

2.5 臨床に関する概括評価

目 次

目 次	2
表 一 覧	5
図 一 覧	5
略号一覧	6
用語の定義一覧	8
臨床試験一覧表	8
1 製品開発の根拠	11
1.1 目標適応症及び開発の根拠	11
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性	11
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景	12
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性	12
1.2 臨床開発計画	13
1.2.1 臨床開発計画の概略	13
1.2.2 治験デザイン, 実施, 及び解析方法の妥当性	15
1.2.3 治験医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守	17
2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性	17
2.2 食事の影響	18
2.3 生物薬剤学の結論	18
3 臨床薬理に関する概括評価	18
3.1 薬物動態	18
3.1.1 薬物動態試験の概略	18
3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄	19
3.1.3 薬物相互作用	23
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態	25
3.1.5 母集団薬物動態解析	28
3.2 薬力学	29
3.2.1 薬力学試験の概略	29
3.2.2 薬力学的データ	29
3.3 臨床薬理の結論	29
4 有効性の概括評価	30
4.1 有効性評価の計画	30
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	30
4.2 用法・用量設定の根拠	32
4.3 目標適応症に対する有効性	33

4.3.1	D2308 試験	33
4.3.2	特別な患者集団での有効性	39
4.3.3	その他の試験の要約	41
4.4	有効性の結論	42
5	安全性の概括評価	43
5.1	安全性評価の計画	43
5.1.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略	43
5.1.2	安全性の評価方法	43
5.2	曝露状況	44
5.3	人口統計学的特性及びその他の特性	45
5.4	有害事象	45
5.4.1	比較的良好にみられる有害事象の器官別大分類	45
5.4.2	比較的良好にみられる有害事象	45
5.4.3	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象	47
5.4.4	器官別又は症候群別有害事象の解析	49
5.5	臨床検査及びその他の検査	52
5.5.1	血液学的検査値異常	52
5.5.2	血液生化学的検査値異常	52
5.6	心電図, 及びバイタルサイン	53
5.6.1	心電図	53
5.6.2	バイタルサイン	53
5.7	特別な患者集団での安全性	53
5.7.1	日本人部分集団での検討	53
5.7.2	その他の特別な患者集団での検討	55
5.8	中止した試験及び実施中の試験	56
5.9	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性	56
5.9.1	市販後の使用経験	56
5.9.2	公表データ	56
5.10	安全性に関するその他の事項	56
5.10.1	過量投与	56
5.10.2	妊娠, 出産, 及び授乳	56
5.11	安全性の結論	57
6	ベネフィットとリスクに関する結論	57
6.1	ベネフィットの要約	57
6.2	リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点	59
6.3	推奨する使用法	61
6.4	総合的なベネフィットとリスク	61

7	参考文献	62
7.1	公表論文	62
7.2	規制当局との協議記録	63
7.3	規制当局のガイドライン	63

表 一 覧

Table 2-1	臨床試験で使用したカプセル剤	17
Table 3-1	外国人患者にパノビノスタット 7.2~20 mg/m ² を初回静脈内投与した場合の薬物動態パラメータ (A2101 試験)	19
Table 3-2	外国人患者にパノビノスタット 15~60 mg を初回経口投与した場合の薬物動態パラメータ (B2101 試験)	21
Table 3-3	日本人患者にパノビノスタット 10~20 mg/m ² を初回静脈内投与した場合の薬物動態パラメータ (A1101 試験)	22
Table 3-4	日本人患者にパノビノスタット 10~20 mg を初回経口投与した場合の薬物動態パラメータ (B1101 試験)	22
Table 3-5	日本人及び外国人患者にパノビノスタット 20 mg をボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用 (3 剤併用) した場合のパノビノスタットの薬物動態パラメータ (D2308 及び B2207 試験)	27
Table 4-1	Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IRC 判定に基づく PFS の解析結果：修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)	34
Table 4-2	主要評価項目に対する感度分析：修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS 及び PPS)	36
Table 4-3	Kaplan-Meier 法で推定した OS の解析結果 (FAS)	37
Table 4-4	治験責任医師判定に基づく最良総合効果, 奏効率:修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)	38
Table 4-5	24 週時の治験責任医師判定に基づく最良総合効果：修正 EBMT 基準 (DUS71 試験, FAS)	41
Table 5-1	治験治療の曝露期間 (D2308 試験, DUS71 試験, 及び B2207 試験, SAF)	44
Table 5-2	比較的良好にみられた有害事象 (いずれかの群で All Grade の発現率が 10%以上) (D2308 試験, SAF, 全体)	46
Table 5-3	新たに発現又はベースライン値に比べて悪化した血液学的検査値異常の発現例数及び発現率 (D2308 試験, SAF, 全体)	52

図 一 覧

Figure 3-1	外国人患者にパノビノスタット 15~60 mg を初回経口投与した場合の血漿中濃度推移 (B2101 試験)	20
Figure 3-2	日本人及び外国人患者にパノビノスタット 20 mg を初回経口投与した場合の AUC の個別値 (12 試験の併合データ)	26
Figure 3-3	3 剤併用下でのパノビノスタットの Cmax 及び AUC の個別値 (D2308 及び B2207 試験)	27
Figure 4-1	Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS 曲線：修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)	35
Figure 4-2	部分集団別の Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS：修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)	40

略号一覧

略号	省略しない用語（英語）	省略しない用語（日本語）
ASH	American society of hematology	米国血液学会
AUC	area under the concentration curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 24h)	薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUCinf	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～無限大）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BTZ	bortezomib	ボルテゾミブ
CL	clearance	クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximum concentration	最高薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAC	deacetylase	脱アセチル化酵素
Dex	dexamethasone	デキサメタゾン
DOR	duration of response	奏効期間
EBMT	European Bone Marrow Transplant organization	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDAC	Histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HR	Hazard ratio	ハザード比
HSP-90	heat shock protein-90	—
IC50	concentration of drug producing 50% inhibition	50% 阻害濃度
IMWG	International myeloma working group	—
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	—
Ki	inhibition constant	阻害定数
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minor response	—
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
M 蛋白	—	単クローナル免疫グロブリン
M スパイク	—	M 蛋白のスパイク
nCR	near CR	—
NC	No change	不変
OAT	human organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	human organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	human organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間

略号	省略しない用語（英語）	省略しない用語（日本語）
PAN	panobinostat	パノビノスタット
PBO	placebo	プラセボ
PD	progressive disease	進行
PEP	protein electrophoresis	蛋白電気泳動法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PT	preferred term	基本語
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
TTP	time to progression	病勢進行までの期間
TTR	time to response	奏効までの期間
UGT	uridine glucuronic acid transferase	ウリジン2リン酸-グルクロン酸転移酵素

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	本項では、薬剤名は原則として一般名（JAN）をカタカナで記載した。

臨床試験一覧表

試験番号	相	評価	対象	投与量/ 投与経路/	被験者数 (登録)	製剤	資料区分
国内試験							
A1101	第 Ia 相	PK	進行固形癌患者	パノピノスタット/ 10~20 mg/m ² / 静脈内投与	14	注射剤	評価
B1101	第 I 相	安全性 PK	進行固形癌又は皮膚 T 細胞性リンパ腫患者	パノピノスタット/ 10~20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	14	カプセル剤 ¹⁾	評価
B1201	第 II 相	安全性 PK	難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫又は低悪性度の成人 T 細胞白血病/リンパ腫患者	パノピノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	4	カプセル剤 ²⁾	参考
外国試験							
A2101	第 Ia 相	PK	進行固形癌，皮膚 T 細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫，又はホジキンリンパ腫患者	パノピノスタット/ Arm 1: 1.2~9.0 mg/m ² , Arm 2: 2.4~20.0 mg/m ² , Arm 3: 10.0~20.0 mg/m ² , Arm 4: 20.0~25.0 mg/m ² / 静脈内投与	Arm 1: 23 Arm 2: 7 Arm 3: 47 Arm 4: 9	注射剤	評価
A2102	第 Ia/II 相	PK	進行性血液悪性腫瘍患者	パノピノスタット/ 4.8~14 mg/m ² / 静脈内投与	15	注射剤	評価
B2101	第 Ia 相	安全性 PK 食事の影響	進行固形癌又は皮膚 T 細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫患者	パノピノスタット/ 第 1 群 10~30 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与 第 3 群 30~45 mg/日/ 経口・隔週 3 回投与 第 4a 群 パノピノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与 第 5 群 30~60 mg/日/ 経口・毎週 2 回投与 第 6 群 パノピノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	95	カプセル剤 ¹⁾	評価
B2102	第 Ia/II 相	安全性 PK	進行性血液悪性腫瘍患者	パノピノスタット/ 第 1 群 20~80 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与 第 2 群 30~80 mg/日/	176	カプセル剤 ¹⁾	参考

試験番号	相	評価	対象	投与量/ 投与経路/	被験者数 (登録)	製剤	資料 区分
B2108	第 I 相	マスバラ ンス	進行癌患者	経口・隔週 3 回投与 [¹⁴ C]パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・単回投与	4	カプセル 剤 ¹⁾	評価
B2109	第 Ib 相	薬物相互 作用 (デ キストロ メトルフ アン)	進行性又は転移性の 固形癌患者	Core phase : パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与 デキストロメトルフ アン/ 60 mg/日/ 経口投与 Extension phase : パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	17	カプセル 剤 ²⁾	評価
B2110	第 Ib 相	薬物相互 作用 (ケ トコナゾ ール)	進行固形癌患者	Core phase : パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・単回投与 ケトコナゾール/ 400 mg/日/ 経口投与 Extension phase : パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	14	カプセル 剤 ²⁾	評価
B2111	第 Ib 相	食事の影 響	進行固形癌患者	パノビノスタット/ 20 mg 又は 45 mg/日/ 経口・毎週 2 回投与	36	カプセル 剤 ²⁾	評価
X2101	第 I 相	肝機能障 害	肝機能障害を有する 進行固形癌患者	パノビノスタット/ 30 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	25	カプセル 剤 ³⁾	評価
X2105	第 I 相	腎機能障 害	腎機能障害を有する 進行固形癌患者	パノビノスタット/ 30 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	37	カプセル 剤 ³⁾	評価
B2201	第 II 相	安全性 PK	難治性の皮膚 T 細胞 性リンパ腫患者	パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	139	カプセル 剤 ²⁾	参考
B2202	第 II 相	安全性 Population PK	慢性期の慢性骨髄性 白血病患者	パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	29	カプセル 剤 ²⁾	参考
B2203	第 II 相	安全性 PK	再発かつ難治性の多 発性骨髄腫患者	パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与	38	カプセル 剤 ²⁾	参考
B2206	第 Ib 相	PK	再発又は再発かつ難 治性の多発性骨髄腫 患者	パノビノスタット/ 5~25 mg/日/ 経口・毎週 3 回投与 レナリドミド及びデキ	46	カプセル 剤 ²⁾	参考

試験番号	相	評価	対象	投与量/ 投与経路/	被験者数 (登録)	製剤	資料 区分
B2207	第Ib相	有効性 安全性 PK/PD	再発又は再発かつ難治性の多発性骨髄腫患者	サメタゾンとの併用 ・用量漸増コホート パノビノスタット/ 10~30 mg/日/ 経口・毎週3回投与 ボルテゾミブとの併用 ・拡大コホート パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・週3回投与、2週間投与後、1週間休薬 ボルテゾミブ及びビデキサメタゾンとの併用	・用量漸増コホート 47名 ・拡大コホート 15名	カプセル剤 ²⁾	評価
B2211	第II相	安全性 Population PK	移行期又は急性転化期の慢性骨髄性白血病患者	パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・毎週3回投与	27	カプセル剤 ²⁾	参考
E2214	第II相	PK	再発又は難治性の古典型ホジキンリンパ腫患者	パノビノスタット/ 40 mg/日/ 経口・毎週3回投与	129	カプセル剤 ²⁾	参考
DUS71	第II相	有効性 安全性	再発かつボルテゾミブ抵抗性の多発性骨髄腫患者	パノビノスタット/ 20 mg/日/ 経口・週3回投与、2週間投与、1週間休薬 ボルテゾミブ及びビデキサメタゾンとの併用	55	カプセル剤 ³⁾	評価
国際共同試験							
D2308	第III相	有効性 安全性 PK(日本人のみ)	再発又は再発かつ難治性の多発性骨髄腫患者	パノビノスタット又はプラセボ/ 20 mg/日/ 経口・週3回投与、2週間投与、1週間休薬 ボルテゾミブ及びビデキサメタゾンとの併用	768	カプセル剤 ³⁾	評価

1) パノビノスタット乳酸塩一水和物カプセル剤：20 mg カプセル剤及び5 mg カプセル剤

2) パノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤：20 mg カプセル剤（市販用）並びに5 mg カプセル剤

3) パノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤：15 mg 及び20 mg カプセル剤（市販用）並びに5 mg カプセル剤

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

パノビノスタット乳酸塩（以下、パノビノスタット）は、ケイ皮ヒドロキサム酸の化合物クラスに分類される新規構造を有する脱アセチル化酵素（DAC）阻害剤であり、クラス I, II, 及び IV のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を強力に阻害する。

パノビノスタットは、ヒストン及び非ヒストン蛋白の脱アセチル化の阻害を介し、がん抑制遺伝子の転写促進、腫瘍細胞のアポトーシス及び細胞周期停止の誘導、及び血管新生や転移の阻害を示すことにより、抗腫瘍効果を発揮することが期待される。今回、再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者に対するパノビノスタットの有効性及び安全性が確認されたことから、その治療薬として承認申請を行う。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

MM は、形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍である。MM の臨床症状は多様であり、骨髄中での骨髄腫細胞増殖に伴う正常造血機能低下や、骨髄腫細胞が産生する単クローナル免疫グロブリン（M 蛋白）及び骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の細胞間相互作用によって産生される種々のサイトカイン・ケモカインにより、貧血を主とする造血障害、疼痛や高カルシウム血症を引き起こす溶骨性病変、腎障害などの臓器障害、易感染性などを呈する（日本骨髄腫学会 2012）。

骨髄腫には経過観察の対象となる無症候性骨髄腫と治療の対象となる症候性骨髄腫があり、国際的に組織された International myeloma working group (IMWG) による診断基準では、症候性骨髄腫は、以下のように定義され（Durie et al. 2003）, 国内外ともに、同様の診断基準が使用されている（日本血液学会 2013）。

- 骨髄中に単クローン性形質細胞が 10%以上存在、又は生検によって確定診断された形質細胞腫が存在する。
- 血清中又は尿中に M 蛋白が検出される。
- 臓器障害が認められる。

MM の予後因子として、血清 $\beta 2$ ミクログロブリン高値、血清アルブミン高値、C-reactive protein 高値、Lactate Dehydrogenase 高値、plasma cell labeling index 高値、末梢血形質細胞の存在、遺伝子異常が報告されている。IMWG による International Staging System (ISS) では、血清 $\beta 2$ ミクログロブリン値と血清アルブミン値の 2 つの予後因子により病期を 3 期に分類している（Greipp et al. 2005）。また、遺伝子異常を考慮し、染色体分析と Fluorescent in situ hybridization 法を用いた染色体病型が提唱されている（Fonseca et al. 2009）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

厚生労働省統計表データベースの「平成 23 年患者調査報告」によれば、国内では MM の総患者数は約 14000 人と推定されている。また、人口 10 万人あたりの推計年齢調整罹患率は約 2 人、年間死亡数は 4066 人と報告されている。MM 患者は女性と比べ男性でやや多く、診断時の年齢の中央値は 66 歳であり（日本骨髄腫学会 2012）、40 歳未満の発症は極めてまれで、年齢とともに増加する。MM の総患者数、推計罹患数及び死亡者数は、近年徐々に増加する傾向がみられている（厚生労働省大臣官房統計情報部 人口動態・保険統計課 2011）。

初発の MM 患者に対しては化学療法が行われ、年齢と合併症の有無により自家造血幹細胞移植が追加される。しかしながら、いずれの治療を受けたとしても、ほとんどの患者が再発又は病勢進行し、その場合はサルベージ治療が実施されるが、治療を繰り返すごとに奏効持続時間が短くなり、難治性の病態に移行する（Anderson et al. 2008）。

再発又は難治性の MM 患者のサルベージ療法は、現在、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブや、免疫調節薬であるサリドマイド、レナリドミドなどを用いたレジメンが主体であり、主にその副作用、患者の合併症、及びコンプライアンスなどを考慮して使用薬剤が選択される。この治療方針は国内外ともに同様であり（NCCN 2014、日本血液学会 2013）、これらの薬剤の導入以降、従来の化学療法に比べ、完全奏効（CR）を達成した被験者の割合の増加、無増悪生存期間（PFS）や全生存期間（OS）の延長が報告されている。しかしながら、ほとんどの患者が再発又は病勢進行し、MM は依然として治癒困難な難治性の疾患であり、治療を繰り返すごとに薬剤への反応性は低下する。ボルテゾミブやサリドマイド、レナリドミドによる治療後に再発又は抵抗性となった患者での奏効率は 24%、OS の中央値は 9 ヶ月と短く、十分な治療効果を期待することはできない（Kumar et al. 2012）。最近では、より高い抗腫瘍効果を得ることを目的として、異なる作用機序を有する既存薬剤を組み合わせた多剤併用療法（ボルテゾミブ + シクロホスファミド + デキサメタゾン療法など）が積極的に試みられている（飯田 2011）。しかしながら、これらの多剤併用療法が奏効した場合も、やがて再発の経過をたどり、再発した場合には有効な治療法は存在しない。

以上より、MM は既存治療法では治癒困難な、再発を繰り返す難治性の疾患である。したがって、再発又は難治性の MM 患者に対して、さらなる治療効果の向上や既存治療への耐性を克服する新たな作用機序を持つ薬剤の開発が待ち望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

パノビノスタットは、前述のとおり、ケイ皮ヒドロキサム酸の化合物クラスに分類される新規構造を有するクラス I, II, IV のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害する脱アセチル化酵素（DAC）阻害剤である。

HDAC は、ヒストンを脱アセチル化することによって遺伝子の転写制御に重要な役割を果たすだけでなく、p21, p53 などのがん抑制遺伝子の発現調節に関与する転写因子や DNA 修復酵素（Ku70）、細胞骨格タンパク質（ α -チューブリン）や heat shock protein-90（HSP-90）などの非ヒ

ストン蛋白も脱アセチル化することによって、細胞周期、分化、アポトーシスの制御に関与している。このことから、DAC 阻害剤は、ヒストン及び非ヒストン蛋白の脱アセチル化を阻害し、がん抑制遺伝子の転写を促進したり、腫瘍細胞のアポトーシス及び細胞周期の停止の誘導や、血管新生及び転移を阻害することにより、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる (Ma et al. 2009)。MM を含む複数の腫瘍細胞で、HDAC 活性の異常な上昇が認められており、HDAC を標的とした阻害剤が抗がん剤として開発されている (Ocio and San Miguel 2010)。

また、DAC 阻害剤はプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブとの併用により、細胞増殖阻害及び腫瘍細胞のアポトーシスで強い相乗効果が認められている (Catley et al. 2006, Hideshima et al. 2011)。この相乗効果は、ユビキチン化蛋白分解経路であるプロテアソーム経路及びアグリソーム経路がそれぞれボルテゾミブとパノビノスタットに阻害されることにより、ユビキチン化蛋白が顕著に蓄積され、その結果、細胞内ストレス及びアポトーシスが增強することによるものと考えられている。このことから、DAC 阻害剤とプロテアソーム阻害剤の併用療法は、既存薬剤による併用療法と比べ、MM 患者に対し有望な治療法となることが示唆された。

非臨床薬理試験の結果、パノビノスタットは、標準的な化学療法に耐性となった MM 患者から採取された腫瘍細胞及びヒトの MM 細胞株で細胞増殖を抑制し (Maiso et al. 2006)。さらに、ボルテゾミブとの併用により更なる腫瘍細胞の増殖抑制効果やアポトーシスの亢進が認められ、またボルテゾミブとデキサメタゾンと併用することにより、その効果はさらに増強した (Ocio et al. 2010)。

MM の播種性マウスモデルにおいて、骨梁や皮質骨密度の維持といった骨の保護作用を発揮することも確認されており、再発又は難治性 MM 患者を対象としたパノビノスタット静脈内投与とボルテゾミブとの併用療法による臨床試験においても、ベースラインに比べ骨密度の増加が確認された。このことから、MM の主要病変の一つである骨病変に対しても効果を発揮することが期待される。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国の臨床試験計画

外国では、2006年より、進行固形癌、非ホジキンリンパ腫、又は皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) 患者を対象にパノビノスタット単剤の最大耐容量 (MTD) 及び用量制限毒性を検討する第 I 相用量漸増臨床試験 (B2101 試験) を実施し、週 3 回毎週投与スケジュールの MTD は 20 mg/日と決定された。また、2006 年から MM を含む進行性血液悪性腫瘍患者を対象に、パノビノスタット単剤の安全性、MTD 及び薬物動態の検討を目的とした第 I 相試験 (B2102 試験) が実施され、週 3 回毎週投与スケジュールで最大 60 mg/日までの耐容性が確認された。続いて 2007 年から再発かつ難治性の MM 患者を対象に、パノビノスタット単剤 (毎週、週 3 回 20 mg/日) の

有効性及び安全性の検討を目的とした第 II 相試験 (B2203 試験) を実施したが、パノビノスタット単剤での開発継続の根拠となり得る有効性は認められなかった。その後、培養骨髄腫細胞又はモデルマウスを用いた非臨床試験で、パノビノスタット、ボルテゾミブの 2 剤、パノビノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの 3 剤併用を検討した結果、いずれも単剤を上回る抗腫瘍効果が認められた (Ocio et al. 2010)。この結果を受け、第 Ib 相試験 (B2207 試験) を実施し、再発又は再発かつ難治性の MM 患者を対象に、パノビノスタット、ボルテゾミブの 2 剤併用時の用量、MTD 及び PK を用量漸増コホートで確認した後、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン 3 剤併用時の安全性、PK、探索的有効性を拡大コホートで検討した。さらに、毎週投与に比べ隔週投与の場合に、より早期に血小板数は回復し、血小板減少症の発現率及び重症度も低く、減量又は休薬した被験者の割合も低くなったことから、投与スケジュールを毎週投与からボルテゾミブと同じ 2 週間投与、1 週間休薬へ変更し、検討を行った。その結果、ボルテゾミブとデキサメタゾンにパノビノスタット (20 mg/日週 3 回 2 週間投与、1 週間休薬) を併用することで高い抗腫瘍効果が認められ、併用投与は忍容であった。

B2207 試験成績を踏まえ、再発又は再発かつ難治性の MM 患者 (ボルテゾミブ抵抗性を除く) を対象に、3 剤併用レジメンを用いた第 III 相試験 (D2308 試験) を 2010 年から、再発かつボルテゾミブ抵抗性の MM 患者を対象に、D2308 試験と同じ 3 剤併用レジメンを用いた外国第 II 相試験 (DUS71 試験) を 2010 年から実施した。その結果、DUS71 試験及び D2308 試験において良好な結果が認められたため、米国では 2014 年 3 月に、欧州では 5 月に「FARYDAK, in combination with bortezomib and dexamethasone, is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma, who have received at least 1 prior therapy」を適応症とした承認申請 (米国では優先審査指定) を行った。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.」を適応症として承認され、欧州では現在承認審査中である。なお、米国及び EU では 2012 年に多発性骨髄腫に対して希少疾病用医薬品指定を受けている。

1.2.1.2 日本での臨床開発

国内では、2006 年から進行固形癌又は皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象に、パノビノスタット単剤の安全性、MTD 及び薬物動態の検討を目的とした第 I 相試験 (B1101 試験) を実施し、週 3 回毎週投与スケジュールで最大 20 mg/日まで耐受性を確認した。B1101 試験と、外国で実施された同じ試験デザインの B2101 試験の結果を比較したところ、薬物動態及び安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。

その後、外国で実施された B2207 試験において、優れた有効性成績が得られたことから、国際共同試験である D2308 試験への参加を決定し、国内では 2010 年 12 月より被験者登録を開始した。なお、日本人における 3 剤併用レジメンの使用経験はなかったことから、D2308 試験の初期に日本人患者を対象とした忍容性評価ステップを設け、安全性を慎重に評価しながら実施した。

D2308 試験及び DUS71 試験の結果に加え、D2308 試験の日本人集団においても全体集団と同様の有効性、安全性が確認されたことから、**XXXXXXXXXX**、**XXXXXXXXXX**、**XXXXXXXXXX**，再発又は難治性の多発性骨髄腫を予定効能・効果として、承認申請することとした。なお、2014 年 9 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

1.2.1.3 進行中・計画中の臨床試験

臨床データパッケージに含まれる再発又は難治性 MM 患者を対象とした試験のうち、D2308 試験は OS の最終解析結果が得られるまで試験を継続する予定である。また、再発又は再発かつ難治性の MM 患者を対象に、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン 3 剤併用投与による国内第 II 相試験（D1201 試験）を現在実施中である。

1.2.2 試験デザイン、実施、及び解析方法の妥当性

1.2.2.1 試験デザイン

D2308 試験の対象集団及び主要評価項目の妥当性、試験実施計画書で規定した測定法以外の方法で M 蛋白値が測定された事実とその対応の要約を以下に示す。これらの詳細及び他の試験デザインの設定根拠は[2.7.3-1.1.1 項]に示す。

• 対象集団

再発又は難治性 MM は、FDA/ASH panel group (Anderson et al. 2008) の基準に基づき設定した。

再発 MM：前治療で奏効[Minor Response (MR) 以上]後、進行 (PD) となった患者。

再発かつ難治性の MM：少なくとも 1 レジメンの前治療に対し再発し、その他の前治療に対し MR 以上の奏効が得られなかった、若しくは治療終了後 60 日以内に PD となった患者。

• 主要評価項目

D2308 試験の主要評価項目は、試験責任医師が修正 European Bone Marrow Transplant organization (EBMT) 基準で効果判定した結果に基づく PFS とした。

PFS は、FDA/ASH panel group (Anderson et al. 2008) 及び IMWG (Rajkumar et al. 2011) で再発 MM に対する評価項目として推奨されていること、欧州規制当局 (EMA/CJMP/27994/2008/Rev 1) で臨床的に意義のある評価項目とされていることに基づき設定した。なお、PFS は国内学会の造血器腫瘍取扱い規約 (日本血液学会 日本リンパ網内系学会 2010) で OS の代替エンドポイントとして推奨されている。修正 EBMT 基準は、効果判定基準として奏効評価の妥当性が試験開始時に検証されていたこと、ボルテゾミブ、レナリドミドの臨床試験でも使用されていたことから

した。その結果、

との助言を得た（平成 年 月 日付
薬機審長発第 号 相談記録）。

1.2.3 治験医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

パノビノスタットの臨床開発では、注射剤及びカプセル剤を使用した。カプセル剤については、開発初期ではパノビノスタット乳酸塩一水和物のカプセル剤を使用した。その後、より安定性に優れたパノビノスタット乳酸塩無水物のカプセル剤を使用した。以下に製剤及び生物薬剤学に関する概括を示す。またこれらの詳細は、2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に示す。

パノビノスタットの臨床開発は、注射剤を用いた第 I 相試験（A1101, A2101 及び A2102 試験）及びパノビノスタット乳酸塩一水和物のカプセル剤による第 I 相試験（B1101, B2101, B2102 及び B2108 試験）から開始した。

その後実施した食事の影響試験や薬物相互作用試験などの第 I 相試験、並びに、第 II 相試験及び第 III 相試験では、パノビノスタット乳酸塩無水物のカプセル剤を使用した。Table 2-1には各試験で使用したカプセル剤を示した。

外国での市販予定製剤は、臨床試験で用いたパノビノスタット乳酸塩無水物の 20 mg 及び 15 mg カプセル剤、並びに溶出試験に基づき 20 mg カプセルと生物学的に同等であることが確認されている 10 mg カプセルの 3 種類のカプセル剤であり、いずれも比例処方である。日本では 10 mg 及び 15 mg カプセル剤を市販する予定である。製剤及び処方に関する詳細を[2.7.1-1.1 項]に示した。

静脈内投与及び経口投与時の血漿中濃度から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティはパノビノスタット乳酸塩一水和物とパノビノスタット乳酸塩無水物のカプセル剤で大きな違いはなく 21～29%と考えられた[2.7.1-3.1 項]。

Table 2-1 臨床試験で使用したカプセル剤

製剤	含量	臨床試験
カプセル剤（パノビノスタット乳酸塩一水和物）	20 mg, 5 mg	B1101, B2101, B2102, B2108
カプセル剤（パノビノスタット乳酸塩無水）	20 mg*, 5 mg	B1201, B2109, B2110, B2111, B2201,

製剤	含量	臨床試験
物)		B2202, B2203, B2206, B2207, B2211, E2214
	20 mg*, 15 mg*, 5 mg	X2101, X2105, DUS71, D2308

*: 市販予定製剤。その他、パノビノスタット乳酸塩無水物 20 mg カプセル剤と生物学的に同等なパノビノスタット乳酸塩無水物 10 mg カプセル剤も市販予定（国内は 10 mg 及び 15 mg カプセル剤を市販予定）

2.2 食事の影響

市販予定の 20 mg カプセル剤を使用し、外国人進行固形癌患者を対象に空腹時及び食後（通常食及び高脂肪食）にパノビノスタット 20 mg を投与した場合の食事の影響を検討した（B2111 試験）。空腹時に比べ、通常食及び高脂肪食後で最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ 36%及び 44%（幾何平均値）低下し、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 1.5 時間及び 2.5 時間遅延（差の中央値）したが、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）は 14%及び 16%の減少（幾何平均値）であった。T_{max} 及び C_{max} に食事の影響がみられたが、AUC に大きな影響は認められず、食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられた[2.7.1-2.2.2 項]。

2.3 生物薬剤学の結論

- 経口投与時のバイオアベイラビリティは 21～29%と考えられる。
- 国内市販予定製剤は 10 mg 及び 15 mg カプセル剤で、10 mg カプセル剤は第 III 相試験で使用した 20 mg カプセル剤と生物学的に同等である。
- 食後投与で AUC に大きな影響が認められなかったことから、食事の有無にかかわらず投与できる。

3 臨床薬理に関する概括評価

以下に臨床薬理に関する概括を示す。詳細については 2.7.2 臨床薬理試験に示す。

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

パノビノスタットの薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）、薬物相互作用及び特別な集団での薬物動態（肝機能障害・腎機能障害患者、年齢、性別、民族など）に関して、固形癌及び血液腫瘍患者を対象とした臨床試験で検討した。また分布、代謝及び薬物相互作用を検討するため *in vitro* 試験を実施した。なお、非臨床試験で遺伝毒性が認められたため健康成人を対象とした臨床試験は実施していない。

3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄

3.1.2.1 吸収

外国人での成績

進行固形癌, 皮膚 T 細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫の患者を対象にパノビノスタットを静脈内投与し薬物動態を検討した。投与方法は, 1) 21 日間サイクルとし, サイクルの Day 1~3 及び Day 8~10 に 1 日 1 回, 1.2~9.0 mg/m² を投与, 2) 28 日間サイクルとし, サイクルの Day 1~3 及び Day 15~17 に 1 日 1 回, 2.4~20.0 mg/m² を投与, 又は 3) 28 日間サイクルとし, サイクルの Day 1, 8 及び 15 に 1 日 1 回, 10.0, 15.0 及び 20.0 mg/m² を投与とした (A2101 試験)。初回投与後の薬物動態パラメータを Table 3-1 に示す。1.2~4.8 mg/m² の低用量では血漿中濃度が測定できず AUC などの薬物動態パラメータが算出できなかったが, より高用量では, C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。クリアランス (CL) は用量間でほぼ一定で, 消失半減期 (T_{1/2}) は 9.1~17.1 時間 (平均値) であった。反復投与による曝露量の顕著な累積は認められなかった[2.7.2-2.3.1 項]。

Table 3-1 外国人患者にパノビノスタット 7.2~20 mg/m² を初回静脈内投与した場合の薬物動態パラメータ (A2101 試験)

Parameter	7.2 mg/m ² N=6	9.0 mg/m ² N=8	10.0 mg/m ² N=7	15.0 mg/m ² N=11	20.0 mg/m ² N=31
C _{max} (ng/mL)	252 (14.6) [250]	291 (39.9) [273]	419 (52.4) [374]	619 (25.1) [599]	784 (44.7) [699]
T _{max} (h)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.6)	0.5 (0.3-0.6)	0.6 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)
AUC _{0-24h} (h•ng/mL)	234 (32.7) [224]	355 (27.8) [341]	426 (22.0) [417]	749 (37.4) [706]	821 (37.5) [766]
AUC _{inf} (h•ng/mL)	258 (33.1) [247]	416 (21.2) [407]	518 (21.9) [508]	913 (38.7) [854]	1041 (38.2) [968]
T _{1/2} (h)	9.8 (22.4) [9.6]	9.1 (27.8) [8.8]	14.8 (21.4) [14.5]	14.6 (36.1) [13.8]	17.1 (27.4) [16.5]
CL (L/h)	55.6 (38.6) [52.1]	41.4 (29.6) [40.0]	36.9 (21.8) [36.1]	35.7 (38.5) [33.4]	45.2 (43.7) [41.3]

Source: 5.3.3.2-2-A2101 試験-Table 11-12, Table 14.2-2.1.1, Table 14.2-2.2.1

平均値(CV%) [幾何平均], ただし T_{max} は中央値(最小値-最大値) (9.6 mg/m² 群 1 例の成績は表示せず)

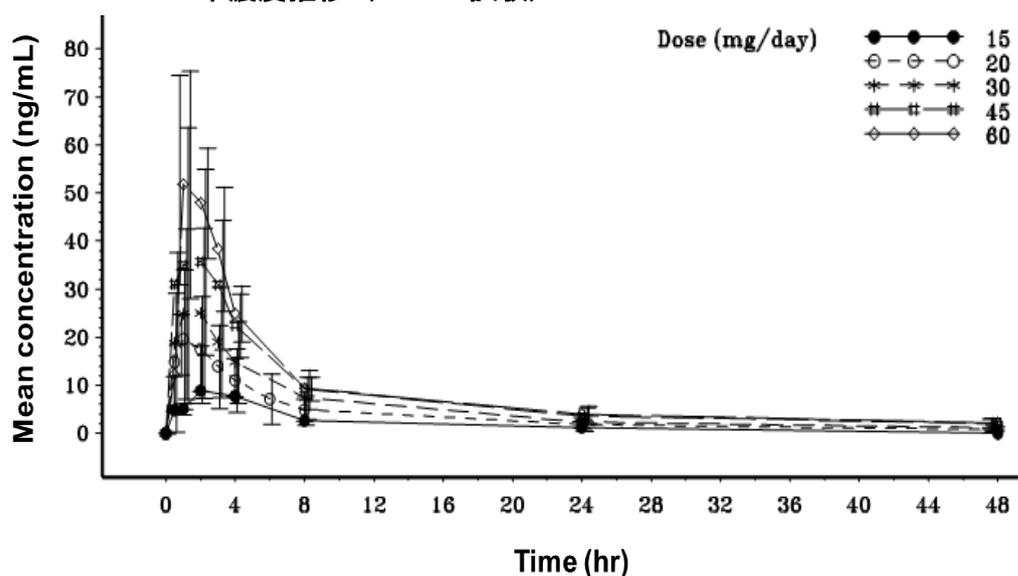
進行固形癌又は皮膚 T 細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫の患者を対象にパノビノスタットを経口投与し薬物動態を検討した (B2101 試験)。投与方法は 28 日間サイクルとし, 1) 毎週月水金曜日に 1 日 1 回投与 (10, 15, 20 及び 30 mg/day), 2) 隔週月水金曜日に 1 日 1 回投与 (30 及び 45 mg/day) 又は 3) 毎週月木曜日に 1 日 1 回投与 (30, 45 及び 60 mg/day) とした。

初回投与後の血漿中濃度推移をFigure 3-1に、薬物動態パラメータをTable 3-2に示す。血漿中濃度は、投与後 1~2 時間 (Tmax 中央値) で Cmax に達し、その後、12.4~16.8 時間 (平均値) の T1/2 で消失した。半減期は、先に示した静脈内投与時の値とほぼ同様であった。Cmax 及び AUC (平均値) は、概ね用量に比例して増加し、経ロクリアランス (CL/F) は用量間でほぼ一定であった。反復投与による曝露量の顕著な累積は認められなかった[2.7.2-2.4.1 項]。

また、進行性血液悪性腫瘍患者を対象に同様の静脈内投与試験 (4.8~14 mg/m², A2102 試験) 及び経口投与試験 (20~80 mg, B2102 試験) を実施した。静脈内投与では、Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例して増加し、CL 及び消失半減期も A2101 試験と同様の成績であった[2.7.2-2.3.2 項]。経口投与では 60 mg を超える用量で、曝露量が頭打ちになる傾向がみられた。CL/F 及び半減期は B2101 試験と同様の成績であった[2.7.2-2.4.2 項]。

これらの成績から、臨床用量では薬物動態はほぼ線形で、反復投与による大きな累積はなく、進行固形癌、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫及び血液腫瘍患者で大きな違いはないと考えられた。

Figure 3-1 外国人患者にパノピノスタット 15~60 mg を初回経口投与した場合の血漿中濃度推移 (B2101 試験)



Source: 5.3.3.2-5-B2101 試験-Figure 11-1
 平均値±標準偏差

Table 3-2 外国人患者にパノビノスタット 15~60 mg を初回経口投与した場合の薬物動態パラメータ (B2101 試験)

Parameter	15 mg N=3	20 mg N=36	30 mg N=31	45 mg N=17	60 mg N=4
C _{max} (ng/mL)	12.2 (65.4) [9.90]	23.6 (57.4) [20.4]	34.0 (56.3) [27.8]	48.6 (79.0) [38.1]	55.4 (39.6) [52.5]
T _{max} (h)	1 (0.5-2.0)	1 (0.5-4.5)	1 (0.5-8.0)	1 (0.5-4.0)	2 (1.0-3.0)
AUC _{0-24h} (h•ng/mL)	192*	144 (55.3) [125]	212 (49.3) [191]	283 (43.9) [255]	317 (26.7) [310]
AUC _{inf} (h•ng/mL)	n/a	209 (56.5) [179]	264 (56.8) [237]	372 (32.6) [357]	454 (34.9) [437]
T _{1/2} (h)	n/a	12.4 (36.3) [11.5]	13.4 (35.6) [12.6]	15.2 (18.1) [15.0]	16.8 (13.2) [16.7]
CL/F (L/h)	n/a	134 (59.7) [114]	136 (44.3) [124]	131 (27.7) [126]	142 (29.8) [137]

Source: 5.3.3.2-5-B2101 試験- Table 14.2-2.1.1, Table 14.2-2.2.1

平均値(CV%) [幾何平均], ただし T_{max} は中央値(最小値-最大値), n/a: not available, *:1 例の値**日本人での成績**

進行固形癌患者を対象に静脈内投与 (21 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1 及び 8 日目に 30 分間かけて静脈内投与 : 10.0, 15.0 及び 20.0 mg/m², A1101 試験[2.7.2-2.3.3 項]), 並びに, 進行固形癌患者又は皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象に経口投与 (28 日間を 1 サイクルとし毎週月水金曜日に 1 回投与 : 10, 15 及び 20 mg, B1101 試験[2.7.2-2.4.5 項]) を行い, 薬物動態を検討した。それぞれの試験で初回投与後に得られた薬物動態パラメータを Table 3-3 及び Table 3-4 に示す。静脈内投与 (A1101 試験) 及び経口投与 (B1101 試験) とともに, 外国試験に比べ日本人被験者数は限られており, 用量と C_{max} 及び AUC の関係 (線形性) は明確ではなかった。また外国人での成績 (A2101 及び B2101 試験) と比較し, C_{max} 及び AUC は平均値で小さい傾向がみられたが, T_{max} 及び T_{1/2} は同様であった。

薬物動態に関する日本人と外国人の比較に関しては, 他の外国試験の成績も併せ比較するとともに, パノビノスタット, ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用時での比較も行ったが, 外国人及び日本人ともに個体間のバラツキがみられ, 日本人の成績は外国人の成績のほぼ範囲内であった (3.1.4.4 項)。

Table 3-3 日本人患者にパノビノスタット 10~20 mg/m² を初回静脈内投与した場合の薬物動態パラメータ (A1101 試験)

Parameter	10.0 mg/m ² N=3	15.0 mg/m ² N=3	20.0 mg/m ² N=8
Cmax (ng/mL)	272 (15.7) [270]	496 (45.6) [466]	493 (30.0) [467]
Tmax (h)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-0.6)
AUC _{0-24h} (h•ng/mL)	220 (14.5) [219]	483 (49.0) [449]	465 (21.0) [455]
AUC _{inf} (h•ng/mL)	274 (13.3) [272]	434 (15.8) [431]	607 (21.8) [593]
T1/2 (h)	16.8 (7.0) [16.8]	16.9 (17.6) [16.8]	18.5 (11.5) [18.4]
CL (L/h)	54.1 (10.4) [53.9]	53.7 (10.3) [53.6]	54.0 (23.7) [52.7]

Source: 5.3.3.2-1-A1101 試験-Table 14.2-1.3

平均値(CV%) [幾何平均], ただし Tmax は中央値(最小値-最大値)

Table 3-4 日本人患者にパノビノスタット 10~20 mg を初回経口投与した場合の薬物動態パラメータ (B1101 試験)

Parameter	10 mg N=3	15 mg N=4	20 mg N=6
Cmax (ng/mL)	20.5 (92.2) [13.9]	16.6 (68.8) [14.3]	10.8 (28.0) [10.5]
Tmax (h)	1.0 (0.5-2.0)	1.2 (0.5-4.0)	1.5 (0.5-3.0)
AUC _{0-24h} (h•ng/mL)	91.2 (84.8) [73.0]	67.4 (45.4) [63.2]	66.5 (43.2) [61.3]
AUC _{inf} (h•ng/mL)	129 (92.7) [97.8]	79.0 (56.7) [71.1]	91.3 (47.7) [83.7]
T1/2 (h)	15.8 (58.3) [14.4]	9.16 (43.0) [8.27]	12.8 (40.0) [12.2]
CL/F (L/h)	135 (92.7) [102]	230 (44.0) [211]	263 (54.6) [239]

Source: 5.3.3.2-4-B1101 試験- Table 14.2-1.5

平均値(CV%) [幾何平均], ただし Tmax は中央値(最小値-最大値)

3.1.2.2 分布

パノビノスタットのヒト血漿蛋白結合率は 89.6%であった。血液/血漿濃度比は 1.4 で、血球移行率は 0.60 であった。血球移行率及び血漿蛋白結合率は薬物濃度 (0.1~100 µg/mL) に依存しなかった[2.7.2-2.1.1 項]。

3.1.2.3 代謝

パノビノスタットの主要な消失経路は代謝である。ヒトでの代謝について、ヒト試料を用いた *in vitro* 試験及び患者を対象とした臨床試験で検討した。

In vitro 試験

ヒト肝ミクロソームにおけるパノビノスタットの酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A4 である（ヒト肝ミクロソームでの代謝の 70~98%に寄与）。その他、CYP2D6 及び CYP2C19 もわずかに代謝に寄与すると考えられる（それぞれ CYP3A4 の 1/3.5 及び 1/13 程度の寄与）[2.7.2-2.1.2 項]。

In vivo 試験

進行癌患者を対象に、¹⁴C 標識したパノビノスタット 20 mg を単回経口投与し、マスバランス及び代謝物を検討した（B2108 試験）。血漿中における未変化体の割合は全薬物関連放射能の 15.6%（Cmax）及び 1.2%（AUC）で、大部分は、酸化、還元、加水分解、炭素鎖の短縮、グルクロン酸抱合などによる代謝を受け、約 40 種類の薬物関連成分が血漿中で認められた。

強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与の結果から、パノビノスタットの経口クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率は約 44%と考えられた（B2110 試験，3.1.3 項）。

CYP を介さない主な代謝経路としては、ヒドロキサム酸を含む側鎖の還元、加水分解、1 及び 2 炭素鎖の短縮、並びに、グルクロン酸抱合などが考えられる。全体として、パノビノスタットの代謝には、CYP を介する代謝と CYP を介さない代謝（還元、加水分解、炭素鎖の短縮、グルクロン酸抱合など）の寄与が考えられた[2.7.2-3.6 項]。

3.1.2.4 排泄

患者に放射性標識体を単回経口投与したマスバランス試験では、投与 7 日後までに投与した放射能の約 87%以上が回収された（尿：29~51%，糞：44~77%）。未変化体の排泄率はわずかで（尿：2.4%以下，糞：3.3%以下），パノビノスタットは主に代謝により消失すると考えられる（B2108 試験）[2.7.2-2.4.3 項]。

3.1.3 薬物相互作用

薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用について *in vitro* 試験，*in vivo* 試験及び *in silico* 試験（モデルによるシミュレーション）による検討を行った。

In vitro 試験

上記 3.1.2.3 項で示したように、*in vitro* 試験から肝ミクロソームでの酸化的代謝には主に CYP3A4 が寄与すると考えられたため、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験を実施した。また CYP 阻害作用を *in vitro* で検討した結果、CYP2D6 の阻害作用（ $K_i = 0.167 \mu\text{mol/L}$ ）が示唆されたことから、CYP2D6 の基質であるデキストロメトルファンとの薬物相互作用試験を実施した（以下の *in vivo* 試験の項参照）。

その他の CYP 酵素 (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1, CYP2C19 及び CYP3A4/5) に対する可逆的阻害作用や, CYP1A2, CYP2C9 及び CYP2D6 に対する明らかな時間依存的阻害作用はないと考えられた。CYP3A4/5 に対しては弱い時間依存的な阻害作用 ($KI = 12.0 \mu\text{mol/L}$, $k_{\text{inact}} = 0.0228 \text{ min}^{-1}$) が認められたが, *in silico* での検討 (薬物相互作用モデリング) から, CYP3A の基質となる薬剤の代謝に対して臨床的に問題となる影響は及ぼさないと予測された (以下の *in silico* 試験の項参照)。

パノビノスタットは P-gp の基質 ($K_m > 100 \mu\text{mol/L}$) であるが, MRP の基質ではなく, Caco-2 細胞で高い透過性を示した。また薬物トランスポーター (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 及び OCT2) を阻害しないと考えられ, トランスポーターを介した相互作用が生じる可能性は低い。

パノビノスタットは, CYP (CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8/9/19, CYP3A), UGT1A1, P-gp 及び MRP2 を誘導する可能性は低い。これらの詳細を[\[2.7.2-2.1.2 項\]](#)及び[\[2.7.2-2.1.3 項\]](#)に示す。

***In vivo* 試験**

進行固形癌患者を対象に, ケトコナゾールと併用した場合, パノビノスタットの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 62%及び 78%増加したが, T_{max} 及び $T_{1/2}$ に影響はなかった。AUC が 1.78 倍に増加したことから, 経口クリアランスに占める CYP3A4 の寄与は約 44%と考えられた (B2110 試験) [\[2.7.2-2.6.2 項\]](#)。

進行性又は転移性固形癌患者を対象に, デキストロメトルファン (CYP2D6 の基質) と併用した場合, デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC は 83%及び 64%増加したが, T_{max} 及び $T_{1/2}$ に大きな影響はなかった (B2109 試験) [\[2.7.2-2.6.1 項\]](#)。

再発又は再発かつ難治性の多発性骨髄腫患者を対象に CYP3A4 誘導作用を有するデキサメタゾンと併用した場合, パノビノスタットの AUC は 20%減少する傾向がみられた (パノビノスタット及びボルテゾミブの 2 剤併用時とパノビノスタット, ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用時の比較, B2207 試験) [\[2.7.2-2.4.7 項\]](#)。

***In silico* 試験**

リファンピシン (強力な CYP3A4 誘導剤) と併用した場合, パノビノスタットの AUC が 67%減少すると予測された。

ミダゾラム (CYP3A4 の基質) と併用した場合, ミダゾラムの AUC はわずかに増加すると予測された (4%の増加)。また, パノビノスタットはボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用するが, デキサメタゾンによる CYP3A の誘導が生じ, パノビノスタットの AUC は約 20%減少すると考えられ, これら CYP3A の誘導とパノビノスタット濃度の若干の低下は, いずれもパノビノスタットによる CYP3A 阻害効果を低下させる方向に働く。これらの点を踏まえると, パノビノスタットと CYP3A の基質薬の併用で临床上問題となる相互作用が生じる可能性は低いと考えられた[\[2.7.2-3.9.3 項\]](#)。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態

パノビノスタットの薬物動態に及ぼす肝機能障害及び腎機能障害の影響について評価した。また、第 I 相試験から第 III 相試験で得られた結果を基に、年齢、性別、民族などの影響を検討した。末期腎疾患の患者、透析を実施している患者及び小児における薬物動態は検討していない。

3.1.4.1 肝機能障害患者

進行固形癌患者を NCI-CTEP (National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program) の基準に従い肝機能正常群、軽度、中等度及び高度肝機能障害群に群分けし薬物動態を検討した。高度肝機能障害群の患者は 1 例のみであった (X2101 試験)。C_{max} は、正常群に比べ軽度及び中等度障害群でそれぞれ 1.57 倍及び 1.83 倍増加し (高度肝機能障害の 1 例では 1.69 倍)、AUC は、それぞれ 1.43 倍及び 2.05 倍増加した (高度肝機能障害の 1 例では 1.81 倍)。T_{max} 及び T_{1/2} は群間で同様であった[2.7.2-2.7.1 項]。

3.1.4.2 腎機能障害患者

進行固形癌患者をクレアチニンクリアランスに基づき腎機能正常群 (クレアチニンクリアランス[creatinine clearance, CLcr] 80 mL/min 以上)、軽度腎機能障害群 (CLcr 50~80 mL/min)、中等度腎機能障害群 (CLcr 30~50 mL/min) 及び高度腎機能障害群 (CLcr 30 mL/min 未満) に群分けし薬物動態を検討した (X2105 試験)。腎機能正常群に比べ腎機能障害群 (軽度、中等度及び高度) で曝露量の増大は認められなかった[2.7.2-2.7.2 項]。

3.1.4.3 年齢及び性別

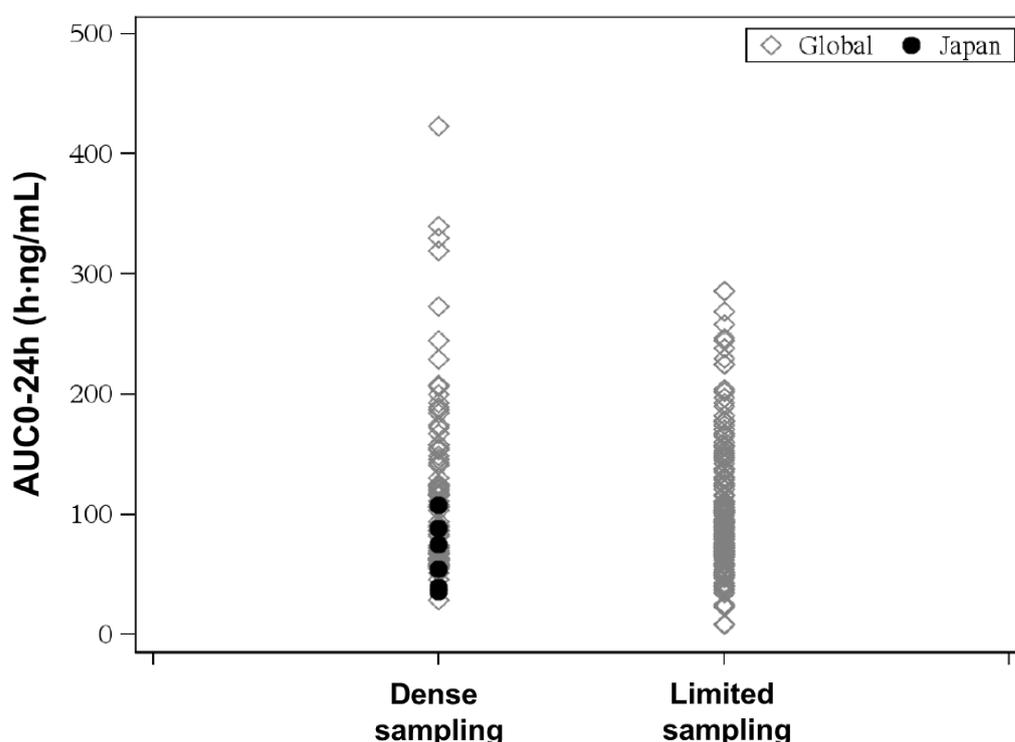
国内試験 (B1101 試験) と外国試験 (B2101, B2102, B2201, B2202, B2203, B2211, B2109, B2110, B2111, X2101 及び X2105 試験) の計 12 試験の併合データで、経口クリアランスを 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で比較した結果、大きな違いはなかった。また母集団薬物動態解析で年齢及び性別は臨床的又は統計的に有意な共変量ではないと考えられた (3.1.5 項) [2.7.2-3.8.1 項]。

3.1.4.4 民族

上記の 12 試験併合データで日本人と外国人の比較を行った。Figure 3-2には 20 mg 経口投与時の日本人及び外国人の AUC (個別値) を示す。図では、採血ポイントが比較的多かった試験 (dense sampling) と少なかった試験 (limited sampling) で分けて成績を示した。Dense sampling で外国人に比べ日本人 (B1101 試験) で AUC は小さい傾向がみられたが、個体間のバラツキもみられ、日本人の成績は外国人の成績の範囲内であった。Limited sampling では日本人の成績はプロットされていないが、日本の B1201 試験で limited sampling を行い 4 名で AUC_{0-24h} が得られており、平均値が 115 h·ng/mL、範囲 (最小値-最大値) が 87.1~155 h·ng/mL と、図に示した外国人の値の範囲内であった。

また、国内外の臨床試験で得られた血漿中濃度データを併合し母集団薬物動態解析を行った結果、白人（496 例）に比べアジア人（27 例、そのうち日本人 17 例）でクリアランス及び分布容積は大きかったものの、個体間変動の大きさを考えると临床上問題となる差ではないと考えられた（3.1.5 項） [2.7.2-3.8.2 項]。

Figure 3-2 日本人及び外国人患者にパノビノスタット 20 mg を初回経口投与した場合の AUC の個別値（12 試験の併合データ）



Source: 5.3.5.3-1-SCP-Appendix 1-Figure 9-7

Global : 外国人, Japan : 日本人

投与後 24 時間まで 5 点の採血（0, 0.25, 1~2, 3~4, 24 時間）から AUC0-24h を算出した場合（Limited sampling）とそれ以上の採血点数から AUC0-24h を算出した場合（Dense sampling）で分けてプロット

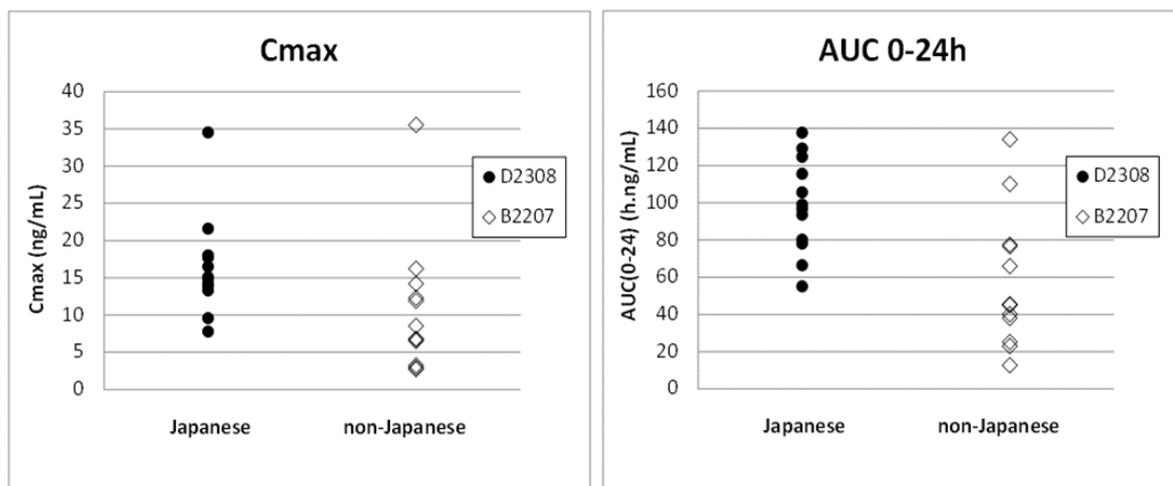
さらに、パノビノスタット 20 mg を、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと反復併用投与した試験（D2308 試験）で日本人の薬物動態パラメータを評価し、Table 3-5で外国人の成績（B2207 試験）と比較した。また C_{max} 及び AUC の個別値をFigure 3-3に示した。外国人に比べ日本人の C_{max} 及び AUC（平均値）は 55~70%大きい傾向がみられたが、T_{max} 及び T_{1/2} は類似した。C_{max} 及び AUC の個別値については、個体間でのバラツキがみられるとともに、日本人の成績は外国人の成績のほぼ範囲内であった。このように日本人と外国人での薬物動態の比較では、一定の傾向はみられず、大きな民族差はないと考えられた。

Table 3-5 日本人及び外国人患者にパノビノスタット 20 mg をボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用（3 剤併用）した場合のパノビノスタットの薬物動態パラメータ（D2308 及び B2207 試験）

	D2308 (Japanese) (n=12)	B2207 (Non-Japanese) (n=12)
Cmax (ng/mL)	16.4 (41.4) [15.3] <7.7 - 34.5>	10.6 (85.0) [8.1] <2.7 - 35.5>
Tmax (h)	2.0 <0.5 - 4.0>	1.0 <0.5 - 6.3>
AUC0-24h (h·ng/mL)	98.4 (26.0) [95.2] <55.0 - 138>	57.8 (63.2) [47.5] <12.7 - 134>
T1/2 (h)	17.0 (21.8) [16.7] <12.7 - 25.2>	16.5 (30.8) [15.9] <11.3 - 26.3>

Source: 5.3.5.2-2-B2207 試験-Table 14.2-3.3, Listing 16.2.6-3.1, Listing 16.2.6-3.2, 5.3.5.1-1-D2308 試験-Table 14.2-24.1
D2308: Cycle 1 Day 8（日本人）； B2207: Cycle 2 Day 8（外国人， Cycle 2 から 3 剤併用）
平均値(CV%) [幾何平均] <最小値-最大値>， ただし Tmax は中央値 <最小値-最大値>

Figure 3-3 3 剤併用下でのパノビノスタットの Cmax 及び AUC の個別値（D2308 及び B2207 試験）



Source: 5.3.5.2-2-B2207 試験- Listing 16.2.6-3.1, Listing 16.2.6-3.2, 5.3.5.1-1-D2308 試験-Listing 16.2.7-2.1
D2308: Cycle 1 Day 8（日本人）； B2207: Cycle 2 Day 8（外国人， Cycle 2 から 3 剤併用）

これまでに得られている成績に基づき，民族的要因による影響の受けやすさの観点から薬物動態の特徴についてまとめた（ICH E5，医薬審第 672 号，平成 10 年 8 月 11 日，外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について）。

- パノビノスタットの薬物動態はほぼ線形と考えられる。

- パノビノスタットは複数の経路（酸化，還元，加水分解，炭素鎖の短縮，グルクロン酸抱合など）で代謝を受け排泄される。酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A4 で，その代謝活性には民族差を生じる遺伝子多型は報告されていない。
- パノビノスタットの薬物動態は食事の影響を受けにくい。
- 日本人及び外国人患者の薬物動態の成績で明らかな民族差は認められなかった。国内外の試験間比較で，C_{max} 及び AUC（平均値）に違いがみられたが，一定の傾向はみられず，これは個体差に起因すると考えられた。

以上のことからパノビノスタットの薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。

3.1.5 母集団薬物動態解析

パノビノスタットの静脈内投与及び経口投与を行った第 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）で得られた血漿中濃度データを用いて探索的な母集団薬物動態解析を実施した（14 試験，患者 581 例，血漿中濃度 7834 点）。

非線形混合効果モデル法により一次吸収を伴う線形の 3-コンパートメントモデルを用い，吸収速度定数（ka），バイオアベイラビリティ（F），クリアランス（CL），中央コンパートメント分布容積（V₂）及び中央コンパートと 2 つの組織コンパートメント間の移行速度定数を計算した。

共変量の探索は，CL 及び V₂ に対する人口統計学的特性（性別，年齢，体表面積，人種），腫瘍（固形癌，血液腫瘍）及び肝・腎機能（臨床検査値）の影響を検討した。その他，Ka 及び F に対する製剤（パノビノスタット乳酸塩一水和物とパノビノスタット乳酸塩無水物のカプセル剤），並びに CL に対する併用薬（CYP3A4/5 の強い阻害剤・誘導剤・基質など）の影響も検討した。

解析の結果，Ka はパノビノスタット乳酸塩一水和物カプセル剤（0.54 h⁻¹）とパノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤（0.32 h⁻¹）で若干の違いがみられたが，F に製剤の違いは認められなかった。また CL 及び V₂ に対して，年齢，体表面積，人種が統計的に有意な共変量であった。

体表面積に関しては，1.9 m² の患者に比べ 1.5 m² の患者では CL 及び V₂ はそれぞれ平均で 21% 及び 27% 小さいと考えられた。人種に関しては，白人（1.9 m²）に比べアジア人（1.9 m²）で CL 及び V₂ はそれぞれ 17% 及び 37% 大きいと考えられたが，白人の体表面積を 1.9 m²，アジア人での典型的な体表面積を 1.7 m² として比較した場合，CL 及び V₂ はそれぞれ 4.7% 及び 17.7% の差であった。年齢に関しては，61 歳の患者に比べ 30 歳の患者では CL 及び V₂ はそれぞれ平均で 12% 及び 25% 小さいと考えられた。一方，CL 及び V₂ にはそれぞれ 65% 及び 58% の大きな個体間変動がみられ，個体間変動の大きさを考慮すると，これらの共変量の影響は臨床上問題ではないと考えられた[2.7.2-3.8.3 項]。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

薬力学マーカーとしてヒストンのアセチル化を測定した（有効性）。また QT 延長と薬物濃度の関係について探索的に検討した（安全性）。

3.2.2 薬力学的データ

有効性

末梢血単核細胞におけるヒストンのアセチル化を評価した結果、パノビノスタット 20 mg 以上の投与量を週 3 回経口投与（毎週月水金曜日に 1 回投与）でアセチル化の増加が認められた（B2101 試験[2.7.2-2.4.1 項]、B2102 試験[2.7.2-2.4.2 項]）。

安全性

In vitro 試験でパノビノスタットによる hERG チャンネル阻害作用が認められたが（IC₅₀ = 3.5 μmol/L, 2.4-3.3.1 項），20 mg 経口投与時の C_{max} 10~40 ng/mL（0.03~0.11 μmol/L, 遊離型濃度として 0.003~0.011 μmol/L）は IC₅₀ より低く、臨床上大きな問題ではないと考えられた。また臨床試験では QT 間隔延長についてモニターしており、12 試験の併合データを用い血漿中濃度と心拍数で補正した QT の関係について解析した結果、20 mg 週 3 回経口投与における血漿中濃度の範囲では、血漿中濃度と QT 間隔延長の間に明確な関連性は認められなかった[2.7.2-3.10 項]。

3.3 臨床薬理の結論

経口投与時の C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例する。半減期は 9~19 時間で、週 3 回反復投与では血漿中濃度に大きな累積は認められない。血漿蛋白結合率は約 90%である。

主な消失経路は代謝で、酸化、還元、加水分解、炭素鎖の短縮、グルクロン酸抱合などにより複数の代謝物に代謝される。血漿中における未変化体の割合は全薬物関連放射能に対し 15.6%（C_{max}）及び 1.2%（AUC）で、尿中及び糞中への未変化体の排泄率はわずかである。酸化的代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 で、経口クリアランスへの寄与率は約 44%と考えられる。

強力な CYP3A4 阻害剤との併用では、パノビノスタットの AUC は増大（78%）すると考えられる。パノビノスタットの CYP2D6 阻害作用により同 CYP 酵素の基質薬剤の濃度が増大する可能性がある（デキストロメトर्फエンの AUC が 64%増大）。

肝機能障害では本薬の血漿中濃度が高くなると考えられるが（AUC で 43~105%増大），腎機能障害の影響はないと考えられる。

本薬の薬物動態に関し、年齢、性別、体表面積及び民族で、臨床上問題となる違いはないと考えられる。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

再発又は難治性の MM 患者に対するパノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの併用療法の有効性は、再発又は再発かつ難治性の MM 患者（ボルテゾミブ抵抗性を除く）を対象とし、日本が参加した国際共同第 III 相臨床試験（D2308 試験）、再発かつボルテゾミブ抵抗性の MM 患者を対象とした外国第 II 相臨床試験（DUS71 試験）、再発又は再発かつ難治性の MM 患者を対象とした外国第 Ib 相臨床試験（B2207 試験）を有効性の評価資料とし、主にこれらの試験結果に基づき評価した。

4.1.1.1 試験デザインの概略

D2308 試験、DUS71 試験及び B2207 試験の試験デザインの詳細は[\[2.7.3.-1.1.1 項\]](#)に示し、以下にその概略を示す。

4.1.1.1.1 D2308 試験

D2308 試験は、日本人 34 名を含む国際共同試験として実施した多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ（PBO）対照の第 III 相臨床試験である。

対象患者は、1~3 レジメンの前治療を有する、再発 MM 患者、又は再発かつ難治性 MM 患者（[1.2.2.1 項](#)）とした。

本試験はスクリーニング期、ランダム化治療期（治療期 1、治療期 2）、追跡調査期間より構成され、試験治療は最大 48 週間実施された。治療期 1 及び治療期 2 はボルテゾミブの用法・用量を参考に設定した。また、クロスオーバーは許容しなかった。治療期 1 及び治療期 2 の各薬剤の用法・用量を以下に示す。

- 治療期 1（開始~24 週）：3 週間 1 サイクルとし、合計 8 サイクル実施（24 週間）
 - パノビノスタット又はプラセボ：1 日 1 回 20 mg を週 3 回 2 週間投与後、1 週間休薬
 - ボルテゾミブ：1.3 mg/m² を週 2 回 2 週間投与後、1 週間休薬
 - デキサメタゾン：1 日 1 回 20 mg を週 4 回 2 週間投与後、1 週間休薬
- 治療期 2（24 週後）：6 週間を 1 サイクルとし、合計 4 サイクル実施（24 週間）
 - パノビノスタット又はプラセボ：1 日 1 回 20 mg を週 3 回 2 週間投与後、1 週間休薬
 - ボルテゾミブ：1.3 mg/m² を週 1 回 2 週間投与後、1 週間休薬
 - デキサメタゾン：1 日 1 回 20 mg を週 2 回 2 週間投与後、1 週間休薬

主要評価項目は、修正 EBMT 基準を用いた試験責任医師判定に基づく PFS とした。本試験は、群逐次デザインを用い、PFS の最終解析は PFS イベントが 460 件みられた時点で、1 回目と 2 回目の中間解析は、460 件の PFS イベントのそれぞれ 33%及び 80%がみられた時点で実施することとした。しかしながら、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、約 460 件の PFS イベントに達するまで試験を継続し、最終解析を実施する計画に変更した。本書では、PFS の最終解析（データカットオフ日 2013 年 9 月 10 日）時点の結果を示す。

主要な副次評価項目は OS とし、主要評価項目である PFS で投与群間に有意差がみられた場合に群間比較を実施することとした。その他の副次評価項目は以下のとおりである。

- 奏効率 [ORR, 完全奏効 (CR) + near CR (nCR) + 部分奏効 (PR)]
- 奏効までの期間 (TTR)
- 奏効期間 (DOR)
- 病勢進行までの期間 (TTP)
- 患者報告アウトカム (PRO) (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, FACT/GOG-NTX に基づく QOL 評価)

4.1.1.1.2 DUS71 試験

DUS71 試験は、外国で実施した多施設共同、非盲検、非対照の第 II 相臨床試験である。対象患者は、MM に対する治療歴を 2 レジメン以上有し、かつボルテゾミブに抵抗性を示した再発 MM 患者を対象とした。本試験はスクリーニング期、治療期（治療期 1, 治療期 2）、追跡調査期間より構成され、治験治療は病勢進行が認められるまで実施された。治験治療はパノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法であり、投与スケジュールは D2308 試験と同じであった。主要評価項目は 24 週時の修正 EBMT 基準に基づく奏効率 (PR + nCR + CR) であった。副次評価項目は、治験責任医師判定に基づく PFS と OS などであった。本書では、20 年 月 日をデータカットオフ日とする解析結果を示す。

4.1.1.1.3 B2207 試験

B2207 試験は、外国で実施した多施設共同、非盲検、用量漸増の第 Ib 相臨床試験である。対象患者は、MM に対する治療歴を 1 レジメン以上有する再発 MM 患者、又は再発かつ難治性の MM 患者とした。本試験はスクリーニング期、治療期（治療期 1, 治療期 2）、追跡調査期間より構成され、治験治療は病勢進行が認められるまで実施された。治験治療はパノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法であり、投与スケジュールは D2308 試験と同じであった。有効性は IMWG 基準に従い評価した。本書では、20 年 月 日をデータカットオフ日とする解析結果を示す。

なお、有効性評価の解析対象は、D2308 試験、DUS71 試験及び B2207 試験ともに、FAS とした。

- FAS : D2308 試験では、ランダム化されたすべての被験者とし、ITT (Intent-to-treat) の原則に従い、割り付けられた投与群に従って解析された。DUS71 試験及び B2207 試験では、パノビノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾンのいずれかを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

- PPS : FAS のうち、有効性評価が可能で重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった被験者とした。

4.2 用法・用量設定の根拠

用法・用量設定の根拠の詳細は[2.7.3-1.1.1.1.1 項]に示した。

D2308 試験、及び DUS71 試験で検討したパノビノスタットの投与スケジュール（20 mg の週 3 回、2 週間投与、1 週間休薬）は、以下の情報を基に設定した。

- MM を含む進行性血液悪性腫瘍患者を対象とした B2102 試験、及び MM を対象とした B2203 試験から、パノビノスタット単剤の投与（20 mg/日の週 3 回毎週投与）による安全性は良好であった。
- 再発又は再発かつ難治性 MM 患者を対象に、パノビノスタット、及びボルテゾミブを併用投与した際の MTD を検討した用量漸増の第 Ib 相試験（B2207 試験）にて、パノビノスタット 10~30 mg/日（毎週、週 3 回）、及びボルテゾミブ 1.0~1.3 mg/m²（週 2 回、2 週間投与、1 週間休薬）を投与した際の耐容性を検討した。その結果、MTD はパノビノスタットが 20 mg/日、ボルテゾミブが 1.3 mg/m²と決定された。
- パノビノスタット単剤投与時の血小板減少症の発現率は、高用量のパノビノスタットを投与した場合より高くなり、毎週投与に比べ隔週投与の場合に、より早期に血小板数は回復し、血小板減少症の発現率及び重症度も低くなったことから（Lin 2009）、パノビノスタットの投与スケジュールをボルテゾミブに合わせ 2 週間投与、1 週間休薬にした。
- 非臨床試験結果よりパノビノスタットとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用により抗腫瘍効果の増強が認められたこと（Ocio et al. 2010）、臨床試験にてボルテゾミブとデキサメタゾンの併用で高い有効性が確認されたことから（Jagannath et al. 2006, Davies et al. 2007, Corso et al. 2009）、デキサメタゾン 20 mg/日をボルテゾミブ投与日の同日及び翌日に追加投与することとした。

3 剤併用の結果、良好な抗腫瘍効果を示し、かつ忍容であったため、パノビノスタットの用法・用量は、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用で、1 日 1 回 20 mg を週 3 回、2 週間投与、1 週間休薬の投与スケジュールとした。

日本人での用法・用量の設定根拠

国内では、進行固形癌及び皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象に、パノビノスタット単剤の安全性、MTD 及び PK を検討する第 I 相試験（B1101 試験）を実施し、週 3 回毎週投与スケジュールで最大 20 mg/日まで耐容性を確認した。B1101 試験と、外国で実施された同じ試験デザインの B2101 試験の結果を比較したところ、日本人と外国人で PK 及び安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの 3 剤併用投与の

MTD を日本人で検討した試験はないが、以下の観点から、B2207 試験の 3 剤併用投与スケジュールを日本人にも適用可能と判断した。

- 再発又は難治性 MM の治療方針は国内外で大きな違いはなく、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用レジメンは国内でも汎用されており、ボルテゾミブの用法用量も国内外で同じであること。
- B1101 試験及び B2101 試験の結果、パノビノスタット単剤投与の PK 及び安全性は日本人と外国人で大きな相違はなかったこと。D2308 試験のパノビノスタットの用量 (20 mg/日) の耐容性は、B1101 試験で日本人癌患者でも確認されていること。
- B2207 試験の結果、外国人 MM 患者に対するパノビノスタットとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与は忍容であったこと。

4.3 目標適応症に対する有効性

有効性の結果は試験ごとに示し (D2308 試験, DUS71 試験, B2207 試験の順), D2308 試験結果は、試験全体、日本人の順に示した。

4.3.1 D2308 試験

4.3.1.1 被験者の内訳

D2308 試験の被験者の内訳の詳細を[\[2.7.3-3.1.2 項\]](#)に示す。

D2308 試験では、ランダム化された 768 名 (パノビノスタット群 387 名, プラセボ群 381 名, 以下同順) の全被験者が FAS となり, 563 名 (289 名, 274 名) が PPS の対象となった。PPS からの除外理由は、「有効性評価項目のベースライン値欠測」が 163 名 (77 名, 86 名) と最も多く, そのほとんどが, 規定外の測定法でベースラインに M 蛋白が測定されたためであった。

日本人の FAS は 34 名 (18 名, 16 名), 日本人の PPS は 3 名 (3 名, 0 名) であり, PPS からの除外理由は、「有効性評価項目のベースライン値欠測」のみであり, 規定外の測定法でベースラインに M 蛋白が測定されたことが原因であった。

4.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

D2308 試験の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細を[\[2.7.3-3.1.3 項\]](#)に示す。

FAS (N=768) での, 年齢の中央値は 63.0 歳であり, 65 歳以上の被験者の割合は 42.1%であった。疾患特性では, 診断時の ISS 基準に基づく病期分類は, Stage I が 40.1%, Stage II が 25.5%, Stage III が 21.2%であった。MM に対する前治療レジメン数が 1 以下であった被験者が約半数であり, ボルテゾミブ前治療歴ありの被験者は 43.0%であった。再発 MM と診断された被験者は 62.8%であり, 再発かつ難治性と診断された被験者は 35.8%であった。いずれの人口統計学的特性, 疾患特性, MM に対する前治療にも, 群間に不均衡はみられなかった。

日本人の FAS (N=34) での年齢の中央値は, 63.5 歳であり, 65 歳以上の被験者の割合は 47.1%であった。MM に対する前治療レジメン数が 1 以下であった被験者及びボルテゾミブ前治

療歴ありの被験者は 50.0%であった。再発 MM と診断された被験者は 82.4%であり、再発かつ難治性と診断された被験者は 17.6%であった。すべての被験者が ECOG PS で 0 又は 1 であり、ECOG PS が 1 であった被験者の割合は、プラセボ群（6.3%）と比べてパノビノスタット群（27.8%）で高かった。また、腎機能障害を合併していた被験者の割合は、パノビノスタット群（66.7%）と比べプラセボ群（87.5%）で高く、細胞遺伝学的リスク分類の Poor risk の割合も、プラセボ群（13.3%）と比べパノビノスタット群（35.7%）で高かった。

4.3.1.3 主要評価項目（治験責任医師判定による PFS）

Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、パノビノスタット群で 12.0 ヶ月、プラセボ群で 8.1 ヶ月であり、パノビノスタット群はプラセボ群に比べて PFS の中央値を 3.9 ヶ月延長させ、投与群間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$, 層別ログランク検定, 有意水準 $p=0.0458$ ）（Table 4-1）。層別 Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するパノビノスタット群のハザード比（HR）（95%信頼区間）は 0.63（0.52~0.76）であり、パノビノスタット群は PFS イベント発現リスクを 37%低下させた。

一部の被験者において治験実施計画書の規定外の方法にて M 蛋白が測定されていたことを受け、試験期間中に新たに IRC を設けた（1.2.2.1 項）。IRC は全被験者を対象に、治験責任医師の効果判定結果は一切提供されない中、盲検下で効果判定を行った。Kaplan-Meier 法で推定した IRC 判定に基づく PFS の中央値は、パノビノスタット群で 10.0 ヶ月、プラセボ群で 7.7 ヶ月であり、投与群間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$, 層別ログランク検定）（Table 4-1）。層別 Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するパノビノスタット群の HR（95%信頼区間）は 0.69（0.58~0.83）であり、主要解析結果が頑健であることが確認された。

Table 4-1 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定及び IRC 判定に基づく PFS の解析結果：修正 EBMT 基準（D2308 試験, FAS）

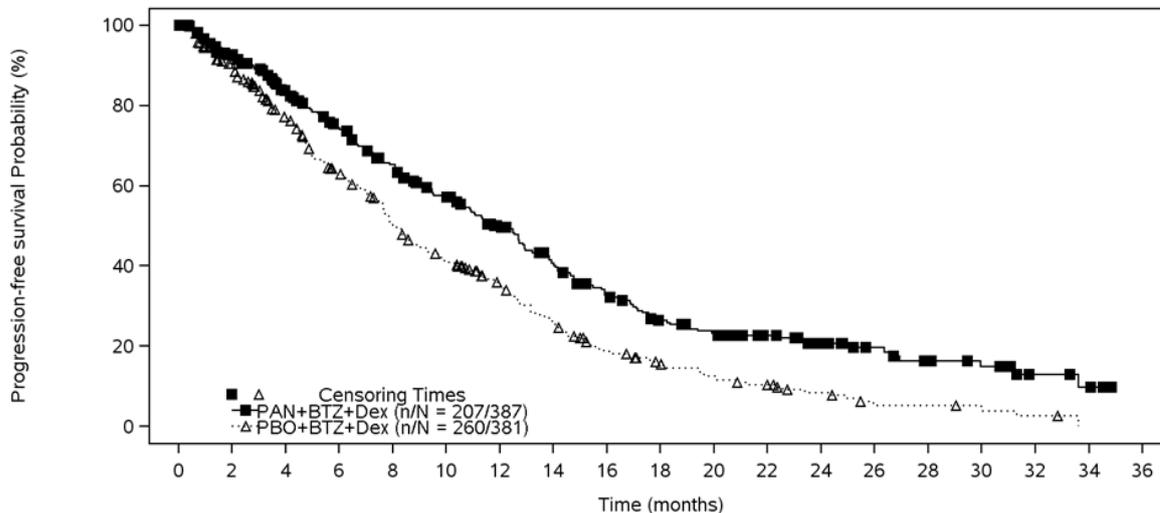
	治験責任医師判定		IRC 判定	
	PAN+BTZ+Dex 群 N=387	PBO+BTZ+Dex 群 N=381	PAN+BTZ+Dex 群 N=387	PBO+BTZ+Dex 群 N=381
PFS イベント数 - n (%)	207 (53.5%)	260 (68.2%)	241 (62.3%)	283 (74.3%)
PD	164 (42.4%)	231 (60.6%)	193 (49.9%)	244 (64.0%)
CR 後の再発	20 (5.2%)	15 (3.9%)	24 (6.2%)	26 (6.8%)
死亡	23 (5.9%)	14 (3.7%)	24 (6.2%)	13 (3.4%)
打ち切り数 - n (%)	180 (46.5%)	121 (31.8%)	146 (37.7%)	98 (25.7%)
Kaplan-Meier 法で推定した PFS[95% 信頼区間] (ヶ月)	11.99 10.32, 12.94	8.08 7.56, 9.23	9.95 8.31, 11.30	7.66 6.93, 8.54
HR [95%信頼区間] ^{a)}	0.63 (0.52,0.76)		0.69 (0.58,0.83)	
p-value ^{b)}	<0.0001		<0.0001	

Source: 5.3.5.1-1-D2308 試験-Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3, Table 11-8

a) 層別 Cox 比例ハザードモデルで推定。

b) 両側 p 値は層別ログランク検定で算出。群逐次デザインの 2 回の間解分析を考慮した有意水準は $p=0.0458$

Figure 4-1 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS 曲線：修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)



		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

Source: 5.3.5.1-1-D2308 試験-Figure 14.2-1

感度分析

有効性評価に必要となる検査の欠測の影響や、有効性評価の打ち切りの影響を見るため感度分析を実施した。いずれの感度分析の結果も、HR (95%信頼区間) は 0.58~0.71 で、主要解析とした治験責任医師判定に基づく PFS の結果と同様であり、主要解析結果が頑健であることが確認された。

Table 4-2 主要評価項目に対する感度分析：修正 EBMT 基準（D2308 試験, FAS 及び PPS）

感度分析	PFS イベント数				PFS の中央値（ヵ月）（95%信頼区間）				HR ^{a)} (95%信頼区間)	p 値 ^{b)}	
	PAN+BTZ+Dex 群		PBO+BTZ+Dex 群		PAN+BTZ+Dex 群		PBO+BTZ+Dex 群				
	N	イベント数/ 打ち切り数	N	イベント数/ 打ち切り数							
主要解析	387	207/ 180	381	260/ 121	11.99	(10.32,12.94)	8.08	(7.56,9.23)	0.63	(0.52,0.76)	< 0.0001
Actual event ^{c)}	387	254/ 133	381	299/ 82	11.30	(9.53,12.68)	7.89	(7.46,8.67)	0.66	(0.56,0.79)	< 0.0001
Backdating date ^{d)}	387	254/ 133	381	299/ 82	10.25	(8.31,11.30)	7.43	(6.37,7.98)	0.68	(0.58,0.81)	< 0.0001
Drop-out ^{e)}	387	302/ 85	381	343/ 38	9.46	(8.11,10.91)	7.62	(6.47,8.08)	0.71	(0.61,0.83)	< 0.0001
IRC 判定 ^{f)}	387	241/ 146	381	283/ 98	9.95	(8.31,11.30)	7.66	(6.93,8.54)	0.69	(0.58,0.83)	< 0.0001
IRC 判定及び治験責任医師判定 ^{g)}	387	218/ 169	381	269/ 112	11.33	(9.95,12.88)	7.85	(7.43,8.64)	0.65	(0.54,0.78)	< 0.0001
PPS での治験責任医師判定	289	159/ 130	274	197/ 77	12.71	(11.04,14.06)	8.08	(7.13,9.69)	0.60	(0.49,0.75)	< 0.0001
PPS での IRC 判定	289	182/ 107	274	208/ 66	10.51	(8.54,12.45)	7.66	(6.47,9.00)	0.67	(0.54,0.82)	< 0.0001
多変量 Cox 比例ハザードモデル ^{h)}	387	207/ 180	381	260/ 121	11.99	(10.32,12.94)	8.08	(7.56,9.23)	0.58	(0.48,0.71)	< 0.0001

Source : 5.3.5.1-1-D2308 試験-Table 11-8, Table 11-10, Table 14.2-1.2, Table 14.2-1.3, Table 14.2-1.5, Table 14.2-1.8, Table 14.2-1.9, Table 14.2-1.10, Table 14.2-1.12, Table 14.2-1.13, Table 14.2-1.14, Table 14.2-1.19

a) 層別 Cox 比例ハザードモデルで推定（HR : PAN+BTZ+Dex/PBO+BTZ+Dex）

b) 層別ログランク検定より得られた値

c) 規定の効果判定を 2 回以上欠測した後にイベントが確認された場合, PD, CR 後の再発, 死亡を確認した日をイベント発現日とする解析

d) 規定の効果判定を 1 回以上欠測した後にイベントが確認された場合, 欠測前の最後に適切な評価が行われた日の次に予定されていた評価日（最後に適切な評価が行われた日+治験実施計画書で規定した評価間隔）をイベント発現日とする解析

e) 規定の効果判定を 2 回以上欠測した後にイベントが確認された場合, 治験責任医師が臨床的に PD 又は CR 後の再発と判断して治験治療を中止した場合, 又は新たな抗腫瘍療法を開始した場合をイベントとして取り扱う解析

f) 全被験者に対して IRC による効果判定を適用

g) 治験実施計画書の規定外の方法で 1 回でも M 蛋白が測定された被験者に対しては, IRC による効果判定を適用し, 規定の方法で M 蛋白が測定された被験者に対しては治験責任医師判定を適用

h) 治療群, 年齢, 性別, 人種, 層別因子, 腎機能障害, 造血幹細胞移植の前治療歴, ISS に基づく病期分類, 実施地域, 免疫調節薬の前治療歴, 免疫調節薬及びボルテゾミブの前治療歴, MM の疾患特性のベースライン共変量で調整した多変量 Cox 比例ハザードモデル

日本人での主要評価項目の詳細は[2.7.3-3.2.1.1.1 項]に示す。

日本人での Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、パノビノスタット群で 10.6 カ月、プラセボ群で 9.0 カ月と全体と同様にパノビノスタット群で延長した。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するパノビノスタット群の HR (95%信頼区間) は 0.65 (0.28~1.50) であり、全体と同様にパノビノスタット群で良好であった。

Kaplan-Meier 法で推定した IRC 判定に基づく PFS の中央値は、パノビノスタット群で 10.6 カ月、プラセボ群で 8.8 カ月であり、パノビノスタット群で延長した。Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するパノビノスタット群の HR (95%信頼区間) は 0.55 (0.25~1.24) であった。パノビノスタット群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、プラセボ群の曲線と交差していた。交差している理由として、ECOG PS が 1 であった被験者の割合及び予後不良な細胞遺伝学的異常を持つ被験者の割合がプラセボ群と比べてパノビノスタット群で高かったこと、プラセボ群で早期に打ち切りの被験者がみられたことが影響した可能性が考えられた。

4.3.1.4 主要な副次評価項目 (OS)

本項では、PFS 最終解析時に実施した OS の中間解析の結果を示す。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は、パノビノスタット群で 33.6 カ月、プラセボ群で 30.4 カ月とパノビノスタット群で長かったが、投与群間に有意差が認められなかった (p=0.2586, 層別ログランク検定)。層別 Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するパノビノスタット群の HR (95%信頼区間) は 0.87 (0.69~1.10) であった。今後、必要な OS イベント数が得られた時点で OS の中間解析及び最終解析を実施予定である。

Table 4-3 Kaplan-Meier 法で推定した OS の解析結果 (FAS)

	PAN+BTZ+Dex 群 N=387	PBO+BTZ+Dex 群 N=381	HR [95% 信頼区間] ^{a)} PAN+BTZ+Dex 群/ PBO+BTZ+Dex 群	p 値 ^{b)}
OS イベント数 - n (%)	134 (34.6)	152 (39.9)	0.87 [0.69, 1.10]	0.2586
打ち切り数 - n (%)	253 (65.4)	229 (60.1)	—	—
Kaplan-Meier 法で推定した OS[95% 信頼区間] (ヵ月) :				
25%推定値	16.49 [13.63, 20.47]	15.21 [13.08, 17.91]	—	—
中央値	33.64 [31.34, NE]	30.39 [26.87, NE]	—	—
75%推定値	NE	NE	—	—

Source: 5.3.5.1-1-D2308 試験-Table 14.2-1.2, Table 14.2-4.1

NE=not estimable, —=該当なし

層別因子はいずれの解析も、前治療レジメン数 (1, 2 又は 3), BTZ 前治療の有無とした。

a) 層別 Cox 比例ハザードモデルで推定。

b) 両側 p 値は層別ログランク検定で算出。有意水準 p=0.0131

4.3.1.5 その他の副次的評価項目

4.3.1.5.1 奏効率

治験責任医師判定に基づく奏効率は、パノビノスタット群で 60.7%、プラセボ群で 54.6%であり、パノビノスタット群で高く、nCR 以上 (CR + nCR) の割合は、パノビノスタット群で 27.6%、プラセボ群で 15.7%であり、パノビノスタット群で約 2 倍高く、パノビノスタット群で深い奏効が得られる割合は高かった。

Table 4-4 治験責任医師判定に基づく最良総合効果, 奏効率:修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)

	PAN+BTZ+Dex 群 N=387 n (%)	PBO+BTZ+Dex 群 N=381 n (%)	p 値 ^{a)}
最良総合効果			
Complete response (CR)	42 (10.9)	22 (5.8)	
Near-complete response (nCR)	65 (16.8)	38 (10.0)	
Partial response (PR)	128(33.1)	148(38.8)	
Minimal response (MR)	23 (5.9)	42 (11.0)	
No change (NC)	65 (16.8)	74 (19.4)	
Progressive disease (PD)	21 (5.4)	32 (8.4)	
Unknown	43 (11.1)	25 (6.6)	
奏効率 ^{b)}	235(60.7)	208(54.6)	0.0873
95% 信頼区間 ^{c)}	55.7, 65.6	49.4, 59.7	
nCR 及び CR の割合	107(27.6)	60 (15.7)	
95%信頼区間 ^{c)}	23.2, 32.4	12.2, 19.8	

Source: 5.3.5.1-1-D2308 試験- Table 14.2-5.1

—=該当なし

- a) Cochran-Mantel-Haenszel 検定より得られた値
- b) 奏効: CR, nCR 又は PR
- c) 95%信頼区間は, Clopper-Pearson 法を用いて推定

日本人での奏効率の詳細は[2.7.3-3.2.1.3 項]に示す。

日本人での治験責任医師判定に基づく奏効率は、パノビノスタット群で 61.1%、プラセボ群で 75.0%であった。nCR 以上 (CR + nCR) の割合は、パノビノスタット群で 33.3%、プラセボ群で 12.5%であり、全体と同様でパノビノスタット群で良好であった。

4.3.1.5.2 患者報告アウトカム (PRO)

PRO の詳細は[2.7.3-3.2.1.5 項]に示す。

EORTC QLQ-C30 の Global QOL スコアは、両群共にベースラインから減少 (悪化) した後、ベースライン値まで回復する傾向にあり、スコアが減少した要因は有害事象によるものと考えられた。臨床的に意義のある差と考えられる 5 ポイント以上の Global QOL スコアの減少 (悪化)

は、パノビノスタット群で最初の 18 週に認められた。Global QOL スコアの明らかな悪化（5 ポイント以上の減少）までの期間（中央値）はプラセボ群で 2 週間長く、HR（95%信頼区間）は 1.26（1.05～1.50）であった。

一方、EORTC QLQ-MY20 の MM に関連する症状スコアは、両群ともにベースラインから減少（改善）する傾向にあった。また、神経毒性に関連する FACT/GOG-NTX の神経毒性関連項目のスコアは、両群ともに投与初期にベースラインから減少（悪化）し、その後ベースライン値に回復する傾向がみられた。この所見は、末梢性ニューロパチーの発現率は両群で差がなかったことと一致していた。EORTC QLQ-MY20 の MM に関連する症状スコア及び FACT/GOG-NTX の神経毒性関連項目のスコアの明らかな悪化までの期間は両群で大きな違いはなかった。

日本人でも、EORTC QLQ-C30 の Global QOL スコアは、パノビノスタット群及びプラセボ群ともに減少（悪化）した後、ベースライン値まで回復する傾向にあった。また、EORTC QLQ-MY20 スコアの MM に関連する症状スコア及び FACT/GOG-NTX の神経毒性関連項目のスコアの推移は、両群で大きな違いはなかった。

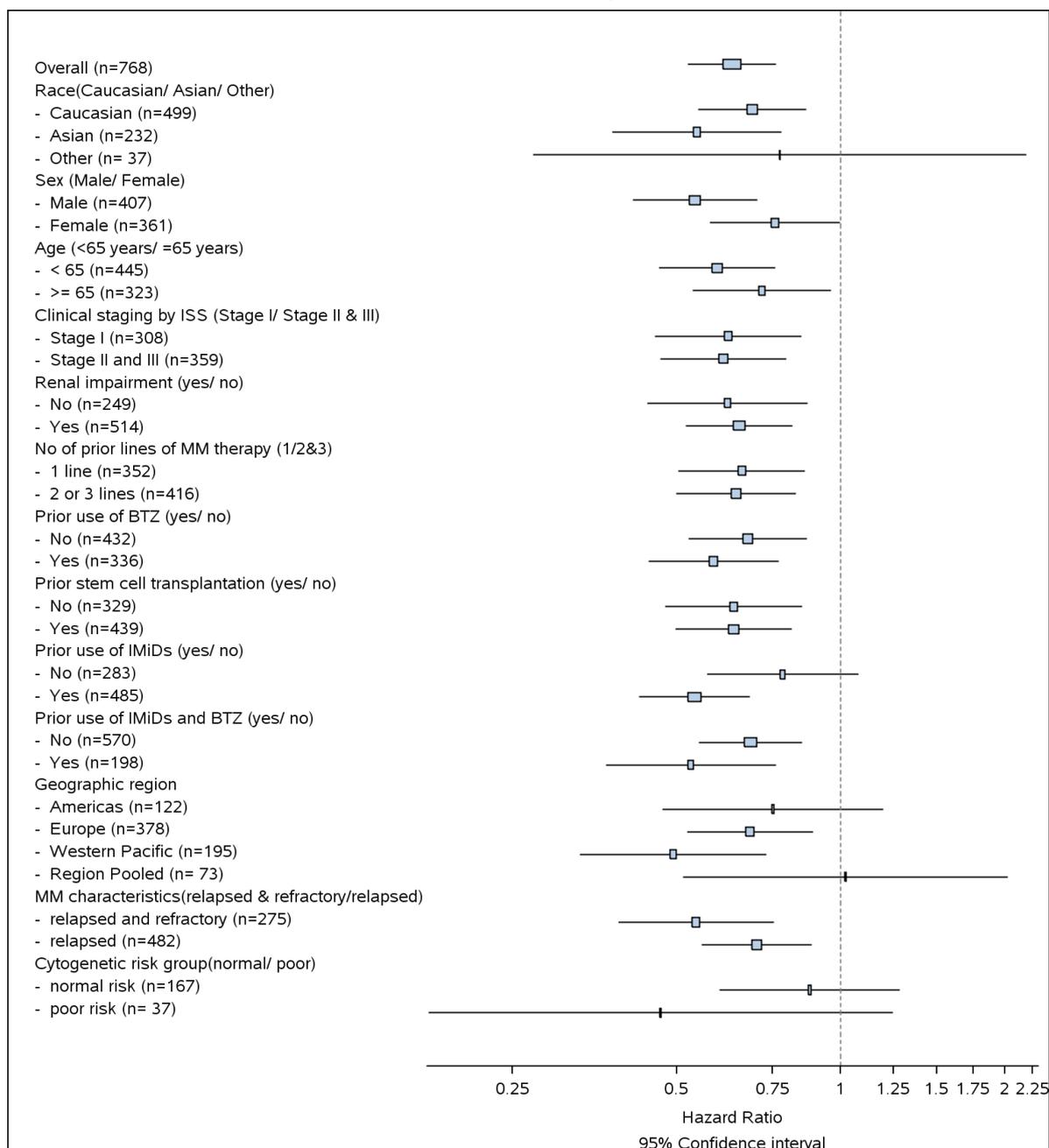
4.3.2 特別な患者集団での有効性

4.3.2.1 部分集団での検討

治験責任医師判定に基づく PFS の部分集団別の HR は、地域別（Geographic region）の region pooled（アフリカ，地中海東岸，東南アジア）を除き、いずれの部分集団も 1 未満であり、パノビノスタット群での PFS イベント発現リスクの低下が一貫して確認された（Figure 4-2）。

ボルテゾミブ前治療の有無，免疫調節薬（サリドマイド，レナリドミド等）による前治療の有無及び抵抗性の有無にかかわらず，パノビノスタットのベネフィットは一貫して認められた。

Figure 4-2 部分集団別の Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS : 修正 EBMT 基準 (D2308 試験, FAS)



Source: 5.3.5.1-1-D2308 試験- Figure 14.2-5.1

4.3.2.2 東アジア人集団での検討

人種的及び地域的に近いと考えられる中国、韓国、台湾、香港、日本の結果を東アジア人集団として併合し、部分集団解析を行った[2.7.3-3.3.4 項]。東アジア人 FAS は 171 名であり、パノビノスタット群に 91 名、プラセボ群に 80 名が登録された。東アジア人 FAS (N=171) の人口統計学的及び他の基準値の特性は全体集団と大きな違いはみられなかった。東アジア人 FAS

(N=171) での Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、パノビノスタット群で 14.9 ヶ月、プラセボ群で 8.0 ヶ月であり、プラセボ群に比べパノビノスタット群で 6.9 ヶ月延長し、Cox 比例ハザードモデルで推定したプラセボ群に対するパノビノスタット群の HR (95%信頼区間) は 0.49 (0.33~0.75) と、全体の結果と同様であった。また、東アジア人 FAS (N=171) での ORR は、パノビノスタット群で 60.4% (55/91 名)、プラセボ群で 51.3% (41/80 名)、nCR 以上の割合はパノビノスタット群で 34.1% (31/91 名)、プラセボ群で 23.8% (19/80 名) であり、全体の結果と大きな齟齬はみられなかった。

4.3.3 その他の試験の要約

4.3.3.1 DUS71 試験

55 名のボルテゾミブ抵抗性 MM 患者が組み入れられ、全被験者が FAS の対象となった。

DUS71 試験の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細を[2.7.3-3.1.3.2.1 項]に示す。

FAS (N=55) での、年齢の中央値は 61.0 歳であった。前治療のレジメン数の中央値は 4 レジメン、6~8 レジメンの前治療を受けた被験者の割合は 29.1%であり、MM に対する前治療レジメン数は多かった。いずれの被験者もボルテゾミブの前治療歴を有しており、直近の前治療でボルテゾミブ治療を受けた被験者の割合は 49.1%であった。いずれの被験者もデキサメタゾン及び免疫調節薬 (レナリドミド 98.2%, サリドマイド 69.1%) を前治療として受けており、自家造血幹細胞移植を施行された被験者は 63.6%であった。直近の前治療で PR 以上の奏効が得られた被験者は 21.8%であった。

主要評価項目である 24 週時の修正 EBMT 基準に基づく ORR (95%信頼区間) は 34.5% (22.2~46.7, $p < 0.0001$) であり、ボルテゾミブ抵抗性の被験者で奏効が認められた。

Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS (中央値) は 5.4 ヶ月、OS (中央値) は 17.5 ヶ月であった。ボルテゾミブ治療中に再発した被験者での PFS (中央値) は 4.2 ヶ月、ボルテゾミブ治療終了から 60 日以内に再発した被験者での PFS (中央値) は 7.6 ヶ月であった。

Table 4-5 24 週時の治験責任医師判定に基づく最良総合効果：修正 EBMT 基準 (DUS71 試験, FAS)

Efficacy Parameter	DUS71 試験 N=55
最良総合効果 - n (%)	
nCR	1 (1.8)
PR	18 (32.7)
MR	10 (18.2)
SD	20 (36.4)
ORR ^{a)} -n (%)	19 (34.5)
Median duration of response (95%信頼区間)	6.0 months / 183 days (126, 238)
Median PFS (95% 信頼区間)	5.4 months / 164 days (107, 204)
BTZ relapsed (n=40) (95% 信頼区間)	4.2 months / 128 days (78, 176)

Efficacy Parameter	DUS71 試験 N=55
Relapsed within 60D of last dose (n=15) (95% 信頼区間)	7.6 months / 232 days (204, 295)
Median OS (95% 信頼区間)	17.5 months / 534 days (329, 767)

Source: 5.3.5.2-1-DUS71 試験-Table 14.2-8.3, Table 14.2-2.2.1, Table 14.2-2.3.1, Table 14.2-2.5.1, Table 14.2-2.6.3

a) ORR : CR + nCR + PR

4.3.3.2 B2207

15 名が拡大コホートに登録され、全被験者が FAS の対象となった。IMWG 基準に基づく奏効率は 73.3%であり、多くの被験者で奏効が認められた (2.7.3-3.4.2.1 項)。奏効の内訳は、Very good partial response (VGPR) が 20.0%、PR が 53.3%であった (2.7.3-3.4.2.1 項)。

4.4 有効性の結論

D2308 試験の結果、治験責任医師判定に基づく PFS (中央値) は、パノビノスタット群で 12.0 ヶ月、プラセボ群で 8.1 ヶ月であり、パノビノスタット群はプラセボ群に比べて PFS の中央値を 3.9 ヶ月延長させ、既存治療であるボルテゾミブ及びデキサメタゾン療法に比べ優れた有効性を示すことが確認された。また、IRC 判定を含むいずれの感度分析結果も、HR (95%信頼区間) は 0.58~0.71 で、主要解析結果が頑健であることが確認された。中間解析時点であるものの、OS の中央値はパノビノスタット群で 33.6 ヶ月、プラセボ群で 30.4 ヶ月とパノビノスタット群で良好な傾向が認められた。nCR 以上 (CR+nCR) の割合は、パノビノスタット群で 27.6%、プラセボ群で 15.7%でありパノビノスタット群で優れていた。日本人集団においても、全体集団と同様に PFS (中央値) はパノビノスタット群で 10.6 ヶ月、プラセボ群で 9.0 ヶ月とパノビノスタット群で延長を認めた [HR (95%信頼区間) は 0.65 (0.28~1.50)]。パノビノスタット群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、プラセボ群の曲線と交差していたが、交差している理由として、ECOG PS が 1 であった被験者の割合及び予後不良な細胞遺伝学的異常を持つ被験者の割合がプラセボ群と比べてパノビノスタット群で高かったこと、プラセボ群で早期に打ち切りの被験者がみられたことが影響した可能性が考えられた。しかし、日本人集団における nCR 以上 (CR + nCR) の割合はパノビノスタット群で 33.3%、プラセボ群で 12.5%であり、全体集団と同様にパノビノスタット群で優れていた。また、東アジア人集団でも PFS (中央値) や nCR 以上の割合はパノビノスタット群で優れており、全体の結果と大きな齟齬はみられなかった。以上より、本併用療法の有効性は日本人でも期待できると考えられた。

ボルテゾミブ抵抗性の MM 患者を対象とした DUS71 試験においても、高い奏効率 (34.5%) が認められた。また、PFS (中央値) は 5.4 ヶ月、OS (中央値) は 17.5 ヶ月と良好な成績であった。

したがって、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン療法は、再発 MM 又は再発かつ難治性 MM において臨床的有効性を有することが示された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者に対するパノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの3剤併用療法の安全性は、再発又は再発かつ難治性のMM患者（ボルテゾミブ抵抗性を除く）を対象とし、日本が参加した国際共同第III相試験（D2308試験、データカットオフ日2013年9月10日）、再発かつボルテゾミブ抵抗性のMM患者を対象とした外国第II相試験（DUS71試験、データカットオフ日20■■年■■月■日）、再発又は再発かつ難治性のMM患者を対象とした外国第Ib相試験（B2207試験、データカットオフ日20■■年■月■日）を主要な評価資料とし、主にこれらの試験結果に基づき評価した。また、安全性データを包括的に評価するため、MM患者を対象とし、D2308試験と同じ用法・用量で3剤併用療法を行ったDUS71試験及びB2207試験（拡大コホート）及びD2308試験の安全性データを併合解析した。

なお、米国では、D2308試験、DUS71試験、及びB2207試験について、上記のデータカットオフ日での安全性成績に加え、承認申請後に90日安全性アップデートの成績を報告したが、臨床的意義のある安全性プロファイルの違いは認められなかった。当安全性アップデートの要約は（2.7.4-5.9項）に記載した。

また、パノビノスタット単剤投与時の安全性プロファイルを確認するため、パノビノスタット単剤20mg/日を経口投与した外国臨床試験計6試験の安全性データを併合した。当該併合成績も参考資料として[2.7.4-2.3項]に要約した。

この他に安全性の評価又は参考資料とした試験の概略は[2.7.4-1.1.1項]に記載する。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では、主要な安全性の評価資料とした国際共同D2308試験、外国DUS71試験、及び外国B2207試験拡大コホートでの安全性の評価方法の概略を示し、詳細は[2.7.4-1.1.3項]に記載する。その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は、第5部に添付する各試験の総括報告書に示す。

D2308試験、DUS71試験、及びB2207試験の安全性解析対象集団（SAF）は、いずれの試験も治験治療（治験薬、ボルテゾミブ、又はデキサメタゾン）を少なくとも1回投与された被験者と定義した。なお、比較試験であるD2308試験では、初回投与日に実際に投与された治験薬の投与群に従って解析した。治験薬が投与されず、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンのみが投与された被験者は割り付けられた投与群とみなすこととした。

有害事象及び臨床検査値の重症度は、National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event, CTCAE）の第3.0版（D2308試験及びB2207試験）又は第4.0版（DUS71試験）に従って判定した。有害事象の標準化に際し、D2308試験では

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の 16.0 版, DUS71 試験では 15.1 版, B2207 試験では 14.1 版を使用した。併合解析にあたり, B2207 試験及び DUS71 試験での有害事象は MedDRA 16.0 版を用いて再コーディングを行った。また, 有害事象の日本語への翻訳には, 対応する版番号の MedDRA 日本語版 (MedDRA/J) を使用した。

5.2 曝露状況

D2308 試験の SAF (N=758) での治験治療の曝露期間の中央値は, パノビノスタット群で 152.0 日, プラセボ群で 187.0 日であった。6 ヶ月以上治験薬が投与された被験者の割合はパノビノスタット群で 44.6%, プラセボ群で 50.7%であった (Table 5-1)。

パノビノスタット及びプラセボ群の相対用量強度 [用量強度 (累積用量/曝露期間) / 計画した用量強度] の中央値は, それぞれ 80.7%, 95.1%であった (2.7.4-1.2.2 項)。パノビノスタットの相対用量強度は, サイクル 3 で 79.5%と減少したが, 以降さらに減少する傾向は見られなかった。

DUS71 試験の SAF (N=55) での曝露期間の中央値は 139.0 日であり, D2308 試験の曝露期間の中央値に比べ短かったが, これは DUS71 試験ではより前治療回数が多い被験者が登録されたことによるものと考えられた。

Table 5-1 治験治療の曝露期間 (D2308 試験, DUS71 試験, 及び B2207 試験, SAF)

	Study B2207 (expansion cohort)	Study DUS71	Study D2308		Pooled data
	PAN+BTZ+Dex N=15	PAN+BTZ+Dex N=55	PAN+BTZ+Dex N=381	PBO+BTZ+Dex N=377	PAN+BTZ+Dex N=451
Exposure categories (months) - n (%)					
<1	0	8 (14.5)	37 (9.7)	30 (8.0)	45 (10.0)
>=1 and <3	2 (13.3)	15 (27.3)	84 (22.0)	69 (18.3)	101 (22.4)
>=3 and <6	8 (53.3)	12 (21.8)	90 (23.6)	87 (23.1)	110 (24.4)
>=6 and <9	2 (13.3)	7 (12.7)	45 (11.8)	62 (16.4)	54 (12.0)
>=9 and <12	3 (20.0)	9 (16.4)	108 (28.3)	122 (32.4)	120 (26.6)
>=12	0	4 (7.3)	17 (4.5)	7 (1.9)	21 (4.7)
Duration of exposure (days)					
Mean	178.3	168.8	183.5	195.0	181.5
SD	92.30	146.07	125.75	118.33	127.29
Median	159.0	139.0	152.0	187.0	152.0
Minimum	45	2	3	3	2
Maximum	353	735	411	443	735

Source: 2.7.4-Table 1-8

Duration of exposure (days) : いずれかの治験治療薬の最終投与日-初回投与日+1

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

D2308 試験, DUS71 試験の人口統計学的特性の概略はそれぞれ4.3.1.1 項, 4.3.3.1 項に示した。B2207 試験の人口統計学的特性の概略は[2.7.4-1.3 項]に記載した。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的良好にみられる有害事象の器官別大分類

D2308 試験及び DUS71 試験のほとんどの被験者, 及び B2207 試験のすべての被験者で有害事象が認められた。報告された有害事象の器官別大分類 (SOC) は, パノビノスタット及びボルテゾミブそれぞれの単剤療法で報告されているものと同様であった。

併合解析において, パノビノスタット群でよくみられた SOC を以下に示す (5.3.5.3-3-SCS Appendix 1-Table 2-1)。

- 胃腸障害 (88.2%) ; 主な有害事象は, 下痢 (69.2%) 及び悪心 (40.1%) であった。
- 血液およびリンパ系障害 (79.8%) ; 主な有害事象は, 血小板減少症 (65.0%) 及び貧血 (41.9%) であった。
- 一般・全身障害および投与部位の状態 (76.9%) ; 主な有害事象は, 疲労 (45.5%) , 末梢性浮腫 (29.9%) , 及び発熱 (25.9%) であった。
- 神経系障害 (72.9%) ; 主な有害事象は, 末梢性ニューロパチー (30.8%) であった。
- 感染症および寄生虫症 (69.8%) ; 主な有害事象は, 上気道感染 (20.0%) 及び肺炎 (16.4%) であった。
- 代謝および栄養障害 (63.6%) ; 主な有害事象は, 食欲減退 (30.6%) 及び低カリウム血症 (27.1%) であった。

5.4.2 比較的良好にみられる有害事象

D2308 試験のパノビノスタット群で発現率 30%以上であった有害事象は, 下痢 (68.2%) , 血小板減少症 (64.6%) , 貧血 (41.5%) , 疲労 (41.2%) , 悪心 (36.2%) , 及び末梢性ニューロパチー (30.7%) であった (Table 5-2) 。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった有害事象は, 下痢, 血小板減少症, 好中球減少症, 食欲減退, 悪心, 低カリウム血症, 嘔吐, 疲労, 及び発熱であり, 末梢性ニューロパチーの発現率は両群で大きな違いはなかった。

また, パノビノスタット群で発現率 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症 (57.0%) , 下痢 (25.5%) , 好中球減少症 (24.1%) , 低カリウム血症 (19.2%) , 疲労 (17.1%) , 貧血 (16.5%) , 肺炎 (12.6%) , 及びリンパ球減少症 (12.3%) であった。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症, 下痢, 好中球減少症, 低カリウム血症であった。

Table 5-2 比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で All Grade の発現率が 10% 以上）（D2308 試験, SAF, 全体）

	PAN+BTZ+Dex 群 N=381		PBO+BTZ+Dex 群 N=377	
	All grades n(%)	Grade 3/4 n(%)	All grades n(%)	Grade 3/4 n(%)
下痢	260 (68.2)	97 (25.5)	157 (41.6)	30 (8.0)
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)
疲労	157 (41.2)	65 (17.1)	110 (29.2)	33 (8.8)
悪心	138 (36.2)	21 (5.5)	78 (20.7)	2 (0.5)
末梢性ニューロパチー	117 (30.7)	26 (6.8)	133 (35.3)	21 (5.6)
好中球減少症	114 (29.9)	92 (24.1)	40 (10.6)	30 (8.0)
末梢性浮腫	109 (28.6)	8 (2.1)	72 (19.1)	1 (0.3)
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)
便秘	102 (26.8)	4 (1.0)	123 (32.6)	4 (1.1)
発熱	99 (26.0)	5 (1.3)	56 (14.9)	7 (1.9)
嘔吐	98 (25.7)	28 (7.3)	49 (13.0)	5 (1.3)
無力症	84 (22.0)	36 (9.4)	55 (14.6)	14 (3.7)
咳嗽	81 (21.3)	4 (1.0)	70 (18.6)	0
不眠症	73 (19.2)	0	61 (16.2)	1 (0.3)
浮動性めまい	71 (18.6)	11 (2.9)	62 (16.4)	9 (2.4)
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)
白血球減少症	62 (16.3)	35 (9.2)	31 (8.2)	12 (3.2)
呼吸困難	56 (14.7)	9 (2.4)	44 (11.7)	9 (2.4)
低血圧	53 (13.9)	11 (2.9)	35 (9.3)	5 (1.3)
頭痛	52 (13.6)	3 (0.8)	40 (10.6)	1 (0.3)
リンパ球減少症	52 (13.6)	47 (12.3)	35 (9.3)	28 (7.4)
腹痛	51 (13.4)	9 (2.4)	40 (10.6)	3 (0.8)
低ナトリウム血症	49 (12.9)	37 (9.7)	19 (5.0)	13 (3.4)
鼻咽頭炎	49 (12.9)	0	47 (12.5)	2 (0.5)
背部痛	48 (12.6)	3 (0.8)	47 (12.5)	5 (1.3)
消化不良	47 (12.3)	1 (0.3)	43 (11.4)	1 (0.3)
上腹部痛	44 (11.5)	3 (0.8)	36 (9.5)	1 (0.3)
体重減少	44 (11.5)	7 (1.8)	17 (4.5)	2 (0.5)
低リン酸血症	43 (11.3)	33 (8.7)	32 (8.5)	24 (6.4)
血小板数減少	43 (11.3)	35 (9.2)	17 (4.5)	13 (3.4)
末梢性感覚ニューロパチー	42 (11.0)	9 (2.4)	46 (12.2)	7 (1.9)
四肢痛	40 (10.5)	1 (0.3)	54 (14.3)	3 (0.8)

	PAN+BTZ+Dex 群 N=381		PBO+BTZ+Dex 群 N=377	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血中クレアチニン増加	38 (10.0)	4 (1.0)	22 (5.8)	6 (1.6)
神経痛	38 (10.0)	5 (1.3)	44 (11.7)	3 (0.8)
帯状疱疹	18 (4.7)	4 (1.0)	40 (10.6)	7 (1.9)

Source: 5.3.5.1-1-D2308 試験-Table 14.3.1-1.4

PTは PAN+BTZ+Dex 群 All grades の発現率で降順に表示した。
治験治療中止後 29 日以降に発現した有害事象は含まない。

また、D2308 試験のパノビノスタット群で、最も多くみられた副作用は下痢（50.9%）であり、次いで血小板減少症（50.7%）、疲労（31.0%）、貧血（25.5%）、及び悪心（23.4%）であった。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった副作用は、下痢、血小板減少症、好中球減少症、悪心、及び嘔吐であった。パノビノスタット群で、最も多くみられた Grade 3 以上の副作用は血小板減少症（43.6%）、下痢（18.9%）、好中球減少症（16.5%）、疲労（14.7%）、リンパ球減少症（8.1%）であった。

5.4.3 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.3.1 死亡

D2308 試験において、治験治療開始から治験治療中止後 28 日以内に死亡した被験者は 48 名で、パノビノスタット群において、病勢進行以外で死亡した被験者は 26 名（6.8%）であった。26 名の主要な死因の内訳及び発現率を以下に示す（2.7.4-2.1.2 項）。

- 感染症関連事象；敗血症性ショックが 3 名（0.8%）、呼吸不全が 2 名（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が各 1 名（0.3%）
- 出血関連事象；胃腸出血、脳出血、肺出血、出血性ショック、及び肺出血が関連したと考えられる急性呼吸不全が各 1 名（0.3%）
- 心疾患関連事象：心筋梗塞が 2 名（0.5%）及び心筋虚血が 1 名（0.3%）（いずれの被験者も、高血圧性心疾患などの重要なリスク背景因子を有していた。）
- 病勢進行を伴う急性腎不全が 2 名（0.5%）
- その他；併用薬（詳細不明）の過量投与、腸管虚血、死因不明（呼吸困難を伴う）、心停止（治験治療期間に心停止リスクが知られる、モルヒネ及び doxyfene を使用）、肺水腫、及び脳血管発作が各 1 名

プラセボ群において、病勢進行以外で死亡した被験者は 12 名であった。12 名の主要な死因の内訳及び頻度は、感染が 5 名（1.3%）、頭蓋内出血、心肺不全、肺塞栓症、急性呼吸不全、脳損傷、心停止、心肺停止が各 1 名（0.3%）であった。

DUS71 試験において、治験治療開始から中止後 28 日以内に死亡した被験者は 4 名 (7.3%) であり、そのうち 1 名は Grade 4 の血小板減少症、インフルエンザ肺炎、敗血症を伴う多臓器不全が原因であった (5.3.5.2-1-DUS71 試験-14.3.3 項)。その他 3 名は、病勢進行が原因であると考えられた。

B2207 試験において、治験治療開始から中止後 28 日以内に死亡した被験者は 2 名であった。死因はそれぞれ、虚血性脳卒中及び脳出血の併発 (主要な死因は虚血性脳卒中を報告)、損傷であった (5.3.5.2-2-B2207 試験-14.3.3 項)。

外国 6 試験でパノビノスタット単剤 20 mg/日の投与を受けた MM 患者 (N=39) において、3 名 (7.7%) が病勢進行により死亡した (2.7.4-2.3.3 項)。またその他の患者を含む被験者全体 (N=278) で、19 名 (6.8%) が治験薬投与開始から治験治療中止後 28 日以内に死亡した。内訳は、良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) が 8 名、感染症および寄生虫症が 3 名、一般・全身障害および投与部位の状態が 5 名、心臓障害、神経系障害が各 1 名であった。

5.4.3.2 その他の重篤な有害事象

D2308 試験における、重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 (41.6%) と比べてパノビノスタット群 (59.8%) で高かった (2.7.4-2.1.3 項)。パノビノスタット群で発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、血小板減少症 (パノビノスタット群 7.3%, プラセボ群 2.1%, 以下同順)、下痢 (11.3%, 2.4%), 及び肺炎 (14.7%, 10.6%) であった。重篤な副作用の発現率は、同様にプラセボ群 (15.1%) と比べてパノビノスタット群 (34.9%) で高かった。パノビノスタット群で発現率が 5%以上であった重篤な副作用は、血小板減少症 (パノビノスタット群 5.8%, プラセボ群 1.6%, 以下同順)、下痢 (7.9%, 1.6%), 及び肺炎 (8.1%, 3.4%) であった。

パノビノスタット単剤投与試験で報告された重篤な有害事象と、3 剤併用療法で報告された重篤な有害事象に大きな違いは認められなかった。しかしながら、発現率は併用療法において高く、特に血小板減少症、下痢及び肺炎においてその傾向が認められた。

5.4.3.3 投与中止に至った有害事象

D2308 試験における、治験治療の中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 (20.4%) と比べてパノビノスタット群 (36.2%) で高かった (2.7.4-2.1.4.1 項)。パノビノスタット群において、治験治療の中止に至った主な有害事象は、下痢 (4.5%), 末梢性ニューロパチー (3.7%), 疲労及び無力症 (各 2.9%), 血小板減少症 (1.6%) であった。

パノビノスタット単剤投与試験を対象とした安全性併合解析において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は全体で 28.1%であり、MM 患者における発現率は 20.5%であった (2.7.4-2.3.3 項)。MM 患者においてみられた治験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 (7.7%) , モノクローナル免疫グロブリン陽性 (2.6%) , 脳血管発作 (2.6%) , 末梢性ニューロパチー (2.6%) , 腎不全 (2.6%) 及び急性腎不全 (2.6%) であった。

以上, 3 剤併用療法では, 有害事象の発現率は高かったものの, 治験治療の中止に至った個々の事象の発現率はいずれも 5%未満と低く, 特定の有害事象により治験治療の中止に至る傾向はみられなかった。このことは, 報告された多くの有害事象は治験治療の減量又は休薬, 適切な処置により管理可能であったことを反映しているものと考えられた。

5.4.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では, パノビノスタット, ボルテゾミブ, 及びデキサメタゾン併用療法から予想される事象として, 血小板減少症に関連する「出血」, 好中球減少症に関連する「重大な感染症」について, 関連する有害事象をグループ化し, 器官別又は症候群別の有害事象として包括的に評価した。さらに, 臨床試験で最も発現率が高かった「下痢」, 及び DAC 阻害剤特有のリスクであり, 心疾患のリスク因子である QT 延長と関連する心疾患関連事象についても同様に「QT 延長」として評価した。グループ化した有害事象の定義は, [2.7.4-Table 7-4]に示した。

5.4.4.1 血小板減少症及び出血

D2308 試験での「血小板減少症」の発現率は, パノビノスタット群で 72.7%及びプラセボ群で 44.6%, Grade 3 以上の「血小板減少症」の発現率は, それぞれの群で 63.3%及び 28.1%であり, いずれもパノビノスタット群で高かった (2.7.4-2.1.5.2 項)。

また, 「血小板減少症」により治験治療を減量又は休薬した被験者の割合は, パノビノスタット群で 35.2%, プラセボ群で 11.9%であり, パノビノスタット群で高かったが, 「血小板減少症」が理由で治験治療を中止した頻度は低く, パノビノスタット群で 1.6%, プラセボ群で 0.5%であった。また, 血小板輸血を受けた被験者は, パノビノスタット群で 33.3%, プラセボ群で 10.3%であり, 血小板輸血を受けた被験者における輸血回数の中央値 (範囲) は, パノビノスタット群で 2.0 (1~14) 回及びプラセボ群でも 2.0 (1~11) 回であった。また各サイクルにおいて, 血小板値は両群共に投与開始後最初の約 2 週間で減少し, 次サイクル開始時にベースライン値程度まで回復する傾向にあった。Grade 3 以上の「血小板減少症」が Grade 2 以下に回復した期間の中央値は両群共に同様に 12 日であった (5.3.5.1-1-D2308 試験-Table 14.3-3.5)。以上より, 治験治療の減量や休薬, 血小板輸血により血小板減少症は管理可能であることが示唆された。

D2308 試験での「出血」の発現率は, パノビノスタット群で 20.7%及びプラセボ群で 11.7%, Grade 3 以上の「出血」の発現率は, それぞれの群で 4.2%及び 2.4%であった (2.7.4-2.1.5.3 項)。3 剤併用療法の併合解析において, パノビノスタット群で「出血」を発現した 94 名のうち, 発現前 30 日以内に「血小板減少症」がみられていた被験者の割合は 93.6%であり, Grade 3 以上の「血小板減少症」では 61.7%であった。Grade 3 以上の「出血」を発現した被験者は 18 名と少なかったものの, 発現前 30 日以内にすべての被験者で「血小板減少症」がみられ, Grade 3 以上の

「血小板減少症」がみられていた被験者の割合は 72.2%であった。これは、重度の「血小板減少症」が重度の「出血」リスクとなることを示唆していると考えられる。

5.4.4.2 重大な感染症

D2308 試験において、「重大な感染症」（「肺炎」及び「敗血症」）の発現率は、パノビノスタット群で 27.6%、プラセボ群で 21.5%であった（2.7.4-2.1.5.7 項）。また、Grade 3 以上の「重大な感染症」の発現率は、それぞれの群で 20.5%、15.6%であった。また、3 剤併用療法の試験を対象とした安全性併合解析において、「重大な感染症」の発現率は 26.8%であり、Grade 3 以上の発現率は 20.8%であった。

また、パノビノスタット群で発現率が 1%以上であった「肺炎」事象は、肺炎（17.1%）、下気道感染（3.1%）及び肺感染（1.3%）であり、プラセボ群では、肺炎（12.7%）、下気道感染（2.1%）、肺感染（1.9%）、及び肺臓炎（1.3%）で、両群でほぼ同様であった。

D2308 試験において、「重大な感染症」の重篤な有害事象の発現率は、パノビノスタット群で 17.1%、プラセボ群で 12.5%であった。しかしながら、感染症および寄生虫症により投与中止に至る頻度は低く、パノビノスタット群で 5.0%、プラセボ群で 3.7%であった。「重大な感染症」により死亡した被験者は、パノビノスタット群で 6 名、プラセボ群で 4 名であった（5.4.3.1 項）。「重大な感染症」を発現した被験者のほとんどで、好中球減少又はリンパ球減少といった骨髄抑制が認められた。

D2308 試験において、好中球数の臨床検査値異常の発現率はパノビノスタット群で 75.0%、プラセボ群で 35.5%であり、Grade 3 以上の発現率はパノビノスタット群で 34.5%、プラセボ群で 11.4%であった（2.7.4-3.1 項）。好中球減少の頻度はパノビノスタット群で高かったものの、発熱性好中球減少症の発現率は両群ともに同程度で、パノビノスタット群で 1.0%、プラセボ群で 0.5%であった。また、G-CSF を使用した被験者は、パノビノスタット群で 13.1%、プラセボ群で 4.2%であった。

以上より、好中球減少症及び「重大な感染症」において、3 剤併用療法による毒性の増強は限定的であり、適切な対症療法により管理可能であることが示唆された。

5.4.4.3 下痢

D2308 試験での「下痢」の発現率は、パノビノスタット群で 68.2%、プラセボ群で 41.6%であり、Grade 3 以上の「下痢」の発現率は、パノビノスタット群で 25.5%、プラセボ群で 8.0%であった（2.7.4-2.1.5.4 項）。パノビノスタット群の Grade 3 以上の「下痢」は、多くが Grade 3（24.1%）であり、Grade 4 の発現率は 1.3%であった（5.3.5.1-1D2308 試験-Table 14.3.1-1.6）。パノビノスタット群では出血性下痢は認められず、「下痢」が関連して死亡した被験者はいなかった。

なお、D2308 試験の治験実施計画書では、下痢は、臨床症状に応じ、止痢薬であるロペラミドの投与や治験治療の減量又は休薬により管理することを規定しており、治験治療の減量又は休薬

を要した被験者の割合はパノビノスタット群で 26.0%，プラセボ群で 9.0%であった。しかし、治験治療の中止に至った被験者の割合はパノビノスタット群で 4.5%，プラセボ群で 1.6%であり、中止にまで至る被験者は少なく管理可能であった。

5.4.4.4 心疾患関連事象

非臨床試験や、臨床試験結果から、パノビノスタットは QTc を延長することが明らかになっている。パノビノスタット単剤投与試験において、QTc 延長の発現率は用量依存的に増加した。

D2308 試験での「QT 延長」の発現率は、パノビノスタット群で 10.5%，プラセボ群で 6.1%，Grade 3 以上の「QT 延長」の発現率は、パノビノスタット群で 5.2%，プラセボ群 2.9%であった (2.7.4-2.1.5.1 項)。500 ms を超える QTcF 延長はパノビノスタット群では認めず、プラセボ群において 2 名 (0.5%) に認められた。ベースラインから 60 ms を超えた QTcF 延長、及び 480 ms を超え 500 ms 未満の QTcF 延長は、パノビノスタット群でそれぞれ 3 名 (0.8%)、5 名 (1.3%) に認められ、プラセボ群ではそれぞれ 4 名 (1.1%)、0 名であった。なお、QTcF 延長が認められた被験者のうちパノビノスタット群で 35.7%，プラセボ群で 27.9%の被験者が、治験治療開始後に、QT 延長が知られている薬剤 (アジスロマイシン、クラリスロマイシンやモキシフロキサシン) の投与を受けていた (5.3.5.1-1-D2308 試験-14.3-1.7)。

また、パノビノスタット群で失神は 23 名 (6.0%) に認められたが、このうち QTcF 延長がみられた被験者は 1 名のみであり、失神と QTcF 延長の間に明確な関連は認めなかった。

D2308 試験での「虚血性心疾患」は、パノビノスタット群で 14 名 (3.7%) 及びプラセボ群で 5 名 (1.3%) で認められ、Grade 3 以上の「虚血性心疾患」は、それぞれの群で 8 名 (2.1%) 及び 1 名 (0.3%) であった (2.7.4-2.1.5.8.2 項)。

狭心症を発現した被験者の割合は両群ともに同程度であり、パノビノスタット群で 6 名、プラセボ群で 5 名であった。各群、約半数の被験者 (パノビノスタット群で 6 名中 3 名、プラセボ群 5 名中 2 名) が狭心症、虚血性心筋症又は心筋虚血の既往あるいは合併があった。

その他の虚血性心疾患事象として、パノビノスタット群で心筋梗塞が 3 名 (全例、転帰死亡)、心筋虚血が 3 名 (そのうち 1 名はトロポニン T 上昇を伴う)、及び急性冠動脈症候群が 2 名に認められた (5.4.3.1 項)。また、その他 1 名の被験者が心停止により死亡したが、心筋梗塞がその原因として考えられた。

少数例での発現であったこと及び被験者背景の分析を踏まえると、MM 患者において、パノビノスタットにより「虚血性心疾患」のリスクが増加するとの結論には至らなかった。

5.5 臨床検査及びその他の検査

5.5.1 血液学的検査値異常

D2308 試験で、血液学的検査値異常は高頻度に認められた (Table 5-3)。血液学的検査値異常の発現率は、すべての項目でプラセボ群に比べパノビノスタット群で高く、ヘモグロビン以外は Grade 3 以上の発現率もパノビノスタット群で高かった。

Table 5-3 新たに発現又はベースライン値に比べて悪化した血液学的検査値異常の発現例数及び発現率 (D2308 試験, SAF, 全体)

Hematology laboratory parameter	PAN+BTZ+Dex N=381			PBO+BTZ+Dex N=377		
	Total	Any grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	Total	Any grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
血小板数	380	371 (97.6)	256 (67.4)	376	314 (83.5)	118 (31.4)
リンパ球数	380	314 (82.6)	202 (53.2)	377	278 (73.7)	150 (39.8)
白血球数	380	308 (81.1)	88 (23.2)	377	180 (47.7)	31 (8.2)
好中球数	380	285 (75.0)	131 (34.5)	377	134 (35.5)	43 (11.4)
ヘモグロビン	379	235 (62.0)	67 (17.7)	377	197 (52.3)	72 (19.1)

Source: 5.3.5.1-1- D2308 試験-Table 14.3-2.1

Total: ベースライン後に当該パラメータを少なくとも 1 回測定した被験者数

n: ベースライン値が欠測、正常又は Grade X 未満で、かつベースライン後に Grade X が新たに発現又は Grade X に悪化した被験者数。ベースライン後は各被験者の最悪 Grade で集計した。

ベースライン値は初回投与前の直近の測定とした。

5.5.2 血液生化学的検査値異常

D2308 試験において、血液生化学的検査値異常の発現率は、ほとんどの検査項目がプラセボ群に比べパノビノスタット群で高かった (2.7.4-3.2 項)。パノビノスタット群で発現率の高かった血液生化学的検査値異常は、カルシウム低値 (全 grade 70.8%, Grade 3 以上 5.5%, 以下同順), リン酸低値 (64.2%, 20.3%), アルブミン高値 (63.8%, 1.9%), 高血糖 (59.9%, 5.8%), カリウム低値 (52.8%, 18.2%), 及びナトリウム低値 (48.8%, 13.5%) であった。このうちプラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の血液生化学検査値異常はカリウム低値であり、パノビノスタット群で 18.2%, プラセボ群で 6.9%であった。

カルシウム低値 (70.8%), リン酸低値 (64.2%), カリウム低値 (52.8%) 及びナトリウム低値 (48.8%) の電解質異常は、プラセボ群に比べパノビノスタット群で高かったが、有害事象と判断された割合は低く、パノビノスタット群における発現率は、低カルシウム血症が (全 grade 9.4%, Grade 3 以上 3.4%, 以下同順), 低リン酸血症 (11.3%, 8.7%), 低カリウム血症 (27.3%, 19.2%), 低ナトリウム血症が (12.9%, 9.7%) であった。パノビノスタット群で治験治療の減量や休薬に至った被験者の割合は低く、低カリウム血症が 5.0%, 低リン酸血症が 1.3%, 低ナトリ

ウム血症が 1.0%であった。さらに、低カリウム血症により治験治療の中止に至った被験者の割合は 0.8%であったが、その他の電解質異常で治験治療の中止に至った被験者はいなかった。電解質異常は下痢を発現した被験者にしばしば認められることから、下痢が電解質異常の一因であることが示唆された。

また、D2308 試験において、ALT (パノビノスタット群 30.9%, プラセボ群 38.4%, 以下同順), AST (31.1%, 28.2%), 総ビリルビン (20.8%, 12.8%) の肝機能検査値の異常, 及び血清クレアチニン (41.4%, 22.6%) の腎機能検査値の異常は、両群ともに比較的良好にみられたが、重症度はほとんどが Grade 2 以下であった。これらの検査値異常による重篤な有害事象の発現率は低く、SOC 分類で腎および尿路障害に分類された重篤な有害事象の発現率は 3.7%であり、肝胆道系障害に分類された重篤な有害事象の発現率は 0.8%であった。以上より、パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン療法により軽度な肝障害、腎障害がみられたものの、臨床的に大きな問題とならないと考えられた。

5.6 心電図, 及びバイタルサイン

5.6.1 心電図

D2308 試験において、心電図異常の発現率はプラセボ群 (42.2%) に比べパノビノスタット群 (63.5%) で高かった (2.7.4-4.2.2 項)。また、パノビノスタットの早期の臨床試験で認められた通り、T 波異常はパノビノスタット群で 39.6%, プラセボ群で 18.3%, ST-T 部分の変化はパノビノスタット群で 21.8%, プラセボ群で 3.4%, 洞性頻脈はパノビノスタット群で 15.5%, プラセボ群で 6.8%であり、パノビノスタット群で高かった。

また、3 剤併用療法の試験を対象とした安全性併合解析において、QTcF 延長やその他の心電図異常と、心不全、及び虚血性心疾患といった重大な心関連事象との関連を検討した。この結果、パノビノスタット群において、QTcF 延長、T 波異常、及び ST-T 下降の心電図異常を発現した被験者で重大な心疾患関連事象の発現率は 1%未満であり、重大な心関連の有害事象との相関はみられなかった。

5.6.2 バイタルサイン

D2308 試験で、臨床的に意義のあるバイタルサインの異常の発現率は、パノビノスタット群とプラセボ群で違いはなかった (2.7.4-4.1 項)。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 日本人部分集団での検討

日本人 SAF (N=34) での治療薬曝露期間の中央値 (範囲) は、パノビノスタット群で 139.0 (12.0~407.0) 日及びプラセボ群で 266.0 (55.0~377.0) 日であった。パノビノスタットの相対

用量強度の中央値は 69.9%であった。ボルテゾミブの相対用量強度、デキサメタゾンの相対用量強度の中央値はいずれも全体の結果と同様にパノビノスタット群のほうが低かった。

- いずれの群も全被験者に有害事象が発現し、Grade 3以上の有害事象発現率はパノビノスタット群 (94.4%) とプラセボ群 (87.5%) であった。
- プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 20%以上高かった基本語 (PT) 別の有害事象は、下痢、低リン酸血症、悪心、食欲減退、発疹、白血球減少症、好中球減少症、低アルブミン血症、末梢性感覚ニューロパチー、嘔吐、低カリウム血症、不眠症、末梢性浮腫、発熱、肺炎、脱水、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 20%以上高かった grade 3以上の有害事象は、血小板減少症、低リン酸血症、及び白血球減少症であった。
- 治験治療中又は治験治療中止後 28 日以内に死亡した被験者はパノビノスタット群で 1 名報告され、死因は急性呼吸不全であった。
- 重篤な有害事象発現率は、プラセボ群 (50.0%) と比べてパノビノスタット群 (72.2%) で高かった。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった PT 別の重篤な有害事象は、肺炎、イレウス、咽頭炎であったが、パノビノスタット群で重篤な有害事象の発現により治験治療を中止した被験者は、イレウス、気管支肺アスペルギルス症、急性呼吸不全が各 1 名であり、多くの重篤な有害事象は、治験治療の減量又は休薬、適切な処置により管理可能であった。
- 治験治療の中止に至った有害事象発現率は、プラセボ群 (25.0%) と比べてパノビノスタット群 (50.0%) で高かった。しかしながら、パノビノスタット群で治験治療の中止に至った有害事象はイレウスが 2 名で報告された以外、いずれも 1 名の報告であり、特定の有害事象で治験治療中止に至る傾向はみられなかった[2.7.4-2.1.4.1 項]。
- 「血小板減少症」の発現率は、プラセボ群 (68.8%) と比べてパノビノスタット群 (94.4%) で高かった。パノビノスタット群で「血小板減少症」により治験治療を減量又は休薬した被験者の割合は、試験全体 (35.2%) と比べて日本人 (50.0%) の方が高かったものの、治験治療を中止した被験者は 1 名であったことを考慮すると、日本人でも全体と同様に「血小板減少症」の多くは減量又は休薬あるいは適切な処置によって管理可能と考える。また「出血」の発現率はパノビノスタット群で 11.1%であり、プラセボ群ではみられなかった。「出血」の発現率や重症度に、全体と日本人で大きな違いはみられなかった。
- 「重大な感染症」の発現率は、プラセボ群 (31.3%) と比べてパノビノスタット群 (38.9%) で高かったが、「重大な感染症」による死亡はなく、試験全体と比べて日本人での「重大な感染症」に関するリスク増大を示唆する所見はみられなかった。
- 「下痢」の発現率は、プラセボ群 (50.0%) と比べてパノビノスタット群 (72.2%) で高かったが、発現率や重症度に、試験全体と日本人で大きな違いはみられなかった。

- 「QT 延長」の発現率は、プラセボ群（12.5%）と比べてパノビノスタット群（16.7%）で高かったが、発現率や重症度に、試験全体と日本人で大きな違いはみられなかった。

以上より、SAF 全体と同様に、日本人 SAF でも、有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率、治験治療の中止に至った有害事象の発現率は、いずれもプラセボ群と比べてパノビノスタット群で高いものの、日本人で特定の有害事象で高頻度に治験治療の中止に至る傾向はみられなかった。

また、日本人被験者を対象としたパノビノスタット単剤投与試験である B1101 試験、B1201 試験においてよくみられた有害事象は、パノビノスタット単剤投与試験を対象とした外国臨床試験の併合解析結果でみられた事象と同様で、血液およびリンパ系障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態であった。CTCL 又は ATL の被験者を対象とした B1201 試験で、1名の被験者において皮膚潰瘍が重篤な副作用として認められ、その後、皮膚潰瘍が感染源と考えられる MRSA による敗血症が原因で死亡した。しかしながら、当試験で発現した皮膚潰瘍に関しては、CTCL 又は ATL による皮膚浸潤に関連した事象であると考えられ、実際に日本人 CTCL 又は ATL 患者以外への投与例では皮膚潰瘍の発現は認められず、D2308 試験においても、これまで重篤な有害事象として認められていない。

5.7.2 その他の特別な患者集団での検討

D2308 試験において、年齢（< 65 歳，≥ 65 歳），性別（男性，女性），人種別で評価した（2.7.4-5.1 項）。

年齢別では、パノビノスタット群における有害事象の発現率は 65 歳以上の被験者で高く、特に血小板減少症（65 歳未満で 58.8%，65 歳以上で 72.5%，以下同順），下痢（63.3%，75.0%），及び疲労（36.7%，47.5%）で発現率が高かった。同様に、75 歳未満と比べて 75 歳以上の被験者で有害事象の発現率は高かった。

性別では、いずれかの性別で特定の器官の有害事象の発現率が増加する傾向はみられず、パノビノスタットの性別によるリスクの違いは特定されなかった。

人種別では、白人が多くを占めたこともあり、有害事象の発現率の違いから、臨床的に意義のある安全性プロファイルの違いは特定されなかった。

5.7.2.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者でのパノビノスタットの薬物動態は、腎機能の重症度により大きな違いはなかった。また、腎機能障害を有する患者と正常な腎機能を有する患者で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に大きな違いは認められなかったことから、腎機能の重症度により安全性に大きな影響はないと考えられた。

5.7.2.2 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者では、正常な肝機能を有する被験者に比べ C_{max}, AUC の増大が見られた。有害事象の内訳や発現率は、軽度、中等度の肝機能障害患者と正常な肝機能を有する患者との間で大きな違いはなかった。高度の肝機能障害患者は被験者数が限られたため、比較検討はできなかった。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

MM を対象とした臨床試験において、パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの併用療法を検討した試験は、D2308 試験、DUS71 試験、及び B2207 試験以外に実施していない。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.9.1 市販後の使用経験

本承認申請時点で、パノビノスタットは全世界で承認されておらず、市販後の使用経験はない。

5.9.2 公表データ

公表文献から、臨床試験で同定された安全性プロファイルから予想されない未知のリスクは同定されていない。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

D2308 試験において、3名の被験者で過量投与が報告された。規定した用法・用量（20 mg 週3回、2週間投与 1週間休薬）と比べ、高用量又は頻回投与した報告であった。過量投与により低ナトリウム血症、血小板減少症、及び汎血球減少症がみられたが、いずれも1週間以内に消失した。

過量投与の投与経験は限られているが、過量により最も影響を受ける事象は骨髄抑制、胃腸障害、及び心疾患関連事象であると考えられる。過量投与時には、心機能、電解質のモニタリングや血液検査を実施する必要がある。

5.10.2 妊娠、出産、及び授乳

MM は高齢者に多く、治療対象となることは限られ、妊婦に対するパノビノスタットの投与経験はない。非臨床試験の結果、胚・胎児毒性などの生殖発生毒性が示されたことから、妊娠可能な女性に対しては、パノビノスタット投与期間中は適切な避妊を行うことを指導し、妊娠中又は妊娠している可能性のある女性は、パノビノスタットの投与を避ける必要がある。また、パノビノスタットが乳汁に移行するかは明らかになっていないため、授乳期間中のパノビノスタットの使用は避ける必要がある。

5.11 安全性の結論

パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法において高頻度に発現した有害事象は、血液毒性（血小板減少症、好中球減少症）、消化器毒性（下痢、悪心、嘔吐）、全身症状（疲労）であった。

D2308 試験において、Grade 3 以上の有害事象発現率はプラセボ群（82.2%）と比べてパノビノスタット群（95.5%）で高かった。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった PT 別の有害事象は、下痢、血小板減少症、好中球減少症、食欲減退、悪心、低カリウム血症、嘔吐、疲労、及び発熱、プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症、下痢、好中球減少症、低カリウム血症であったが、いずれの事象も治験治療を中止した被験者の割合は 5%未満であり、治験治療の減量又は休薬、適切な処置により管理可能であった。治験治療中又は治験治療中止後 28 日以内に病勢進行以外で死亡した被験者はパノビノスタットで 26 名、プラセボ群で 12 名であった。パノビノスタット群では、感染症関連事象による死亡が 10 名と最も多く、次いで出血関連事象による死亡が 5 名であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群（41.6%）と比べてパノビノスタット群（59.8%）で高かった。プラセボ群と比べてパノビノスタット群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、下痢、血小板減少症であったが、いずれの事象も治験治療を中止した被験者の割合は 5%未満と低く、治験治療の減量又は休薬、適切な処置により管理可能であった。また、治験治療の中止に至った有害事象発現率は、プラセボ群（20.4%）と比べてパノビノスタット群（36.2%）で高かったが、個々の事象の発現率はいずれも 5%未満であり、特定の有害事象で高頻度に治験治療の中止に至る傾向はみられなかった。

日本人においても、プラセボ群と比べてパノビノスタット群で有害事象の発現率は高まったものの、日本人で特定の事象によって治験治療の中止に至る傾向はみられなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

再発又は難治性の MM 患者に対して、現在、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブや免疫調節薬であるサリドマイドやレナリドミドを用いた併用療法又は逐次治療が実施されているが、ほとんどの患者が再発又は病勢進行し、MM は依然として治癒困難な難治性の疾患である。MM 患者の予後の改善のため、既存薬剤とは異なるメカニズムを持つ新規作用機序の薬剤の開発が切望されている。

6.1 ベネフィットの要約

D2308 試験及び DUS71 試験の結果に基づき、再発又は難治性 MM 患者に対し、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法は、パノビノスタットの新たな作用機序により、以下のベネフィットが期待でき、有用な治療選択肢になることが期待される。

パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの併用療法は、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法に比べて PFS を有意に延長する

MM において、PFS は再発又は難治性 MM において国内外ともに臨床的に意義のある評価項目とされている (1.2.1.1項)。また、OS の代替エンドポイントとして推奨されていることから、PFS を延長する治療戦略は重要である。D2308 試験の結果、Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は、パノビノスタット群で 12.0 ヶ月、プラセボ群で 8.1 ヶ月であり、パノビノスタット群はプラセボ群に比べて PFS の中央値を 3.9 ヶ月延長させ、投与群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$, 層別ログランク検定, 有意水準 $p = 0.0458$)。また、パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法の PFS は、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン療法 (Arnulf et al. 2012) や、レナリドミド及びデキサメタゾン療法の PFS の中央値 11 ヶ月 (Weber et al. 2007, Dimopoulos et al. 2007) を含むいずれの既存治療を用いた試験で報告されている PFS よりも長く、臨床的に意義のあるものと考えられる。また、IRC の判定を基にした感度分析を含むすべての感度分析の結果も、HR (95%信頼区間) は 0.58~0.71 で、主要解析とした治験責任医師判定に基づく PFS の結果と同様であり、主要解析結果が頑健であることが確認された。

なお、OS は中間解析時点で群間に有意差はなかったものの、パノビノスタット群で 33.6 ヶ月、プラセボ群で 30.4 ヶ月であり、パノビノスタット群で延長傾向がみられた。また、奏効率も、パノビノスタット群で高く、特に nCR 以上の割合はパノビノスタット群で約 2 倍高かった。再発又は難治性 MM 患者において、深い奏効 (nCR 及び CR) が OS 及び PFS の延長に重要であるという報告 (Lonial and Anderson 2014) から、OS 及び PFS の延長につながる臨床的に意義のある結果と考える。

パノビノスタットによる PFS 延長は、性別、人種、年齢、ISS 分類や染色体病型などにかかわらず、あらゆる患者群で一貫してみられる

D2308 試験の部分集団別の PFS の解析で、性別、人種、ボルテゾミブ前治療の有無、免疫調節薬 (サリドマイド、レナリドミド等) による前治療の有無及び抵抗性の有無、年齢、ISS 分類や染色体病型にかかわらず、HR はパノビノスタット群で良好であった。また、日本人でもパノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン併用療法の効果は同様であることが示唆された。

パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの併用療法は、ボルテゾミブ抵抗性を克服することが期待される

ボルテゾミブを含む、既存治療に抵抗性となった MM 患者の予後は不良と報告されており (Kumar et al. 2012), 再発又は難治性の MM 患者での既存治療に対する抵抗性の克服は非常に重要である。ボルテゾミブ抵抗性 MM 患者のみを対象とした DUS71 試験では、パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法時の ORR (34.5%) 及び OS (中央値 17.5 ヶ月) は、ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドなどの薬剤による治療後に再発又は

抵抗性となった MM 患者の経過調査から報告された ORR (24%) 及び OS (中央値 9 ヶ月) (Kumar et al. 2012) と比べても良好な成績であり、ボルテゾミブ抵抗性の克服が期待される。

6.2 リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点

再発又は難治性の MM 患者を対象とした B2207 試験, D2308 試験, DUS71 試験 3 試験で, 合計 451 名の被験者 (うち, 日本人 18 名) にパノビノスタット, ボルテゾミブ, 及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法が実施された。3 剤併用療法で高頻度に発現した有害事象 [D2308 試験のパノビノスタット群 (N=381) で発現率 30%以上] は, 下痢, 血小板減少症, 貧血, 疲労, 悪心, 及び末梢性ニューロパチーであり, いずれの事象も, パノビノスタット, ボルテゾミブの単剤投与でも報告されている事象であった。

D2308 試験の結果, Grade 3 以上の有害事象発現率, 重篤な有害事象発現率は, いずれもプラセボ群に比べてパノビノスタット群で高かったものの, パノビノスタット又はボルテゾミブの単剤投与と比べ, 併用療法により新たなリスクは特定されなかった。また, 治験治療の中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群に比べパノビノスタット群で高かったものの, パノビノスタット群で発現したいずれの事象も治験治療を中止した被験者の割合は 5%未満であり, ほとんどの事象は治験治療の減量又は休薬, 適切な処置により管理可能であった。日本人でも, 重篤な有害事象発現率, 治験治療の中止に至った有害事象の発現率は, いずれもプラセボ群と比べてパノビノスタット群で高いものの, 日本人でのみ特定の有害事象で高頻度に治験治療の中止に至る傾向はみられなかった。

非臨床試験及び臨床試験の結果から, パノビノスタット, ボルテゾミブ, 及びデキサメタゾンの併用療法の重要な特定された安全性のリスクとして, QT 延長, 骨髄抑制, 出血, 感染症, 肝機能障害, 腎機能障害, 下痢が, 重要な潜在的リスクとして, 心不全, 虚血性心疾患, 不整脈, 深部静脈血栓症, 虚血性大腸炎, 甲状腺機能低下症, B 型肝炎再燃が特定された。重要な特定された安全性のリスクのうち, 血小板減少症に関連する出血, 好中球減少症に関連する感染症, 発現頻度の高い下痢, 悪心, 嘔吐, 及び DAC 阻害剤特有のリスクである QTc 延長は特に注意が必要と考え, 以下にこれらのリスクの詳細を記載した。

血小板減少症及び出血

D2308 試験 (N=758) で, Grade 3 以上の血小板減少症の発現率はプラセボ群に比べパノビノスタット群で高かったが, Grade 3 以上の出血の発現率は低かった。出血を発現した被験者の多くで Grade 3 以上の血小板減少症がみられたことから, 血小板数を適切にモニタリングし, 管理することが出血のリスク管理に重要である。なお, 出血, 血小板減少症により治験治療を中止した被験者の割合は低かったことから, D2308 試験で用いた用量調節基準, 輸血による対症療法により管理可能であると考えられた。そこで, D2308 試験の基準を参考に血小板数を指標とした用量調節基準を添付文書 (案) の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に明記し注意喚起を行うこととした。また, 必要に応じ輸血を検討することを重要な基本的注意の項に明記した。

感染及び好中球減少症

D2308 試験において、感染の発現率はプラセボ群とパノビノスタット群で同等であったが、Grade 3 以上の感染の発現率はプラセボ群に比べパノビノスタット群で高かった。また、臨床検査値異常の Grade 3 以上の好中球数減少の発現率は、プラセボ群に比べパノビノスタット群で高かった。

感染により死亡した被験者の多くで好中球減少症を含む骨髄抑制が認められたことから、好中球数を適切に管理することが感染のリスク管理に重要である。なお、感染、好中球減少症により治験治療を中止した被験者の割合は低かったことから、D2308 試験で用いた用量調節基準、抗真菌剤・抗菌剤・抗ウイルス剤による対症療法により管理可能であると考えられた。そこで、D2308 試験の基準を参考に好中球数を指標とした用量調節基準を添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に明記し注意喚起を行うこととした。また、必要に応じ G-CSF 製剤の投与などを検討することを重要な基本的注意の項に明記した。

下痢及び悪心、嘔吐

D2308 試験において、下痢の発現率はプラセボ群に比べてパノビノスタット群で高かった。しかしながら、治験治療を中止した被験者の割合は低く、D2308 試験の用量調節基準による減量や休薬、止痢薬による対症療法により管理可能であると考えられた。このため、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に D2308 試験で用いた用量調節基準を、また「重要な基本的注意」に止痢薬の投与などの処置について明記し、注意喚起を行うこととした。また、重度の下痢が電解質異常と相関する可能性があることから、定期的な体液量と電解質のモニタリングを重要な基本的注意事項とした。

また、悪心、嘔吐の発現率も同様にプラセボ群に比べてパノビノスタット群で高かったが、治験治療を中止した被験者の割合は低く、D2308 試験の用量調節基準による減量や休薬、制吐剤による対症療法により管理可能であると考えられた。このため、D2308 試験で用いた用量調節基準を添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に明記し注意喚起を行うこととした。

QT 延長

QTc 延長は DAC 阻害剤特有のリスクであり、非臨床試験結果でパノビノスタットは QTc を延長した。パノビノスタット単剤投与試験の安全性併合解析において、QTcF 延長の発現率は用量依存的に高まったものの、500 ms を超える QTcF 延長の発現はまれであり、トルサード・ド・ポアンは報告されなかった。また、20 mg 週 3 回経口投与における血漿中濃度の範囲では、血漿中濃度と QT 間隔延長の間にバラツキがみられ明確な関連性は認められなかった。D2308 試験において、QTcF 延長の発現率はプラセボ群に比べパノビノスタット群で高かったが、単剤投与に比べ発現率に大きな違いはなかった。さらに、重大な心毒性もみられなかった。このため、D2308 試験で用いた用量調節基準により管理可能であると考えられた。そこで、D2308 試験の基準を参

考に設定した用量調節基準を添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に明記し注意喚起を行うこととした。また、定期的な電解質（カリウム、マグネシウム及びリン）のモニタリング、心電図評価も添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に明記し、投与時に QT 延長のリスクを持つ薬剤との併用投与は注意事項とした。

6.3 推奨する使用法

D2308 試験及び DUS71 試験に基づき、本剤の申請効能・効果（案）は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とした。また、効能又は効果に関連する使用上の注意として、D2308 試験及び DUS71 試験の対象患者を参照の上、適応患者の選択を行うことを規定することとした（設定根拠の詳細は 1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及びその設定根拠を参照）。

用法・用量（案）は、D2308 試験及び DUS71 試験に基づき、「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 20 mg 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（13～21 日目）休薬する。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。」とした。用法及び用量に関する使用上の注意として、D2308 試験及び DUS71 試験の設定を参照の上、単剤での有効性及び安全性は確立していないこと、16 サイクル（48 週）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こと、重度又は許容できない副作用が発現した場合は減量又は休薬を考慮することを規定することとした（設定根拠の詳細は 1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）及びその設定根拠を参照）。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

MM は依然として治癒困難な難治性の疾患であり、MM 患者の予後の改善のため、既存薬剤とは異なるメカニズムを持つ新規作用機序の薬剤の開発が切望されている。再発又は難治性 MM において PFS 延長に寄与する治療は重要であり、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法は、既存治療であるボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法に比べ PFS を約 4 ヶ月延長させ、中間解析時点であるものの、OS の延長傾向も認められている。また、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法は、ボルテゾミブ抵抗性の患者を対象とした既存治療による ORR、OS を上回る良好な成績を示し、ボルテゾミブ抵抗性を克服することが期待される。

パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法では、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン療法に比べ発現率が高くなる有害事象が認められたものの、概して減量又は休薬、あるいは適切な対症療法を行うことによって管理可能と考えられた。

以上より、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法は、その新規作用機序により再発又は難治性の MM 患者にとって有効な治療法となり、血液検査、心電図や有害事

象の定期的なモニタリングを行い、適切な用量調整あるいは適切な対症療法を実施することで、リスクを管理し、最適なベネフィットを提供できると考える。

7 参考文献

7.1 公表論文

- [Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. (2008)] Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*; 22:231-9.
- [Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. (2012)] Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*; 97(12):1925-8.
- [Catley L, Weisberg E, Kiziltepe T, et al. (2006)] Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood*; 108:3441-9.
- [Corso A, Varettoni M, Mangiacavalli S, et al. (2009)] Bortezomib plus dexamethasone is highly effective in relapsed and refractory myeloma patients but responses are short-lived. *Eur J Haematol*; 83(5):449-54.
- [Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. (2007)] The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica*; 92:1149-50.
- [Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. (2007)] Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*; 357:2123-32.
- [Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. (2003)] Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*; 4:379-98.
- [Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. (2009)] International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*; 23:2210-21.
- [Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. (2005)] International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*; 15:3412-20.
- [Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC (2011)] Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*; 10(11):2034-42.
- [Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. (2006)] Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*; 91(7):929-34.
- [Kumar SK, Lee, JH, Lahuerta JJ, et al. (2012)] Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*; 26:149-57.
- [Lin R, Hu J, Paul S, et al. (2009)] Characteristics of thrombocytopenia in patients treated with oral panobinostat (LBH589). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*; 114:2740.
- [Lonial S and Anderson KC (2014)] Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*; 28:258-68.
- [Ma X, Ezzeldin HH, Diasio RB (2009)] Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of recent clinical trials. *Drugs*; 69:1911-34.

[Maiso P, Carvajal-Vergara X, Ocio EM, et al. (2006)] The histone deacetylase inhibitor LBH589 is a potent antimyeloma agent that overcomes drug resistance. *Cancer Res* 66(11):5781-9.

[National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2014)] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple myeloma (Version 2.2014).

[Ocio EM, Villanova D, Atadja P, et al. (2010)] In vitro and in vivo rationale for the triple combination of panobinostat (LBH589) and dexamethasone with either bortezomib or lenalidomide in multiple myeloma. *Haematologica*; 95(5):794-803.

[Ocio EM and San Miguel JF (2010)] The DAC system and associations with multiple myeloma. *Invest New Drugs*; 28(Suppl 1):S28-S35.

[Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. (2011)] Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*; 117: 4691-5.

[Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. (2007)] Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*; 357:2133-42.

[飯田真介 (2011)] 骨髄腫の病態と患者背景に即した治療選択. *血液フロンティア*; 21:17-20.

[厚生労働省大臣官房統計情報部 人口動態・保健統計課 (2011)] 平成 23 年 患者調査報告 (傷病分類編) .

日本血液学会 日本リンパ網内系学会(編) (2010) 造血器腫瘍取扱い規約. 第 1 版. 金原出版株式会社 (available upon request)

日本血液学会 (編) (2013) 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2013 年版. 金原出版株式会社 (available upon request)

日本骨髄腫学会(編) (2012) 多発性骨髄腫の診療指針. 第 3 版. 文光堂 (available upon request)

7.2 規制当局との協議記録

[FDA Type C meeting (2012)] Minutes of Type C meeting 29-February-2012.

[REDACTED]

[FDA Type B meeting (2014)] Minutes of Type B meeting 5-February-2014.

[REDACTED]

[REDACTED] 相談記録 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日付薬機審長発第 [REDACTED] 号

7.3 規制当局のガイドライン

[European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2012)] Appendix 1 to the guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in men. EMA/CHMP/27994/2008/Rev 1.