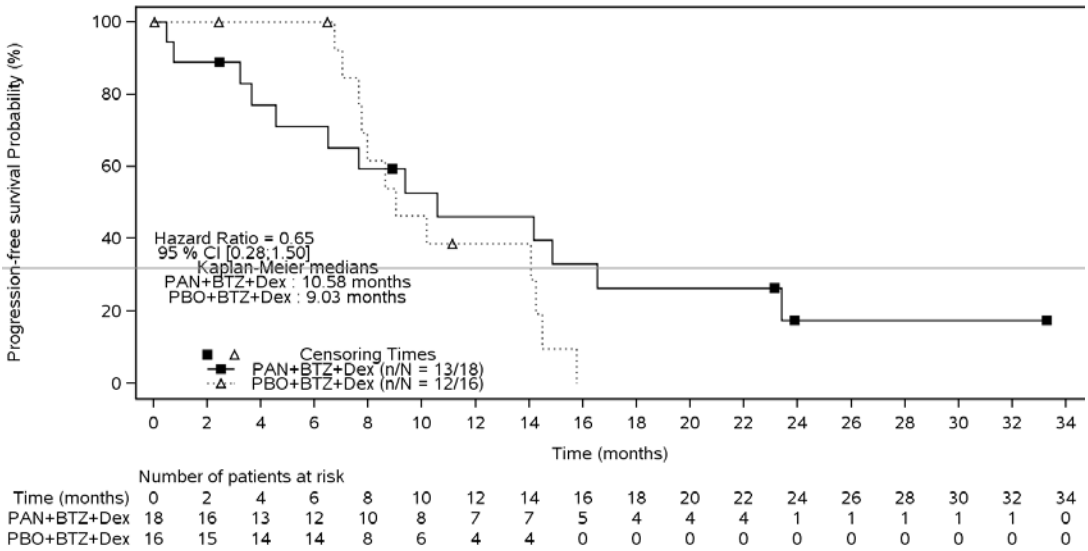
申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

D2308 試験において、日本人集団の PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

D2308 試験における日本人患者の PFS の結果
（治験責任医師判定、FAS、2013 年 9 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	18	16
打ち切り数	5（27.8%）	4（25.0%）
イベント数	13（72.2%）	12（75.0%）
中央値［95%CI］（カ月）	10.58［3.65, 16.53］	9.03［7.66, 14.26］
ハザード比*［95%CI］	0.65［0.28, 1.50］	

*：Cox 比例ハザードモデル



D2308 試験における日本人患者の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、FAS、2013 年 9 月 10 日データカットオフ）

機構は、D2308 試験における日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線が本薬群とプラセボ群とで交差しており、日本人集団における本薬の有効性に関する適切に解釈することはできず、当該成績を基に、日本人患者に対する本薬の有効性を評価することは困難と考えることから、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由から、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性は、外国人患者と同様に期待できると考える。

- D2308 試験において、日本人患者及び全体集団における PFS のハザード比［95%CI］はそれぞれ 0.65［0.28, 1.50］及び 0.63［0.52, 0.76］と同様であったこと。
- 再発又は難治性の MM 患者において、CR 又は nCR が得られることが、PFS 等の延長効果を得るための重要な指標であることが報告されていることから（J Clin Oncol 2010; 28: 2612-24、Leukemia 2014; 28: 258-68）、D2308 試験における副次評価項目の一つとして設定された奏効率の結果を基に、奏効のうち CR 又は nCR が得られた患者の割合ついて、全体集団と日本人患者で比較した結果、日本人患者では全体集団と同様に、プラセボ群と比較して本薬群において良好な結果が得られたこと（下表）。

D2308 試験における腫瘍縮小効果*（治験責任医師判定、FAS）

	全体		日本人	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ
例数	387	381	18	16
奏効（CR、nCR 又は PR）	235	208	11	12
奏効率［95%CI］（%）	60.7 ［55.7, 65.6］	54.6 ［49.4, 59.7］	61.1 ［35.7, 82.7］	75.0 ［47.6, 92.7］
完全奏効（CR 又は nCR）	107	60	6	2
完全奏効率［95%CI］（%）	27.6 ［23.3, 32.4,］	15.7 ［12.2, 19.8］	33.3 ［13.3, 59.0］	12.5 ［1.6, 38.3］

*：修正 EBMT 基準（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国際共同試験」の項参照）

なお、日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に、D2308 試験と同一の用法・用量において、本薬投与 8 サイクル後に CR 又は nCR が得られる患者の割合を評価することを目的とした非盲検非対照試験（D1201 試験）が実施中であり、20[redacted]年[redacted]月に終了する予定である。

機構は、以下のように考える。

D2308 試験の日本人患者における CR 又は nCR が得られる患者の割合が、全体集団と同様の結果であったことを踏まえると、日本人患者に対しても本薬の有効性を期待できるとの申請者の説明については一定の理解は可能である。ただし、実施中の D1201 試験については、試験成績が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。

（3）安全性について（有害事象については、「（iv）臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、QT 延長、骨髄抑制、出血、感染症、肝機能障害、腎機能障害、下痢・悪心・嘔吐・脱水、心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈）、虚血性大腸炎及び静脈血栓塞栓症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると考える。

しかしながら、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する使用経験が限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考える。

1）本薬の安全性プロファイルについて

D2308 試験、並びに本薬、BTZ 及び DEX の併用投与における安全性が検討された DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）における安全性の概要は、下表のとおりであった。

安全性の概要

	例数（%）			
	D2308 試験		DUS71 試験	B2207 試験（拡大コホート）
	本薬群 381 例	プラセボ群 377 例	55 例	15 例
有害事象	380（99.7）	376（99.7）	54（98.2）	15（100）
Grade 3 以上の有害事象	364（95.5）	310（82.2）	49（89.1）	13（86.7）
死亡に至った有害事象	26（6.8）	12（3.3）	1（1.8）	2（13.3）
重篤な有害事象	228（59.8）	157（41.6）	39（70.9）	6（40.0）
投与中止に至った有害事象	138（36.2）	77（20.4）	10（18.2）	5（33.3）
休薬又は減量に至った有害事象	338（88.7）	285（75.6）	48（87.3）	11（73.3）

D2308 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事

象は、血小板減少症（本薬群：64.6%（246/381 例）、プラセボ群：40.8%（154/377 例）、以下、同順）、好中球減少症（29.9%（114/381 例）、10.6%（40/377 例））、下痢（68.2%（260/381 例）、41.6%（157/377 例））、悪心（36.2%（138/381 例）、20.7%（78/377 例））、嘔吐（25.7%（98/381 例）、13.0%（49/377 例））、疲労（41.2%（157/381 例）、29.2%（110/377 例））、発熱（26.0%（99/381 例）、14.9%（56/377 例））、食欲減退（28.1%（107/381 例）、12.5%（47/377 例））及び低カリウム血症（27.3%（104/381 例）、14.1%（53/377 例））であった。また、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（57.0%（217/381 例）、24.9%（94/377 例））、好中球減少症（24.1%（92/381 例）、8.0%（30/377 例））、下痢（25.5%（97/381 例）、8.0%（30/377 例））及び低カリウム血症（19.2%（73/381 例）、6.4%（24/377 例））であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった有害事象は、肺炎（14.7%（56/381 例）、10.6%（40/377 例））、下痢（11.3%（43/381 例）、2.4%（9/377 例））及び血小板減少症（7.3%（28/381 例）、2.1%（8/377 例））であった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高い、治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢（4.5%（17/381 例）、1.6%（6/377 例））、末梢性ニューロパチー（3.7%（14/381 例）、1.9%（7/377 例））、無力症（2.9%（11/381 例）、0%）及び血小板減少症（1.6%（6/381 例）、0.5%（2/377 例））であった。また、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高い、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、血小板減少症（31.0%（118/381 例）、10.9%（41/377 例））、下痢（26.0%（99/381 例）、9.0%（34/377 例））、疲労（16.3%（62/381 例）、7.2%（27/377 例））、好中球減少症（10.2%（39/381 例）、2.4%（9/377 例））及び発熱（7.9%（30/381 例）、2.9%（11/377 例））であった。

機構は、以下のように考える。

D2308 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった肺炎、下痢、血小板減少症等の有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要と考えることから、適切に情報提供する必要があると考える。

2）日本人患者における本薬の安全性について

本薬の安全性プロファイルの国内外差の概要は、下表のとおりであった。

安全性の国内外差の概要（D2308 試験）

	例数（%）			
	本薬群		プラセボ群	
	日本人患者 18 例	外国人患者 363 例	日本人患者 16 例	外国人患者 361 例
全有害事象	18（100）	362（99.7）	16（100）	360（99.7）
Grade 3 以上の有害事象	17（94.4）	347（95.6）	14（87.5）	296（82.0）
死亡に至った有害事象	1（5.6）	25（6.9）	0	12（3.3）
重篤な有害事象	13（72.2）	215（59.2）	8（50.0）	149（41.3）
投与中止に至った有害事象	9（50.0）	129（35.5）	4（25.0）	73（20.2）
休薬又は減量に至った有害事象	17（94.4）	321（88.4）	14（87.5）	271（75.1）

D2308 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高い有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で 20%以上発現率が高かった有害事象は、低アルブミン血症（日本人患者：44.4%（8/18 例）、外国人患者：3.6%（13/363 例）、以下、同順）、食欲減退（55.6%（10/18 例）、26.7%（97/363 例））、発疹（55.6%（10/18 例）、6.3%（23/363 例））、低リン酸血症（61.1%（11/18 例）、8.8%（32/363 例））、白血球減少症（50.0%（9/18 例）、14.6%（53/363 例））、悪心（61.1%（11/18 例）、35.0%（127/363 例））、脱水（27.8%（5/18 例）、6.3%（23/363 例））、末梢性感覚ニューロパチー（44.4%（8/18 例）、9.4%（34/363 例））、好中球減少症（50.0%（9/18 例）、28.9%（105/363 例））及び不眠症（38.9%（7/18 例）、

18.2%（66/363 例））であった。D2308 試験の本薬群において、日本人患者と比較して外国人患者で発現率が 20%以上高い有害事象は無力症（0%、23.1%（84/363 例））のみであった。なお、D2308 試験の本薬群において、日本人患者のみで 2 例以上に発現した有害事象は、副甲状腺機能低下症、アミラーゼ増加各 2 例であった。

重篤な有害事象について、D2308 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高い重篤な有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（27.8%（5/18 例）、14.0%（51/363 例））、イレウス（22.2%（4/18 例）、0.3%（1/363 例））及び咽頭炎（11.1%（2/18 例）、0%）であった。

D2308 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高い有害事象のうち、治験薬の中止に至った有害事象はイレウス（11.1%（2/18 例）、0%）、味覚障害（5.6%（1/18 例）、0%）及び末梢性感覚ニューロパチー（5.6%（1/18 例）、0.6%（2/363 例））であり、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は、好中球減少症（16.7%（3/18 例）、9.9%（36/363 例））、低リン酸血症（16.7%（3/18 例）、0.6%（2/363 例））、末梢性感覚ニューロパチー（16.7%（3/18 例）、5.0%（18/363 例））、イレウス（11.1%（2/18 例）、0.6%（2/363 例））、白血球減少症（5.6%（1/18 例）、1.7%（6/363 例））、食欲減退（5.6%（1/18 例）、1.4%（5/363 例））、味覚異常（5.6%（1/18 例）、0.3%（1/363 例））及び脱水（5.6%（1/18 例）、1.4%（5/363 例））であった。

機構は、以下のように考える。

国内外で発現率に差異が認められる事象はあるものの、検討された日本人症例数は限られており、国内外で有害事象の発現率の差異を厳密に比較することは困難であると考える。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高い有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった事象、本薬の休薬等の用量調節に至った有害事象等については、国内外での有害事象の発現状況の差異に関する情報として、適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に D2308 試験、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）での安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、本薬の用量調節を必要とした有害事象等に着目して検討を行った。

3）QT延長

申請者は、本薬投与によるQT延長及び頻脈性不整脈について、以下のように説明している。

QT延長に関連する有害事象として、MedDRA標準検索式（以下、「SMQ」）（MedDRA/J ver.16.0）の「トルサード ド ポアント/QT延長」に該当する基本語（以下、「PT」）を集計した（下表）。

QT 延長関連事象の発現状況（D2308 試験）

事象名 （MedDRA/J ver.16.0）	例数（%）			
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
失神	23（6.0）	14（3.7）	9（2.4）	6（1.6）
心電図 QT 延長	7（1.8）	0	7（1.9）	1（0.3）
意識消失	5（1.3）	3（0.8）	3（0.8）	1（0.3）
心停止	2（0.5）	2（0.5）	2（0.5）	2（0.5）
心室性頻脈	2（0.5）	1（0.3）	0	0
心電図再分極異常	1（0.3）	0	0	0
突然死*	1（0.3）	0	1（0.3）	0
心室性不整脈	1（0.3）	0	0	0
心肺停止	0	0	1（0.3）	1（0.3）

*：Grade分類されておらず、全Gradeとしては集計されたが、Grade 3以上としては集計されなかった。なお、本薬群及びプラセボ群の各1例について、死因はそれぞれ死亡及び疾患進行とされた。

D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、QT延長はそれぞれ40例（10.5%）及び23例（6.1%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ20例（5.2%）及び11例（2.9%）認められた。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、QT延長はそれぞれ5例（9.1%）及び1例（6.7%）認められ、全例がGrade 3以上であった。

QT延長により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ1例（0.3%）及び2例（0.5%）認められた。死亡例の内訳は、本薬群で心停止1例（0.3%）、プラセボ群で心停止及び心肺停止各1例（0.3%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する死亡例は認められなかった。重篤なQT延長は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ14例（3.7%）及び7例（1.9%）認められ、うち本薬群の8例（2.1%）では本薬との因果関係は否定されなかった。また、B2207試験（拡大コホート）において1例（6.7%）認められ、当該患者では本薬との因果関係は否定された。なお、DUS71試験において該当する重篤例は認められなかった。QT延長により治験薬の中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ7例（1.8%）及び4例（1.1%）認められ、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。QT延長により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ14例（3.7%）及び5例（1.3%）認められ、また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、それぞれ2例（3.6%）及び1例（6.7%）認められた。

D2308試験において、ベースラインから60msを超えるQTcF延長が認められた患者は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ3例（0.8%）及び4例（1.1%）であり、QTcFが500msを超えた患者は本薬群では認められず、プラセボ群で2例（0.5%）認められた。DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では、ベースラインから60msを超えるQTcF延長が認められた患者、及びQTcFが500msを超えた患者は認められなった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与によりQT延長が発現し死亡に至った患者も認められていること等から、本薬投与によるQT延長については注意が必要であると考える。本薬投与によるQT延長に対して適切な対応が可能となるよう、本薬投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査及び心電図検査を行うことに加えて、本薬の臨床試験で規定されたQTc間隔及び血中電解質に係る本薬投与の開始基準、並びにQT延長等が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える（「(5) 用法・用量について」の項参照）。

4）骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」に該当する PT を集計した（下表）。

骨髄抑制の発現状況（D2308 試験、いずれかの群で 2 例以上）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	例数（%）			
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少症*1				
汎血球減少症	5（1.3）	3（0.8）	2（0.5）	2（0.5）
貧血*2				
貧血	158（41.5）	63（16.5）	126（33.4）	60（15.9）
ヘモグロビン減少	18（4.7）	12（3.1）	13（3.4）	10（2.7）
赤血球数減少	3（0.8）	0	2（0.5）	0
白血球減少症*3				
好中球減少症	114（29.9）	92（24.1）	40（10.6）	30（8.0）
白血球減少症	62（16.3）	35（9.2）	31（8.2）	12（3.2）
リンパ球減少症	52（13.6）	47（12.3）	35（9.3）	28（7.4）
好中球数減少	13（3.4）	10（2.6）	3（0.8）	3（0.8）
白血球数減少	13（3.4）	11（2.9）	2（0.5）	1（0.3）
リンパ球数減少	8（2.1）	8（2.1）	3（0.8）	3（0.8）
発熱性好中球減少症	4（1.0）	4（1.0）	2（0.5）	2（0.5）
単球数減少	2（0.5）	0	0	0
好中球減少性敗血症	2（0.5）	2（0.5）	1（0.3）	1（0.3）
血小板減少症*4				
血小板減少症	246（64.6）	217（57.0）	154（40.8）	94（24.9）
血小板数減少	43（11.3）	35（9.2）	17（4.5）	13（3.4）

*1：SMQ「造血障害による2種以上の血球減少症」、*2：SMQ「造血障害による赤血球減少症」、*3：SMQ「造血障害による白血球減少症」、*4：「造血障害による血小板減少症」

D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、骨髄抑制はそれぞれ321例（84.3%）及び229例（60.7%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ282例（74.0%）及び170例（45.1%）認められた。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、骨髄抑制はそれぞれ45例（81.8%）及び11例（73.3%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ37例（67.3%）及び11例（73.3%）認められた。

骨髄抑制により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群では認められなかったが、プラセボ群において1例（0.3%）認められ、死亡例の内訳は、好中球減少性敗血症であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する死亡例は認められなかった。重篤な骨髄抑制は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ47例（12.3%）及び14例（3.7%）認められ、うちそれぞれ34例（8.9%）及び6例（1.6%）で因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）においてそれぞれ19例（34.5%）及び4例（26.7%）認められ、うち、それぞれ16例（29.1%）及び4例（26.7%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。骨髄抑制により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ9例（2.4%）及び3例（0.8%）認められた。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。骨髄抑制により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ170例（44.6%）及び60例（15.9%）認められ、また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）においてそれぞれ30例（54.5%）及び5例（33.3%）認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等から、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、感染症の管理、輸血等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、本薬投与による骨髄抑制に対して適切な対応が可能となるよう、臨床試験で規定された血小板数及び好中球数に係る本薬投与の開始基準、並びに血小板数減少、好中球数減少等が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える（「(5) 用法・用量について」の項参照）。

5）出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する PT を集計した。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、出血はそれぞれ 79 例（20.7%）及び 44 例（11.7%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 16 例（4.2%）及び 9 例（2.4%）で認められた。また、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、出血はそれぞれ 14 例（25.5%）及び 2 例（13.3%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 1 例（1.8%）及び 1 例（6.7%）認められた。

出血により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ5例（1.3%）及び1例（0.3%）認められ、死亡例の内訳は、本薬群で胃腸出血、脳出血、肺出血、出血性ショック、及び肺出血が関係したと考えられる急性呼吸不全各1例（0.3%）、プラセボ群で頭蓋内出血1例（0.3%）であり、うち本薬群の肺出血、出血性ショック及び急性呼吸不全、プラセボ群の頭蓋内出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する死亡例は認められなかった。重篤な出血は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ17例（4.5%）及び8例（2.1%）認められ、うち、それぞれ9例（2.4%）及び2例（0.5%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。また、B2207試験（拡大コホート）において1例（6.7%）認められ、治験薬との因果関係は否定された。なお、DUS71試験において該当する重篤例は認められなかった。出血により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ3例（0.8%）及び1例（0.3%）認められ、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では該当する患者は認められなかった。出血により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ12例（3.1%）及び4例（1.1%）認められ、DUS71試験では2例（3.6%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。

D2308試験（本薬群）、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）で出血が認められた95例*のうち89例（93.7%）において、出血を認めるまでの30日以内に血小板減少症を伴っており、うちGrade 3以上の血小板減少症は59例（62.1%）で認められた。また、Grade 3以上の出血18例においては、出血を認めるまでの30日以内に全例で血小板減少症を伴っており、Grade 3以上の血小板減少症は14例（77.8%）で認められた。以上より、血小板減少症の合併は、出血のリスク因子となると考える。

*：本薬投与が中止され、新たな抗悪性腫瘍剤による治療の開始後に出血が発現した1例を含む。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない出血による死亡例が認められていること等から、本薬投与時には患者の状態を観察し、異常が認められた場合には本薬の休薬等を含め適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、血小板減少症の発現が出血のリスク因子となると考えられることから、本薬投与時

には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には本薬を中止した上で適切な処置を行うことに加えて、本薬の臨床試験で規定された血小板数に係る本薬投与の開始基準、並びに血小板数減少が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える（「(5) 用法・用量について」の項参照）。なお、本薬の臨床試験における血小板減少の合併と出血の発現の関連性についての検討結果については、資材等を用いて適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

6）感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染に関連する有害事象として、器官別大分類（MedDRA/J ver.16.0）の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した（下表）。

感染症の発現状況（D2308 試験、いずれかの群で 1%以上）

事象名（MedDRA/J ver.16.0）	例数（%）			
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上気道感染	68（17.8）	9（2.4）	55（14.6）	6（1.6）
肺炎	65（17.1）	48（12.6）	48（12.7）	39（10.3）
鼻咽頭炎	49（12.9）	0	47（12.5）	2（0.5）
尿路感染	28（7.3）	9（2.4）	19（5.0）	6（1.6）
気管支炎	22（5.8）	1（0.3）	26（6.9）	2（0.5）
気道感染	19（5.0）	5（1.3）	21（5.6）	5（1.3）
帯状疱疹	18（4.7）	4（1.0）	40（10.6）	7（1.9）
インフルエンザ	14（3.7）	1（0.3）	12（3.2）	1（0.3）
鼻炎	11（2.9）	0	11（2.9）	0
敗血症	11（2.9）	11（2.9）	7（1.9）	6（1.6）
副鼻腔炎	11（2.9）	0	12（3.2）	2（0.5）
口腔カンジダ症	10（2.6）	0	6（1.6）	1（0.3）
咽頭炎	13（3.4）	2（0.5）	11（2.9）	1（0.3）
敗血症性ショック	11（2.9）	11（2.9）	3（0.8）	3（0.8）
胃腸炎	12（3.1）	6（1.6）	8（2.1）	2（0.5）
下気道感染	12（3.1）	3（0.8）	8（2.1）	3（0.8）
蜂巣炎	8（2.1）	2（0.5）	4（1.1）	1（0.3）
口腔ヘルペス	9（2.4）	0	4（1.1）	0
麦粒腫	7（1.8）	0	11（2.9）	0
感染	8（2.1）	6（1.6）	7（1.9）	3（0.8）
カンジダ症	4（1.0）	0	1（0.3）	1（0.3）
膀胱炎	8（2.1）	0	6（1.6）	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	4（1.0）	2（0.5）	0	0
ウイルス感染	6（1.6）	1（0.3）	1（0.3）	0
肺感染	6（1.6）	4（1.0）	7（1.9）	2（0.5）
単純ヘルペス	4（1.0）	0	3（0.8）	0
中耳炎	4（1.0）	1（0.3）	0	0
歯周炎	4（1.0）	0	1（0.3）	0
皮膚真菌感染	2（0.5）	0	5（1.3）	0
ヘルペスウイルス感染	1（0.3）	0	4（1.1）	0

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、感染症はそれぞれ 262 例（68.8%）及び 252 例（66.8%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 119 例（31.2%）及び 90 例（23.9%）認められた。また、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、感

染症はそれぞれ 41 例（74.5%）及び 12 例（80.0%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 18 例（32.7%）及び 4 例（26.7%）認められた。

感染症により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ10例（2.6%）及び5例（1.3%）認められ、死亡例の内訳は、本薬群で敗血症性ショック3例（0.8%）、呼吸不全2例（0.5%）、気管支肺炎、肺炎、肺感染、肺結核、及び肺感染に関連した肺障害各1例（0.3%）、プラセボ群で肺炎3例（0.8%）、壊死性筋膜炎及び好中球減少性敗血症各1例（0.3%）であり、本薬群の肺感染、肺炎及び肺結核各1例（0.3%）、プラセボ群の肺炎1例（0.3%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）には、該当する死亡例は認められなかった。重篤な感染症は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ120例（31.5%）及び75例（19.9%）認められ、うちそれぞれ51例（13.4%）及び22例（5.8%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、16例（29.1%）及び2例（13.3%）認められ、そのうち、DUS71試験の5例（9.1%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。感染症により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ19例（5.0%）及び14例（3.7%）認められ、DUS71試験において2例（3.6%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。感染症により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ133例（34.9%）及び121例（32.1%）認められ、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）においてそれぞれ13例（23.6%）及び5例（33.3%）認められた。

申請者が臨床的に注目する本薬の有害事象として、感染症に加えて B 型肝炎の再燃が挙げられていたことから、機構は本薬投与による B 型肝炎の再燃の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、B型肝炎はそれぞれ3例（0.8%）及び1例（0.3%）認められた。本薬群のいずれの事象も重篤であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群の1例は重篤であり、因果関係は否定された。本薬群において認められた3例について、B型肝炎の既往歴及び合併症は認められなかったが、本試験への組入れ前にHBs抗原、HBs抗体又はHBc抗体に関する検査結果が得られており、うち2例では、それぞれ組入れの約3年前の時期にHBs抗体及びHBc抗体が陽性であったこと、並びにHBs抗体が陽性であったことから本薬投与後にB型肝炎が再燃した可能性はあると考えられた。なお、他の1例ではHBs抗原は陰性であったが、HBs抗体及びHBc抗体の検査結果、並びにB型肝炎既往の有無は不明であった。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）においてB型肝炎は認められなかった。本薬をレナリドミド及びDEXと併用することとされたB2206試験においても重篤な有害事象としてB型肝炎の悪化1例（2.2%）が認められ、本薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない感染症による死亡例が認められていること等から、本薬投与中は定期的な血液検査を実施する等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬等を含め適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、本薬との因果関係が否定できない重篤な B 型肝炎の再燃が認められていること等から、本薬投与後の B 型肝炎の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7）肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」、「非感染性

肝炎」並びに「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する PT を集計した。
D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、肝機能障害はそれぞれ63例（16.5%）及び46例（12.2%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ16例（4.2%）及び13例（3.4%）認められた。本薬群において発現率が5%以上の事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加23例（6.0%）、低アルブミン血症21例（5.5%）であった。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、肝機能障害はそれぞれ5例（9.1%）及び6例（40.0%）認められ、うちGrade 3以上の事象はDUS71試験で2例（3.6%）認められた。
肝機能障害により死亡に至った患者は、D2308試験、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）のいずれでも認められなかった。重篤な肝機能障害は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においていずれも3例（0.8%）認められ、うち本薬群及びプラセボ群のいずれも2例（0.5%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験において1例（1.8%）で認められ、治験薬との因果関係は否定された。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する重篤例は認められなかった。肝機能障害により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ1例（0.3%）認められた。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。肝機能障害により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ10例（2.6%）及び3例（0.8%）認められ、DUS71試験において2例（3.6%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。
本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等から、本薬投与開始前及び本薬投与中は定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合、本薬投与の休薬等の適切な処置を行うよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

8）腎機能障害
申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。
腎機能障害に関連する有害事象として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「急性腎不全」に該当する PT を集計した。
D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、腎機能障害はそれぞれ 72 例（18.9%）及び 41 例（10.9%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 19 例（5.0%）及び 17 例（4.5%）認められた。また、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、腎機能障害はそれぞれ 10 例（18.2%）及び 3 例（20.0%）認められ、うち Grade 3 以上の事象は DUS71 試験で 1 例（1.8%）認められた。
腎機能障害により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群において2例（0.5%）認められ、D2308試験のプラセボ群では認められなかった。死亡例の内訳は、急性腎不全2例（0.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では該当する死亡例は認められなかった。重篤な腎機能障害は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ14例（3.7%）及び15例（4.0%）認められ、うちそれぞれ4例（1.0%）及び3例（0.8%）で因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験において5例（9.1%）認められ、1例（1.8%）で因果関係は否定されなかった。重篤な腎機能障害の内訳は、D2308試験の本薬群で、急性腎不全7例（1.8%）、腎不全4例（1.0%）、乏尿、血中クレアチニン増加及び腎機能障害各1例（0.3%）であり、うち腎不全3例（0.8%）、血中クレアチニン増加1例（0.3%）で治験薬との因果関係は否定されず、プラセボ群で、急性腎不全9例（2.4%）、腎不全4例（1.1%）、血中クレアチニン増加2例（0.5%）、腎機能障害、無尿及び高窒素血症各1例（0.3%）であり、うち血中クレアチニン増加、腎不全及び無尿各1例（0.3%）で治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。DUS71試験で、急

性腎不全4例、腎機能障害2例であり、うち急性腎不全1例（1.8%）で治験薬との因果関係は否定されなかった（重複例あり）。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する重篤例は認められなかった。腎機能障害により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ14例（3.7%）及び6例（1.6%）認められ、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められていること等から、本薬投与後の腎機能障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

9）下痢・悪心・嘔吐・脱水

申請者は、本薬投与による下痢・悪心・嘔吐・脱水について、以下のように説明している。

下痢に関連する有害事象として、「下痢」、「血性下痢」及び「排便回数増加」の PT（MedDRA/J ver.16.0）について集計した。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、下痢はそれぞれ 260 例（68.2%）及び 157 例（41.6%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 97 例（25.5%）及び 31 例（8.2%）認められた。また、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、下痢はそれぞれ 39 例（70.9%）及び 13 例（86.7%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ、11 例（20.0%）及び 3 例（20.0%）認められた。

下痢により死亡に至った患者は、D2308試験、DUS71試験及び2207試験（拡大コホート）のいずれにおいても認められなかった。重篤な下痢は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群、並びにDUS71試験においてそれぞれ43例（11.3%）、9例（2.4%）及び3例（5.5%）認められ、うちそれぞれ30例（7.9%）、6例（1.6%）及び3例（5.5%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、B2207試験（拡大コホート）では認められなかった。下痢により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ17例（4.5%）及び6例（1.6%）認められ、DUS71試験において2例（3.6%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。下痢により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ99例（26.0%）及び34例（9.0%）認められた。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）においてそれぞれ11例（20.0%）及び1例（6.7%）認められた。

悪心及び嘔吐に関連する有害事象として、「悪心」及び「嘔吐」の PT（MedDRA/J ver.16.0）について集計した。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、悪心はそれぞれ 138 例（36.2%）及び 78 例（20.7%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 21 例（5.5%）及び 2 例（0.5%）認められた。DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、悪心はそれぞれ 33 例（60.0%）及び 10 例（66.7%）認められ、うち Grade 3 以上の事象は DUS71 試験で 3 例（5.5%）認められた。また、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、嘔吐はそれぞれ 98 例（25.7%）及び 49 例（13.0%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 28 例（7.3%）及び 5 例（1.3%）認められた。DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、嘔吐はそれぞれ 16 例（29.1%）及び 7 例（46.7%）認められ、うち Grade 3 以上の事象は DUS71 試験で 1 例（1.8%）認められた。

悪心又は嘔吐により死亡に至った患者は、D2308試験、DUS71試験及び2207試験（拡大コホート）のいずれにおいても認められなかった。重篤な悪心は、D2308試験の本薬群において7例（1.8%）認められ、プラセボ群では認められなかった。うち6例（1.6%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）にお

いて、それぞれ1例（1.8%）及び1例（6.7%）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な嘔吐は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ12例（3.1%）及び3例（0.8%）認められ、うちそれぞれ11例（2.9%）及び3例（0.8%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、DUS71試験、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。悪心により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群で2例（0.5%）認められ、プラセボ群では認められなかった。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。嘔吐により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群で2例（0.5%）認められ、プラセボ群では認められなかった。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。悪心により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ17例（4.5%）及び8例（2.1%）認められ、また、DUS71試験において4例（7.3%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。嘔吐により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ23例（6.0%）及び6例（1.6%）認められ、また、DUS71試験において6例（10.9%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。

脱水に関連する有害事象として、「脱水」の PT（MedDRA/J ver.16.0）について集計した。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、脱水はそれぞれ 28 例（7.3%）及び 11 例（2.9%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 10 例（2.6%）及び 6 例（1.6%）で認められた。また、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、脱水はそれぞれ 9 例（16.4%）及び 4 例（26.7%）認められ、うち Grade 3 以上の脱水は、それぞれ 3 例（5.5%）及び 1 例（6.7%）認められた。

脱水により死亡に至った患者は、D2308試験、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）いずれにおいても認められなかった。重篤な脱水は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ11例（2.9%）及び5例（1.3%）認められ、うちそれぞれ4例（1.0%）及び2例（0.5%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、それぞれ3例（5.5%）及び2例（13.3%）認められ、うちDUS71試験の1例で治験薬との因果関係が否定されなかった。脱水により治験薬の中止に至った患者は、D2308試験、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）いずれにおいても認められなかった。脱水により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ6例（1.6%）及び2例（0.5%）認められ、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）においてそれぞれ1例（1.8%）及び1例（6.7%）認められた。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢、悪心及び嘔吐が認められていること等から、本薬投与による下痢、悪心及び嘔吐に対して適切な対応が可能となるよう、本薬の臨床試験で規定された下痢、悪心及び嘔吐が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える（「(5) 用法・用量について」の項参照）。また、本薬との因果関係が否定できない重篤な脱水が認められていることから、本薬投与中は、自他覚所見の有無を含めた適切なモニタリングを行った上で、脱水の発現には注意が必要であると考える。

10）心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈）

申請者は、本薬投与による心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈）について、以下のように説明している。

心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈）に関連する有害事象として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「心不全」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「上室性頻脈性不整脈」、「非特異的頻脈性不整脈用語」及び「心室性頻脈性不整脈」に該当する PT を集

計した（下表）。

心臓障害の発現状況（D2308 試験、いずれかの群で 2 例以上）

事象名 （MedDRA/J ver.16.0）	例数（%）			
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心不全*1				
心不全	3（0.8）	1（0.3）	4（1.1）	1（0.3）
肺水腫	2（0.5）	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）
うっ血性心不全	0	0	2（0.5）	2（0.5）
虚血性心疾患*2				
狭心症	6（1.6）	1（0.3）	5（1.3）	1（0.3）
心筋虚血	3（0.8）	3（0.8）	0	0
心筋梗塞	3（0.8）	3（0.8）	0	0
急性冠動脈症候群	2（0.5）	1（0.3）	0	0
頻脈性不整脈*3				
心房細動	11（2.9）	3（0.8）	5（1.3）	1（0.3）
頻脈	11（2.9）	1（0.3）	4（1.1）	2（0.5）
動悸	10（2.6）	0	5（1.3）	0
洞性頻脈	9（2.4）	1（0.3）	1（0.3）	0
心拍数増加	3（0.8）	0	0	0
上室性期外収縮	2（0.5）	0	3（0.8）	0
心室性頻脈	2（0.5）	1（0.3）	0	0

*1：SMQ「心不全」、*2：SMQ「心筋梗塞」及び「その他の虚血性心疾患」、*3：SMQ「上室性頻脈性不整脈」、「非特異的頻脈性不整脈用語」及び「心室性頻脈性不整脈」

D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、心不全はいずれも8例（2.1%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ3例（0.8%）及び5例（1.3%）認められた。また、B2207試験（拡大コホート）において、心不全は1例（6.7%）認められ、当該患者はGrade 1であった。なお、DUS71試験において該当する患者は認められなかった。

心不全により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ1例（0.3%）及び1例（0.3%）認められた。死亡例の内訳は、本薬群で肺水腫1例（0.3%）、プラセボ群で心肺不全1例（0.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する死亡例は認められなかった。重篤な心不全は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ3例（0.8%）及び4例（1.1%）認められ、うち、プラセボ群の1例（0.3%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する重篤例は認められなかった。心不全により治験薬の中止に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ1例（0.3%）及び2例（0.5%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。心不全により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験及びB2207試験（拡大コホート）において認められなかった。

以上の結果より、本薬投与により心不全のリスクが増加する可能性は低いと考えた。

D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、虚血性心疾患はそれぞれ15例（3.9%）及び5例（1.3%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ9例（2.4%）及び1例（0.3%）であった。B2207試験（拡大コホート）において、虚血性心疾患は1例（6.7%）認められ、当該患者はGrade 4であった。なお、DUS71試験において、当該事象は認められなかった。

虚血性心疾患により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群で3例（0.8%）認められ、プラセボ群、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では認められなかった。死亡の内訳は、心筋梗塞2例（0.5%）及び心筋虚血1例（0.3%）であり、うち心筋梗塞1例（0.3%）は

治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な虚血性心疾患は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ8例（2.1%）及び2例（0.5%）認められ、うち、本薬群の2例（0.5%）で因果関係は否定されなかった。また、B2207試験（拡大コホート）において1例（6.7%）認められ、因果関係は否定された。なお、DUS71試験において該当する重篤例は認められなかった。虚血性心疾患により治験薬の中止に至った患者は、D2308試験の本薬群で1例（0.3%）認められ、プラセボ群には認められなかった。また、B2207試験（拡大コホート）において1例（6.7%）認められた。なお、DUS71試験において該当する患者は認められなかった。虚血性心疾患により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ6例（1.6%）及び2例（0.5%）認められた。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。

虚血性心疾患が認められた被験者の多くは、心血管系事象又は糖尿病の既往歴又は合併症を有していた。以上の結果より、D2308試験の本薬群とプラセボ群で虚血性心疾患の発現率及び重症度に大きな違いはなく、被験者背景の分析を踏まえると、本薬投与により虚血性心疾患事象のリスクが増加する可能性は低いと考えた。

D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、頻脈性不整脈は、それぞれ46例（12.1%）及び18例（4.8%）認められ、うちGrade 3以上の事象はそれぞれ7例（1.8%）及び4例（1.1%）認められた。DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、頻脈性不整脈はそれぞれ7例（12.7%）及び1例（6.7%）認められ、うちGrade 3以上の事象は認められなかった。

頻脈性不整脈により死亡に至った患者は、D2308試験、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）いずれにおいても認められなかった。重篤な頻脈性不整脈は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ8例（2.1%）及び3例（0.8%）認められ、うち、それぞれ4例（1.0%）及び1例（0.3%）で因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験において1例（1.8%）認められ、因果関係は否定された。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する重篤例は認められなかった。頻脈性不整脈により治験薬の投与中止に至った患者は、D2308試験の本薬群で2例（0.5%）認められ、プラセボ群、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では認められなかった。頻脈性不整脈により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ4例（1.0%）及び3例（0.8%）認められ、また、DUS71試験において1例（1.8%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。

以上の結果より、本薬投与により頻脈性不整脈のリスクが増加する可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない心臓障害による死亡例が認められていること等から、本薬投与後の心臓障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

11）虚血性大腸炎

申請者は、本薬投与による虚血性大腸炎について、以下のように説明している。

虚血性大腸炎に関連する有害事象として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「虚血性大腸炎」に該当する PT を集計した。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、虚血性大腸炎はそれぞれ 17 例（4.5%）及び 6 例（1.6%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 7 例（1.8%）及び 4 例（1.1%）認められた。本薬群における事象の内訳は、胃腸出血 5 例（1.3%）、血便排泄 4 例（1.0%）、大腸炎 3 例（0.8%）、直腸出血 2 例（0.5%）、肛門出血、腸炎、腸管虚血及び大腸穿孔各 1 例（0.3%）であった（重複例あり）。うち Grade 3 以上の事象は、胃腸出血 3 例（0.8%）、血便排泄、直腸出血、腸管虚血及び大腸虚血各 1 例（0.3%）であった。また、DUS71 試験

において、虚血性大腸炎はそれぞれ 3 例（5.5%）認められ、うち Grade 3 以上の事象は、1 例（1.8%）認められた。なお、B2207 試験（拡大コホート）において、当該事象は認められなかった。

虚血性大腸炎により死亡に至った患者は、D2308試験の本薬群において2例（0.5%）認められ、事象の内訳は腸管虚血及び胃腸出血各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。D2308試験のプラセボ群、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において該当する死亡例は認められなかった。重篤な虚血性大腸炎は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群でそれぞれ10例（2.6%）及び3例（0.8%）認められ、うちそれぞれ4例（1.0%）及び1例（0.3%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において当該する重篤例は認められなかった。虚血性大腸炎により治験薬の中止に至った患者は、D2308試験の本薬群で1例（0.3%）認められ、プラセボ群、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では認められなかった。虚血性大腸炎により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群それぞれで6例（1.6%）及び3例（0.8%）認められ、また、DUS71試験において1例（1.8%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において、当該事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な虚血性大腸炎が認められていること等から、本薬投与後の虚血性大腸炎の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

12）静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、SMQ（MedDRA/J ver.16.0）の「静脈の塞栓および血栓」に該当する PT を集計した。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、静脈血栓塞栓症はそれぞれ 20 例（5.2%）及び 15 例（4.0%）認められ、うち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 9 例（2.4%）及び 6 例（1.6%）で認められた。また、DUS71 試験及び B2207 試験（拡大コホート）において、静脈血栓塞栓症は、それぞれ 4 例（7.3%）及び 1 例（6.7%）認められ、うち Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症は、それぞれ 2 例（3.6%）及び 1 例（6.7%）認められた。

静脈血栓塞栓症により死亡に至った患者は、D2308試験のプラセボ群において、1例（0.3%）認められ、当該事象は肺塞栓症であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、D2308試験の本薬群、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）において、該当する死亡例は認めなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ6例（1.6%）及び8例（2.1%）認められ、うち、それぞれ3例（0.8%）及び2例（0.5%）で治験薬との因果関係は否定されなかった。また、DUS71試験において1例（1.8%）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する重篤例は認められなかった。静脈血栓塞栓症により治験薬の中止に至った患者は、D2308試験の本薬群において、2例（0.5%）認められた。なお、D2308試験のプラセボ群、DUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）では認められなかった。静脈血栓塞栓症により治験薬の休薬又は減量に至った患者は、D2308試験の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ4例（1.0%）及び4例（1.1%）認められ、DUS71試験において2例（3.6%）認められた。なお、B2207試験（拡大コホート）において該当する患者は認められなかった。

以上の結果より、本薬投与により静脈血栓塞栓症のリスクが増加する可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬と因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められていること等から、本

薬投与後の静脈血栓塞栓症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

13）皮膚潰瘍

機構は、国内第Ⅱ相試験（B1201 試験）が皮膚潰瘍の発現を理由に早期中止されたことから（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（1）国内臨床試験」の項参照）、皮膚潰瘍の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CTCL 及び ATL を対象とした B1201 試験において皮膚潰瘍が 3/4 例に認められ、事象の内訳は悪性新生物（左第 3 指に限局した原疾患の悪化、皮膚潰瘍を伴う ATL の悪化）2 例、皮膚潰瘍（全身皮膚の潰瘍化）1 例であった。新生物進行の 2 例について治験薬との因果関係は否定され、皮膚潰瘍の 1 例については、潰瘍悪化により生じた感染に伴う敗血症によって死亡し、皮膚潰瘍と治験薬との因果関係は否定されなかった。

D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、皮膚潰瘍はそれぞれ 3 例（0.8%）及び 1 例（0.3%）認められ、うち Grade 3 以上の事象は認められなかった。また、DUS71 試験において、皮膚潰瘍は 1 例（1.8%）認められ、当該患者は Grade 2 であった。なお、B2207 試験（拡大コホート）において、当該事象は認められなかった。

以上よりこれらの事象は、皮膚に病変を有する CTCL 又は ATL に関連した疾患特異的な有害事象であり、再発又は難治性の MM において発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（4）臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定されていた。また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とする旨、及び②臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1）本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書において、再発又は難治性の MM に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、米国 National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ）（2014 年 6 月 24 日版）、造血器腫瘍診療ガイドライン　2013 年版（金原出版株式会社、2013 年）及び多発性骨髄腫診療指針　第 3 版（文光堂、2012 年）において本薬に関する記載は確認されなかった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（version 4, 2015）：前治療歴を有する MM 患者に対して、本薬、BTZ 及び DEX の併用投与が推奨される。なお、本薬、BTZ 及び DEX による併用投与の対象は、BTZ 及び免疫調節薬（サリドマイド又はレナリドミド）を含む、少なくと

も 2 レジメンの前治療歴を有する患者である。

＜教科書＞

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA）：非臨床及び臨床での検討結果から、本薬と BTZ との併用による有効性が示唆されたこと等から、BTZ 投与と本薬及び BTZ の併用投与の有効性等を比較することを目的とした無作為化比較試験（D2308 試験）が実施された。
- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA）：本薬と BTZ を併用投与した非盲検非対照試験（ASH Annual Meeting Abstract 2009; 114: 3852）において CR4 例を含む 14/28 例（50%）に奏効が認められた。また、本薬と BTZ との併用による無作為化比較試験（D2308 試験）が実施中である。

機構は、以下のように考える。

D2308 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬投与による PFS 延長が示されたこと、忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと等から、本薬と BTZ 及び DEX との併用投与を、再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

2）前治療について

D2308試験の対象とされたMM患者の前治療歴について、1～3レジメンの前治療歴を有する①直近の治療によりMR以上の奏効が認められ、治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められなかった再発例、又は②1レジメン以上の前治療に対して再発し、BTZ以外の前治療に対してMRに達しなかった又は治療中若しくは治療後60日以内に病勢進行が認められた難治性例とされた。

機構は、D2308試験からBTZ抵抗性のMM患者が除外されたことから、BTZ抵抗性のMM患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サリドマイド又はレナリドミドを含む2レジメン以上の前治療歴を有するBTZ抵抗性のMM患者が対象とされたDUS71試験において、本薬、BTZ及びDEXを併用投与した際の奏効率は34.5%であった（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）11）海外第Ⅱ相試験」の項参照）。上記と同様のBTZ抵抗性のMM患者を対象としたポマリドミド及びCalfilzomib（本邦未承認）の臨床試験において、奏効率は23.7～31%であったことが報告されており（Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66、Blood 2012; 120: 2817-25）、ポマリドミド及びCalfilzomibと比較して本薬では、BTZ抵抗性のMM患者に対する良好な成績が得られていると考える。また、DUS71試験及びD2308試験における安全性の結果から、BTZ抵抗性の有無によって本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていない。以上より、BTZ抵抗性のMM患者に対する本薬の投与は推奨できると考える。

機構は、以下のように考える。

BTZ抵抗性のMM患者に対する申請者の考察は外部対照との比較に留まることから、当該患者に対する本薬の有効性の評価には限界があり、BTZ抵抗性のMM患者に対する本薬の投与は推奨できないと考える。ただし、本薬は、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師が使用する薬剤であり、D2308試験の対象とされた再発又は難治性のMM患者の前治療歴等について添付文書を用いて医療現場に適切に周知することによって適正使用は可能と考える。以上より、効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

（5）用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10、12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが妥当と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切と判断した。

- 本薬を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- BTZ 及び DEX の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- BTZ 及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を 16 サイクル（48 週間）を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。

投与開始基準

血小板数	100,000/μL 以上
好中球数	1,500/μL 以上
QTc 間隔	450msec 未満（電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本薬の投与は行わないこと。）
血中電解質*1	電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。

*1：血中カリウム、マグネシウム及びリン

- 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード*2 等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル 3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は 5mg 単位で行い、10mg/日未満に減量しないこと。

  *2：NCI-CTCAE v.4.0

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	休薬・減量基準	投与量調節
血小板数	25,000/μL 未満 又は 50,000/μL 未満で出血を伴う場合	血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本薬の投与中止を検討すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
好中球数	500/μL 以上 1,000/μL 未満	好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	500/μL 未満	好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
		再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
	発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満で 38.5℃以上の発熱を伴う場合）	発熱が消失し、好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
下痢 （止瀉剤の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 2	グレード 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
	グレード 4	本薬の投与を中止すること。
悪心及び嘔吐 （制吐剤の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
QTc 間隔	480msec 以上 500msec 以下の延長 又は ベースラインから 60msec を超える延長	本薬を休薬し、7 日以内に回復しない場合には、本薬の投与を中止すること。また、7 日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7 日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。その後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。
	500msec を超える延長	本薬の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード 3 以上の副作用又は、グレード 2 の副作用の再発	グレード 1 以下に回復するまで本薬を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

1）用量及び投与間隔について

申請者は、本薬の用量及び投与間隔の設定について、以下のように説明している。

本薬を連日静脈内投与することとされた A2101 試験及び A2102 試験において、本薬の曝露量が高くなった場合に QT 延長が発現することが懸念されたことから、当時実施中であった B2101 試験においては、連日経口投与する計画であった第 2 群への登録を行わない

こととされた（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）3）海外第 I 相試験」の項参照）。また、B2101 試験では間欠的な用法が検討され、本薬 1 日 1 回週 3 日、経口投与時における MTD は 20mg と決定された。難治性の MM 患者を対象とした B2203 試験では、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 回、経口投与時における安全性等が検討され、安全性は良好であったが、本薬単独投与による有効性は認められなかった。

非臨床試験における検討の結果（「3.（ｉ）＜提出された資料の概略＞（1）5）悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）、本薬及び BTZ との併用投与により本薬単独投与を上回る腫瘍増殖抑制作用が認められたことから、再発又は難治性の MM 患者を対象とした B2207 試験では、本薬と BTZ との併用投与時における本薬の MTD 等が検討された。B2207 試験の用量漸増コホートでは、本薬 1 日 1 回週 3 日毎週投与及び BTZ 1 日 1 回週 2 日 2 週間投与後 1 週間休薬する併用での用法を検討した結果、本薬 20mg 及び BTZ 1.3mg/m^2 が MTD と決定された。B2207 試験の拡大コホートでは、本薬の用法について、毎週投与時と比較して、2 週間投与後 1 週間休薬時の血小板減少症の発現率、重症度等が低減したことから、本薬の用法は毎週投与から BTZ と同じ 2 週間投与後 1 週間休薬へ変更された。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした臨床試験（Eur J Haematol 2009; 83: 449-54）において、治療初期から BTZ に DEX 20mg を 1 日 1 回週 4 日 2 週間投与後 1 週間休薬する併用投与により、BTZ 単独投与と比較して高い腫瘍縮小効果が認められたこと等から、B2207 試験の拡大コホートの第 2 サイクル開始時以後は、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日及び BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回週 2 日に加えて、DEX 20mg を 1 日 1 回週 4 日併用することとされた。なお、3 剤とも 2 週間投与後に 1 週間休薬する投与スケジュールとされた。その結果、本薬、BTZ 及び DEX の併用により、奏効率 73.3%と良好な有効性の結果が得られたことから、D2308 試験及び DUS71 試験では、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 日 2 週間投与後 1 週間休薬、BTZ 1.3mg/m^2 を 1 日 1 回週 2 日 2 週間投与後 1 週間休薬、及び DEX 20mg を 1 日 1 回週 4 日 2 週間投与後 1 週間休薬を併用する用量及び投与間隔が規定された。申請時における本薬の用法及び投与間隔は、D2308 試験及び DUS71 試験における当該規定を基に設定した。

機構は、BTZ 又は DEX が投与できない再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

BTZ 及び DEX を併用することとされた本薬の D2308 試験及び DUS71 試験における規定を基に本薬の用法及び投与間隔が設定されたことから、BTZ 又は DEX が投与できない再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」における検討結果を踏まえ、D2308 試験及び DUS71 試験に準じて本薬の用法及び投与間隔については、本薬 20mg を 1 日 1 回週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す旨を設定することは可能と判断した。

本薬、BTZ 及び DEX の併用投与による用法以外での本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬の用法・用量において、BTZ 及び DEX との併用において本薬を投与する旨を設定することが適切であると判断した。また、D2308 試験及び DUS71 試験における BTZ 及び DEX の併用投与に関する規定については、本薬投与に際しての目安とすべきであると考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項等において、当該規定について適切に注意喚起する必要があると判断した。

2）用量調節について

申請者は、本薬の投与開始基準並びに休薬、減量及び中止基準について、以下のように説明している。

D2308 試験では、本薬の開始基準並びに休薬、減量及び中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。本薬投与の際に注意を要する血小板減少症、好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐及び QT 延長については、本薬の適切な用量調節による管理が重要であると考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、投与開始基準として、血小板数、好中球数、QTc 間隔及び血中電解質（血中カリウム、マグネシウム及びリン）、並びに休薬、減量及び中止基準として、血小板数、好中球数、下痢、悪心、嘔吐、QTc 間隔及びその他の副作用に関する注意喚起を設定することとした。なお、D2308 試験において 10mg 未満への本薬の減量については検討されていないため、10mg 未満に減量しない旨についても注意喚起することとした。

ただし、以下に示す理由から、一部の設定については、D2308 試験での規定から変更することとした。

- 好中球数に係る開始基準については、D2308 試験及び DUS71 試験において好中球数がそれぞれ 1,500/μL 以上及び 1,000/μL 以上と規定されており、好中球数減少（D2308 試験（本薬群）: 75.0%、DUS71 試験 : 70.4%、以下、同順）、発熱性好中球減少症（1.0%、1.8%）等の発現状況が同様であったことから、DUS71 試験の規定に準じて 1,000/μL 以上と設定することとした。
- QTc 間隔に係る開始基準については、D2308 試験において QTc 間隔が 450ms 未満と規定されていたが、本試験の本薬群において 500ms を超える QTcF 延長は認められず、480ms 超で 500ms 以下の QTcF 延長は 5 例（1.3%）のみであったこと等から、480ms 未満と設定することとした。
- 好中球数に係る休薬、減量及び中止基準について、D2308 試験において好中球数が 500/μL 以上で 750/μL 未満となった場合には 1,000/μL 以上に回復するまで休薬すること、並びに 750/μL 以上で 1,000/μL 未満となった場合には休薬及び減量は行わない規定とされたが、好中球数をより厳格に管理することを目的として 1,000/μL 未満となった場合には休薬する設定とした。
- その他の副作用に係る休薬、減量及び中止基準について、D2308 試験において Grade 3 以上の副作用が生じた場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬すること、及び本薬の投与を再開する場合は一段階低い用量に減量する規定とされていたが、Grade 3 以上の副作用が再発した場合の基準を明確化するために、初回発現時の規定に加えて、本薬の投与を再開する場合にはさらに一段階低い用量に減量する旨を追加した。

機構は、申請後の 2015 年 2 月に、本薬が米国において承認されたことから、申請時の添付文書（案）を変更する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

X2101 試験において、肝機能が正常な固形がん患者と比較して、本薬の Cmax は軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 1.57、1.83 及び 1.69 倍に増加し、AUC_{inf} はそれぞれ 1.43、2.05 及び 1.81 倍に増加することが示された（「（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（5）肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。当該成績を基に、米国の添付文書において、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対しては本薬の開始用量がそれぞれ 15 及び 10mg と設定され、また、重度の肝機能障害患者に対する本薬投与は避ける旨が設定された。以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、肝機能障害患者に対して本薬を投与する際には、本薬の減量を考慮すること及び患者の状態を慎重に観察し有害事象の発現に十分注意する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

D2308 試験において外国人患者と比較して日本人患者で好中球減少症が高頻度で発現したこと等から、好中球数に係る開始基準については、D2308 試験の規定を基に設定するこ

とが適切であると考える。QTc 間隔に係る開始基準については、D2308 試験における 450ms 未満との QTc 間隔の規定を 480ms 未満に変更する理由が不明であることから、D2308 試験の規定を基に設定することが適切であると考える。副作用が再発した場合の休薬、減量及び中止基準については、その他の副作用に限らず明確化すべきと考える。

肝機能障害患者においては本薬の曝露量が増加することから、当該患者に対して本薬を投与する場合には注意が必要である。なお、肝機能障害患者において 15 又は 10mg を開始用量とした場合の試験成績は得られていないことから、肝機能障害患者に対する本薬投与に際しては、具体的な本薬の減量幅は示さずに、本薬の減量を考慮する旨を注意喚起するとの申請者の説明は理解可能である。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、肝機能障害患者に対しては、個々の患者の状態に応じて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を注意喚起する必要があると判断した。ただし、X2101 試験において検討された重度の肝機能障害患者は 1 例と極めて限られることから、肝機能障害患者に対する本薬投与時における安全性については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

3）投与サイクルについて

申請者は投与サイクルについて、以下のように説明している。

D2308 試験及び DUS71 試験における本薬の投与サイクルについて、BTZ 単独投与と高用量 DEX の有効性等を比較することを目的として実施された MM 患者が対象の第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2005; 352: 2487-98、以下、「APEX 試験」）における、BTZ の投与サイクルを参考に設定され、本薬は、3 週間を 1 サイクルとして、治療期 1 及び治療期 2 において各 8 サイクル（計 16 サイクル）投与することとされた。なお、DUS71 試験においては、BTZ 抵抗性の MM 患者が対象とされ、本薬による治療後の治療選択肢が限られていることから、治療期 2 における 8 サイクル終了後も、治験責任医師が本薬による臨床的有用性が得られていると判断した患者に対して、本薬投与の継続を許容することとされた。

機構は、治療期 2 において 8 サイクルを超えて本薬が投与された患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D2308 試験において、治療期 2 の 8 サイクルを越えて本薬が投与された患者は認められなかった。DUS71 試験では 5/55 例（9.1%）において、治療期 2 の 8 サイクルを越えて本薬が投与され、うち 3 例は PD となったことから本薬投与が中止され、1 例は MR から PR となり、1 例は PR が持続した。当該 5 例において、治療期 2 の 8 サイクル終了後に 4/5 例で有害事象が発現し、Grade 3 以上の事象として、蜂巣炎・肺塞栓症及びアルコール症各 1 例が認められたがいずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

以上より、治療期 2 において 8 サイクルを超えて本薬が投与された患者における本薬の臨床成績は限られていること等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬を 16 サイクル（48 週間）を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

4）他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬が、BTZ 及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の作用機序等から、本薬と BTZ 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与による臨床的有用性が期待されるとの報告があり（Ther Adv Hematol 2014; 5: 197-210）、MM 患者を対象として、本薬、レナリドミド及び DEX の併用投与時の安全性等を検討することを目的と

して実施された B2206 試験（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（2）2）海外第Ⅰ相試験」の項参照）に加えて、本薬、BTZ、サリドマイド及び DEX の併用投与、本薬及び Carfilzomib（本邦未承認）の併用投与を検討する海外臨床試験が実施されている（Blood 2014; 124: Abstract 32 等）。

BTZ 及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与による本薬の有効性及び安全性は不明であり、有用性を検証した臨床試験成績は得られていないため、BTZ 及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は了承可能である。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、BTZ 及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。

（6）製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての再発又は難治性の MM 患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、本薬、BTZ 及び DEX の併用投与における安全性が検討された臨床試験を対象とした安全性併合解析における有害事象の発現状況を踏まえ、QT 延長、骨髄抑制、出血、感染症、肝機能障害、腎機能障害及び下痢を設定した。

目標症例数は、調査票記入対象症例の登録期間を本薬の販売開始から 1 年間と設定し、BTZ が投与される再発又は難治性の MM の年間予想患者 2,100 例のうち、登録期間内に本薬が併用される患者数が 350 例と想定されることから、350 例と設定した。なお、重点調査項目に設定した事象のうち、MM の患者を対象とした臨床試験の併合解析の結果、最も発現率が低かった重篤な有害事象である肝機能障害を 95%以上の確率で 1 例検出可能である。

観察期間は、D2308 試験での本薬群における投与期間の中央値が 5 カ月であり、重点調査項目に設定する有害事象は概ね本薬投与開始後 6 カ月以内に発現していたため、1 年間観察することにより、本薬の安全性プロファイルを把握することが可能であると考え、本調査の観察期間を最長 1 年間（48 週間）と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目は申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に注意を要する事象である悪心、嘔吐及び脱水を設定する必要があると考える。目標症例数については、申請者の設定どおりで差し支えないと考える。また、観察期間については、新たに重点調査項目に追加した事象を含めた発現状況等から再検討する必要があると考える。

（ⅳ）臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

（1）国内第Ⅰ相試験（A1101 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.12.1）	例数（%）					
	10mg/m² 群 3 例		15mg/m² 群 3 例		20mg/m² 群 8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	3（100）	3（100）	8（100）	8（100）
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	3（100）	1（33.3）	3（100）	2（66.7）	8（100）	5（62.5）
白血球減少症	3（100）	0	1（33.3）	1（33.3）	5（62.5）	2（25.0）
好中球減少症	2（66.7）	0	1（33.3）	1（33.3）	5（62.5）	3（37.5）
胃腸障害						
悪心	1（33.3）	0	2（66.7）	0	4（50.0）	0
口内炎	2（66.7）	0	1（33.3）	0	3（37.5）	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	2（66.7）	0	2（66.7）	1（33.3）	3（37.5）	1（12.5）
発熱	0	0	1（33.3）	0	4（50.0）	0
臨床検査						
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2（66.7）	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	1（33.3）	0	2（66.7）	1（33.3）	5（62.5）	0
低アルブミン血症	1（33.3）	0	3（100）	0	2（25.0）	0
低ナトリウム血症	0	0	2（66.7）	1（33.3）	0	0
神経系障害						
味覚異常	2（66.7）	0	1（33.3）	0	1（12.5）	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	2（66.7）	0	0	0	3（37.5）	0

重篤な有害事象は、15mg/m² 群の 1/3 例（33.3%）、20mg/m² 群の 2/8 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、15mg/m² 群で片側頭痛 1 例（33.3%）、20mg/m² 群で ALT 増加、AST 増加及び大腿骨頚部骨折各 1 例（12.5%）であった。このうち、20mg/m² 群の ALT 増加及び AST 増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、20mg/m² 群の 2/14 例（14.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び大腿骨頚部骨折各 1 例（7.1%）であった。このうち、ALT 増加及び AST 増加各 1 名は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（2）国内第Ⅱ相試験（B1101 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.11.0）	例数（%）					
	10mg 群 3 例		15mg 群 4 例		20mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	4（100）	2（50.0）	6（100）	5（83.3）
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	2（66.7）	0	2（50.0）	1（25.0）	3（50.0）	0
胃腸障害						

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.11.0）	例数（%）					
	10mg 群 3 例		15mg 群 4 例		20mg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	3（100）	0	3（75.0）	0	4（66.7）	0
悪心	3（100）	1（33.3）	3（75.0）	0	4（66.7）	0
嘔吐	2（66.7）	1（33.3）	2（50.0）	0	4（66.7）	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	0	0	1（25.0）	0	4（66.7）	0
発熱	2（66.7）	0	0	0	3（50.0）	0
臨床検査						
血小板数減少	0	0	2（50.0）	1（25.0）	3（50.0）	3（50.0）
体重減少	2（66.7）	0	2（50.0）	1（25.0）	1（16.7）	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	3（50.0）	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	3（50.0）	1（16.7）
代謝及び栄養障害						
食欲不振	2（66.7）	0	1（25.0）	0	4（66.7）	0
神経系障害						
浮動性めまい	1（33.3）	0	2（50.0）	0	1（16.7）	0
味覚異常	2（66.7）	0	0	0	2（33.3）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	0	0	2（50.0）	0	1（16.7）	0

重篤な有害事象は、10mg 群の 1/3 例（33.3%）、20mg 群の 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、10mg 群で食欲不振 1 例（33.3%）、20mg 群で心房細動 1 例（16.7%）であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）国際共同第Ⅲ相試験（D2308 試験）

有害事象は本薬群 380/381 例（99.7%）及びプラセボ群 376/377 例（99.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 345/381 例（90.6%）及び 284/377 例（75.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.16.0）	例数（%）			
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	380（99.7）	364（95.5）	376（99.7）	310（82.2）
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	246（64.6）	217（57.0）	154（40.8）	94（24.9）
貧血	158（41.5）	63（16.5）	126（33.4）	60（15.9）
好中球減少症	114（29.9）	92（24.1）	40（10.6）	30（8.0）
白血球減少症	62（16.3）	35（9.2）	31（8.2）	12（3.2）
リンパ球減少症	52（13.6）	47（12.3）	35（9.3）	28（7.4）
胃腸障害				
下痢	260（68.2）	97（25.5）	157（41.6）	30（8.0）
悪心	138（36.2）	21（5.5）	78（20.7）	2（0.5）
便秘	102（26.8）	4（1.0）	123（32.6）	4（1.1）
嘔吐	98（25.7）	28（7.3）	49（13.0）	5（1.3）
腹痛	51（13.4）	9（2.4）	40（10.6）	3（0.8）
消化不良	47（12.3）	1（0.3）	43（11.4）	1（0.3）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.16.0）	例数（%）			
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上腹部痛	44（11.5）	3（0.8）	36（9.5）	1（0.3）
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	157（41.2）	65（17.1）	110（29.2）	33（8.8）
末梢性浮腫	109（28.6）	8（2.1）	72（19.1）	1（0.3）
発熱	99（26.0）	5（1.3）	56（14.9）	7（1.9）
無力症	84（22.0）	36（9.4）	55（14.6）	14（3.7）
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	68（17.8）	9（2.4）	55（14.6）	6（1.6）
肺炎	65（17.1）	48（12.6）	48（12.7）	39（10.3）
鼻咽頭炎	49（12.9）	0	47（12.5）	2（0.5）
帯状疱疹	18（4.7）	4（1.0）	40（10.6）	7（1.9）
臨床検査				
体重減少	44（11.5）	7（1.8）	17（4.5）	2（0.5）
血小板数減少	43（11.3）	35（9.2）	17（4.5）	13（3.4）
血中クレアチニン増加	38（10.0）	4（1.0）	22（5.8）	6（1.6）
代謝及び栄養障害				
食欲減退	107（28.1）	12（3.1）	47（12.5）	4（1.1）
低カリウム血症	104（27.3）	73（19.2）	53（14.1）	24（6.4）
低ナトリウム血症	49（12.9）	37（9.7）	19（5.0）	13（3.4）
低リン酸血症	43（11.3）	33（8.7）	32（8.5）	24（6.4）
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	48（12.6）	3（0.8）	47（12.5）	5（1.3）
四肢痛	40（10.5）	1（0.3）	54（14.3）	3（0.8）
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	117（30.7）	26（6.8）	133（35.3）	21（5.6）
浮動性めまい	71（18.6）	11（2.9）	62（16.4）	9（2.4）
頭痛	52（13.6）	3（0.8）	40（10.6）	1（0.3）
末梢性感覚ニューロパチー	42（11.0）	9（2.4）	46（12.2）	7（1.9）
神経痛	38（10.0）	5（1.3）	44（11.7）	3（0.8）
精神障害				
不眠症	73（19.2）	0	61（16.2）	1（0.3）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	81（21.3）	4（1.0）	70（18.6）	0
呼吸困難	56（14.7）	9（2.4）	44（11.7）	9（2.4）
血管障害				
低血圧	53（13.9）	11（2.9）	35（9.3）	5（1.3）

重篤な有害事象は、本薬群の 228/381 例（59.8%）、プラセボ群の 157/377 例（41.6%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 56 例（14.7%）、下痢 43 例（11.3%）、血小板減少症 28 例（7.3%）、発熱 16 例（4.2%）、無力症 15 例（3.9%）、貧血 14 例（3.7%）、嘔吐 12 例（3.1%）、疲労及び脱水各 11 例（2.9%）、敗血症、敗血症性ショック、起立性低血圧各 9 例（2.4%）、尿路感染及び低カリウム血症各 8 例（2.1%）、悪心、胃腸炎及び急性腎不全各 7 例（1.8%）、イレウス、感染、浮動性めまい、意識消失、失神、呼吸不全及び低血圧各 5 例（1.3%）、プラセボ群で肺炎 40 例（10.6%）、発熱 11 例（2.9%）、下痢及び急性腎不全各 9 例（2.4%）、血小板減少症 8 例（2.1%）、敗血症及び呼吸困難各 7 例（1.9%）、無力症 6 例（1.6%）、脱水及び帯状疱疹各 5 例（1.3%）であった。このうち、本薬群の肺炎 31 例、下痢 30 例、血小板減少症 22 例、嘔吐 11 例、疲労 10 例、貧血 9 例、起立性低血圧 7 例、無力症、低カリウム血症及び悪心各 6 例、発熱 5 例、脱水、イレウス及び感染各 4 例、敗血症、意識消失、失神及び低血圧各 3 例、尿路感染、胃腸炎及び浮動

性めまい各 2 例、敗血症性ショック及び呼吸不全各 1 例、プラセボ群の肺炎 13 例、下痢及び血小板減少症各 6 例、発熱 4 例、呼吸困難 3 例、脱水 2 例、敗血症及び帯状疱疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 138/381 例（36.2%）、プラセボ群の 77/377 例（20.4%）に認められた。各群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で下痢 17 例（4.5%）、末梢性ニューロパチー14 例（3.7%）、無力症及び疲労各 11 例（2.9%）、血小板減少症 6 例（1.6%）、肺炎 5 例（1.3%）、プラセボ群で疲労 11 例（2.9%）、肺炎 8 例（2.1%）、末梢性ニューロパチー7 例（1.9%）、下痢 6 例（1.6%）であった。このうち、本薬群の下痢 12 例、疲労 11 例、末梢性ニューロパチー7 例、血小板減少症及び無力症各 5 例、肺炎 3 例、末梢性感覚ニューロパチー1 例、プラセボ群の疲労 10 例、下痢 6 例、末梢性ニューロパチー5 例、肺炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（4）海外第Ⅰ相試験（A2101 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 群の 2.4mg/m^2 群 2/3 例（66.7%）、4.8mg/m^2 群 2/3 例（66.7%）、7.2mg/m^2 群 4/7 例（57.1%）、9.0mg/m^2 群 8/8 名（100%）、第 2 群の 4.8mg/m^2 群 1/1 例（100%）、9.6mg/m^2 群 1/1 例（100%）、15.0mg/m^2 群 3/3 例（100%）、20.0mg/m^2 群 1/1 例（100%）、第 3 群の 10.0mg/m^2 群 8/8 例（100%）、15.0mg/m^2 群 8/8 例（100%）、20.0mg/m^2 群 30/31 例（96.8%）、第 4 群の 20.0mg/m^2 群 6/6 例（100%）、25.0mg/m^2 群 3/3 例（100%）に認められた。重篤な有害事象は、第 1 群の 1.2mg/m^2 群の 1/2 例（50.0%）、4.8mg/m^2 群の 1/3 例（33.3%）、7.2mg/m^2 群の 3/7 例（42.9%）、9.0mg/m^2 群の 4/8 例（50.0%）、第 2 群の 4.8mg/m^2 群の 1/1 例（100%）、15.0mg/m^2 群の 1/3 例（33.3%）、20.0mg/m^2 群の 1/1 例（100%）、第 3 群の 10.0mg/m^2 群の 4/8 例（50.0%）、15.0mg/m^2 群の 5/8 例（62.5%）、20.0mg/m^2 群の 22/31 例（71.0%）、第 4 群の 20.0mg/m^2 群の 4/6 例（66.7%）、25.0mg/m^2 群の 3/3 例（100%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、第 1 群の 9.0mg/m^2 群で血小板減少症 3 例（37.5%）、第 3 群の 20.0mg/m^2 群で血小板減少症 7 例（22.6%）、貧血、好中球減少症、肺炎及び呼吸困難各 3 例（9.7%）、胸水 2 例（6.5%）、第 4 群の 20.0mg/m^2 群で脱水 2 例（33.3%）、25.0mg/m^2 群で脱水 2 例（66.7%）であった。このうち、第 1 群の 9.0mg/m^2 群の血小板減少症 3 例、第 3 群の 20.0mg/m^2 群の血小板減少症 7 例、好中球減少症 2 例、貧血及び呼吸困難各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、第 1 群の 1.2mg/m^2 群の 1/2 例（50.0%）、7.2mg/m^2 群の 2/7 例（28.6%）、9.0mg/m^2 群の 1/8 例（12.5%）、第 2 群の 4.8mg/m^2 群の 1/1 例（100%）、20.0mg/m^2 群の 1/1 例（100%）、第 3 群の 10.0mg/m^2 群の 1/8 例（12.5%）、20.0mg/m^2 群の 7/31 例（22.6%）、第 4 群の 20.0mg/m^2 群の 4/6 例（66.7%）、25.0mg/m^2 群の 2/3 例（66.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（5）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（A2102 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、4.8mg/m^2 群 2/3 例（66.7%）、7.2mg/m^2 群 2/3 例（66.7%）、9.0mg/m^2 群 1/1 例（100%）、11.5mg/m^2 群 3/3 例（100%）、14.0mg/m^2 群 5/5 例（100%）に認められた。

重篤な有害事象は、4.8mg/m^2 群の 1/3 例（33.3%）、7.2mg/m^2 群の 2/3 例（66.7%）、11.5mg/m^2 群の 3/3 例（100%）、14.0mg/m^2 群の 4/5 例（80.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、4.8mg/m^2 群で発熱性好中球減少症及び低酸素症各 1 例（33.3%）、7.2mg/m^2 群で心房細動、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞及びトロポニン増加が各 1 例（33.3%）、11.5mg/m^2 群で発熱性好中球減少症 2 例（66.7%）、好中球減少症、血小板減少症、心電図 QT 延長、ALT 増加及び低血圧各 1 例（33.3%）、14.0mg/m^2 で心電図 QT 補正間隔延長 2 例

（40.0%）、ブドウ球菌性菌血症、発熱性好中球減少症、肺出血、ブドウ球菌性敗血症、血小板減少症、胸水、発熱、心嚢液貯留、呼吸窮迫、心窩部不快感及び低カリウム血症各 1 例（20.0%）であった。このうち、7.2mg/m^2 群の心房細動 1 例、11.5mg/m^2 群の血小板減少症、好中球減少症、心電図 QT 延長及び ALT 増加各 1 例、14mg/m^2 群の心電図 QT 補正間隔延長 2 例、肺出血、ブドウ球菌性敗血症、血小板減少症、心嚢液貯留、呼吸窮迫、心窩部不快感及び低カリウム血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7.2mg/m^2 群の 1/3 例（33.3%）、11.5mg/m^2 群の 1/3 例（33.3%）、14.0mg/m^2 群の 3/5 例（60.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、7.2mg/m^2 群で心房細動 1 例（33.3%）、11.5mg/m^2 群で心電図 QT 延長 1 例（33.3%）、14.0mg/m^2 群で心電図 QT 補正間隔延長 2 例（40.0%）、肺出血及びブドウ球菌性敗血症各 1 例（20.0%）であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

（6）海外第 I 相試験（B2101 試験）

1）週 3 回毎週投与

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、15mg 群 2/3 例（66.7%）、20mg 群 22/22 例（100%）、20mg（食後投与）群 12/14 例（85.7%）、30mg 群 8/10 例（80.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.13.0）	例数（%）							
	15mg 群 3 例		20mg 群 22 例		20mg（食後投与）群 14 例		30mg 群 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	3（100）	22（100）	16（72.7）	14（100）	9（64.3）	10（100）	7（70.0）
血液及びリンパ系障害								
貧血	1（33.3）	0	2（9.1）	2（9.1）	3（21.4）	1（7.1）	4（40.0）	1（10.0）
血小板減少症	0	0	10（45.5）	6（27.3）	5（35.7）	5（35.7）	5（50.0）	3（30.0）
胃腸障害								
下痢	1（33.3）	1（33.3）	11（50.0）	1（4.5）	8（57.1）	0	7（70.0）	1（10.0）
悪心	1（33.3）	0	15（68.2）	0	12（85.7）	0	5（50.0）	0
嘔吐	1（33.3）	0	4（18.2）	0	8（57.1）	0	4（40.0）	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	1（33.3）	0	13（59.1）	2（9.1）	10（71.4）	0	6（60.0）	0
末梢性浮腫	0	0	6（27.3）	0	8（57.1）	0	2（20.0）	0
臨床検査								
体重減少	0	0	9（40.9）	0	6（42.9）	0	3（30.0）	0
代謝及び栄養障害								
食欲不振	1（33.3）	0	16（72.7）	0	8（57.1）	0	6（60.0）	0
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	3（100）	1（33.3）	3（13.6）	0	2（14.3）	0	1（10.0）	0
四肢痛	2（66.7）	0	2（9.1）	0	3（21.4）	0	3（30.0）	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	0	4（18.2）	0	8（57.1）	0	3（30.0）	0
頭痛	0	0	2（9.1）	0	4（28.6）	0	4（40.0）	0

重篤な有害事象は、15mg 群の 1/3 例（33.3%）、20mg 群の 9/22 例（40.9%）、20mg（食後投与）群の 7/14 例（50.0%）、30mg 群の 6/10 例（60.0%）に認められた。認められた重篤

な有害事象は、15mg 群で悪心、無力症、全身健康状態低下及び食欲不振各 1 例（33.3%）、20mg 群で皮膚感染及び発疹各 2 例（9.1%）、呼吸困難、胸水、発熱、胸膜痛、心房細動、心房粗動、心不全、頻脈、カテーテル敗血症、シュードモナス感染、レンサ球菌感染、皮膚疼痛、癌疼痛、腎機能障害及び末梢性虚血各 1 例（4.5%）、20mg（食事後投与）群で呼吸困難 2 例（14.3%）、胸水、洞性徐脈、腹痛、血液量減少症、腰椎骨折及び骨痛各 1 例（7.1%）、30mg 群で呼吸困難、背部痛、胸水、発熱、咳嗽、呼吸不全、下痢、肺炎及び血小板減少症各 1 例（10.0%）であった。このうち、20mg 群の心房粗動、心不全、腎機能障害及び末梢性虚血各 1 例、20mg（食事後投与）群の血液量減少症 1 例、30mg 群の血小板減少症及び下痢各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群の 6/22 例（27.3%）、20mg（食事後投与）群の 3/14 例（21.4%）、30mg 群の 3/10 例（30.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群で好中球減少症、血小板減少症、下痢、悪心、皮膚感染及び発疹各 1 例（4.5%）、20mg（食事後投与）群で洞性徐脈、食欲不振及び骨痛各 1 例（7.1%）、30mg 群で下痢、食欲不振及び胸水各 1 例（10.0%）であった。このうち、20mg 群の好中球減少症、血小板減少症、下痢及び悪心各 1 例、30mg 群の下痢 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2）週 3 回隔週投与

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.13.0）	例数（%）			
	30mg 群 21 例		45mg 群 2 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	21（100）	18（85.7）	2（100）	2（100）
血液及びリンパ系障害				
貧血	5（23.8）	3（14.3）	1（50.0）	0
血小板減少症	8（38.1）	6（28.6）	2（100）	2（100）
胃腸障害				
下痢	11（52.4）	1（4.8）	2（100）	1（50.0）
悪心	12（57.1）	0	0	0
口内炎	2（9.5）	0	1（50.0）	0
嘔吐	9（42.9）	0	0	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	16（76.2）	1（4.8）	2（100）	0
発熱	9（42.9）	1（4.8）	0	0
感染症及び寄生虫症				
単純ヘルペス	0	0	1（50.0）	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	15（71.4）	0	1（50.0）	0
血管障害				
高血圧	1（4.8）	0	1（50.0）	0

重篤な有害事象は、30mg 群の 10/21 例（47.6%）、45mg 群の 1/2 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、30mg 群で呼吸困難 3 例（14.3%）、血小板減少症 2 例（9.5%）、回転性めまい、下痢、嘔吐、無力症、カテーテル関連血栓、全身健康状態低下、発熱、感染、シュードモナス性敗血症、腎盂腎炎、皮膚感染、便細菌検出、脱水、骨痛、筋骨格系胸痛、一過性脳虚血発作、尿閉及び胸水各 1 例（4.8%）、45mg 群で血小板減少症

1 例（50.0%）であった。このうち、30mg 群の血小板減少症 2 例、45mg 群の血小板減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、30mg 群の 5/21 例（23.8%）、45mg 群の 1/2 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、30mg 群で疲労 2 例（9.5%）、好中球減少症、血小板減少症、悪心、発熱、高ビリルビン血症及び嗜眠各 1 例（4.8%）、45mg 群で疲労 1 例（50.0%）であった。このうち、30mg 群の疲労 2 例、好中球減少症、血小板減少症及び悪心各 1 例、45mg 群の疲労 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

3）週 2 回毎週投与

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、30mg 群 3/3 例（100%）、45mg 群 14/15 例（93.3%）、60mg 群 3/4 例（75.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.13.0）	例数（%）					
	30mg 群 3 例		45mg 群 15 例		60mg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	3（100）	15（100）	12（80.0）	4（100）	4（100）
血液及びリンパ系障害						
貧血	1（33.3）	1（33.3）	7（46.7）	4（26.7）	2（50.0）	1（25.0）
血小板減少症	1（33.3）	1（33.3）	8（53.3）	5（33.3）	3（75.0）	3（75.0）
胃腸障害						
下痢	1（33.3）	0	9（60.0）	0	1（25.0）	0
口内乾燥	0	0	3（20.0）	0	2（50.0）	0
消化不良	2（66.7）	0	0	0	1（25.0）	0
悪心	2（66.7）	0	10（66.7）	0	1（25.0）	0
口内炎	1（33.3）	0	0	0	2（50.0）	0
嘔吐	2（66.7）	0	5（33.3）	0	3（75.0）	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	2（66.7）	0	9（60.0）	1（6.7）	3（75.0）	1（25.0）
末梢性浮腫	2（66.7）	0	5（33.3）	0	2（50.0）	0
発熱	2（66.7）	0	2（13.3）	0	2（50.0）	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	2（66.7）	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	2（66.7）	0	9（60.0）	0	2（50.0）	0
筋骨格系及び結合組織障害						
筋痙縮	2（66.7）	0	2（13.3）	0	0	0
精神障害						
不眠症	0	0	0	0	2（50.0）	1（25.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	3（100）	0	2（13.3）	0	2（50.0）	1（25.0）

重篤な有害事象は、30mg 群の 1/3 例（33.3%）、45mg 群の 5/15 例（33.3%）、60mg 群の 2/4 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、30mg 群で高カルシウム血症、精神状態変化及び呼吸窮迫各 1 例（33.3%）、45mg 群で上部消化管出血、無力症、疼痛、発熱、無気肺及び呼吸停止各 1 例（6.7%）、60mg 群で血小板減少症、頭痛、不眠症、精神病性障害、肺塞栓症及び呼吸不全各 1 例（25.0%）であった。このうち、45mg 群の無力症 1 例、60mg 群の血小板減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、30mg 群の 2/3 例（66.7%）、45mg 群の 5/15 例（33.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、30mg 群で活動状態低下及び呼吸窮迫各 1 例（33.3%）、45mg 群で血小板減少症、口内乾燥、悪心、嘔吐、無力症、疲労、疼痛、心電図 QT 延長及び呼吸停止各 1 例（6.7%）であった。このうち、30mg の活動状態低下 1 例、45mg の血小板減少症、口内乾燥、悪心、嘔吐、無力症、疲労及び心電図 QT 延長各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（7）海外第 I 相試験（B2108 試験）

有害事象は単回投与期 3/4 例（75.0%）及び継続投与期 4/4 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 1/4 例（25.0%）及び 3/4 例（75.0%）に認められた。

発現率が 40%以上の有害事象は、継続投与期の疲労及び食欲不振各 3 例（75.0%）、腹痛、悪心、嘔吐及び不眠症各 2 例（50.0%）であった。このうち、疲労及び嘔吐各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

（8）海外第 I 相試験（B2109 試験）

有害事象は DM との併用投与期 15/17 例（88.2%）及び継続投与期 16/16 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 8/17 例（47.1%）及び 6/16 例（37.5%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、継続投与期で呼吸困難 7 例（43.8%）、疲労 6 例（37.5%）であった。このうち、疲労及び呼吸困難各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、併用投与期の 1/17 例（5.9%）、継続投与期の 7/16 例（43.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、併用投与期で肺炎 1 例（5.9%）、継続投与期で肺炎 2 例（12.5%）、心房細動、発熱、敗血症、尿路感染、低カリウム血症、四肢痛、脳出血、急性腎不全、呼吸窮迫、間欠性跛行及び末梢性虚血各 1 例（6.3%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、継続投与期の 4/16 例（25.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎、心房細動、脳出血、呼吸困難及び急性腎不全各 1 例（6.3%）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

（9）海外第 I 相試験（B2110 試験）

有害事象は KCZ との併用投与期 13/14 例（92.9%）及び継続投与期 13/13 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 12/14 例（85.7%）及び 13/13 例（100%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、継続投与期で悪心 9 例（69.2%）、嘔吐及び下痢各 8 例（61.5%）、疲労及び食欲不振各 7 例（53.8%）、低リン酸血症 6 例（46.2%）、血小板減少症、末梢性浮腫、脱水及び低カリウム血症各 4 例（30.8%）であった。このうち、疲労及び低リン酸血症各 3 例（23.1%）、嘔吐 2 例（15.4%）、悪心、脱水及び低カリウム血症各 1 例（7.7%）は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、併用投与期の 2/14 例（14.3%）、継続投与期の 7/13 例（53.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、併用投与期で腎不全及び労作性呼吸困難各 1 例（7.1%）、継続投与期で心筋梗塞及び脱水各 2 例（15.4%）、腹痛、便秘、下痢、悪心、嘔吐、カテーテル合併症、活動状態低下、発熱、心電図再分極異常、食欲不振、食欲減退、低ナトリウム血症、背部痛、低酸素症、肺障害、起坐呼吸及び動脈閉塞性疾患各 1 例（7.7%）であった。このうち、併用投与期の腎不全及び労作性呼吸困難各 1 例、継続投与期の心筋梗塞、下痢、悪心、嘔吐、心電図再分極異常、食欲不振及び動脈閉塞性疾患各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、併用投与期の 1/14 例（7.1%）、継続投与期の 3/13 例（23.1%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、併用投与期で腎不全 1 例（7.1%）、継続投与期で心筋梗塞 2 例（15.4%）、活動状態低下及び低ナトリウム血症各 1 例（7.7%）であった。このうち、併用投与期の腎不全 1 例、継続投与期の心筋梗塞及び活動状態低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（10）海外第 I 相試験（B2111 試験）

有害事象は PK 評価期 34/36 例（94.4%）及び継続投与期 26/29 例（89.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 28/36 例（77.8%）及び 24/29 例（82.8%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、継続投与期で血小板減少症 15 例（51.7%）、疲労 14 例（48.3%）、悪心 12 例（41.4%）、下痢及び食欲減退各 10 例（34.5%）、嘔吐 9 例（31.0%）であった。このうち、血小板減少症 11 例（37.9%）、疲労 5 例（17.2%）、嘔吐 2 例（6.9%）、悪心及び下痢各 1 例（3.4%）は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、PK 評価期の 7/36 例（19.4%）、継続投与期の 7/29 例（24.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、PK 評価期で嘔吐 3 例（8.3%）、疲労 2 例（5.6%）、嚥下障害、悪心、発熱、肺炎、創傷感染、脱水、前立腺炎、呼吸困難、低血圧及び創傷出血各 1 例（2.8%）、継続投与期で好中球減少症、腹痛、痔瘻、悪心、食道閉塞症、嘔吐、肛門膿瘍、肺炎、敗血症、心電図異常及び脊髄圧迫各 1 例（3.4%）であった。このうち、PK 評価期の疲労及び嘔吐各 1 例、継続投与期の心電図異常及び好中球減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、PK 評価期の 1/36 例（2.8%）、継続投与期の 4/29 例（13.8%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、PK 評価期で疲労、悪心及び嘔吐各 1 例（2.8%）、継続投与期で血中ビリルビン増加、心電図異常、下痢及び血小板減少症各 1 例（3.4%）であった。このうち、PK 評価期の疲労 1 例、継続投与期の血中ビリルビン増加、心電図異常、下痢及び血小板減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（11）海外第 I 相試験（B2207 試験）

1）用量漸増コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群 6/7 例（85.7%）、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群 5/7 例（71.4%）、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群 17/17 例（100%）、本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群 7/7 例（100%）及び本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群 9/9 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.16.0）	例数（%）									
	本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群 7 例		本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群 7 例		本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群 17 例		本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群 7 例		本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7（100）	6（85.7）	7（100）	6（85.7）	17（100）	17（100）	7（100）	7（100）	9（100）	9（100）
血液及びリンパ系障害										
血小板減少症	6（85.7）	6（85.7）	6（85.7）	6（85.7）	16（94.1）	14（82.4）	7（100）	7（100）	9（100）	7（77.8）
好中球減少症	4（57.1）	2（28.6）	4（57.1）	3（42.9）	15（88.2）	11（64.7）	7（100）	7（100）	7（77.8）	7（77.8）
貧血	3（42.9）	1（14.3）	6（85.7）	4（57.1）	10（58.8）	2（11.8）	5（71.4）	1（14.3）	5（55.6）	2（22.2）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.16.0）	例数（%）									
	本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群 7 例		本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群 7 例		本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群 17 例		本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群 7 例		本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
白血球減少症	0	0	0	0	6 (35.3)	5 (29.4)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (11.1)	1 (11.1)
胃腸障害										
下痢	3 (42.9)	0	2 (28.6)	0	14 (82.4)	4 (23.5)	7 (100)	1 (14.3)	6 (66.7)	2 (22.2)
悪心	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0	13 (76.5)	1 (5.9)	5 (71.4)	0	6 (66.7)	0
嘔吐	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	7 (41.2)	2 (11.8)	4 (57.1)	1 (14.3)	5 (55.6)	0
便秘	4 (57.1)	0	0	0	3 (17.6)	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態										
発熱	3 (42.9)	0	3 (42.9)	0	8 (47.1)	1 (5.9)	5 (71.4)	0	6 (66.7)	1 (11.1)
疲労	4 (57.1)	0	4 (57.1)	0	7 (41.2)	2 (11.8)	4 (57.1)	2 (28.6)	3 (33.3)	0
無力症	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	8 (47.1)	4 (23.5)	5 (71.4)	5 (71.4)	5 (55.6)	4 (44.4)
感染症及び寄生虫症										
気道感染	0	0	0	0	5 (29.4)	3 (17.6)	3 (42.9)	0	3 (33.3)	1 (11.1)
代謝及び栄養障害										
食欲減退	0	0	2 (28.6)	0	10 (58.8)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	5 (55.6)	0
低カリウム血症	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0	5 (29.4)	1 (5.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (33.3)	1 (11.1)
高血糖	1 (14.3)	0	0	0	4 (23.5)	2 (11.8)	3 (42.9)	0	3 (33.3)	2 (22.2)
神経系障害										
浮動性めまい	1 (14.3)	0	0	0	7 (41.2)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (11.1)
頭痛	2 (28.6)	0	0	0	3 (17.6)	0	3 (42.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害										
呼吸困難	2 (28.6)	0	0	0	3 (17.6)	1 (5.9)	3 (42.9)	0	2 (22.2)	0
血管障害										
高血圧	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (42.9)	0	1 (11.1)	0

重篤な有害事象は、本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群の 4/7 例（57.1%）、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群の 2/7 例（28.6%）、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群の 13/17 例（76.5%）、本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群の 3/7 例（42.9%）、本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群の 7/9 例（77.8%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群で発熱 2 例（28.6%）、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群で血小板減少症 2 例（28.6%）、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群で発熱、医療機器関連感染、気道感染、腎不全及び低血圧各 2 例（11.8%）、本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群で好中球減少症、血小板減少症、下痢及び発熱各 2 例（22.2%）であった。このうち、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群の血小板減少症 1 例、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群の発熱、気道感染、腎不全及び低血圧各 1 例、本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群の血小板減少症 2 例、発熱、下痢及び好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群の 1/7 例（14.3%）、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群の 2/7 例（28.6%）、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群の 8/17 例（47.1%）、本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群の 4/7 例（57.1%）、本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群の 3/9 例（33.3%）

に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群で体重減少 1 例（14.3%）、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群で血小板減少症 2 例、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群で貧血、好中球減少症、血小板減少症、心筋梗塞、上室性期外収縮、悪寒、発熱、菌血症、歯感染、関節リウマチ、失神及び起立性低血圧各 1 例（5.9%）、本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群で無力症 2 例（28.6%）、血小板減少症、ニューモシスティスジロヴェシ感染、肺炎及び呼吸不全各 1 例（14.3%）、本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群でイレウス、悪心、末梢性ニューロパチー、尿閉及びショック各 1 例（11.1%）であった。このうち、本薬 10mg/BTZ1.0mg/m^2 群の体重減少 1 例、本薬 20mg/BTZ1.0mg/m^2 群の血小板減少症 1 例、本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2 群の血小板減少症、菌血症、発熱、好中球減少症、失神、関節リウマチ、起立性低血圧、貧血及び上室性期外収縮各 1 例、本薬 30mg/BTZ1.3mg/m^2 群の無力症 2 例、血小板減少症及び肺炎各 1 例、本薬 25mg/BTZ1.3mg/m^2 群の末梢性ニューロパチー、悪心、イレウス及びショック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2）拡大コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver.13.0）	例数（%） 本薬 20mg/BTZ1.3mg/m^2/DEX20mg 群 15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15（100）	13（86.7）
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	11（73.3）	10（66.7）
好中球減少症	9（60.0）	7（46.7）
白血球減少症	6（40.0）	3（20.0）
胃腸障害		
下痢	13（86.7）	3（20.0）
悪心	10（66.7）	0
便秘	8（53.3）	0
腹痛	7（46.7）	1（6.7）
嘔吐	7（46.7）	0
腹部不快感	6（40.0）	1（6.7）
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	11（73.3）	3（20.0）
無力症	7（46.7）	2（13.3）
発熱	7（46.7）	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	6（40.0）	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9（60.0）	0
神経系障害		
浮動性めまい	7（46.7）	2（13.3）
末梢性ニューロパチー	7（46.7）	1（6.7）
味覚異常	6（40.0）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	6（40.0）	0

重篤な有害事象は、6/15 例（40.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 4 例（26.7%）、脱水 2 例（13.3%）、好中球減少症、心筋梗塞、悪心、発熱、気管支炎、腎盂腎炎、尿路感染、損傷、低カリウム血症、失語症、自律神経ニューロパチー、脳出血、浮動性めまい、虚血性脳卒中、昏迷、失神、一過性脳虚血発作及び呼吸困難各 1

例（6.7%）であった。このうち、血小板減少症 4 例、好中球減少症及び悪心各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5/15 例（33.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー2 例（13.3%）、心筋梗塞、無力症、疲労及び一過性脳虚血発作各 1 例（6.7%）であった。このうち、末梢性ニューロパチー2 例、無力症及び疲労各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（12）海外第Ⅰ相試験（X2101 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、22/25 例（88.0%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、悪心及び疲労各 19 例（76.0%）、食欲減退 17 例（68.0%）、嘔吐 16 例（64.0%）、下痢 13 例（52.0%）、末梢性浮腫 10 例（40.0%）、貧血及び呼吸困難各 8 例（32.0%）であった。このうち、疲労 10 例（40.0%）、悪心 5 例（20.0%）、嘔吐及び下痢各 3 例（12.0%）、貧血 2 例（8.0%）は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、13/25 例（52.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢、呼吸困難、肺炎、疲労及び腹水各 2 例（8.0%）、発熱、血小板減少症、活動状態低下、脱水、胃腸管閉塞、無力症、尿路出血、腟出血、成長障害、錯乱状態、感染、深部静脈血栓症、処置後出血、血中クレアチニン増加、血管炎及び貧血各 1 例（4.0%）であった。このうち、悪心、嘔吐、下痢及び疲労各 2 例、発熱、肺炎、血小板減少症、活動状態低下、脱水、無力症、尿路出血、深部静脈血栓症、処置後出血、血中クレアチニン増加、血管炎及び貧血各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/25 例（16.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 2 例（8.0%）、食欲減退、味覚異常、嘔吐、悪心、血管炎及び血中ビリルビン増加各 1 例（4.0%）であった。このうち、疲労 2 例、食欲減退、味覚異常、嘔吐、悪心及び血管炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（13）海外第Ⅰ相試験（X2105 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 27 例（73.0%）、悪心 21 例（56.8%）、下痢 18 例（48.6%）、呼吸困難 15 例（40.5%）、貧血 14 例（37.8%）、食欲減退 13 例（35.1%）、血小板減少症 12 例（32.4%）であった。このうち、疲労 10 例（27.0%）、血小板減少症 7 例（18.9%）、呼吸困難 5 例（13.5%）、貧血及び下痢各 2 例（5.4%）、悪心 1 例（2.7%）は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、20/37 例（54.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 4 例（10.8%）、脱水 3 例（8.1%）、貧血、発熱、血小板減少症、低酸素症、肺塞栓症、腹痛及び尿路感染各 2 例（5.4%）、腹水、全身健康状態低下、胆嚢炎、心停止、低血圧、便秘、疾患進行、肺転移、癌性リンパ管症、敗血症、大静脈血栓症、疲労、尿路出血、国際標準比増加、急性腎不全、ブドウ球菌性菌血症、斑状丘疹状皮疹、血管炎及び高カリウム血症各 1 例（2.7%）であった。このうち、貧血及び血小板減少症各 2 例、発熱、便秘、疲労、脱水、尿路感染、斑状丘疹状皮疹及び血管炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/37 例（21.6%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 3 例（8.1%）、肺塞栓症、低ナトリウム血症、認知障害、肺感染及び尿路感染各 1 例（2.7%）であった。このうち、疲労 2 例、尿路感染 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（14）海外第Ⅱ相試験（DUS71 試験）

有害事象は 54/55 例（98.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、51/55 例（92.7%）に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 39 例（70.9%）、疲労 37 例（67.3%）、血小板減少症 36 例（65.5%）、悪心 33 例（60.0%）、貧血 26 例（47.3%）、食欲減退 23 例（41.8%）、末梢性浮腫 22 例（40.0%）、浮動性めまい 21 例（38.2%）、呼吸困難 20 例（36.4%）、便秘 19 例（34.5%）、上気道感染 18 例（32.7%）であった。このうち、血小板減少症 35 例、下痢及び疲労各 11 例、貧血 8 例、悪心 3 例、浮動性めまい及び呼吸困難各 2 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、39/55 例（70.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 16 例（29.1%）、肺炎 8 例（14.5%）、発熱 5 例（9.1%）、貧血、敗血症及び急性腎不全各 4 例（7.3%）、敗血症性ショック、下痢、脱水、背部痛及び低血圧各 3 例（5.5%）、無力症、蜂巣炎、インフルエンザ、高カルシウム血症、腎機能障害及び呼吸困難各 2 例（3.6%）であった。このうち、血小板減少症 14 例、肺炎、貧血及び下痢各 3 例、敗血症、敗血症性ショック及び呼吸困難各 2 例、発熱、急性腎不全、脱水、低血圧及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10/55 例（18.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 4 例（7.3%）、下痢、無力症及び肺炎各 2 例（3.6%）、体重減少、食欲減退、背部痛、筋痙縮、悪性新生物、末梢性ニューロパチー、錯乱状態、うつ病及び肺臓炎各 1 例（1.8%）であった。このうち、疲労 4 例、下痢及び無力症各 2 例、肺炎、体重減少、食欲減退、筋痙縮、末梢性ニューロパチー及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（15）国内第Ⅱ相試験（B1201 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、2/4 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、浮動性めまい、敗血症、皮膚潰瘍及び新生物進行各 1 例（25.0%）であった。このうち、浮動性めまい、敗血症及び皮膚潰瘍各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/4 例（25.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は敗血症であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

（16）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（B2102 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 群の 114/120 例（95.0%）、第 2 群の 47/56 例（83.9%）に認められた。

重篤な有害事象は、第 1 群の 81/120 例（67.5%）、第 2 群の 42/56 例（75.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、第 1 群で発熱性好中球減少症 26 例（21.7%）、疲労 13 例（10.8%）、発熱 7 例（5.8%）、敗血症及び肺炎各 4 例（3.3%）、好中球減少症及び腹痛 3 例（2.5%）、気管支肺アスペルギルス症、血小板減少症、下痢、呼吸困難、低血圧、好中球減少性感染、ブドウ球菌感染、急性腎不全、貧血及び真菌性肺炎各 2 例（1.7%）、第 2 群で発熱性好中球減少症及び発熱 8 例（14.33%）、血小板減少症、呼吸困難、腫瘍崩壊症候群及び胸痛各 2 例（3.6%）であった。このうち、第 1 群の疲労 8 例、発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症 3 例、肺炎、血小板減少症、急性腎不全、腹痛及び下痢各 1 例、第 2 群の腫瘍崩壊症候群及び胸痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、第 1 群の 34/120 例（28.3%）、第 2 群の 10/56 例（17.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、第 1 群で疲労 10 例（8.3%）、食欲不振及び血小板減少症 4 例（3.3%）、発熱性好中球減少症 2 例（1.7%）であった。このうち、疲労 10 例、食欲不振 4 例、血小板減少症 3 例

は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（17）海外第Ⅰ相試験（B2206 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、45/46 例（97.8%）に認められた。

重篤な有害事象は、32/46 例（69.6%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 8 例（17.4%）、発熱性好中球減少症 7 例（15.2%）、気道感染 5 例（10.9%）、血小板減少症、呼吸不全及び肺炎各 4 例（8.7%）、下痢 3 例（6.5%）であった。このうち、発熱性好中球減少症 4 例、肺炎、血小板減少症、発熱及び気道感染各 2 例、呼吸不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、22/46 例（47.8%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 5 例（10.9%）、血小板減少症 3 例（6.5%）、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心電図 QT 延長及び食欲減退各 2 例（4.3%）であった。このうち、疲労 4 例、食欲減退、血小板減少症、心電図 QT 延長及び発熱性好中球減少症各 2 例、好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（18）海外第Ⅱ相試験（B2201 試験）

有害事象は、138/139 例（99.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、133/139 例（95.7%）に認められた。

重篤な有害事象は、50/139 例（36.0%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 6 例（4.3%）、血小板減少症 5 例（3.6%）、狭心症、無力症、全身健康状態低下及び扁平上皮癌各 3 例（2.2%）であった。このうち、血小板減少症 4 例、狭心症 3 例、発熱、全身健康状態低下及び無力症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、42/139 例（30.2%）に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 7 例（5.0%）、疲労 4 例（2.9%）、好中球減少症及び心電図 QT 延長各 3 例（2.2%）であり、いずれの有害事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

（19）海外第Ⅱ相試験（B2202 試験）

有害事象は、28/29 例（96.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、21/29 例（72.4%）に認められた。

重篤な有害事象は、4/29 例（13.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、白血球増加症、脾臓梗塞、心不全、胃腸出血、発熱、心電図 QT 延長、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例（3.4%）であった。このうち、心電図 QT 延長及び肺塞栓症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/29 例（20.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心電図 QT 延長 2 例（6.9%）、白血球増加症、好中球減少症、血小板減少症及び白血球数増加各 1 例（3.4%）であった。このうち、心電図 QT 延長 2 例、好中球減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（20）海外第Ⅱ相試験（B2203 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、35/38 例（92.1%）に認められた。

重篤な有害事象は、17/38 例（44.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び高カルシウム血症各 4 例（10.5%）、血小板減少症 3 例（7.9%）、下痢、悪心、嘔吐、発熱及び脱水各 2 例（5.3%）であった。このうち、悪心 2 例、下痢及び嘔吐各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/38 例（21.1%）に認められた。認められた本薬の

投与中止に至った有害事象は、血中クレアチニン増加 3 例（7.9%）、M タンパク陽性、脳血管発作、末梢性ニューロパチー、腎不全及び急性腎不全各 1 例（2.6%）であった。このうち、血中クレアチニン増加 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（21）海外第Ⅱ相試験（B2211 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、17/27 例（63.0%）に認められた。

重篤な有害事象は、13/27 例（48.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症及び発熱各 4 例（14.8%）、好中球減少症及びカテーテル留置部位出血各 2 例（7.4%）であった。このうち、血小板減少症及び好中球減少症各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/27 例（29.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症及び白血球数増加各 2 例（7.4%）であった。このうち、血小板減少症 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（22）海外第Ⅱ相試験（E2214 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、128/129 例（99.2%）に認められた。

重篤な有害事象は、46/129 例（35.7%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 12 例（9.3%）、貧血及び肺炎各 5 例（3.9%）、呼吸困難及び敗血症各 4 例（3.1%）、心房細動 3 例（2.3%）であった。このうち、血小板減少症 12 例、貧血 4 例、心房細動 2 例、呼吸困難及び肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、20/129 例（15.5%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 7 例（5.4%）、無力症 3 例（2.3%）、下痢、嘔吐及び呼吸困難各 2 例（1.6%）であった。このうち、血小板減少症 6 例、無力症 3 例、下痢及び嘔吐各 2 例、呼吸困難 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ．総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ヒストン又は非ヒストンタンパクの脱アセチル化を阻害することで、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こし、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 27 年 5 月 18 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　ファリーダックカプセル 10mg、同カプセル 15mg
［一　般　名］　パノビノスタット乳酸塩
［申 請 者 名］　ノバルティスファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 26 年 9 月 26 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（2）有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「D2308 試験」）において、対照群として設定されたボルテゾミブ（以下、「BTZ」）及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）の併用投与群（以下、「プラセボ群」）と比較して、パノビノスタット乳酸塩（以下、「本薬」）、BTZ 及び DEX の併用投与群（以下、「本薬群」）において、主要評価項目とされた無増悪生存期間（以下、「PFS」）の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 日本人患者における本薬の有効性について、D2308 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人集団と全体集団の比較には限界があると考える。なお、D2308 試験における日本人患者数の設定根拠等については確認する必要があると考える。
- 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に、D2308 試験と同一の用法・用量において、完全奏効（Complete Response（CR）又は near Complete Response（nCR））が得られる患者の割合を評価することを目的として実施中の非盲検非対照試験（以下、「D1201 試験」）の結果次第では、日本人における本薬の有効性に懸念が生じる可能性も考えられることから、D1201 試験については、下記の対応を検討すべきと考える。
  - 定期的に解析を実施する計画に変更した上で、速やかに中間解析結果を公表することができる方策を構築すること。なお、日本人における本薬の安全性情報については限られることから、安全性の結果についても同様に対応すること。
  - 最終解析結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すること。
  - 現時点における最新の有効性及び安全性の情報を確認した上で、追加の対応の必要性を検討すること。
- D2308 試験において、全生存期間（以下、「OS」）の中間解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）の結果に関して統計学的な有意差が認められなかったことについては、医療現場における適切な患者選択のための有用な情報となることから、添付文書等を用いて適切に情報提供すべきと考える。また、OS の最終解析結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

機構は、D2308 試験の計画時における日本人患者数の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D2308 試験の対象とされた再発又は難治性の MM は希少な疾患であることから、本試験における日本人の目標症例数については、実施可能性の観点から 30 例と設定した。なお、日本人集団と全体集団との間での本薬の有効性の一貫性については、主要評価項目とされた PFS に統計学的な有意差が認められ、かつ日本人集団においてもハザード比が 1 を下回る場合に認められると判断することとされた。

また、機構は、現時点における D1201 試験の進捗状況、並びに最新の有効性及び安全性の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D1201 試験の目標症例数は 33 例であり、20[redacted] 年[redacted] 月より登録を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で 11 例が登録されている。有効性及び安全性のデータ固定作業は未実施であるが、現時点で収集可能な項目として、①発現が確認されてから 24 時間以内に医療現場から報告される規定となっている重篤な有害事象、並びに②中央測定機関にて測定することとなっている血清中及び尿中単クローナル免疫グロブリン（以下、「M タンパク」）の測定結果について確認した。その結果、①1/11 例で本薬投与後 31 日目に浮動性めまい及び無力症が認められたことから入院となり、35 日目にいずれの事象も回復した。本薬との因果関係はいずれの事象も不明とされた。なお、いずれの事象についても、添付文書のその他の副作用の項において注意喚起する予定である。また、②M タンパクに関する有効性評価が第 2 サイクルまで終了している 7 例について、全例で本薬投与前と比較して第 2 サイクル終了時の M タンパクの測定結果が改善傾向であった。

機構は、以下のように考える。

D2308 試験の日本人患者において完全奏効が得られ、かつ当該患者の割合が全体集団と同様の結果であったこと、及び D1201 試験の最新の成績を踏まえると、日本人患者に対して、本薬の有効性が否定される結果は得られていないと考える。

ただし、実施中の D1201 試験において、D2308 試験で認められた日本人患者における完全奏効に至った患者の割合と同様の結果が再現されるのかについては、日本人における本薬の有効性を確認する上で極めて重要な情報となると考えることから、D1201 試験における中間解析の実施及びその結果を公表することを含めて、本試験実施計画を適切に修正するとともに、D1201 試験の成績が得られた際には、遅滞なく適切に医療機関に情報提供する等の適切な対応を行う必要があると考える（「(5) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。また、当該試験成績を基に、必要に応じて添付文書の見直し等を速やかに検討する必要があると考える。

以上より、機構は、D2308 試験における OS の最終解析結果及び D1201 試験の結果が得られ次第、適切な対応を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(2) 安全性について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（3）安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象として、QT 延長、骨髄抑制、出血、感染症、肝機能障害、腎機能障害、下痢・悪心・嘔吐・脱水、心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈）、虚血性大腸炎及び静脈血栓塞栓症があり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、上記の有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 本薬投与後に発現した有害事象の種類及び重篤性を踏まえると、本薬による治療初期に入院又は入院に準ずる管理下で投与する必要性を検討すべきと考える。
- 臨床試験で QT 延長等の心電図異常が認められており、当該事象の適切な観察や管理のためには循環器科等との連携が重要と考える。また、当該事象が発現する時期及び頻度の情報は重要であるため、医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- 本薬の投与対象である MM は高齢者が多い疾患であり、高齢者における下痢、脱水等の発現は致命的となり得る場合もあることから、当該事象の発現に注意が必要であると考える。また、D2308 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で低カリウム血症等の電解質異常が高発現していることから、電解質異常と下痢の発現の関連性について、適切に情報提供すべきと考える。
- D2308 試験において、プラセボ群と比較して本薬群における低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失の発現率が高いことから、本薬投与によるこれらの事象の発現に対する安全対策の必要性を検討すべきと考える。
- 2014 年 11 月 6 日に開催された米国食品医薬品局（FDA）の抗悪性腫瘍薬諮問委員会（Oncologic Drugs Advisory Committee）において、本薬のベネフィットはリスクを上回っていないとの判断がなされている（http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm435296.htm）ことも踏まえると、極めて慎重に本薬の安全性を評価する必要があると考える。なお、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群における、治験薬投与後の血液毒性に対する輸血（それぞれ 33.3%及び 10.3%）及び G-CSF 製剤（13.1%及び 4.2%）の使用状況等を踏まえると、本薬投与による費用対効果を疑問視せざるを得ず、将来的に検討すべき課題であると考える。

機構は、①本薬投与による QT 延長等の心電図異常の発現時期を含む発現状況について、②本薬投与後に発現した電解質異常と下痢との関連性について、並びに③低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による QT 延長関連事象のサイクル別の発現時期は下表のとおりであり、第 1 サイクルで高発現したが、第 2 サイクル以降も一定の頻度で発現した。T 波変化、ST-T 下降及び洞性頻脈についても、同様の傾向であった。

サイクル別の QT 延長関連事象の発現状況

	例数（%）							
	D2308 試験				DUS71 試験		B2207 試験（拡大コホート）	
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例		55 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
第 1 サイクル	14/381 (3.4)	6/381 (1.6)	5/377 (1.3)	1/377 (0.3)	0/55	0/55	0/15	0/15
第 2 サイクル	9/352 (2.6)	5/352 (1.4)	5/357 (1.4)	2/357 (0.6)	3/50 (6.0)	3/50 (6.0)	0/15	0/15
第 3 サイクル	10/322 (3.1)	5/322 (1.6)	3/337 (0.9)	2/337 (0.6)	2/45 (4.4)	2/45 (4.4)	0/15	0/15
第 4 サイクル	6/285 (2.1)	3/285 (1.1)	3/309 (1.0)	3/309 (1.0)	2/39 (5.1)	2/39 (5.1)	0/13	0/13
第 5 サイクル	3/253 (1.2)	2/253 (0.8)	2/276 (0.7)	0/276	1/32 (3.1)	1/32 (3.1)	0/12	0/12
第 6 サイクル	1/229 (0.4)	0/229	4/252 (1.6)	2/252 (0.8)	0/30	0/30	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)
第 7 サイクル	2/203 (1.0)	0/203	2/231 (0.9)	1/231 (0.4)	0/27	0/27	0/10	0/10

	例数（%）							
	D2308 試験				DUS71 試験		B2207 試験（拡大コホート）	
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例		55 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
第 8 サイクル	1/184（0.5）	1/184（0.5）	0/212	0/212	0/24	0/24	0/7	0/7
第 9 サイクル	0/168	0/168	0/193	0/193	0/19	0/19	0/5	0/5
第 10 サイクル	0/157	0/157	0/182	0/182	0/16	0/16	0/5	0/5
第 11 サイクル	0/148	0/148	0/168	0/168	0/16	0/16	0/5	0/5
第 12 サイクル	1/138（0.7）	0/138	0/152	0/152	0/16	0/16	0/5	0/5
第 13 サイクル	0/130	0/130	0/132	0/132	0/13	0/13	－	－
第 14 サイクル	0/124	0/124	0/125	0/125	0/12	0/12	－	－
第 15 サイクル	0/114	0/114	0/116	0/116	0/10	0/10	－	－
第 16 サイクル	0/108	0/108	0/109	0/109	0/8	0/8	－	－

－：該当なし

本薬投与後に発現した電解質異常と下痢の関連性について、下痢の発現前に電解質異常が認められた患者は、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群、DUS71 試験、並びに B2207 試験（拡大コホート）において、それぞれ 51/260 例（19.6%）、36/157 例（22.9%）、3/39 例（7.7%）及び 1/13 例（7.7%）であった。また、電解質異常の発現前に下痢が認められた患者は、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群、DUS71 試験、並びに B2207 試験（拡大コホート）において、それぞれ 104/175 例（59.4%）、42/131 例（32.1%）、18/22 例（81.8%）及び 7/8 例（87.5%）であった。

低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失の発現状況は下表のとおりであった。重篤な低血圧は、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに DUS71 試験において、それぞれ 5/381 例（1.3%）、2/377 例（0.5%）及び 3/55 例（5.5%）認められ、これらの患者のうちそれぞれ 3 例、1 例及び 1 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な起立性低血圧は、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに DUS71 試験において、それぞれ 9/381 例（2.4%）、1/377 例（0.3%）及び 1/55 例（1.8%）認められ、うち D2308 試験の本薬群及びプラセボ群のそれぞれ 7 例及び 1 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な失神は、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群、並びに B2207 試験（拡大コホート）において、それぞれ 5/381 例（1.3%）、2/377 例（0.5%）及び 1/15 例（6.7%）認められ、うち D2308 試験の本薬群の 3 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な意識消失は、D2308 試験の本薬群及びプラセボ群において、それぞれ 5/381 例（1.3%）、1/377 例（0.3%）認められ、うち D2308 試験の本薬群の 3 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの試験においても、低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失により死亡に至った例は認められなかった。以上より、本薬投与後の低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失の発現状況、並びに自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失の発現状況

基本語（MedDRA/J ver.16.0）	例数（%）							
	D2308 試験				DUS71 試験		B2207 試験（拡大コホート）	
	本薬群 381 例		プラセボ群 377 例		55 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧	53（13.9）	11（2.9）	35（9.3）	5（1.3）	11（20.0）	5（9.1）	3（20.0）	0
起立性低血圧	29（7.6）	12（3.1）	12（3.2）	3（0.8）	5（9.1）	2（3.6）	2（13.3）	1（6.7）
失神	23（6.0）	14（3.7）	9（2.4）	6（1.6）	5（9.1）	5（9.1）	1（6.7）	1（6.7）
意識消失	5（1.3）	3（0.8）	3（0.8）	1（0.3）	0	0	0	0

機構は、以下のように考える。

D2308 試験において、BTZ の添付文書の警告における注意喚起を参考として、本邦においてのみ、第 1 サイクルは入院管理下で本薬が投与される規定であったことから、BTZ 及び DEX との併用において投与される本薬についても、治療初期には入院又は入院に準ずる管理下で投与されるべきである旨を添付文書の警告において注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与後に発現した有害事象の種類及び重篤性を踏まえると、本薬の投与に際しては、添付文書等を熟読する旨についても、あわせて添付文書の警告において注意喚起する必要があると判断した。

本薬投与による QT 延長等の心電図異常について、好発時期は確認されなかったが、いずれのサイクルにおいても発現が認められていることから、①本薬投与開始前及び投与中は定期的に電解質検査及び心電図検査を行う旨、②本薬の臨床試験で規定された QTc 間隔及び血中電解質に係る本薬投与の開始基準、並びに QT 延長等が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、本薬投与による QT 延長等の心電図異常に対する観察、管理等は、循環器科等と連携する等、適切な対応が行える管理下で慎重に行う必要があることについて、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

プラセボ群と比較して本薬群において、電解質異常の発現前に下痢が認められた患者が高発現したことから、①本薬投与の開始前及び投与中は血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）等をモニタリングする旨、及び②重度の下痢が発現した場合の休薬、減量及び中止基準については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失が認められていること等から、本薬投与に際して注意すべきと考える。本薬投与による低血圧、起立性低血圧、失神及び意識消失については、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際の注意喚起に加えて、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（4）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、BTZ 及び DEX との併用投与において、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることを踏まえると、添付文書の臨床成績の項に D2308 試験において投与対象とされた当該患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本薬による治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を

対象とすること。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本薬を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- BTZ 及び DEX の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- BTZ 及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を 16 サイクル（48 週間）を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の投与開始時における、血小板数、好中球数、QTc 間隔及び血中電解質に関する投与開始基準について。
- 本薬投与後に副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準について。

専門協議において、上記の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬は主に肝代謝により消失すると考えられることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項における、肝機能障害患者に対する本薬投与時の注意喚起を徹底することが重要と考える。なお、日本人患者での本薬の PK が評価された B1101 試験において、検討例数が限られたこと等から、日本人患者における本薬の PK の用量比例性に関する評価に限界がある（審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（1）1）国内第Ⅰ相試験」の項参照）こと等を踏まえると、肝機能障害患者に本薬を投与する際の本薬の用量の減量幅を設定しないことは理解可能である。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項等を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（5）医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、再発又は難治性の MM の治療を目的に本薬が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅲ）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を投与

した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査において、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の重点調査項目について、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である悪心、嘔吐及び脱水に関しても設定する必要があると判断した。調査予定症例数については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

観察期間については、新たに重点調査項目に追加した事象を含めた発現状況等から再検討する必要があると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬は長期間投与されることも想定されることから、可能な限り長期の安全性情報が収集できるように本調査の観察期間を設定すべきと考える。

機構は、「(2) 安全性について」の項における検討の結果及び上記の議論を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は本調査の計画を以下のように変更する旨を回答した。

- 重点調査項目に下痢・悪心・嘔吐・脱水、及び起立性低血圧・低血圧・失神・意識消失を追加する。
- D2308 試験の本薬群で認められた有害事象については、重点調査項目に設定する事象を含め、概ね投与開始後 6 カ月以内に発現しており、投与開始後 6～12 カ月及び 12 カ月以降に発現率が上昇する有害事象は認められなかった。D2308 試験において、16 サイクルを超えて本薬が投与された患者は認められなかったが、サイクルの移行時に有害事象の管理のために最大 21 日間の本薬の休薬が許容されていたことから、48 及び 56 週間を超えて本薬が投与された患者はそれぞれ 55/381 例（14.4%）及び 5/381 例（1.3%）認められた。以上より、観察期間については、最長 1 年間から最長 16 サイクルに変更する。

また、機構は、現時点において得られている日本人患者における本薬の有効性及び安全性の情報は限られており、実施中の D1201 試験の結果については極めて重要であると考えること（「(1) 有効性について」の項参照）から、D1201 試験が適切に完遂されるよう、下記を含む本試験実施計画の内容を医薬品リスク管理計画の有効性に関する検討事項として記載する必要があると判断した。

- 半年ごとを目安として有効性等の解析を実施し、当該解析結果を企業のウェブサイト等において遅滞なく公表すること。
- 上記の解析時、及び安全上の新たな懸念が生じた場合には、本調査計画の変更の要否、新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施の要否を検討し、当該検討結果についても遅滞なく公表すること。
- 最終解析結果が得られ次第、遅滞なく医療現場に情報提供する等の必要な措置を講じること。

加えて、機構は、D2308 試験における OS の最終解析結果については、医療現場における適切な患者選択のための有用な情報となることから、OS の最終解析結果が得られ次第、遅滞なく医療現場に情報提供する旨を含む OS の解析に関する内容を医薬品リスク管理計画の有効性に関する検討事項として記載する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

さらに、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• QT 延長 • 骨髄抑制 • 出血 • 感染症 • 肝機能障害 • 腎機能障害 • 下痢・悪心・嘔吐・脱水 • 低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失	• 心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈） • 虚血性大腸炎 • 静脈血栓塞栓症 • 胚・胎児発生に対する影響	• 特になし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性（製造販売後調査） • 再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬、BTZ 及び DEX の併用レジメンに関する有効性等の評価（製造販売後臨床試験（国内第Ⅱ相試験（D1201 試験）の継続試験）） • 再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬、BTZ 及び DEX の併用レジメンに関する二重盲検無作為化比較試験における OS の評価（製造販売後臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験（D2308 試験）の継続試験））		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 製造販売後調査（全例調査） 目標症例数：350 例 観察期間：最長 16 サイクル • 製造販売後臨床試験（D1201 試験の継続試験） • 製造販売後臨床試験（D2308 試験の継続試験）	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び配布 • 患者向け資材の作成及び配布 • 誤投与防止の方策

製造販売後調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全ての患者
観察期間	16 サイクル
予定症例数	350 例
主な調査項目	重点調査項目：QT 延長、骨髄抑制、出血、感染症、肝機能障害、腎機能障害、下痢・悪心・嘔吐・脱水、低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、本薬の使用理由、原疾患の診断日、ECOG Performance Status、前治療の状況、国際病期分類（ISS）、骨髄腫のタイプ、染色体異常の種類、既往歴/合併症、アレルギー歴、医薬品副作用歴、妊娠/授乳の有無等）、本薬、BTZ 及び DEX の投与状況、併用薬剤・併用療法、奏効判定、臨床検査、有害事象、妊娠情報

（6）その他

機構は、シトクロム P450（以下、「CYP」）3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、生理学的薬物速度論（以下、「PBPK」）モデルによる本薬の曝露量の推定値を基に、添付文書を用いて、リファンピシンとの併用時に本薬の曝露量が低下する旨を注意喚起することは適切であると判断していた（審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅱ）＜審査の概略＞（2）薬物動態学的相互作用について」の項参照）。

専門協議において、専門委員から、以下の意見が出された。

- PBPK モデルの妥当性の評価に際しては、使用されたソフトウェアにおけるモデルの構造、生理学的パラメータ、モデルの設定変更の経緯及び当該変更による影響等についても確認する必要があると考える。

機構は、上記の検討で使用されたソフトウェアを選択した経緯、並びにソフトウェアにおけるモデルの構造、生理学的パラメータ、モデルの設定変更の経緯及び当該変更による影響等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該解析には、スイス Novartis 社が開発に携わってきたソフトウェアである Simcyp を使用した。本薬の消失には、消化管及び肝臓における代謝並びに腎排泄が関与すると考えること、母集団薬物動態解析において組織コンパートメントを含む 3-コンパートメントモデルにより本薬投与後の血漿中本薬濃度推移を良好に再現できたと考えること等から、Single adjusting compartment を設けた Minimal PBPK モデルを使用した。また、生理学的パラメータ及びリファンピシン等の併用薬剤に関するデータについては Simcyp の初期設定のデータを使用した。

PBPK モデルの設定変更の経緯については、本薬の開発早期に、*in vitro* 代謝試験において得られた CYP3A 代謝による本薬の消失への寄与率等を考慮した PBPK モデル（Simcyp ver. 8.1）を基に、本薬 20mg 単回投与時の AUC を推定した結果、推定値は実測値を約 8 倍過大評価する結果であった（実測値及び推定値：183±102 及び 1,414±573ng・h/mL、以下、同順）。その後、単独投与時（B1101、B2101 及び B2102 試験）及びケトコナゾール併用投与時（B2110 試験）の本薬の PK パラメータも考慮した PBPK モデル（Simcyp ver. 13.0、以下、「修正モデル」）を基に、本薬 20mg 単回投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ を推定した結果、推定値は実測値の 2 倍以内であった（142±50 及び 251±122ng・h/mL）。修正モデルを用いて、本薬 20mg を第 7 日目に投与するとともに、リファンピシン 600mg を 1 日 1 回第 1～14 日目に投与した場合の本薬の曝露量を推定した結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.45［0.41, 0.49］及び 0.35［0.32, 0.38］と推定された。

DEX の併用投与により、本薬の曝露量は減少する傾向が認められたことから（下表）、Simcyp のバージョンの更新等の影響を考慮しても、強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の血漿中濃度が低下するとの結論に影響はないと考える。ただし、Simcyp のバージョンの更新に伴う、モデル式等の変更によって推定値が若干変動する可能性はあると考える。

DEXの併用投与による本薬20mg単回投与時の曝露量への影響

試験名	DEX の併用状況（DEX の投与量）	n	C_{max}(ng/mL)	AUC_{inf}（h・ng/mL）
B2101 試験	非併用	36	20.4（59.5）	179（64.1）*2
B2102 試験	非併用	9	16.7（64.6）	126（61.1）*3
B2207 試験	非併用	15	9.5（60.4）	82.8（60.8）
	併用（20mg*1）	12	8.1（90.3）	68.5（79.6）
B2206 試験*4	併用（40mg）	21	11.4（77.9）	79.9（59.8）

幾何平均値（変動係数%）、*1：DEX の用法・用量については、審査報告（1）の「Ⅱ．4.（ⅱ）＜提出された資料の概略＞（3）6）海外第Ⅰ相試験」の項参照、*2：n=22、*3：n=7、*4：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 5、10、20 又は 25mg を 1 日 1 回週 3 日経口投与し、レナリドミド水和物 25mg を 1 日 1 回第 1～21 日目に経口投与、第 22～28 日目は休薬することとされた。また、DEX 40mg を 1 日 1 回第 1～4 サイクルは第 1～4 日目、第 9～12 日目及び第 17～20 日目に、第 5 サイクル以降は、第 1～4 日目に併用して経口投与することとされた。

機構は、以下のように考える。

CYP3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用の検討に用いた修正モデルについて、本薬の消失経路等を考慮してモデルが設定された等の申請者の説明は、概ね了承可能である。ただし、新たな臨床試験成績が得られた場合等にモデルの妥当性を再検討するこ

とは重要であり、上記の修正モデルが変更された場合等には、CYP3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定結果に影響があると考えることから、今後も、CYP3A の誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、遅滞なく医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。
　また、DEX の併用投与が本薬の曝露量に及ぼす影響に関する検討結果については、添付文書等を用いて適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

　機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断
1）適合性書面調査結果に対する機構の判断
　薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断
　薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。
＜改善すべき事項＞
治験依頼者
- 治験実施計画書の作成に関し、治験の方法を適切に記載していなかった

Ⅳ．総合評価
　以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］
再発又は難治性の多発性骨髄腫

［用法・用量］
ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデー

タを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

［警　　告］

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1. 本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. ボルテゾミブ及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤を 16 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
5. 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
6. 本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。

投与開始基準

血小板数	100,000/μL 以上
好中球数	1,500/μL 以上
QTc 間隔	450msec 未満（電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。）
血中電解質*1	電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。

*1：血中カリウム、マグネシウム及びリン

7. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード*2 等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル 3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は 5mg 単位で行い、10mg/日未満に減量しないこと。

*2：NCI-CTCAE v.4.0

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	休薬・減量基準	投与量調節
血小板数	25,000/μL 未満 又は 50,000/μL 未満で出血を伴う場合	血小板数が 50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。
好中球数	500/μL 以上 1,000/μL 未満	好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	500/μL 未満	好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満で 38.5℃以上の発熱を伴う場合）	発熱が消失し、好中球数が 1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
下痢（止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 2	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
	グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	グレード 4	本剤の投与を中止すること。
悪心、嘔吐（制吐剤の使用にも関わらず持続する場合）	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
QTc 間隔	480msec 以上 500msec 以下の延長 又は ベースラインから 60msec を超える延長	本剤を休薬し、7 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、7 日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7 日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。その後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	500msec を超える延長	本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード 3 以上の副作用又は、グレード 2 の副作用の再発	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。