

審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] カイプロリス点滴静注用10 mg、同点滴静注用40 mg
[一 般 名] カルフィルゾミブ
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 8 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に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毒薬に該当し、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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 5	26-30	2016 年 1 月に単独投与及び併用投与に係る効能・効果がそれぞれ「 <u>KYPROLIS is indicated in combination with dexamethasone or with lenalidomide plus dexamethasone for the</u>	2016 年 1 月に単独投与及び併用投与に係る効能・効果がそれぞれ「 <u>KYPROLIS is indicated as a single agent for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have</u>

		<u>treatment of patients with</u> <u>relapsed or refractory</u> <u>multiple myeloma who have</u> <u>received one to three lines</u> <u>of therapy.] 及び「KYPROLIS is</u> <u>indicated as a single agent</u> <u>for the treatment of patients</u> <u>with relapsed or refractory</u> <u>multiple myeloma who have</u> <u>received one or more lines of</u> <u>therapy.] に変更された。</u>	<u>received one or more lines of</u> <u>therapy.] 及び「KYPROLIS is</u> <u>indicated in combination</u> <u>with dexamethasone or with</u> <u>lenalidomide plus</u> <u>dexamethasone for the</u> <u>treatment of patients with</u> <u>relapsed or refractory</u> <u>multiple myeloma who have</u> <u>received one to three lines</u> <u>of therapy.] に変更された。</u>
--	--	--	--

(下線部修正)

以上

審査報告書

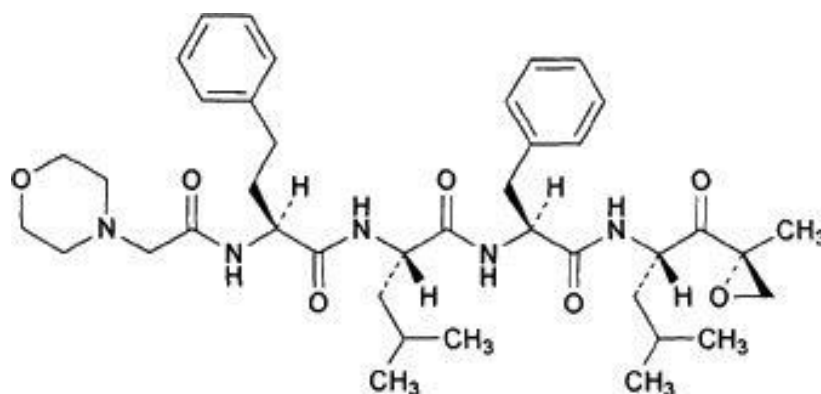
平成 28 年 4 月 13 日

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] カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg
[一 般 名] カルフィルゾミブ
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 8 月 26 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にカルフィルゾミブ 10.7 mg 又は 42.6 mg を含有する用時溶解注射剤
[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 : $C_{40}H_{57}N_5O_7$

分子量 : 719.91

化学名 :

(日 本 名) *N*-{(2*S*)-2-[(モルホリン-4-イルアセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル}-*L*-ロイシル-*L*-フェニルアラニン-*N*-{(2*S*)-4-メチル-1-[(2*R*)-2-メチルオキシラン-2-イル]-1-オキソペンタン-2-イル}アミド

(英 名) *N*-{(2*S*)-2-[(Morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-*L*-leucyl-*L*-phenylalanin-*N*-{(2*S*)-4-methyl-1-[(2*R*)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl}amide

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (27 薬) 第 363 号、平成 27 年 8 月 20 日付け薬食審査発 0820 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、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。

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。なお、心障害、間質性肺疾患、肺高血圧症、血液毒性、感染症、肝障害、腎障害、出血、注入に伴う反応、腫瘍崩壊症候群、高血圧クリーゼを含む高血圧、静脈血栓塞栓症、可逆性後白質脳症症候群及び脳症、血栓性微小血管症、消化管穿孔、心膜炎並びに心嚢液貯留について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には1日1回、本剤を1、2、8、9、15及び16日目に点滴静注し、12日間休薬する。この28日間を1サイクルとし、12サイクルまで投与を繰り返す。13サイクル以降は、1日1回、1、2、15及び16日目に本剤を点滴静注し、12日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1サイクル目の1及び2日目のみ20 mg/m²（体表面積）、それ以降は27 mg/m²（体表面積）とし、10分かけて点滴静注する。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 28 年 2 月 23 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg
- [一 般 名] カルフィルゾミブ
- [申 請 者] 小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 8 月 26 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にカルフィルゾミブ 10.7 mg 又は 42.6 mg を含有する用時溶解注射剤
- [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] 通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15、16 日目に投与し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。
本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1、2 日目のみ 20 mg/m²（体表面積）、それ以降は 27 mg/m²（体表面積）とし、10 分かけて静脈内投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	26
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 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	92
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	93

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸

BAX	Bcl-2-associated X protein	Bcl-2 関連 X タンパク
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
Boc 基	tert-butoxycarbonyl group	tert-ブトキシカルボニル基
BSC	Best supportive care	
CI	Confidence interval	信頼区間
CLd レジメン		カルフィルゾミブ、レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用レジメン
CL _{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CR	Complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
EBMT 基準		欧州血液骨髄移植学会が作成した評価基準
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCT	Hematocrit	ヘマトクリット
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	High level term	高位用語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPBCD	Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		国際骨髄腫ワーキンググループが作成した評価基準
IR	Infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
IRR	Infusion related reaction	注入に伴う反応
ITT	intent-to-treat	
LD レジメン		レナリドミド水和物及び高用量デキサメタゾンの併用レジメン
Ld レジメン		レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用レジメン
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	Multiple Myeloma	多発性骨髄腫
MR	Minimal response	最小奏効
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量

NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms	
NE	Not Evaluable	評価不能
NK	Neurokinin	ニューロキニン
OS	Overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	Apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側低膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	Apparent permeability in basolateral to apical direction	側低膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PD	Progression disease	進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	Preferred term	基本語
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
SBECD	Sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリンナトリウム
sCR	Stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	Stable disease	安定
Site 2	Sodium channel site 2	ナトリウムチャネルサイト 2
SMQ	Standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TLS	Tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TMA	Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
VGPR	Very good partial response	最良部分奏効
V1	Central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V2	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
009 試験		PX-171-009 試験
011 試験		PX-171-011 試験
01 試験		ONO-7057-01 試験
05 試験		ONO-7057-05 試験
³ H 標識体		³ H 標識したカルフィルゾミブ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
承認申請		製造販売承認申請
本製剤		カイプロリス点滴静注用
本薬		カルフィルゾミブ

本薬/DEX		カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用
免疫不全マウス		NIH-Lyst ^{tg} Foxn1 ^{nu} Btk ^{xid} マウス
レナリドミド		レナリドミド水和物

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Proteolix 社（現米国 Onyx Therapeutics 社）により創製されたプロテアソーム阻害剤である。本薬は、ユビキチン-プロテアソーム系の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位に結合し、20S プロテアソーム活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Onyx Therapeutics 社により、進行性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（PX-171-002 試験）が 2005 年 9 月から実施された。また、米国 Onyx Pharmaceuticals 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、本薬単独投与の第 II 相試験（PX-171-003 試験）が 2011 年 1 月から、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、CLd レジメン投与の第 III 相試験（009 試験）が 2010 年 7 月から、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、本薬/DEX 投与の第 III 相試験（2011-003 試験）が 2012 年 6 月から実施された。

米国では、PX-171-003 試験を主要な試験成績として、2011 年 9 月に本薬単独投与に係る承認申請が行われ、2012 年 7 月に「KYPROLIS is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including bortezomib and an immunomodulatory agent and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy. Approval is based on response rate. Clinical benefit, such as improvement in survival or symptoms, has not been verified.」を効能・効果として迅速承認された。また、米国及び EU において、009 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 1 月に CLd レジメン投与に係る承認申請が行われ、米国では 2015 年 7 月に「Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone is indicated for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma who have received one to three prior lines of therapy.」、EU では 2015 年 11 月に「Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として承認された。さらに、米国において、2011-003 試験を主要な試験成績として、2015 年 7 月に承認申請が行われ、2016 年 1 月に単独投与及び併用投与に係る効能・効果がそれぞれ「KYPROLIS is indicated in combination with dexamethasone or with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one to three lines of therapy.」及び「KYPROLIS is indicated as a single agent for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received one or more lines of therapy.」に変更された。

なお、2016 年 1 月時点において、本薬は MM に関する効能・効果で、41 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、本薬単独投与の第 I / II 相試験（01 試験）が 2011 年 1 月から、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、CLd レジメン投与の第 I 相試験（05 試験）が 2011 年 1 月から実施された。

今般、05 試験及び 009 試験を主要な試験成績として、本薬の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、2015 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（27 薬）第 363 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、旋光度、解離定数、分配係数及び比表面積について検討されている。

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

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]¹⁾、[REDACTED]²⁾ 及び [REDACTED] を出発物質として合成され、2 つの製造方法が設定されている。製造方法の主な相違点は、[REDACTED] の [REDACTED] 工程に用いる酸 ([REDACTED] (製法 1) 又は [REDACTED] (製法 2)) が異なる点である。なお、製法 1 及び製法 2 で製造された原薬の品質特性は、ロット分析及び安定性試験の結果から、同等であることが確認されている。

重要工程として、[REDACTED]³⁾ と [REDACTED]⁴⁾ の [REDACTED] 工程及び原薬の精製工程が設定され、[REDACTED] (製法 1) 又は [REDACTED] (製法 2) による [REDACTED] の [REDACTED] 工程、[REDACTED]⁵⁾ (製法 1) 又は [REDACTED]⁶⁾ (製法 2) と [REDACTED] の [REDACTED] 工程、[REDACTED] の [REDACTED] 工程、[REDACTED] による [REDACTED] の [REDACTED] 工程、[REDACTED] と [REDACTED] の [REDACTED] 工程及び原薬の精製工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3 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 HPLC)、純度試験 (溶状、[REDACTED] (誘導結合プラズマ発光分光分析法)、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)、[REDACTED] (HPLC) 及び [REDACTED] (GC))、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 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。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	製法	試験に供したロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	1	実生産スケール： 3 ロット	5±3℃	—	低密度ポリエチレン袋 (二重) + 遮光高密度 ポリエチレンドラム	36 カ月
	2	パイロットスケール： 3 ロット				24 カ月
		実生産スケール： 3 ロット				
加速試験	1	実生産スケール： 3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月
	2					

1) [REDACTED]
2) [REDACTED]
3) [REDACTED]
4) [REDACTED]
5) [REDACTED]
6) [REDACTED]

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで遮光して2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 バイアル中に原薬 10.7 又は 42.6 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、SBECD、無水クエン酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。SBECD は、米国 [] 社により、MF 登録番号 [] として原薬等登録原簿に登録されている。なお、それぞれ注射用水 5 又は 20 mL で溶解したときに、原薬 10 又は 40 mg を含む注射液 5 又は 20 mL を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[]、[]、[]、検査、包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造される。

重要工程として、[]工程、[]工程及び[]工程が設定され、[]工程、[]工程及び[]工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 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（HPLC）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	試験に供したロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	5±3℃	—	ガラスバイアル + ゴム栓 + 紙箱	24 カ月
加速試験	パイロットスケール： 3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れてゴム栓（[]）で封をし、これを紙箱で遮光して2～8℃で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、使用前例のない新添加剤である SBECD が使用されている。機構は、以下に示す検討の結果、適応疾患の重篤性を考慮すると、使用前例としない添加剤として取り扱うことを前提に、本製剤における SBECD の使用は許容可能と判断した。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、SBECD の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

SBECD は、SBECD を含有するブイフェンド 200 mg 静注用の審査において、①臨床試験において認められた SBECD に関連するアナフィラキシー様症状及び②SBECD の蓄積による腎毒性が発現する可能性があることから、使用前例としない添加剤として取り扱われている（「平成 17 年 2 月 16 日付け審査報告書 ブイフェンド 200 mg 静注用」参照）。

SBECD の毒性試験として、マウス及びラットを用いた単回静脈内投与試験、ラット及びイヌを用いた 14 日間～6 カ月間静脈内投与試験、並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験を含む、計 32 試験の結果が提出された。単回投与毒性試験の概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。反復投与毒性試験において、ラットでは 160 mg/kg 以上、イヌでは 60 mg/kg 以上の用量で尿細管上皮細胞の空胞化等が認められた。生殖発生毒性試験の無毒性量は 600 mg/kg と判断された。遺伝毒性は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

適応疾患の重篤性を考慮すると、本製剤に対する SBECD の使用は許容可能と考える。ただし、ラット及びイヌを用いた SBECD の毒性試験で尿細管上皮細胞の空胞化等が認められた投与量からは、SBECD の 1 日最大投与量として 49.5 mg/kg が含有される本製剤で十分な安全域は確保されておらず、本製剤の臨床使用時に腎毒性が発現する可能性があること等から、SBECD については、引き続き、使用前例としない添加剤として取り扱う必要があると考える。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 プロテアソームに対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2 [参考資料]、4.2.1.1-3 [参考資料]、4.2.1.1-4 [参考資料]）

精製ヒト 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性に対する本薬の阻害作用が、キモトリプシン様活性に特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、IC₅₀ 値（平均値±標準誤差、n=3）は 2.08±0.0478 nmol/L であった。

精製ヒト 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性、カスパーゼ様活性及びトリプシン様活性に対する本薬の阻害作用が、それぞれの活性に特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、キモトリプシン様活性、カスパーゼ様活性及びトリプシン様活性に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 4.4、1,650 及び 2,400 nmol/L であった。なお、ボルテゾミブの阻害作用についても同様に検討され、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.9、75 及び 2,840 nmol/L であった。

ヒト MM 由来 ANBL-6 細胞株の細胞溶解液中の 20S プロテアソームにおけるキモトリプシン様活性、カスパーゼ様活性及びトリプシン様活性に対する本薬の阻害作用が、それぞれの活性に特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、本薬 10 nmol/L 以上の本薬濃度において、キモトリプシン様活性に対して 80%以上の阻害作用が認められた。一方、カスパーゼ様活性及びトリプシン様活性に対する本薬の阻害作用はキモトリプシン様活性に対する阻害作用と比較して弱かった。

ANBL-6 細胞株中のプロテアソームの各サブユニット（キモトリプシン様活性部位（ $\beta 5$ ）、カスパーゼ様活性化部位（ $\beta 1$ ）及びトリプシン様活性部位（ $\beta 2$ ））に対する本薬の結合性が、本薬で処理した細胞溶解液を用いて、酵素免疫測定（ELISA）法により検討された。その結果、キモトリプシン様活性部位（ $\beta 5$ ）に対する本薬の結合性が、他のサブユニットと比較して高い傾向が認められた。

本薬で処理したヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株及びヒト MM 由来 RPMI-8226 細胞株中の 20S プロテアソームにおけるキモトリプシン様活性の回復性が、キモトリプシン様活性に特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、本薬のキモトリプシン様活性は経時的に回復した。

3.1.2 アポトーシス誘導作用（CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5 [以上、参考資料]）

HT-29、RPMI-8226 及びヒト急性リンパ性白血病由来 MOLT4 細胞株を用いて、ポリユビキチン化タンパク及び BAX の蓄積、並びにカスパーゼ 3 の活性化に対する本薬の作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬処理により、検討したすべての細胞株におけるポリユビキチン化タンパクの蓄積、RPMI-8226 細胞株における BAX の蓄積、並びに RPMI-8226 及び MOLT4 細胞株におけるカスパーゼ 3 の活性化が認められた。

また、HT-29、RPMI-8226 及び MOLT4 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、フローサイトメトリー法により、アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム染色を指標として検討された。その結果、本薬処理により、検討したすべての細胞株においてアポトーシス誘導が認められた。

3.1.3 血中及び組織中プロテアソーム活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-17、4.2.1.1-22 [以上、参考資料]）

ラットに、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1、2 又は 4 mg/kg が 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与され、第 1、3 及び 6 サイクルの第 1 日目の、血中におけるプロテアソームのキモトリプシン様活性に対する本薬の阻害作用が、キモトリプシン様活性に特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、第 1、3 及び 6 サイクルにおいて、本薬投与前と比較して、投与 1 時間後にそれぞれ 85、90 及び 90%超の阻害作用が認められた。また、第 3 及び 6 サイクルの第 1 日目の本薬投与前において、本薬は不可逆的にプロテアソームに結合するにもかかわらず、キモトリプシン様活性はわずかに（12.7～30.2%）回復した。キモトリプシン様活性の回復について、新たに産生された赤血球のプロテアソームによって回復したと考えられる、と申請者は説明している。

カンクイザルに本薬（2 mg/kg）が単回静脈内投与され、投与 2 時間後の組織におけるプロテアソームのキモトリプシン様活性に対する本薬の阻害作用が、全血、骨髓、副腎、脳、心臓、肝臓、肺及び鼠径リンパ節のキモトリプシン様活性に特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、溶媒（10 w/v% SBEC D 含有 10 mmol/L クエン酸溶液（pH 3.5））群と比較して本薬群において、全血、骨髓、副腎、心臓及び肺のキモトリプシン様活性に対して、統計学的に有意な阻害作用が認められた（全血、骨髓及び副腎： $p < 0.05$ 、肺： $p < 0.01$ 、心臓： $p < 0.001$ 、一元配置分散分析）。

3.1.4. 悪性腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro*

3.1.4.1.1 MM 由来細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-3 [参考資料]）

ヒト MM 由来 MM.1S 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、酸化還元色素を用いて検討された。その結果、本薬による 1 及び 24 時間持続処理後の IC₅₀ 値は、それぞれ 35.7 及び 5.9 nmol/L であった。

RPMI-8226 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、ルシフェラーゼの発光を指標として、ATP 量を定量することにより検討された。その結果、本薬による 1 及び 72 時間持続処理後の IC₅₀ 値は、それぞれ 71 及び 10 nmol/L であった。なお、ボルテゾミブの増殖阻害作用についても同様に検討され、1 及び 72 時間持続処理後の IC₅₀ 値はそれぞれ 303 及び 4.5 nmol/L であった。

3.1.4.1.2 MM 以外の各種細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-3 [参考資料]）

ヒト造血器腫瘍由来細胞株（バーキットリンパ腫由来 HS-Sultan、MOLT4 及び非ホジキンリンパ腫由来 RL 細胞株）、ヒト固形腫瘍由来細胞株（HT-29、膵臓癌由来 MiaPaCa-2 及び非小細胞肺癌由来 A549 細胞株）並びにヒト正常組織由来細胞株（皮膚由来 NHDF 及び臍帯静脈内皮由来 HUVEC 細胞株）に対する本薬及びボルテゾミブの増殖抑制作用が、細胞内 ATP 量を定量することにより検討され、各種細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 3 のとおりであった。

表 3 各種細胞株に対する本薬及びボルテゾミブの増殖抑制作用

	細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
		1 時間処理		72 時間処理	
		本薬	ボルテゾミブ	本薬	ボルテゾミブ
造血器腫瘍由来	HS-Sultan	135±30	454±60	5.2±2.3	5.4±2.0
	MOLT4	31±17	126±52	3.1±1.6	6.2±2.7
	RL	164±92	814±476	2.4±0.4	3.4±2.0
固形腫瘍由来	HT-29	350±84	2,190±390	6.2±3.9	5.0±2.6
	MiaPaCa-2	1,110±240	>6,500	8.9±6.5	8.3±2.3
	A549	1,200±900	4,600±1,900	20±8	13±8
正常組織由来	NHDF	389±128	2,460±1,120	14±4.5	6.3±4.1
	HUVEC	455±45	3,510±390	7.2±1.3	3.5±0.5

平均値±標準偏差、n≥3

3.1.4.1.3 薬剤耐性細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-4 [以上、参考資料]）

HT-29、MM.1S、RPMI-8226、ボルテゾミブに耐性を獲得した HT-29、DEX に耐性を獲得した MM.1S、メルファランに耐性を獲得した RPMI-8226、及びドキソルビシンに耐性を獲得した RPMI-8226 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、酸化還元色素を用いて検討され、本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 14.9、29.3、89.9、64.4、15.2、83.3 及び >1,000 nmol/L であった。

3.1.4.2 *in vivo*

3.1.4.2.1 MM 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-8）

MM.1S 細胞株を皮下移植した免疫不全マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 82.5 mm³ に到達した移植 16 日後から、本薬（3 及び 5 mg/kg）が週 2 回（第 1 及び 2 日目）、5 週間静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒（10 w/v% SBECD 含有 10 mmol/L クエ

ン酸溶液 (pH 3.5)) 群と比較して、本薬 5 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.01$ 、Dunnett 型多重比較検定)。

3.1.4.2.2 MM 以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-3 [以上、参考資料])

HT-29、RL 及び HS-Sultan 細胞株を皮下移植した免疫不全マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬投与により、いずれの細胞株においても腫瘍増殖抑制作用が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 酵素及び受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3 [以上、参考資料])

プロテアソームを除く 21 種類のプロテアーゼに対する本薬及びボルテゾミブ (いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が、特異的な蛍光基質を用いて、蛍光強度を指標として検討された。その結果、本薬が 50% 以上の阻害作用を示したプロテアーゼは認められなかった。

67 種類の受容体及び 16 種類の酵素に対する本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、50%以上の阻害作用が認められた受容体又は酵素は NK_1 及び NK_2 受容体並びに Site 2 であった。

申請者は、本薬の臨床使用時に、 NK_1 及び NK_2 受容体並びに Site 2 とリガンドとの結合に対する本薬の阻害作用に起因する有害事象が発現する可能性について、以下のように説明している。

① NK_1 及び NK_2 受容体並びにそのリガンドは中枢神経系に局在すること (Eur J Pharmacol 1999; 375: 51-60、Expert Opin Ther Pat 2012; 22: 57-77)、並びに②Site 2 は神経の伝導に関与すること (J Physiol 2012; 590: 2577-89) が報告されており、本薬は、 NK_1 及び NK_2 受容体並びに Site 2 の阻害により中枢神経系に影響を及ぼす可能性があると考えられる。しかしながら、安全性薬理試験において、本薬は中枢神経系に対して影響を及ぼさなかったこと (3.3.1 参照) 等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、 NK_1 及び NK_2 受容体並びに Site 2 とリガンドとの結合に対する本薬の阻害作用に起因する有害事象が発現する可能性は低いと考える。

3.2.2 神経細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.2-3 [参考資料])

神経細胞に分化させたヒト神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞株を用いて、神経細胞突起の伸長に対する本薬及びボルテゾミブの影響が、 βIII チューブリンの免疫染色により検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。一方、ボルテゾミブでは、神経突起の合計長及び平均長の減少が認められた。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-7、4.2.3.2-8)

カンクイザル (4 例/群) に本薬 1、2 及び 3 mg/kg が単回静脈内投与され、カンクイザルの行動が観察された。その結果、本薬 3 mg/kg が投与された 1 例でのみ、自発運動減少、覚醒度低下等の所見が認められた。自発運動減少、覚醒度低下等の所見については、心筋に対する影響 (3.3.2.2 参照) により認められた循環不全に起因したと考える、と申請者は説明している。

カンクイザル (10 例/群) に本薬 0.5、1 及び 2 mg/kg が 1 カ月間静脈内投与 (1 サイクルを 14 日間とし、1 日 1 回、各サイクルの第 1~5 日目に静脈内投与を 2 サイクル) され、カンクイザルの行動が観察

された。また、カニクイザル（8～12 例/群）に本薬 0.5、1 及び 2 mg/kg が 9 カ月間静脈内投与（1 サイクルを 28 日間とし、1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与を 9 サイクル）され、同様に検討された。その結果、本薬による行動の異常所見は認められなかった。

ラット（20～26 例/群）に本薬 0.5～6 mg/kg が 1 カ月間静脈内投与（1 サイクルを 14 日間とし、1 日 1 回、各サイクルの第 1～5 日目に静脈内投与を 2 サイクル）され、FOB 法により中枢神経系に対する影響が検討された。また、ラット（50 例/群）に本薬 1～4 mg/kg が 6 カ月間静脈内投与（1 サイクルを 28 日間とし、1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与を 6 サイクル）され、同様に検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

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（0.7～2.2 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は 2.1 $\mu\text{mol/L}$ （1,500 ng/mL）⁷⁾ であった。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

カニクイザル（4 例/群）に本薬 1、2 及び 3 mg/kg が単回静脈内投与され、血圧、心拍数及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 3 mg/kg が投与された 1 例において、ST 増加及び T 波増高の心電図異常、血圧低下、心拍数増加並びに PR、QRS 及び QT 間隔の短縮が認められた。また、別の 1 例において、血圧低下及び投与前から認められた心室性期外収縮の発現頻度の増加が認められた。本薬 3 mg/kg の投与で認められた血圧低下、虚血性の心電図変化等の所見については、本薬の心筋に対する影響によるものである、と申請者は説明している。

なお、本薬投与による心障害の発現リスクについては、臨床試験成績も踏まえ、「7.R.3.3 心障害」の項に記載する。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

カニクイザル（4 例/群）に本薬 1、2 及び 3 mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

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。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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。

本薬は、20S プロテアソームに結合し（Curr Opin Drug Discov Devel 2008; 11: 616-25）、20S プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し（3.1.2 参照）、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

⁷⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 20/27 mg/m² を投与した際の第 1 サイクルの第 16 日目における C_{max} は 2,300 ng/mL であった（6.2.1.1 参照）

本薬は、本薬と同様に 20S プロテアソームを阻害するボルテゾミブに耐性を獲得した MM 患者に投与される可能性もあることから、機構は、当該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。

ボルテゾミブに耐性を獲得する機序として、プロテアソームの $\beta 5$ サブユニットの変異（63 番目のアミノ酸であるシステイン (C) がフェニルアラニン (F) に変異 (C63F 変異)）が報告されており (PLoS One 2011; 6: e27996)、当該変異により、ボルテゾミブとプロテアソームの $\beta 5$ サブユニットの結合は解離しやすく、キモトリプシン様活性に対する阻害作用が減弱する。一方、当該変異は、本薬とプロテアソームの $\beta 5$ サブユニットの結合には影響を及ぼさないと考えられている (PLoS One 2011; 6: e27996)。

また実際に、本薬はボルテゾミブに耐性を獲得した腫瘍細胞株に対して増殖抑制作用を示した (3.1.4.1.3 参照)。

以上より、ボルテゾミブに耐性を獲得した MM 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ボルテゾミブに耐性を獲得した MM に対する本薬の有効性に関する、申請者の説明は概ね受入れ可能と考える。ただし、ボルテゾミブに耐性を獲得した MM 細胞株に対して本薬が増殖抑制作用を示す分子レベルでの機序について、現時点では不明の点が残されており、当該機序の解明は、本薬の投与対象の選択に有益な情報となる可能性があることから、今後も情報収集等を行い、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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサル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、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌性マウスに本薬 5 mg/kg を単回急速静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 4)。静脈内投与後、本薬は速やかに消失した。

雄性ラットに本薬 2、4.5、8 及び 9 mg/kg を単回急速静脈内投与、又は本薬 8 mg/kg を 30 分間かけて単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 4)。検討された用量範囲において、本薬の AUC_{inf} は用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由は不明である、と申請者は説明している。

雄性サルに本薬 1、2 及び 4 mg/kg を単回急速静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 4)。本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量範囲において用量比例性を示した。

表 4 本薬の PK パラメータ (各動物種、単回静脈内投与)

動物種	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	AUC _{inf} (ng・min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
マウス*1	5	雌	3*2	7,490	—	53,000	19	94	0.39
ラット*3	2	雄	3	706±321	2±0	5,479±2,449	11.8±1.2	439±171	1.54±0.983
	4.5	雄	3	1,301±76	2±0	9,573±495	12.5±0.6	471±25	2.13±0.095
	9	雄	3	1,824±217	2±0	14,060±1,891	23.3±2.0	652±86	3.70±0.432
ラット*3	8	雄	4	1,120±60	2±0	9,000±580	6±4	890±56	4.0±0.68
	8*4	雄	3	1,120±270	25±9	25,800±5,200	10±6	319±66	2.0±0.5
サル	1	雄	3	789±421	—	5,335±2,637	6.9±0.7	234±97	0.91±0.62
	2	雄	3	1,350±792	—	12,657±8,214	7.5±0	286±296	1.06±1.56
	4	雄	3	2,235±725	—	22,039±4,261	7.2±0.3	187±39	0.26±0.14

平均値±標準偏差、*1：PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、*2：各測定時点の例数、*3：血漿中本薬濃度の定量法及び採血時点が異なる、*4：30 分間かけて静脈内投与、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1、2 及び 4 mg/kg を 1 日 1 回、6 サイクルまで各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に急速静脈内投与し、本薬及び代謝物 (M15 (加水分解体)、M14 (M15 の加水分解体) 及び M16 (ジオール体)) の血漿中濃度が検討された (表 5)。

本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において用量比例性を示したものの、雄性において第 57 日目では用量比を上回って増加し、第 142 日目では用量比を下回って増加した。投与日によって線形性の傾向に差異が生じた理由は不明である、と申請者は説明している。いずれの投与量においても、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} に明確な性差は認められなかった。M14、M15 及び M16 は本薬を静脈内投与した後、速やかに生成し、t_{max} は 5～15 分であった。

表 5 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、6 カ月間反復静脈内投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
1	1	雄	146	2,637	11	378	1.57
		雌	128	2,311	8	427	1.51
	2	雄	341	6,360	10	314	1.24
		雌	278	5,178	12	384	1.57
	4	雄	809	14,728	13	270	1.12
		雌	721	13,599	12	293	1.09
57	1	雄	173	2,980	12	333	1.82
		雌	212	4,211	13	236	0.84
	2	雄	678	13,350	11	150	0.46
		雌	471	9,230	12	216	0.74
	4	雄	1,169	22,277	12	179	0.65
		雌	981	17,041	31	230	1.4
142	1	雄	258	4,741	13	210	0.92
		雌	204	4,027	13	247	0.88
	2	雄	519	10,215	12	195	0.67
		雌	466	9,281	12	215	0.72
	4	雄	729	12,262	12	323	2.11
		雌	636	11,318	13	350	1.75

平均値、2～4 例/測定時点 (PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出)

雄性サルに、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 0.5、1 及び 2 mg/kg を 1 日 1 回、9 サイクルまで各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に急速静脈内投与し、本薬及び代謝物 (M14、M15 及び M16) の血漿中濃度が検討された (表 6)。

第 1 日目と第 225 日目における本薬の AUC_{last} は同程度であったことから、本薬は蓄積しないことが

示された、と申請者は説明している。検討された用量範囲において、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由は不明である、と申請者は説明している。いずれの投与量においても、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} に明確な性差は認められなかった。M14、M15 及び M16 は本薬を静脈内投与した後、速やかに生成し、 $t_{\max}$ は 5～19 分であった。

表 6 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、9 カ月間反復静脈内投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
1	0.5	雄	4	41.2±5.0	785±90	11±1	632±79	7.4±0.9
		雌	4	45.7±5.3	890±74	12±2	551±44	6.7±1.0
	1	雄	4	62.3±8.4	1,163±134	12±0	851±93	9.8±1.6
		雌	4	51.6±5.6	1,047±41	13±1	933±37	12.0±0.7
	2	雄	6	103±37	1,934±555	12±1	1,085±317	12.2±4.0
		雌	6	86.9±24.1	1,692±380	14±2	1,181±230	16.7±4.9
57	0.5	雄	4	41.4±5.9	779±89	11±1	637±74	7.3±1.5
		雌	4	48.5±4.2	918±69	11±1	534±42	6.3±0.6
	1	雄	4	58.9±9.6	1,122±183	12±0	889±133	10.7±1.8
		雌	4	52.3±7.8	1,009±123	12±1	979±121	12.3±2.4
	2	雄	6	87.1±15.4	1,581±245	13±1	1,242±239	14.8±3.0
		雌	6	107±34	2,015±515	15±3	1,010±234	12.9±5.0
141	0.5	雄	4	41.1±7.3	830±153	12±0	603±98	7.6±1.2
		雌	4	46.8±7.2	942±136	13±2	522±77	7.1±1.1
	1	雄	4	61.4±8.7	1,241±129	13±1	789±85	10.2±1.7
		雌	4	60.9±14.2	1,236±132	14±2	786±73	10.8±2.8
	2	雄	6	76.7±22.7	1,572±323	15±1	1,268±295	18.0±3.8
		雌	5	81.6±29.3	1,741±376	15±2	1,135±239	17.7±4.7
225	0.5	雄	4	43.1±4.6	804±99	11±0	616±70	6.9±0.6
		雌	4	47.5±9.4	886±148	11±1	566±96	6.5±1.5
	1	雄	4	66.8±12.2	1,237±199	14±1	801±128	9.6±2.2
		雌	4	69.1±8.6	1,449±453	12±1	716±181	8.7±1.3
	2	雄	5	85.0±7.1	1,624±180	15±1	1,192±131	16.2±1.8
		雌	5	114±26	2,129±414	14±2	935±177	12.0±3.4

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラットに、 ^3H 標識体 2 mg/kg を単回急速静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより放射能の組織分布が検討された。投与後、放射能は検討されたすべての組織⁸⁾ に分布し、脳及び脊髄を除く組織における放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。大部分の組織において放射能濃度は投与 24 時間後までに最高値を示した。投与 0.5 時間後に放射能濃度が高値を示したのは、脾臓、膀胱及び胃粘膜であり、それぞれ 15.8、12.2 及び 10.7 $\mu\text{gEq/g}$ であった。投与 24 時間後に放射能濃度が高値を示したのは、下垂体、骨髄、甲状腺及び肺であり、それぞれ 7.82、7.79、7.40 及び 7.35 $\mu\text{gEq/g}$ であった。投与 168 時間後に定量下限 (0.351 $\mu\text{gEq/g}$) 未満であったのは脳脊髄液、腹部脂肪及び骨であり、これらを除く組織における放射能濃度は 0.410～3.51 $\mu\text{gEq/g}$ であった。

⁸⁾ 脳、脊髄、眼、眼窩内涙腺、眼窩外涙腺、ハーダー氏腺、鼻甲介、唾液腺、甲状腺、胸腺、心筋、肺、横隔膜、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質、副腎、脾臓、脾臓、脂肪、筋肉、骨、骨髄、骨膜、皮膚、リンパ節、精巣、精囊、精巣上体、包皮腺、前立腺、膀胱、食道、胃、胃粘膜、小腸、盲腸及び大腸（投与 168 時間後における松果体及び眼窩内涙腺の放射能濃度は検討されていない）

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

ラット、サル及びヒトの血漿と本薬（0.4 及び 4 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿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、それぞれラットで 97.6 及び 96.6、サルで 94.4 及び 94.4、並びにヒトで 97.3 及び 96.9% であり、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った。また、ヒト血清アルブミン（45 mg/mL）又はヒト α_1 -酸性糖タンパク（1 mg/mL）と本薬（0.4～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 6 時間インキュベートした結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1 -酸性糖タンパクにおける本薬の結合率はそれぞれ 90.64～94.59 及び 40.42～48.21% であり、本薬の結合率はヒト血漿とヒト血清アルブミンで同程度であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は主にアルブミンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

ラット、サル及びヒトの血液と本薬（0.4～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 45 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。本薬の血液/血漿比は、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 0.861～1.01、0.622～0.857 及び 0.408～0.621 であり、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った。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠動物に本薬を投与した際の、胎児における血中本薬濃度について検討した結果は得られていない。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラットの血液又は肝臓、肺若しくは腎臓ホモジネートと、本薬（1 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 90 分間インキュベートし、内標準物質（PR-054591 1 $\mu\text{mol/L}$ ）に対する各代謝物のピーク面積比を算出することにより、各試料中における本薬の代謝物（M14、M15 及び M16）の相対的な生成量が検討された。その結果、M14、M15 及び M16 の 2～90 分後におけるピーク面積比の平均値は、血液ではそれぞれ 0.143～44.7、0.168～20.8 及び 0.0716～0.0917%、肝臓ホモジネートではそれぞれ 8.83～98.2、3.19～15.6 及び 0.323～1.42%、肺ホモジネートではそれぞれ 5.08～163、3.95～18.4 及び 0.0786～0.224%、腎臓ホモジネートではそれぞれ 26.4～123、37.1～64.6 及び 0.0608～0.192% であった。

マウス、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝サイトゾルと、本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 90 分間インキュベートし、本薬の CL_{int} が検討された。なお、肝ミクロソームを用いた検討は NADPH 存在下及び非存在下で実施され、 CL_{int} は各動物種で認められた本薬の消失速度を基に算出された。その結果、肝ミクロソームにおける NADPH 存在下の本薬の CL_{int} は、マウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 989、499、138 及び 302 $\mu\text{L/min/mg}$ 、NADPH 非存在下ではそれぞれ 0.70、5.6、69 及び 14 $\mu\text{L/min/mg}$ であったことから、肝ミクロソームにおける本薬の代謝には主に CYP が関与することが示唆された、と申請者は説明している。また、肝サイトゾルにおける本薬の CL_{int} はそれぞれ 0.68、3.7、5.3 及び 4.0 $\mu\text{L/min/mg}$ であった。

ラット、サル及びヒトの肝細胞と ^3H 標識体（3 $\mu\text{mol/L}$ ）を、37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物量（放射能に対する%）が検討された。その結果、M16（ラット、サル及びヒトでそれぞれ 6.30、4.11 及び 35.02%、以下、同順）、M1（チロシン）⁹⁾（6.65、1.52 及び 1.96%）、M2（フェニルアラニン）⁹⁾（10.00、10.96 及び 15.73%）、M3（構造未同定）（6.94、2.37 及び 4.82%）、M4（構造未同定）⁹⁾（23.79、6.79 及び 18.29%）及び M6（モルホリノ環が不飽和化したジオール体）（1.12、0 及び 5.05%）が検出さ

⁹⁾ ラット、サル及びヒトの肝細胞を用いた検討において検出された M1、M2 及び M4 は、ヒト肝細胞を用いた検討において検出されたそれぞれ M5、M7 及び M11 と同定された。

れた。なお、M14 及び M15 は ^3H 標識が脱離した代謝物であるため、本検討において検出されなかった、と申請者は説明している。

ヒト肝細胞と本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）を、CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害剤存在下及び非存在下において、37℃で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、いずれの阻害剤も本薬の代謝に明確な影響を及ぼさなかった。また、ヒト肝細胞と本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物の推定構造が検討された。その結果、M5、M7、M11、M14、M15 及び M16 が検出された。以上より、本薬の代謝における CYP の寄与はわずかであったこと、及び本薬の代謝物としてペプチド結合の加水分解物及びエポキシドの加水分解物が検出されたことから、本薬は主にペプチダーゼ及びエポキシドヒドラーゼにより代謝されると考える、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vivo*

雌雄ラットに、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1、2 及び 4 mg/kg を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に急速静脈内投与し、血漿中の本薬に対する各代謝物のピーク面積比が検討された。いずれの用量群においても、投与 1 時間後までの血漿中には、主な代謝物として M14（7.0～49.7%）及び M16（0.1 未満～18.7%）が検出された。

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬 2 mg/kg を単回急速静脈内投与し、尿及び胆汁中の本薬に対する各代謝物のピーク面積比が検討された。主な代謝物として、尿中には M14（投与 0～4 及び 4～8 時間後でそれぞれ 1,328.9 及び 1,348.3%、以下、同順）が検出され、胆汁中には M14（1,327.1 及び 113.4%）及び M16（1,008.7 及び 8.95%）が検出された。

雌雄サルに、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 0.5、1 及び 2 mg/kg を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に急速静脈内投与し、血漿中の本薬に対する各代謝物のピーク面積比が検討された。いずれの用量群においても、投与 1 時間後までの血漿中には、主な代謝物として M14（22.3～78.9%）及び M16（2.3～119.1%）が検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿、胆汁、糞及び呼気中排泄

以下の検討結果より、本薬は代謝された後に尿、糞及び呼気中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

- 雄性ラットに ^3H 標識体 2 mg/kg を単回急速静脈内投与し、放射能の尿、糞及び呼気中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿、糞及び呼気中排泄率（投与放射能に対する%）はそれぞれ 12.0、16.7 及び 4.69%であった。また、投与放射能の 51.2%が屍骸中に残存した。当該理由について、本薬の代謝物としてアミノ酸が検出された（4.3.1 参照）ことから、 ^3H 標識されたアミノ酸がタンパク合成に利用され、各組織に取り込まれたためであると考え、と申請者は説明している。
- 胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬 2 mg/kg を単回急速静脈内投与し、本薬及び代謝物（M14、M15 及び M16）の胆汁及び尿中排泄率が検討された。投与 8 及び 24 時間後までの本薬の胆汁及び尿中排泄率（投与量に対する%）は、いずれも 1%未満であった。投与 8 時間後までの M14、M15 及び M16 の胆汁中排泄率はそれぞれ 13.1、14.7 及び 2.65%、投与 24 時間後までの尿中排泄率はそれぞれ 25.7、0.236 及び 0.164%であり、本薬及び代謝物の胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 30.5 及び 26.2%であった。

ラットに本薬を静脈内投与した結果、本薬及び代謝物の血漿中濃度は腸肝循環を示唆する多峰性の推移を示していないこと等から、本薬の PK における腸肝循環の寄与は大きくないと考える、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。なお、弱塩基性で脂溶性が高い化合物は乳汁中へ移行しやすいこと（小児内科 1993; 25: 52-7）から、本薬の物理化学的性質（pKa 及び log P 値がそれぞれ 5.14 及び 3.77）を考慮すると、本薬は乳汁中に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質を本薬（0.01～10 µmol/L）存在下でインキュベートし、本薬の CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質（ミダゾラム）の代謝に対して阻害作用を示し、 K_i 値は 1.7 µmol/L (IC_{50} 値: 1.6 µmol/L) であった。一方、検討された他の CYP 分子種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。また、本薬は CYP3A に対して時間依存的な阻害作用を示し（テストステロン及びミダゾラムに対する本薬の K_i 値はそれぞれ 11 及び 11 µmol/L、 k_{inact} 値はそれぞれ 0.09 及び 0.10 min⁻¹）、検討された他の CYP 分子種に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（0.1～2.5 µmol/L）を 3 日間処置し、CYP1A2 及び 3A の酵素活性が検討された。その結果、本薬は CYP1A2 及び 3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬（0.1 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、本薬の透過係数比（ $P_{app\ B \rightarrow A} / P_{app\ A \rightarrow B}$ ）は P-gp 阻害剤（シクロスポリン A 10 µmol/L 及び ケトコナゾール 10 µmol/L）存在下ではそれぞれ 1.4 及び 3.8 であり、P-gp 阻害剤非存在下ではそれぞれ 12.5 及び 28.6 であった。以上より、本薬は P-gp の基質であることが示された。しかしながら、本薬は静脈内投与されることから、消化管に発現する P-gp が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いこと等を考慮すると、本薬と P-gp 阻害剤を併用投与した際に、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。

Caco-2 及び BCRP の発現を抑制した Caco-2 細胞株である CPT-B1 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬（1 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、Caco-2 及び CPT-B1 細胞株における本薬の透過係数比はそれぞれ 8.84 及び 31.3 であり、CPT-B1 細胞株に対する Caco-2 細胞株の透過係数比の比が 2 を下回ったことから、本薬は BCRP の基質ではないことが示された。

Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシシン（10 µmol/L）の輸送に対する本薬（3 µmol/L）の阻害作用が検討された。また、P-gp の発現を抑制した Caco-2 細胞株である CPT-P1 細胞株を用いて、BCRP を介したクラドリビン（10 µmol/L）の輸送に対する本薬（3 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はジゴキシシン及びクラドリビンの輸送をそれぞれ 25 及び 22.9% 阻害し、検討した本薬濃度で

は IC₅₀ に達しなかった、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験では、特記した試験を除き、本薬は 10 w/v% SBECD 含有 10 mmol/L クエン酸溶液 (pH 3.5) を溶媒として投与された。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回静脈内投与毒性試験 (参考資料)

ラット単回静脈内投与試験として、3 試験が提出された。

SD ラット (雄 3~15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: 10 w/v% SBECD 含有 10 mmol/L クエン酸溶液又は 5 w/v% HPBCD 溶液)、0.5、1、1.5、2、3、4.5、7、9、10、15 及び 25 mg/kg が単回急速静脈内投与された 2 試験において、9 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。3 mg/kg 以上の群で血小板数の減少、4.5 mg/kg 以上の群で嗜眠、立毛、網赤血球の増加、7 mg/kg 以上の群で、無機リンの減少、9 mg/kg 以上の群で体重減少、10 mg/kg 以上の群で呼吸困難、被毛の乱れ等が認められた。

以上より、概略の致死量は 9 mg/kg と判断された。

急速静脈内投与時と持続静脈内投与時の急性毒性を比較すること及び持続静脈内投与時の毒性を評価することを目的とした試験において、SD ラット (雄 8~32 例/群) に本薬 0 及び 8 mg/kg が単回急速静脈内投与、又は 10 若しくは 30 分間かけて単回持続静脈内投与され、また、SD ラット (雄 6 例/群) に本薬 10 及び 12 mg/kg が 30 分間かけて単回持続静脈内投与された。

急速投与群及び 10 分間持続投与群でそれぞれ 14/32 例及び 1/8 例の死亡が認められたが、30 分間静脈内持続投与群では、死亡は認められなかった。急速投与群では、被毛の乱れ、耳介蒼白、呼吸困難、嗜眠、血小板数の減少、好中球数、血中尿素窒素、クレアチニン及び ALT の増加、胃の拡張及び内容物充満、肝臓の退色並びに副腎、腸管、腎臓及び肺のうっ血が認められたが、10 又は 30 分間持続投与群では、これらの変化は軽減する傾向が認められた。なお、急速投与群の C_{max} は 30 分間持続投与群と比較し約 28 倍高かったが、AUC_{last} は急速投与群と 30 分間持続投与群で同程度であったことから、本薬の急性毒性の発現には C_{max} が関与する、と申請者は説明している。

また、10 mg/kg 群及び 12 mg/kg 群でそれぞれ 1/6 例及び 4/6 例の死亡が認められた。

以上より、概略の致死量は急速静脈内投与で 8 mg/kg、30 分間持続静脈内投与で 10 mg/kg と判断された。

5.1.2 サル単回静脈内投与毒性試験 (参考資料)

カンクイザル (雄 2~3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: 5 w/v% HPBCD 含有 50 mmol/L クエン酸ナトリウム溶液 (pH 3.35))、1、1.16、2 及び 4 mg/kg が単回急速静脈内投与された。

4 mg/kg 群で 1/3 例の死亡が認められた。死亡例では、円背、嘔吐、心嚢液の貯留、心筋の変性と考えられる心筋細胞の好酸性変化及び核濃縮、肝臓及び腎臓のうっ血、胃腸管粘膜の色調変化、胃粘膜の出

血及び壊死並びに結腸の粘膜下リンパ組織の壊死が認められた。

以上より、概略の致死量は 4 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験

SD ラット（雌雄各 10～13 例/群）に、1 サイクルを 14 日間とし、本薬 0（溶媒対照）、0.5、1、2、4 及び 6 mg/kg が 1 日 1 回、2 サイクルまで各サイクルの第 1～5 日目に急速静脈内投与され、一部の動物では、2 サイクル終了後に 2 週間の回復期間が設けられた。

1 mg/kg 群、2 mg/kg 群、4 mg/kg 群及び 6 mg/kg 群でそれぞれ 1/20 例、1/26 例、3/26 例及び 2/26 例の死亡が認められた。死亡例では、心臓の退色、肺の赤色化、心嚢液及び胸水の貯留、心膜肥厚、心外膜及び心筋のうっ血、出血、壊死及び鉍質沈着並びに肺の出血及び間質性炎症が認められた。死因は心筋症及び肺の間質性炎症と判断された。

投与期間又は第 2 サイクルの投与終了後に、1 mg/kg 以上の群で肺の赤色化及び間質性炎症並びに骨髓の巨核球増加、2 mg/kg 以上の群で血小板数の減少、総コレステロールの増加、ALP、AST 及び ALT の減少並びに脾臓辺縁帯の細胞密度減少、4 mg/kg 以上の群で摂餌量、体重、糞量及び自発運動の減少、会陰部汚染、呼吸促迫、赤血球数、Hb 濃度、HCT 値、MCHC 及び好酸球数の減少、MCV、赤血球分布幅、フィブリノーゲン及び血中尿素窒素の増加、胸腺重量の減少、肝臓重量の増加、心臓の線維化、心筋症、心臓の弁細胞密度増加、肺の出血、小葉周辺性肝細胞肥大、肝細胞分裂像の増加、脾臓の髄外造血亢進、胸腺のリンパ球枯渇、腺胃の潰瘍、小腸及び大腸の上皮過形成、脾臓におけるアポトーシスの増加及び腺房萎縮、6 mg/kg 群で単球数、トリグリセリド及び AST の増加、アルブミン及びグロブリンの減少、心臓の赤色化、胃の赤色化、肝臓及び脾臓の腫大、胸水貯留、心筋の萎縮及び菲薄、肝細胞アポトーシス、腺胃の粘膜壊死、出血、再生性上皮過形成、炎症細胞浸潤及び腺拡張並びに結腸の出血が認められた。

脾臓で認められた毒性所見について、ラット及びマウスにおいて自然に発現又は絶食や飢餓状態において発現する腺房細胞の萎縮、単細胞壊死及びアポトーシス（Virchows Arch B Cell Pathol 1974; 15: 107-18）が、本薬投与に伴う継続的な摂餌量の減少により増強された可能性がある、と申請者は説明している。

2 週間の回復期間後に、すべての所見に対して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 0.5 mg/kg と判断された。

5.2.2 ラット 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験

SD ラット（雌雄各 25 例/群）に、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 0（溶媒対照）、1、2 及び 4 mg/kg が 1 日 1 回、6 サイクルまで各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に急速静脈内投与され、一部の動物では、6 サイクル終了後に 8 週間の回復期間が設けられた。

2 mg/kg 群及び 4 mg/kg 群でそれぞれ 3/50 例及び 16/50 例の死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡又は切迫屠殺例では、2 mg/kg 以上の群で自発運動及び糞量の減少、会陰部汚染、円背、嗜眠、労作性呼吸、腎臓の腫大及び退色、糸球体腎症並びに心臓の線維化、4 mg/kg 群で胃腸管の赤色化、脂肪組織の黄疽、心臓のうっ血及び出血、心筋の変性及び壊死、腎臓における血栓、胃腸管の出血、うっ血、壊死、びらん及び潰瘍並びに虚血に伴う二次的な変化と考えられる急性尿細管壊死及び小葉中心性肝細胞壊死が認められた。死因は心臓の線維化、うっ血、出血、心筋の変性及び壊死、尿細管壊死、糸球体腎症並びに

胃腸管の出血及び壊死と考えられた。

投与期間又は第 6 サイクルの投与終了後に、1 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量の減少、体重増加量の減少、Hb 濃度、HCT 値、MCV、好中球数、単球数、総コレステロール及びフィブリノーゲンの増加、MCHC、血小板数、AST 及び ALT の減少、肝臓重量の増加、下垂体重量の減少、慢性進行性腎症、脾臓辺縁帯における細胞密度減少、リンパ節の肥満細胞増加並びに大腿骨骨髓細胞密度の増加、2 mg/kg 以上の群で円背、立毛、網赤血球数の増加、アルブミンの減少、脾臓重量の増加、心筋の変性及び壊死並びに小葉周辺性肝細胞肥大及び空胞化、4 mg/kg 群で糞量及び自発運動の減少、会陰部汚染、色素涙、消瘦、不規則歩行、嗜眠、赤血球数、総タンパク、グロブリン及びカリウムの減少、トリグリセリド、血中尿素窒素、無機リン、クレアチニン及び ALP の増加、心臓、腎臓、副腎及び卵巣重量の増加、子宮重量の減少、腎臓の腫大及び退色、心臓及び肝臓の腫大、心筋の肥大、糸球体腎症、並びにクーパー細胞におけるヘモジデリン沈着が認められた。

8 週間の回復期間後に、新たに慢性進行性腎症に伴うタンパク尿及び顆粒円柱、赤血球数、総ビリルビン、AST 及び ALT の増加並びに網赤血球数の減少が認められた。また、Hb 濃度及び HCT 値の増加並びに小葉周辺性肝細胞肥大を除くその他の変化に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 1 mg/kg 未満と判断された。また、MTD は 1 mg/kg と判断された。なお、1 mg/kg 群における AUC_{last} (4,384 ng・min/mL) は、臨床曝露量¹⁰⁾ の 0.17 倍であった。

5.2.3 サル 7 日間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雄 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）及び 2 mg/kg が 2 日間連日急速静脈内投与され、5 日間休薬後に剖検された。

第 1 日目に両肢の引っ掻き及び持続的な運動、第 2 日目に振戦及び自発運動減少、血小板数、アルブミン、総タンパク、アルブミン/グロブリン比及びカルシウムの減少、好中球数、単球数、フィブリノーゲン、C 反応性タンパク、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿比重の増加、第 3 日目にトロポニン I の増加及び無機リンの減少、第 4 日目に赤血球数、網赤血球数、ヘモグロビン濃度及び HCT 値の減少が認められたが、第 7 日目までに血液学的及び血液化学的検査所見は単球数の増加を除き回復が認められた。また、第 7 日目に心筋の変性及びうっ血、腎臓の単核球浸潤及びメサンギウム基質の増加等が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 2 mg/kg 未満と判断された。

5.2.4 サル 1 カ月間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に、1 サイクルを 14 日間とし、本薬 0（溶媒対照）、0.5、1 及び 2 mg/kg（mg/mL）が 1 日 1 回、2 サイクルまで各サイクルの第 1～5 日目に急速静脈内投与され、雌雄各 3 例/群が第 2 サイクルの投与終了後、雌雄各 2 例/群が 2 サイクル終了後に剖検された。2 mg/kg 群では 6/10 例の死亡又は切迫屠殺が認められたため、2 mg/kg 群は第 1 サイクルのみ投与し、第 29 日目に剖検された。

2 mg/kg 群の死亡及び切迫屠殺例では、呼吸困難、糞量及び自発運動の減少、円背、赤色鼻汁、赤血球数、Hb 濃度、HCT 値、アルブミン及びグロブリンの減少、単球数及びフィブリノーゲンの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、心膜の水腫及び肥厚、心嚢液及び胸水の貯留、心臓及び肺の赤色

¹⁰⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 20/27 mg/m² を 10 分間かけて持続静脈内投与した際の第 1 サイクルの第 16 日目における AUC_{last} は 26,160 ng・min/mL であった（01 試験）。

化、気管の泡沫液貯留、心筋の急性炎症、出血、壊死及び浮腫、肺の炎症細胞浸潤、肺胞内出血、壊死及び水腫等が認められた。死因は肺の出血及び水腫並びに心臓の炎症及び出血と判断された。

第2サイクルの投与終了後に、1 mg/kg 以上の群で血小板数、網赤血球数、総タンパク及びグロブリンの減少、血中尿素窒素及び総ビリルビンの増加、肺重量の増加、胸腺重量の減少、心臓の白色化、心筋の肥大、心外膜下の炎症細胞浸潤、肺における炎症細胞浸潤、肺胞内出血、フィブリン析出及び水腫、胸膜水腫、胸骨骨髓の巨核球増加、投与部位の血管周囲組織の壊死、浮腫、線維増生及び炎症細胞浸潤並びに静脈の炎症細胞浸潤が認められた。また、2サイクル終了後に、1 mg/kg 以上の群で心筋の肥大及び細胞密度増加、2 mg/kg 群で心筋の線維化が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.5 mg/kg と判断された。また、MTD は 1 mg/kg と判断された。

5.2.5 サル 9 カ月間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 4～6 例/群）に、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 0（溶媒対照）、0.5、1 及び 2 mg/kg（mg/mL）が 1 日 1 回、9 サイクルまで各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に急速静脈内投与され、一部の動物では、9 サイクル終了後に 8 週間の回復期間が設けられた。

2 mg/kg 群で 2/12 例の死亡又は切迫屠殺が認められた。死亡及び切迫屠殺例では、体重、横臥、蒼白、皮下浮腫、アルブミンの減少、ALT 及び ALP の増加、肺の赤色斑、腎臓及び肝臓の退色、腎臓の腫大、心筋の肥大及び変性及び心臓における炎症細胞浸潤、肺の間質性炎症、肺胞水腫、腎臓の間質性炎症及び線維化、尿細管の萎縮又は拡張、尿細管壁の菲薄化、細胞密度の増加、糸球体腎症、諸器官の萎縮、びまん性肝細胞グリコーゲン変性等が認められた。死因は心臓の炎症、肺の炎症及び水腫並びに腎機能障害を含む多臓器に対する毒性と判断された。

投与期間又は第 9 サイクルの投与終了後に、0.5 mg/kg 以上の群で赤血球数の減少、血尿、腎臓の間質性炎症、線維化及び赤血球円柱、尿細管の萎縮又は拡張、尿細管壁の菲薄化、細胞密度の増加、糸球体腎症、心筋の変性及び炎症細胞浸潤並びに大腿骨骨髓の細胞密度増加、1 mg/kg 以上の群で嘔吐、円背、自発運動減少、網赤血球数、好中球数、単球数、フィブリノーゲン及びカリウムの増加、総タンパク、アルブミン及び総コレステロールの減少、タンパク尿、腎臓、脾臓及び心臓重量の増加、腎臓の腫大、退色及び赤色巣、肺の間質性炎症、投与部位の炎症細胞浸潤、浮腫及び血管周囲組織の出血、2 mg/kg 群で摂餌量減少、消瘦、第 3 サイクル以降の心電図の R 波増高、Hb 濃度、HCT 値、無機リン及びカルシウムの減少、肝臓及び副腎重量の増加、心筋の肥大、縦隔リンパ節の髄質内顆粒球及び顆粒球造血並びに投与部位の壊死が認められた。

8 週間の回復期間後にアルブミンの減少、タンパク尿、血尿、腎臓の腫大及び退色を除くその他の毒性所見には回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 0.5 mg/kg 未満と判断された。また、MTD は 1 mg/kg と判断された。なお、0.5 mg/kg 群における AUC_{last}（845 ng・min/mL）は、臨床曝露量¹¹⁾の 0.03 倍であった。

5.2.6 ラット 3 週間反復静脈内投与用量設定試験（参考資料、GLP 非適用試験）

SD ラット（雄 4 例/群）に、1 サイクルを 7 日間とし、本薬 0（溶媒対照：10 w/v% HPBCD 含有 50 nmol/L クエン酸ナトリウム溶液）、2、4 及び 6 mg/kg が 1 日 1 回、3 サイクルまで各サイクルの第 1～5 日目に急速静脈内投与された。

¹¹⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 20/27 mg/m² を 10 分間かけて持続静脈内投与した際の第 1 サイクルの第 16 日目における AUC_{last} は 26,160 ng・min/mL であった（01 試験）。

2 mg/kg 以上の群で膵臓の腺房細胞壊死、4 mg/kg 以上の群で腸間膜脂肪及び脂肪髄の脂肪細胞変性を伴う炎症、6 mg/kg 群で骨髄の血管内フィブリン血栓を伴う脂肪髄の炎症、壊死性動脈炎、大腸粘膜固有層の炎症等が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄の小核試験が実施された。

復帰突然変異試験及び小核試験では、いずれも陰性であった。染色体異常試験では、S9mix 存在下で 2.5 µg/mL 以上の濃度、及び S9mix 非存在下の連続処理法で 0.0625 µg/mL 以上の濃度において染色体構造異常の発現の増加が認められた。

申請者は、本薬の遺伝毒性について、以下の理由から、臨床使用時において本薬のプロテアソーム阻害作用に起因する染色体異常を誘発するリスクはあると考える。

- マウスを用いた小核試験では、検討した最高用量（雄雌それぞれ 2.5 及び 1.25 mg/kg）においても小核誘発は認められなかったが、マウスにおける推定曝露量（AUC_{last} は雄雌それぞれ 26,060 及び 13,030 ng・min/mL）は臨床曝露量¹²⁾ 以下であったこと。
- ヒト末梢血リンパ球染色体異常試験において、本薬は臨床曝露量よりも低濃度で染色体異常を誘発したこと。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験並びにラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器に対する本薬の影響は認められていない(5.2 参照)ものの、臨床使用時に染色体異常を誘発するリスクがあること（5.3 参照）から、申請者は、生殖可能な年齢の患者に本薬を投与する場合には本薬投与中及び投与後一定期間は避妊する必要があることについて注意喚起する必要があると考える旨を説明している。

5.5.2 ラット胚・胎児毒性発生に関する静脈内投与試験

妊娠 SD ラット（22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.5、1 及び 2 mg/kg が 1 日 1 回、妊娠 6～17 日まで急速静脈内投与された。

母動物では、2 mg/kg 群で 2/22 例の死亡が認められた。死亡例では、消瘦、胸水貯留、結腸の拡張、

¹²⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 20/27 mg/m² を 10 分間かけて持続静脈内投与した際の第 1 サイクルの第 16 日目における AUC_{last} は 26,160 ng・min/mL であった（01 試験）。

空腸漿膜の赤色化、脾臓の小型化、心臓の腫大等が認められた。1 mg/kg 以上の群で立毛、円背並びに摂餌量及び体重の減少、2 mg/kg 群で自発運動減少、会陰部汚染、蒼白及び労作性呼吸が認められた。胚・胎児では、本薬に関連する所見は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物に対して 0.5 mg/kg、胚・胎児発生に対して 2 mg/kg と判断された。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量における AUC_{last} (4,474 ng・min/mL) は、臨床曝露量¹³⁾ の 0.17 倍であった。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する静脈内投与用量設定試験（参考資料）

妊娠 NZW ウサギ（8 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg が 1 日 1 回、妊娠 6～19 日まで急速静脈内投与された。

母動物への影響として、0.8 mg/kg 群で 1/7 例の死亡が認められた。死亡例では、心嚢液及び胸水の貯留、心膜水腫、縦隔リンパ節の腫大並びに胸腺の浮腫が認められた。また、0.8 mg/kg 群で摂餌量、糞量及び体重の減少、蒼白並びに腔内淡緑色内容物が認められた。

胚・胎児発生への影響として、0.8 mg/kg 群で着床後の胚・胎児死亡率の増加（0.8 mg/kg 群：16.1%、対照群：5.8%）及び生存胎児体重の減少（対照群と比較し 0.8 mg/kg 群で 9.1%の減少）が認められた。胚・胎児死亡率の増加は母体毒性に伴う変化である、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に対して 0.4 mg/kg と判断された。胚・胎児発生に対する無毒性量のヒト等価用量（0.13 mg/kg）は、臨床最大投与量（0.73 mg/kg）の 0.18 倍であった。

なお、本薬投与による胚・胎児発生に対する影響は明らかとなったと考えることから、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する追加の試験を実施する予定はない、と申請者は説明している。

5.6 局所刺激性試験

ラットにおける 1 及び 6 カ月間反復投与毒性試験の結果から、検討した最高濃度である 2 mg/mL まで投与部位及びその周囲組織に対する本薬の影響は認められなかった（5.2.1 及び 5.2.2 参照）。また、サルにおける 1 及び 9 カ月間反復投与毒性試験の結果から、1 mg/mL 以上の濃度で投与部位及びその周囲組織における炎症細胞浸潤、浮腫、壊死等の刺激性変化が認められた（5.2.4 及び 5.2.5 参照）。

本薬の臨床使用時における投与液濃度（約 0.62 mg/mL）は、サルにおける 1 及び 9 カ月間反復毒性試験で局所刺激性が認められた最低濃度（1 mg/mL）を下回ることから、本薬の局所刺激性のリスクは低いと考える、と申請者は説明している。

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬の光毒性試験は実施されていない。なお、本薬の吸収極大波長である 295 nm におけるモル吸光係数は $98.7 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ であり、直接的光毒性を引き起こす $1,000 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ を超えなかった（「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号））。

¹³⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 20/27 mg/m² を 10 分間かけて持続静脈内投与した際の第 1 サイクルの第 16 日目における AUC_{last} は 26,160 ng・min/mL であった（01 試験）。

5.7.2 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬又は製剤に含まれる不純物として、*不純物A（製剤の規格値 ■■■%以下）、*不純物B/ *不純物C（原薬及び製剤の規格値 ■■■%以下）、*不純物D（原薬の規格値 ■■■%以下）、*不純物E（製剤の規格値 ■■■%以下）、*不純物F（製剤の規格値 ■■■%以下）及び *不純物G（製剤の規格値 ■■■%以下）が存在し、以下の検討により安全性は確認されたものと判断された。

5.7.2.1 不純物の一般毒性について

申請者は、不純物の一般毒性について、以下のように説明している。

*不純物A については、ラット及びサルにおいて本薬の主な代謝物である M16 として生成されることから、反復投与毒性試験（5.2 参照）において、*不純物A の毒性は評価されていると考える。また、*不純物B、*不純物C、*不純物D、*不純物E、*不純物F 及び *不純物G については、これらの不純物の臨床最大投与量に対し同等以上の用量が投与されたラット 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験及びサル 9 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、本薬のプロテアソーム阻害作用に起因すると考えられる心臓、肺、腎臓、胃腸又は造血器で認められた毒性所見以外の異質な毒性所見が認められなかったこと（5.2.2 及び 5.2.5 参照）等から、これらの不純物の安全性上の懸念は小さいと考える。

5.7.2.2 不純物の遺伝毒性について

規格値上限を超える *不純物A、*不純物B、*不純物C 及び *不純物D を含有する本薬を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。また、規格値上限を超える *不純物A、*不純物B、*不純物D、*不純物E、*不純物F 及び *不純物G を含有する本薬を用いて、マウスを用いた骨髄の小核試験が実施された。

その結果、復帰突然変異試験及び小核試験の結果からは、変異原性及び小核誘発は認められなかった。また、染色体異常試験の結果からは、S9mix 存在下で 3 µg/mL の濃度、及び S9mix 非存在下の短時間処理法で 0.04 µg/mL 以上の濃度において染色体構造異常の発現の増加が認められたが、以下の理由から、不純物による染色体異常誘発の懸念は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒトリンパ球の感受性の差等を踏まえると、本薬のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（5.3 参照）の成績と規格値上限を超える不純物を含有した本薬のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の成績との比較において、不純物による影響は認められなかったこと。
- マウスを用いた小核試験における不純物の最大投与量と規格値上限でのヒトにおける不純物の臨床最大投与量とを比較したとき、上記の不純物に対して安全域は雌雄それぞれ 4.1～12 倍及び 2.1～6.2 倍であったことから、不純物に起因した染色体異常が誘発される可能性は低いこと。

また、1 日臨床最大投与量が 1mg を超えない不純物である *不純物E、*不純物F 及び *不純物G について、DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge) 及び Leadscope Model Applier を用いた *in silico* 解析の結果からは、遺伝毒性と関連する構造を有する可能性は示唆されなかった。

5.R 機構における審査の概略

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。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、ウサギ胚・胎児発生毒性試験のための用量を検討する試験において、内臓検査が実施されなかったことから、本薬投与によりウサギで催奇形性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。

生殖発生毒性試験成績において胚・胎児死亡が認められた機序として、本薬のプロテアソーム阻害作用により、胚・胎児発生時においてアポトーシスを誘導したこと (Int Rev Cell Mol Biol 2008; 267: 59-124) 等が考えられる。予備試験において内臓検査を実施していないことから、ウサギに対する本薬の催奇形性は不明であるが、本薬の当該薬理作用を考慮すると、本薬投与により催奇形性が認められる可能性については否定できないと考える。

また、機構は、承認申請時に提出された添付文書（案）において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本薬を原則として投与しない旨が注意喚起されていたことから、当該設定の理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の生殖発生毒性試験において、本薬の臨床投与量より低用量において胚・胎児死亡が認められたこと (5.5.3 参照) から、本薬の臨床使用時においても胚・胎児に対して影響を及ぼす可能性があると考ええる。しかしながら、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢は限られていること、及び本薬投与が必要となる妊婦又は妊娠している可能性のある MM 患者が存在する可能性があることから、当該患者に対する本薬による治療の機会を提供するために、本薬の投与を禁忌とするのではなく、原則として投与しない旨を注意喚起すべきと考える。なお、妊娠可能な婦人における避妊の必要性について、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と同様にプロテアソーム阻害作用により腫瘍増殖を抑制すると考えられているボルテゾミブでは、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験結果等から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与しないこととされている。ウサギを用いた本薬の胚・胎児発生に関する用量設定試験において認められた胚・胎児死亡率の増加は、母体毒性に伴う変化であり、本薬による催奇形性について、現時点で得られている本薬の生殖発生毒性試験の結果を基に評価を行うことには限界があると考ええる。本薬のプロテアソーム阻害作用により、催奇形性を含む発生毒性を生じる可能性は否定できないことを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切ではなく、当該患者に対する本薬の投与については禁忌とする必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿及び糞中における本薬、並びに代謝物である M15 (加水分解体)、M14 (M15 の加水分解体) 及び M16 (ジオール体) の定量は LC-MS/MS 法により行われた。血漿中の本薬、M14、M15 及び M16 の定量下限値はそれぞれ 0.1¹⁴⁾、0.5、0.5 及び 0.5 ng/mL、糞中の定量下限値はいずれも 10 ng/g であった。また、ヒト尿中の本薬、M14 及び M15 の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 4、10 及び 4 ng/mL であった。

¹⁴⁾ 本承認申請において提出された試験のうち、PX-171-005 試験における血漿中本薬の定量下限値は 0.3 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

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ミダゾラム、DEX 又はレナリドミドとの併用投与時について検討された。また、ミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : ONO-7057-01 試験<20 年 月 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 50 例 (PK 解析対象は 17 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非対照試験が実施された。1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 15 若しくは 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 10 分間かけて静脈内投与、又は②本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に 10 分間かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 7)。第 16 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において用量比例性を示した。反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

表 7 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
1	15	4	1,010±99.0	0.159 (0.0833, 0.167)	212±40.4	0.571± 0.139	119± 33.4	13.3± 4.64
	20*2	13	1,530±407	0.150 (0.0833, 0.250)	306±69.9	0.706± 0.248	110± 24.4	11.9± 4.56
16	15	4	1,030±453	0.159 (0.117, 0.167)	211±81.8	0.484± 0.0794	132± 59.2	15.2± 7.55
	20	4	1,570±125	0.150 (0.133, 0.183)	330±64.7	0.424± 0.169	107± 28.2	15.1± 9.65
	27	6	2,300±974	0.150 (0.0833, 0.167)	436±133	0.659± 0.172	105± 26.7	8.50± 2.95

算術平均値±標準偏差、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : ①本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、並びに②本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与したデータを合算。

6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-12 : 05 試験<20 年 月 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 26 例 (PK 解析対象は 11 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非対照試験が実施された。1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に 10 分間かけて静脈内投与、レナリドミド 25 mg を 1 日 1 回、第 1～21 日目に経口投与、並びに DEX 40 mg を 1 日 1 回、第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 8)。

表 8 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
1	20	11	1,540±391	0.150 (0.0833, 0.167)	326±73.5	0.580±0.260	102±27.3	10.9±4.39
16	27	9	2,030±282	0.150 (0.133, 0.183)	444±56.0	0.740±0.272	98.8±16.1	11.7±5.40

算術平均値±標準偏差、* : 中央値 (範囲)

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : PX-171-001 試験<2005 年 10 月～20 年 月>)

進行性の造血器悪性腫瘍患者 29 例 (PK 解析対象は 11 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非対照試験が実施された。1 サイクルを 14 日間とし、本薬 1.2、2.4、4、6、8.4、11、15 又は 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1～5 日目に 1～2 分間かけて静脈内投与し、第 1 日目の血漿中本薬濃度が検討された。なお、1.2 及び 2.4 mg/m² 投与群については半数を超える検体で定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であったこと、並びに 4、6 及び 8.4 mg/m² 投与群については定量可能な採血点が不十分で消失相が認められなかったことから、解析対象から除外した、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に伴う上昇が認められなかった。当該理由として、11 mg/m² 投与群の例数が限られており、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の個体間変動が大きかったことに起因した可能性がある、と申請者は説明している。

表 9 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
11	2	282、2,490	0.083、0.13	49.3、319	0.15、0.383	72.7、506	5.21、79.2
15	5	326±218	0.12 (0.083, 0.12)	49.9±32.9	0.45±0.483	931±943	129±90.1
20	4	683±599	0.10 (0.083, 0.12)	91.6±74.5	0.38±0.167	794±639	96.6±95.6

算術平均値±標準偏差 (n=2 は個別値)、*: 中央値 (範囲)

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : PX-171-002 試験 Part 1<2005 年 9 月～20 年 月>及び Part 2<20 年 月～2009 年 10 月>)

進行性の造血器悪性腫瘍患者 48 例 (PK 解析対象は 29 例 : Part 1 は 20 例、Part 2 は 9 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非対照試験が実施された。Part 1 では 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1.2、2.4、4、6、8.4、11、15、20 又は 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 2 分間かけて静脈内投与することとされた。Part 2 の本薬単独投与コホートでは 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に 2 分間かけて静脈内投与し、本薬/DEX 投与コホートでは 28 日間を 1 サイクルとし、本薬 20 及び 27 mg/m² を単独投与コホートと同じスケジュールで投与し、DEX 20 mg を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に経口投与することとされた。なお、1.2、2.4、4、6 及び 8.4 mg/m² 投与群については、約半数の検体で定量下限 (0.1 ng/mL) 未満であったこと等から、解析対象から除外した、と申請者は説明している。

第 1 日目における本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。PX-171-002 試験 Part 1 において、本薬の用量の増加に伴う C_{max} 及び AUC_{last} の上昇が認められなかった。当該理由は不明であるが、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の個体間変動が大きかったことに起因した可能性がある。また、PX-171-002 試験 Part 2 において、本薬単独投与時と比較して本薬/DEX 投与時では、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} が低値を示したが、得られた PK パラメータのばらつきは大きく、当該結果から DEX が本薬の PK に及ぼす影響を考察することは困難であると考え、と申請者は説明している。

表 10 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
Part 1							
11	3	505±485	0.0833 (0.0833, 0.0833)	67.5±61.6	0.215±0.108	626±658	68.4±79.5
15	3	143±97.2	0.0833 (0.0833, 0.117)	23.6±15.3	0.218±0.06	1,821±1,433	199±117
20	8	528±406	0.1 (0.0833, 0.167)	81.9±58.3	0.657±0.48	659±353	108±71.2
27	5 ^{*2}	406±517	0.0833 (0.0833, 0.167)	56.8±66.1	0.447±0.0783	4,475±6,536	1,539±2,862
Part 2							
20	4 ^{*3}	410±521	0.242 (0.100, 0.317)	99.5±127	0.517±0.218	1,079±1,045	231±157
20 (DEX 併用)	4	371±542	0.242 (0.117, 0.667)	66.1±71.0	1.04±0.72	1,035±857	709±782

算術平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：PK パラメータが得られなかった 1 例を除外、*3：原因不明の血漿中濃度推移の逸脱が認められた 1 例を除外

6.2.2.3 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.3.2-4：PX-171-007 試験<2007 年 9 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>)

進行固形がん患者 79 例 (PK 解析対象は 30 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非対照試験が実施された。1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 2～10 分間かけて静脈内投与、又は②本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 若しくは 36 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に 2～10 分間かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 11)。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において用量比例性を示した。

表 11 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
1	20 ^{*2}	30	3,060±1,791	0.0500 (0, 0.167)	312±183	0.761±0.625 ^{*3}	263±398 ^{*3}	27.7±48.6 ^{*3}
16	20	3	3,707±1,953	0.0333 (0.0333, 0.0500)	301±180	1.08±0.0696	136±52.8	7.75±3.77
	27	5	4,564±1,784	0.0500 (0.0333, 0.133)	389±99.0	0.470±0.307 ^{*4}	150±30.9 ^{*4}	11.1±4.45 ^{*4}
	36	13	6,211±2,458	0.0500 (0.0333, 0.117)	677±449	0.948±0.361 ^{*5}	116±48.6 ^{*5}	9.33±4.80 ^{*5}

算術平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：①本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、並びに②本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 及び 36 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与したデータを合算、*3：n=23、*4：n=4、*5：n=10

6.2.3 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2：PX-171-008 試験<20 年 月～20 年 月>)

進行固形がん患者 18 例 (PK 解析対象は 17 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期においてミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、第 2 期において本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 1～4 分間かけて静脈内投与するとともに、ミダゾラム 2 mg を 1 日 1 回、第 1 及び 16 日目に経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、第1日目ではそれぞれ 0.99 [0.83, 1.18] 及び 0.95 [0.85, 1.07] であり、第16日目では 0.98 [0.80, 1.20] 及び 1.08 [0.94, 1.24] であった。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。

また、第2期の第1日目において、本薬、M14 及び M15 の尿中濃度、並びに本薬、M14、M15 及び M16 の糞中濃度が検討された。その結果、投与24時間後までの本薬、M14 及び M15 の尿中排泄率（投与量に対する割合（%）、以下、同様）はそれぞれ 0.3、25 及び 1.9%、M14 の糞中排泄率は 0.8% であり、糞中の本薬、M15 及び M16 はいずれも定量下限（10 ng/g）未満であった。本薬の消失における糞中排泄の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 腎機能障害を有する患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2-3：PX-171-005 試験＜2008年11月～2012年11月＞）

腎機能が正常な再発又は難治性の MM 患者 12 例（PK 解析対象は 8 例）、並びに軽度、中等度、重度又は血液透析を必要とする腎機能障害を有する再発又は難治性の MM 患者 38 例（PK 解析対象は 27 例）を対象に、本薬及び代謝物（M14、M15 及び M16）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非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 15 mg/m² を 1 日 1 回、第1、2、8、9、15 及び 16 日目に 2～10 分間かけて静脈内投与することとされた。

腎機能障害を有する MM 患者における本薬及び代謝物の PK パラメータは表 12 のとおりであった。いずれの測定日においても、腎機能障害の重症度別での本薬及び M16 の曝露量（ AUC_{last} ）に明確な差異は認められなかったが、M14 及び M15 の曝露量（ AUC_{last} ）は重症度に応じて上昇した。また、尿中排泄率（Fe）について、本薬では腎機能障害の重症度によらず 1%未満であったが、M14 及び M15 の尿中排泄率は腎機能障害の重症度に応じて低下したことから、M14 及び M15 の主要な排泄経路は腎排泄であることが示唆された、と申請者は説明している。なお、腎機能正常患者、並びに軽度、中等度、重度及び血液透析を必要とする腎機能障害を有する患者における本薬のタンパク結合率は 97.6～98.3% であり、明確な差異は認められなかった。

表 12 腎機能障害を有する MM 患者における本薬及び代謝物（M14、M15 及び M16）の PK パラメータ

腎機能障害の重症度*1	測定日（日）	n	測定対象	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Fe (%)
正常	1	8	本薬	2,546±1,406	220±117	0.450±0.103*2	151±79.3*2	0.490±0.316
			M14	92.2±18.9	275±97.4	1.85±0.777*7	—	33.1±13.1
			M15	14.8±3.48	25.2±7.26	1.42±0.248	—	1.93±1.12
			M16	151±36.4	66.9±18.9	0.656±0.174	—	—*9
	15	7	本薬	2,550±1,683	228±134	0.710±0.574*3	660±1,134*3	0.446±0.357
			M14	106±37.5	358±160	2.88±1.35	—	30.6±11.6
			M15	17.0±4.78	26.3±7.07	1.55±0.317	—	1.91±1.03
			M16	179±26.8	75.6±12.3	0.672±0.211	—	—*9
軽度	1	9	本薬	2,227±1,353	220±91.4	0.842±0.854*2	113±40.7*2	0.429±0.271*8
			M14	96.2±16.4	278±108	1.79±0.997*8	—	25.0±4.81
			M15	15.5±3.79	23.6±5.24	1.34±0.251*7	—	1.42±0.314
			M16	139±59.7	59.3±17.5	0.609±0.230	—	—*9
	15	8	本薬	2,673±1,352	333±218	0.678±0.266*3	115±34.7*3	0.428±0.262*2
			M14	98.5±14.1	308±118	2.21±1.06	—	27.0±8.47*2
			M15	15.3±2.68	24.3±3.92	1.45±0.278	—	1.55±0.602*2
			M16	166±49.6	67.2±7.22	0.669±0.245*7	—	—*9

腎機能障害 の重症度*1	測定日 (日)	n	測定 対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Fe (%)
中等度	1	5	本薬	2,234±1,245	241±129	0.601±0.0496*4	288±264*4	0.160±0.101*7
			M14	130±51.4	683±329	3.32±1.19*5	—	21.7±7.59*7
			M15	16.4±2.94	35.7±9.31	1.75±0.263*5	—	0.776±0.387*7
			M16	139±39.4	68.5±31.2	0.708±0.179	—	—*9
	15	5	本薬	2,718±705	414±218	0.816±0.471*4	119±16.5*4	0.202±0.116
			M14	125±48.5	728±374	3.94±0.708	—	22.0±6.89
			M15	15.7±1.38	33.6±10.3	1.58±0.133*5	—	0.856±0.377
			M16	149±48.8	74.2±30.4	0.629±0.119	—	—*9
重度	1	5	本薬	1,605±799	153±72.5	1.51±1.53*5	170±58.4*5	0.226±0.0921
			M14	150±25.7	836±293	3.58±0.887*5	—	19.2±4.36
			M15	17.3±8.78	41.1±21.9	1.79±0.207*5	—	0.578±0.230
			M16	163±108	72.9±29.0	0.784±0.263	—	—*9
	15	4	本薬	2,335±1,311	375±176	10.7*6	110*6	0.168±0.0670
			M14	142±30.2	1,091±375	5.22±1.89	—	17.0±4.67
			M15	18.2±2.55	40.8±11.1	2.10±0.437*4	—	0.475±0.249
			M16	150±26.4	83.8±19.8	0.864±0.193	—	—*9
血液透析を 必要とする 腎機能障害	1	8	本薬	2,071±1,996	233±166	1.65±1.80*3	170±60.2*3	—*10
			M14	165±49.7	1,992±811	5.04±1.24*7	—	—*10
			M15	17.8±6.12	57.3±57.6	2.24±1.40*7	—	—*10
			M16	113±48.8	59.3±32.0	0.792±0.321*7	—	—*10
	15	6	本薬	3,397±1,212	281±106	1.45±1.20*3	114±61.2*3	—*10
			M14	190±63.4	1,849±847	4.57±1.73*3	—	—*10
			M15	17.7±3.20	40.0±12.0	1.80±0.365	—	—*10
			M16	143±39.4	70.1±23.6	0.681±0.108	—	—*10

算術平均値±標準偏差、*1：CrCLが80 mL/min 超では正常、50 mL/min 以上 80 mL/min 以下では軽度、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満では中等度、30 mL/min 未満では重度と判定された、*2：n=6、*3：n=5、*4：n=3、*5：n=4、*6：n=1、*7：n=7、*8：n=8、*9：M16の尿中濃度は測定されていない、*10：血液透析を必要とする患者の採尿は実施されていない、—：算出せず

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験（05 試験）及び国内第 I / II 相試験（01 試験）において、QTcF と血漿中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデル（50 例、280 測定時点）により検討された。その結果、血漿中本薬濃度と QTcF の間に明確な関連は認められず、本薬 27 mg/m² を静脈内投与した際の C_{max}（算術平均値：2,130 ng/mL）における、本薬投与前からの QTcF 変化量の推定値 [90%CI] は 6.07 [2.74, 9.40] ms であり、90%CI の上限は 10 ms を下回った。また、海外第 II 相試験（PX-171-005 試験）及び海外第 I b / II 相試験（PX-171-007 試験）において、QTcF と血漿中本薬濃度との関係について線形混合効果モデル（154 例、488 測定時点）により検討された結果、血漿中本薬濃度と QTcF の間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬 27 mg/m² を静脈内投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 PPK 解析

海外臨床試験（PX-171-003-A1 試験、PX-171-004 試験、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、PX-171-007 試験及び 009 試験）で得られた本薬の PK データ（443 例、3,226 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Phoenix NLME Version 1.2）。なお、本薬の PK は 1 次消失過程を伴う 2-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、②V1 及び③V2 に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、体表面積、CrCL、性別、人種及びがん腫、②年齢、体重、体表面積、性別、人種及びがん腫、並びに③年齢、体重、体表面積、性別及び人種が検討された。その結果、CL に対する有意な共変量として体表面積が選択され、PPK 解析において推定された本薬の CL は、体表面積が中央値 (1.9 m²) の患者と比較して、体表面積が最小値 (1.37 m²) 及び最大値 (2.82 m²) の患者ではそれぞれ 13%低値及び 19%高値を示した。しかしながら、CL の個体間変動が 59.9%であったことを考慮すると、体表面積が本薬の CL に及ぼす臨床的な意義は明らかでないと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

申請用法・用量で本薬を投与することとされた 009 試験の結果を基に、本薬の C_{max} 又は AUC と、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73 等) に基づく奏効率、奏効期間及び PFS との関連をロジスティック回帰分析により検討した。その結果、本薬の C_{max} 又は AUC と奏効率、奏効期間及び PFS との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

PX-171-003-A1 試験、PX-171-004 試験、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、PX-171-007 試験及び 009 試験の結果を基に、本薬の C_{max} 及び AUC と、全 Grade の有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率との関連をロジスティック回帰分析により検討した。その結果、いずれの有害事象の発現率についても C_{max} 及び AUC との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 レナリドミド及び DEX との薬物動態学的相互作用について

機構は、CLd レジメン投与時における薬物動態学的相互作用について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。

CLd レジメン投与時における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成績は得られていないが、下記の点から、当該併用投与により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。

- 本薬が単独投与された国内第 I / II 相試験 (01 試験) と CLd レジメン投与された国内第 I 相試験 (05 試験) との間で、本薬の C_{max}、AUC_{last} 及び t_{1/2} に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照)。
- レナリドミドは肝臓で代謝を受けず、主に未変化体として尿中に排泄される (「レブラミドカプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg 添付文書」参照) ことから、本薬がレナリドミドの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。なお、レナリドミドは P-gp の基質である旨が報告されている (Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 869-74) が、臨床使用時において本薬による P-gp の障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 (4.5.3 参照)。
- DEX は CYP3A の基質であるが (「レナデックス錠 4 mg 添付文書」参照)、本薬とミダゾラム (CYP3A 基質) との相互作用試験において、本薬はミダゾラムの PK に影響を及ぼさなかった (6.2.3 参照) ことから、本薬が DEX の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、CLd レジメン投与時における臨床相互作用試験は行われていないことから、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、CLd レジメン投与時における薬物動態学的相互作用に関する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。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する固形がん又は造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（CFZ002 試験（2013 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：20■年■月■日]））において、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討した。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルでは本薬 20 mg/m² を 1 日 1 回、第 1 及び 2 日目に、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 8、9、15 及び 16 日目に、第 2 サイクルでは本薬 56 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に 30 分間かけて静脈内投与、並びに DEX 8 mg を各サイクル第 1 日目に 1 日 1 回経口又は静脈内投与することとされた。

CFZ002 試験における本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。なお、重度の肝機能障害を有する患者は 4 例組み入れられたが、血中濃度解析のための採血を実施することができなかった（敗血症性ショック、多臓器不全及び急性肝不全による死亡各 1 例、並びに急性腎不全による本薬の投与中止 1 例：4 例とも本薬との因果関係は否定された）ことから、検討を継続することは困難であると考え、重度の肝機能障害を有する患者の組入れを中断した。

肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、下記の理由等から、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響は小さいと考えることから、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する注意喚起は不要と考える。

- 肝機能が正常な患者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における本薬の AUC_{last} は、それぞれ約 40～44 及び 5.5～23%高値を示したものの、肝機能障害による AUC_{last} の上昇は概ね変動係数（33.1～100.5%）の範囲内であり、肝機能障害の重症度に伴う AUC_{last} の上昇は認められなかったこと。
- 本薬の血液クリアランスは、血漿クリアランス及び血液/血漿中濃度比（6.2.1.1 及び 4.2.2 参照）から 160～250 L/h と推定され、ヒトにおける肝血流量として報告される 75 L/h（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して高値を示したことから、本薬の消失には肝臓以外の臓器における代謝の寄与が大きいと考えられること。

表 13 肝機能障害を有する固形がん又は造血器悪性腫瘍患者における本薬の PK パラメータ（CFZ002 試験）

測定日 (日)	投与量 (mg/m ²)	肝機能障害 の重症度*	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
16	27	正常	10	1,090±796	405±164
		軽度	14	1,424±700	584±227
		中等度	9	1,107±503	500±170
29	56	正常	8	2,055±1,029	951±546
		軽度	8	3,190±1,818	1,328±852
		中等度	5	2,308±1,102	1,003±470

算術平均値±標準偏差、*：National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に基づく分類

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CFZ002 試験において、重度の肝機能障害を有する患者では、死亡等により血中濃度解析のための採血を実施できずに組入れ中止に至ったことから、重度の肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、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必要があると考える。また、CFZ002 試験において、肝機能が正常の患者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量が上昇する傾向が認められたことから、上記の重度の肝機能障害を有する患者での組入れ中止に至った経緯を含む、CFZ002 試験成績については、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。

6.R.3 本薬の PK の国内外差について

機構は、本薬の PK の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第 I / II 相試験 (01 試験)、海外第 II 相試験 (PX-171-005 試験) 及び海外第 I b / II 相試験 (PX-171-007 試験) の結果 (6.2.1.1、6.2.2.3 及び 6.2.4 参照) から、本薬 15 又は 20 mg/m² を 10 分間かけて静脈内投与した際の、第 1 サイクルの第 1 日目又は第 15 日目における C_{max}、AUC_{last} 及び t_{1/2} は表 14 のとおりであり、個別値 (範囲) の分布は日本人患者と外国人患者で類似したことから、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える。

表 14 日本人及び外国人における本薬の PK パラメータ

	試験名	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	01 試験	15	4	1,000 (911, 1,120)	197 (184, 271)	0.519 (0.474, 0.772)
		20	13	1,510 (927, 2,560)	292 (194, 454)	0.812 (0.396, 1.10)
外国人	PX-171-005 試験	15	4	1,720 (1,180, 2,610)	197 (105, 332)	1.24 (0.778, 1.73)
	PX-171-007 試験	20	1	6,730*	916*	0.661*

中央値 (範囲)、*: 個別値

申請者は、PX-171-007 試験において、本薬の投与時間を 30 分間としたコホートを新規に追加した、と説明している (7.2.2.1 参照)。機構は、本薬を 30 分間かけて静脈内投与した際の PK のデータを含む成績についても踏まえた本薬の PK の国内外差について、申請者に照会中である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本項において、各臨床試験における本薬の用法・用量は、特記しない限り表 15 のとおりである。

表 15 臨床試験における本薬の用法・用量

	本薬の用法・用量
20/27 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 27 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与
20/36 mg/m ²	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与、本薬 36 mg/m ² を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 3 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 8 試験が提出された。また、参考資料として、表 16 に示す海外第 I 相試験 2 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験、海外第

II 相試験 4 試験及び海外 compassionate use 試験 1 試験の計 8 試験が提出された。

表 16 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	主な用法・用量	主な 評価項目
評価	国内	ONO-7057-01	I / II	再発又は難治性の MM	50 ①17 ②33	①第 I 相パート: 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 15 若しくは 20 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、又は 20/27 mg/m ² ②第 II 相パート: 本薬 20/27 mg/m ²	安全性 有効性 PK
		ONO-7057-05	I	再発又は難治性の MM	26	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20/27 mg/m ² 、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与	安全性 有効性 PK
	海外	PX-171-002 Part 1	I	進行性の造血器悪性腫瘍	37	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1.2、2.4、4.0、6.0、8.4、11、15、20、27 又は 36 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与	安全性 PK
		PX-171-002 Part 2	I	進行性の造血器悪性腫瘍	11 ①7 ②4	①本薬単独投与コホート: 1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルでは本薬 20 mg/m ² を、第 2 サイクル以降は 27 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与 ②本薬と DEX の併用投与コホート: ①の本薬投与日に DEX 20 mg を経口投与で併用	安全性 PK
		PX-171-003 Part 2 (A1)	II	再発又は難治性の MM	266	1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルでは本薬 20 mg/m ² を、第 2 サイクル以降は 27 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		PX-171-006	I b	再発又は難治性の MM	84 ①40 ②44	①用量漸増パート: 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 15 若しくは 20 mg/m ² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与、又は 20/27 mg/m ² 、並びに、レナリドミド 10、15、20 又は 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与 ②用量拡大パート: 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20/27 mg/m ² 、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与	安全性
		PX-171-009	III	再発又は難治性の MM	792 ①396 ②396	①CLd 群: 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20/27 mg/m ² 、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与 ②Ld 群: 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与	有効性 安全性
		PX-171-011	III	再発又は難治性の MM	315 ①157 ②158	①本薬群: 本薬 20/27mg/m ² *1 ②BSC 群: 1 サイクルを 28 日間とし、最大 84 mg の DEX に相当するコルチコステロイド*2 を経口又は静脈内投与、任意でシクロホスファミド水和物 50 mg を 1 日 1 回併用投与	有効性 安全性
参考	海外	PX-171-001	I	進行性の造血器悪性腫瘍	29	1 サイクルを 14 日間とし、本薬 1.2、2.4、4.0、6.0、8.4、11、15 又は 20 mg/m ² を 1 日 1 回各サイクルの第 1～5 日目に静脈内投与	安全性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	主な用法・用量	主な 評価項目
		PX-171-008	I b	進行固形がん	18	第1期：ミダゾラム 2 mg を単回経口投与 第2期：本薬 27 mg/m ² を第1、2、8、9、15 及び16日目に静脈内投与、ミダゾラム 2 mg を第1及び16日目に経口投与	安全性 PK
		PX-171-007	I b /II	進行性の固形 がん又は造血 器悪性腫瘍	79 ①14 ②65	①第I b 相パート：1 サイクルを 28 日間と し、本薬 20 mg/m ² を1日1回、第1、2、 8、9、15 及び16日目に静脈内投与、又は 20/27 若しくは 20/36 mg/m ² ②第II相パート：本薬 20/36 mg/m ²	安全性 PK
		PX-171-003 Part 1 (A0)	II	再発又は難治 性の MM	46	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1日1回、各サイクルの第1、2、8、9、15 及 び16日目に静脈内投与	安全性
		PX-171-004	II	再発又は難治 性の MM	164	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20 mg/m ² を 1日1回、各サイクルの第1、2、8、9、15 及 び16日目に静脈内投与、又は 20/27 mg/m ²	有効性 安全性
		PX-171-005	II	腎機能障害を 有する患者を 含む再発又は 難治性の MM	50	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 15 mg/m ² を 1日1回、第1、2、8、9、15 及び16日目に 静脈内投与	安全性 PK
		PX-171-010	II	過去に本薬の 臨床試験を完 了した固形が ん又は MM	62	先行した本薬の臨床試験での最終来院時と 同じ用法・用量	安全性 有効性
		2011-002	CU	再発又は難治 性の MM	338	本薬 20/27 mg/m ²	安全性 有効性

CU：compassionate use、*1：第10 サイクル以降は、第8及び9日目の投与を実施しないことが許容された、*2：プレドニゾン 30 mg 若しくは DEX 6 mg の隔日投与、又はこれらに相当するコルチコステロイドのレジメン

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、「7.3 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、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：ONO-7057-01 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日]>）

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：第 I 相パート 9～18 例、第 II 相パート 24 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 15 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相パートでは、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 15 若しくは 20 mg/m² を1日1回、各サイクルの第1、2、8、9、15 及び16日目に静脈内投与、又は本薬 20/27 mg/m² を静脈内投与することとされた。また、第 II 相パートでは、本薬 20/27 mg/m² を静脈内投与することとされた。

第 I 相パート及び第 II 相パートでは、それぞれ本試験に登録された 17 例全例（15 mg/m² 群 4 例、20 mg/m² 群 6 例、20/27 mg/m² 群 7 例）及び 33 例全例が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

DLT の評価期間とされた第 I 相パートの第1 サイクルにおいて、DLT は 20 mg/m² 群で 1/6 例（Grade

4 の TMA/心筋症/肝障害/感覚運動障害) で認められ、20/27mg/m² 群で DLT は認められなかったことから、本薬 20/27 mg/m² は忍容可能と判断された。

有効性について、主要評価項目は、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73 等) に基づく奏効率 (sCR、CR、VGPR 又は PR の割合) とされた。第 I 相パートにおいて、15 mg/m² 群及び 20 mg/m² 群における評価期間内 (本薬を最終投与後 30 日目又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期まで) の奏効率 [95%CI] は、それぞれ 25 [4.6, 69.9] % 及び 0 [0.0, 39.0] % であった。本薬 20/27 mg/m² が投与された 40 例 (第 I 相パート 7 例、第 II 相パート 33 例) における評価期間内 (本薬を最終投与後 30 日目又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期まで) の最良総合効果及び奏効率は表 17 のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は 5% であった。

表 17 最良総合効果 (治験責任医師判定、20/27 mg/m² 投与例、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%) 40 例
sCR	0
CR	0
VGPR	2 (5.0)
PR	7 (17.5)
SD	18 (45.0)
PD	9 (22.5)
NE	4 (10.0)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	9 (22.5 [12.3, 37.5])

*: WILSON 法による正規近似

安全性について、いずれのパートにおいても、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-12 : ONO-7057-05 試験 <20 年 月 日データカットオフ日 : 20 年 月 日>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 26 例) を対象に、CLd レジメンの安全性、忍容性、有効性及び 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 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬については 20/27 mg/m² を静脈内投与することとされ、第 12 サイクルまで繰り返すこととされた。第 13~18 サイクルは、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、15 及び 16 日目に静脈内投与することとされた。Ld レジメンについては、1 サイクルを 28 日間とし、第 1~21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与することとされた。いずれの治験薬も第 18 サイクルを超える投与は許容されなかった。

本試験に登録された 26 例全例が、有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。なお、20 年 月 日付け治験実施計画書の改訂において、目標症例数が 6 例から 26 例に変更され、有効性の評価のための閾値奏効率が、海外第 III 相試験 (009 試験) の対照群である Ld レジメンの奏効率 (66.7%) を参考に 66.7% と設定された。

有効性について、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による評価期間内 (本薬を最終投与後 30 日目又は最終投与後の他剤による治療開始日どちらか早い時期まで) における最良総合効果及び奏効率は表 18 のとおりであり、奏効率の 90%CI の下限 72.8% が、予め設定した閾値奏効率 66.7% を上回った。

表 18 最良総合効果（治験責任医師判定、有効性の解析対象集団、20■年■月■日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	26 例
sCR	0
CR	1 (3.8)
VGPR	5 (19.2)
PR	17 (65.4)
MR*	1 (3.8)
SD	2 (7.7)
PD	0
NE	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	23
(奏効率 [90%CI] (%))	(88.5 [72.8, 96.8])

* : EBMT 基準 (Br J Haematol 1998; 102: 1115-23) で評価された。SD については、IMWG 基準により SD と判定された患者のうち EBMT 基準により MR と判定された患者が除かれた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : PX-171-002 試験 Part 1<2005 年 9 月~20■年■月>)

進行性の造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：50 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び 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 28 日間とし、本薬 1.2、2.4、4.0、6.0、8.4、11、15、20、27 又は 36 mg/m² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与することとされ、第 12 サイクルまで繰り返すこととされた。

本試験に登録された 37 例全例（1.2、2.4、6.0、8.4 及び 15 mg/m² 群各 3 例、4.0 及び 11 mg/m² 群各 4 例、20 mg/m² 群 8 例、27 mg/m² 群 6 例）が、安全性の解析対象集団とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、1.2、20 及び 27 mg/m² 群の各 1 例（それぞれ Grade 3 の疲労/AST 増加、Grade 3 の腎不全、及び Grade 3 の低酸素血症）に DLT が認められ、27 mg/m² 群においても MTD に達しなかったが、27 mg/m² 群の 3/6 例（50.0%）で腫瘍崩壊症候群に起因すると考えられる有害事象が認められたため、36 mg/m² の用量については検討されなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/37 例（5.4%）に認められ、投与群別では、2.4 mg/m² 群 1/3 例（33.3%）、27 mg/m² 群 1/6 例（16.7%）であった。死因は 2.4 mg/m² 群で感染 1 例、27 mg/m² 群で疾患進行 1 例であり、うち感染 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : PX-171-002 試験 Part 2<20■年■月~2009 年 10 月>)

進行性の造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：本薬単独投与コホート 24 例、本薬と DEX の併用投与コホート 12 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性及び 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 サイクルでは本薬 20 mg/m² を、第 2 サイクル以降は 27 mg/m² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に静脈内投与することとされ、第 12 サイクルまで繰り返すこととされた。本薬/DEX 投与コホートでは、本薬の投与前に DEX 20 mg を経口投与することとされた。なお、本薬 20 mg/m² から 27 mg/m² への漸増時期について、当初は第 1 サイク

ルの2週目であったが、登録された3例のうち2例で腫瘍崩壊に起因すると考えられる血中クレアチニン増加等が認められたことから、20■■年■■月■■日付け治験実施計画書が改訂され、第2サイクルの1週目に変更された。

本試験に登録された11例（本薬単独投与コホート7例、本薬/DEX投与コホート4例）全例が安全性の解析対象集団とされた。なお、PX-171-002試験Part1及びPart2において、本薬20 mg/m²から27 mg/m²への漸増投与に係る一定の忍容性が検討できたと考えたこと等から、11例の登録時点でPart2は早期終了とされた。

DLTの評価期間とされた第1サイクルにおいて、本薬/DEX投与コホートの1例（Grade3のALT増加/AST増加/血中ALP増加）にDLTが認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は本薬単独投与コホート1/7例（14.3%）、本薬/DEX投与コホート1/4例（25.0%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-6：PX-171-003試験Part2（A1）＜20■■年■■月～2012年10月＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：250例）を対象に、本薬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31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サイクルでは本薬20 mg/m²を、第2サイクル以降は27 mg/m²を1日1回、各サイクルの第1、2、8、9、15及び16日目に静脈内投与することとされ、第12サイクルまで繰り返すこととされた。

本試験に登録された266例全例が安全性の解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及び少なくとも1回の本薬投与後の有効性評価が実施された257例が有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定による最良総合効果及び奏効率は、表19のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は10%であった。

表19 最良総合効果（IRC判定、有効性の解析対象集団、20■■年■■月■■日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%) 257例
sCR	0
CR	1 (0.4)
VGPR	13 (5.1)
PR	47 (18.3)
MR*	34 (13.2)
SD	81 (31.5)
PD	69 (26.8)
NE	12 (4.7)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%))	61 (23.7 [18.67, 29.42])

*：EBMT基準（Br J Haematol 1998; 102: 1115-23）で評価された。SDについては、IMWG基準によりSDと判定された患者のうちEBMT基準によりMRと判定された患者が除かれた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は24/266例（9.0%）に認められた。疾患進行14例を除く死因は、心停止3例、肝不全2例、敗血症、呼吸困難、肺炎、脳出血及び不明各1例であり、うち心停止3例、肝不全2例、呼吸困難、肺炎及び不明各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.4 海外第Ⅰb相試験（CTD 5.3.5.2-10：PX-171-006 試験＜2008年5月～2013年5月＞）

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：用量漸増パート約 40 例、用量拡大パート 30 例）を対象に、CLd レジメンの安全性及び MTD を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、1 サイクルを 28 日間とし、本薬については 15 若しくは 20 mg/m² を 1 日 1 回、各サイクルの第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に、又は 20/27 mg/m² を静脈内投与、レナリドミド 10、15、20 又は 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与、用量拡大パートでは、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 20/27 mg/m² を静脈内投与、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与することとされ、第 12 サイクルまで繰り返すこととされた。第 13 サイクル以降は、第 8 及び 9 日目の本薬投与を実施しないことが許容された。

本試験に登録された 84 例全例（用量漸増パート 40 例、用量拡大パート 44 例）が安全性の解析対象集団とされ、投与開始後に有効性評価が行われなかった 1 例を除いた 83 例が有効性の解析対象集団とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、用量漸増パートの 20/27 mg/m² 群 1/8 例（Grade 4 の好中球減少症）に DLT が認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/84 例（3.6%）に認められ、投与群別では本薬 20/27 mg/m² 群 3/52 例（5.8%）であった。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.5 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：PX-171-009 試験＜2010年7月～実施中〔データカットオフ日：2014年6月16日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者を対象（目標症例数：780 例）に、CLd レジメンの有効性及び安全性を Ld レジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 129 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20/27 mg/m² を静脈内投与することとされ、第 12 サイクルまで繰り返すこととされた。第 13～18 サイクルは、本薬 27 mg/m² を 1 日 1 回、第 1、2、15 及び 16 日目に静脈内投与することとされた。また、Ld レジメンについては、1 サイクルを 28 日間とし、第 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与することとされた。なお、第 19 サイクル以降、CLd 群においては Ld レジメンのみを継続することとされ、Ld 群では第 18 サイクルまでと同じ用法・用量で継続された。

本試験に登録され、無作為化された 792 例（CLd 群 396 例、Ld 群 396 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を投与されなかった CLd 群 4 例及び Ld 群 7 例を除く 781 例（CLd 群 392 例、Ld 群 389 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 IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS とされた。中間解析が計 2 回計画され、第 1 回中間解析は、登録患者数の再評価を目的として、最初の患者が無作為化された約 15 カ月後（予定登録期間約 18 カ月）に実施する計画とされた。また、第 2 回中間解析は、有効性の評価を目的として、目標の PFS イベント数 526 の 80%（約 420 イベント）が確認された時点で実施する計画とされ、中間解析の実施に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。2014 年 6 月に、IDMC により第 1 回中間解析が実施され、観察された両群併せた PFS イベント数を考慮して、目標の PFS イベント数である 526 イベントにより早期に到達

するために、登録予定症例数が 700 例から 780 例に変更された。第 2 回中間解析の結果、CLd 群における PFS の有意な延長が確認されたことから、IDMC の提言を受けて本試験は早期中止された。

第 2 回中間解析における PFS の結果は表 20 及び図 1 のとおりであり、Ld 群に対する CLd 群の優越性が検証された。

表 20 PFS の第 2 回中間解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2014 年 6 月 16 日データカットオフ）

	CLd 群	Ld 群
例数	396	396
死亡又は増悪数 (%)	207 (52.3)	224 (56.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	26.3 [23.3, 30.5]	17.6 [15.0, 20.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.69 [0.57, 0.83]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1：層別因子（ベースラインの $\beta 2$ ミクログロブリン（2.5 mg/L 未満、2.5 mg/L 以上）、ボルテゾミブによる前治療歴の有無及びレナリドミドによる前治療歴の有無）により調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox モデルと同様の層別因子）、有意水準片側 0.0127

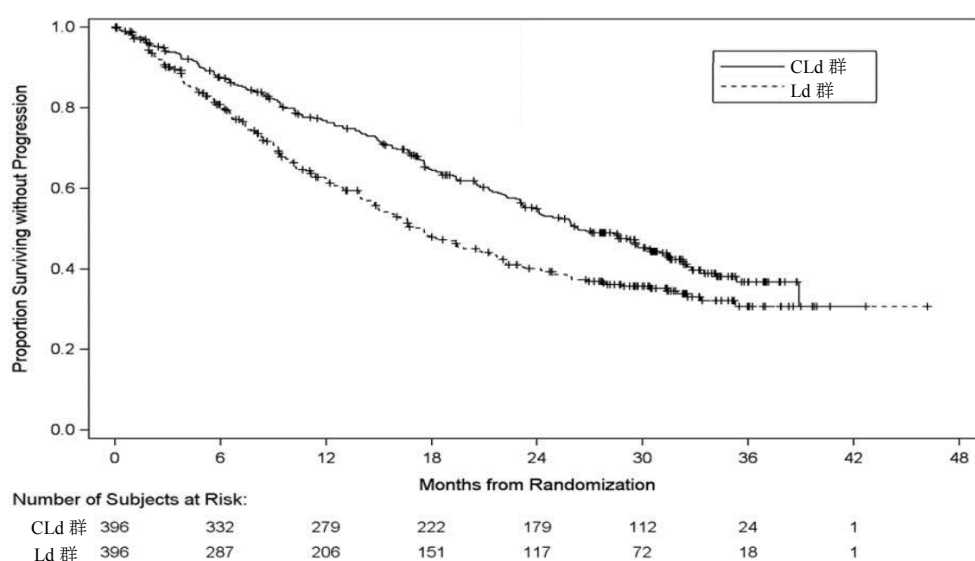


図 1 PFS の第 2 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（IRC 判定、ITT 集団、2014 年 6 月 16 日データカットオフ）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、CLd 群 30/396 例（7.7%）、Ld 群 33/396 例（8.5%）に認められた。疾患進行（CLd 群 2 例、Ld 群 6 例）を除く死因は、CLd 群で心筋梗塞及び敗血症各 3 例、心停止、気管支肺炎、急性呼吸促迫症候群及び死亡各 2 例、心不全、急性心不全、循環虚脱、左室機能不全、心肺不全、敗血症性ショック、心内膜炎、肺炎、上気道感染、硬膜下血腫、頭蓋内出血、多臓器不全、突然死及び自殺既遂各 1 例、Ld 群で心不全、敗血症、敗血症性ショック、肺炎、死亡及び骨髄異形成症候群各 2 例、心不全/肺障害、心筋梗塞、不整脈、心肺不全、急性冠動脈症候群、尿路性敗血症、ウイルス性肺炎、気管支肺炎、肝感染、急性腎不全、多臓器不全、突然死、肺塞栓症、昏睡及び呼吸不全各 1 例であった。うち、CLd 群の心停止、敗血症、肺炎及び頭蓋内出血各 1 例、Ld 群の急性冠動脈症候群、敗血症性ショック、敗血症、肝感染、急性腎不全、肺塞栓症、骨髄異形成症候群及び呼吸不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2.6 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：PX-171-011 試験＜2010 年 9 月～2014 年 7 月＞）

再発又は難治性の MM 患者を対象（目標症例数：302 例）に、本薬単独投与の有効性及び安全性を BSC と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 77 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、本薬 20/27 mg/m² を静脈内投与することとされ、第 9 サイクルまで繰り返すこととされた。第 10 サイクル以降は、第 8 及び 9 日目の本薬投与を実施しないことが許容された。BSC は、1 サイクルを 28 日間とし、1 サイクルにおける総量として最大 84 mg の DEX に相当するコルチコステロイド¹⁵⁾ を経口又は静脈内投与され、任意でシクロホスファミド水和物 50 mg を 1 日 1 回併用投与することが許容された。

本試験に登録された 315 例（本薬群 157 例、BSC 群 158 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬を投与されなかった BSC 群 5 例を除く 310 例（本薬群 157 例、BSC 群 153 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 OS とされ、目標の OS イベント数である 253 件の 75% のイベント数（189 件）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が計画され、中間解析の実施に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。197 件の OS イベントが観察された時点で実施された中間解析の結果から、IDMC により試験の継続が勧告された。

OS の最終解析の結果は表 21 及び図 2 のとおりであり、BSC 群に対する本薬群の優越性は示されなかった。

表 21 OS の最終解析結果（ITT 集団、2014 年 7 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	BSC 群
例数	157	158
死亡数 (%)	129 (82.2)	125 (79.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.2 [8.4, 14.4]	10.0 [7.7, 12.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.975 [0.760, 1.249]	
p 値 (片側) *2	0.4172	

*1: 層別因子（前治療レジメン数（3、4 又は 5 以上）及び地域（欧州、その他））により調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox モデルと同様の層別因子)、有意水準片側 0.0217

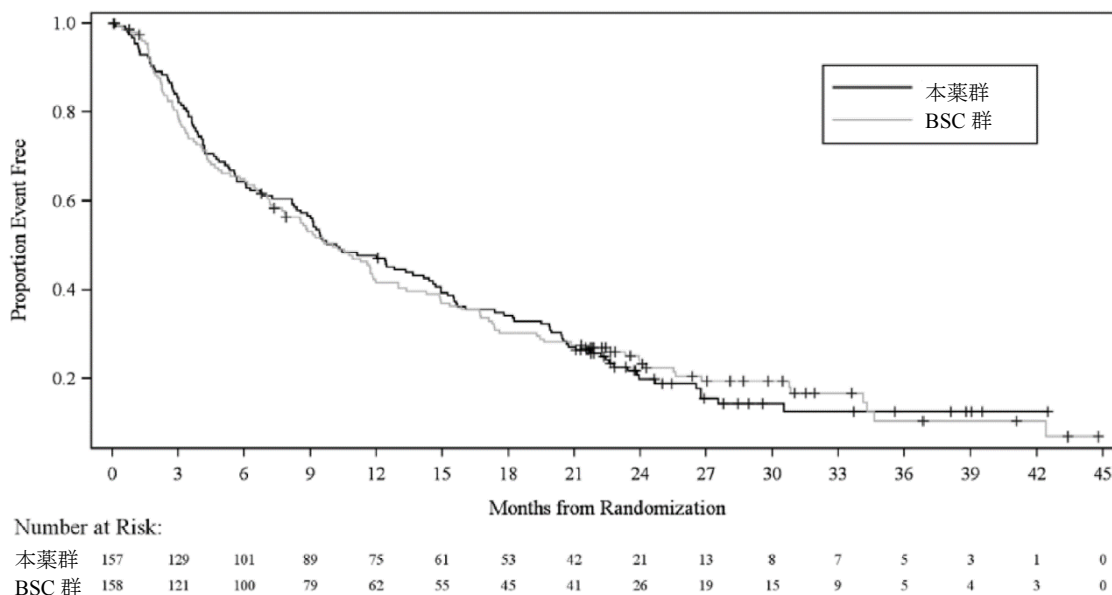


図 2 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2014 年 7 月 10 日データカットオフ）

¹⁵⁾ プレドニゾロン 30 mg 若しくは DEX 6 mg の隔日投与、又はこれらに相当するコルチコステロイドのレジメン。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 29/157 例 (18.5%)、BSC 群 34/153 例 (22.2%) に認められた。疾患進行 (本薬群 13 例、BSC 群 14 例) を除く死因は、本薬群で心停止、急性腎不全及び多臓器不全各 2 例、心肺停止、心不全、急性心不全、肺水腫、気管支肺炎、肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、腎感染及び上部消化管出血各 1 例、BSC 群で肺炎 7 例、敗血症性ショック 2 例、心不全、心停止、急性肺水腫、気管支肺炎、敗血症、好中球減少性敗血症、肺出血、急性骨髓性白血病、気管支炎、全身健康状態低下及び死亡各 1 例であった。うち、本薬群の心不全 1 例、BSC 群の肺炎 2 例及び敗血症性ショック 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の試験が提出されている (6.2.2 参照)。患者を対象とした以下 7.2.1.1 及び 7.2.1.2 の 2 試験について、治験期間中に死亡例は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : PX-171-001 試験<2005 年 10 月~20■年 ■月>)

7.2.1.2 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : PX-171-008 試験<20■年 ■月~20■年 ■月>)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-11 : PX-171-007 試験<2007 年 9 月~実施中 [データカットオフ : 20■年 ■月 ■日] >)

進行性の固形がん又は造血器悪性腫瘍患者 (目標症例数 : 235 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性及び有効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 5 施設で実施された。

本試験に登録された 79 例 (第 I b 相パート : 14 例、第 II 相パート : 65 例) 全例が安全性の解析対象集団とされた。なお、第 II 相パートについては、非小細胞肺癌等の癌腫別での 5 つのコホートに各 14 例ずつ登録した上で、1 例以上に奏効が認められた場合に最大 16 例まで追加する計画とされたが、本薬の投与時間を 2~10 分間から 30 分間に延長するコホートが第 I b 相パートに新たに追加されたことに伴い、2~10 分間の投与であった第 II 相パートへの登録は 65 例の時点で中止された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与後 30 日以内の死亡は、4/79 例 (5.1%) に認められた。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : PX-171-003 試験 Part 1 (A0) <2007 年 8 月~2012 年 10 月>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 20~40 例) を対象に、本薬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。

本試験に登録された 46 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4/46 例 (8.7%) に認められた。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-7 : PX-171-004 試験<2007 年 9 月~2013 年 1 月>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 約 155 例) を対象として、本薬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 19 施設で実施された。

本試験に登録された 164 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4/164 例 (2.4%) に認められ、投与群別では 20mg/m² 群で 1/94 例 (1.1%)、20/27 mg/m² 群で 3/70 例 (4.3%) に認められた。死因は、20 mg/m² 群で多臓器不全 1 例、20/27 mg/m² 群で心障害、急性腎不全及び疾患進行各 1 例であり、うち、多臓器不全及び心障害各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-9 : PX-171-005 試験<2008 年 11 月～2012 年 11 月>)

再発又は難治性の MM 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。

本試験に登録された 50 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 7/50 例 (14%) に認められた。疾患進行 6 例を除く死因は細菌性肺炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.5 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : PX-171-010 試験<20■■年■■月～実施中 [データカットオフ日 : 20■■年■■月■■日] >)

過去に本薬の臨床試験の完了時に SD 以上の抗腫瘍効果が持続していた進行性の固形がん又は MM 患者を対象に、本薬を長期投与した際の安全性及び有効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 17 施設で実施された。

用法・用量は、本試験に先行して当該患者が参加した本薬の臨床試験¹⁶⁾での最終来院時と同一の設定とされた。

本試験に登録された 62 例¹⁶⁾のうち、本薬を投与されなかった 3 例 (PX-171-005 試験 2 例及び PX-171-003 試験 Part 2 (A1) 1 例) を除く 59 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.2.6 海外 compassionate use 試験 (CTD 5.3.5.4-2 : 2011-002 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

再発又は難治性の MM 患者を対象に、薬剤提供プログラムとして本試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20/27 mg/m² を静脈内投与することとされ、第 9 サイクルまで繰り返すこととされた。第 10 サイクル以降は、1 日 1 回、第 1、2、15 及び 16 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 338 例のうち、本薬を投与されなかった 10 例を除く 328 例が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 34/328 例 (10.4%) に認められた。疾患進行 29 例を除く死因は、脳出血、頭蓋内出血、腎不全、敗血症及び不明各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.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重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (009 試験) であると判断した。

¹⁶⁾ PX-171-002 試験、PX-171-003 試験 Part 1 (A0)、PX-171-003 試験 Part 2 (A1)、PX-171-004 試験 Part 1、PX-171-004 試験 Part 2、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、PX-171-007 試験及び PX-171-008 試験であり、登録例数の内訳は、それぞれ 1、1、22、1、21、6、1、4 及び 5 例であった。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性の MM 患者を対象に、CLd レジメンの安全性及び有効性を検討することを目的とした国内第 I 相試験（05 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.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。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、009 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

009 試験が計画された 2009 年当時、海外では、IMWG により作成された診療ガイドライン（Leukemia 2009; 23: 1716-30）において、009 試験の対象である再発又は難治性の MM 患者に対する治療法として、海外臨床試験成績（New Engl J Med 2007; 357: 2123-32 等）を基に LD レジメン¹⁷⁾ が推奨されていた。本邦では、多発性骨髄腫の診療指針 第 2 版（文光堂、2008 年）において、上記の海外臨床試験成績を基に、化学療法施行後の再発に対するサルベージ療法として、レナリドミドによる治療が推奨されていた。また、初発の MM を対象とした海外臨床試験において、LD レジメン群と比較して Ld レジメン群での PFS が延長傾向を示した（PFS の中央値：それぞれ 19.1 及び 25.3 カ月）こと等が報告されていた（J Clin Oncol 2007; 25(18_suppl). ASCO Annual Meeting 2007. Abstract 8025、Lancet Oncol 2010; 11: 29-37）。

以上より、009 試験の対照群として Ld レジメンを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 主要評価項目について

申請者は、009 試験の主要評価項目として PFS を設定した経緯について、以下のように説明している。

MM は治癒が困難な難治性の疾患であり、再発又は難治性の MM 患者に対する治療は、延命を期待して施行される。再発又は難治性の MM 患者では、PFS が臨床試験成績を示す上で推奨される評価項目であると考えられていること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、再発又は難治性の MM 患者を対象とした 009 試験では、主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能と考える。しかしながら、標準的な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に際しては、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。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

009 試験の主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果について、Ld 群に対する CLd 群の優越性が示された（7.1.2.5 参照）。また、副次評価項目の一つとされた OS について、20 年 月 日付けで治験実施計画書が改訂され、PFS の主要解析（第 2 回中間解析又は最終解析）の

¹⁷⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に、DEX 40 mg を 1～4 日目、9～12 日目及び 17～20 日目に投与。

結果から CLd 群における PFS の有意な延長が確認された場合に中間解析を実施すること、及び 510 例が死亡した時点で最終解析を実施することが規定された。なお、OS の中間解析の実施に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

OS の中間解析の結果は表 22 及び図 3 のとおりであった。なお、OS の中間解析において有効中止の基準を満たさなかった場合には、最終解析まで本試験を継続することが予め規定されており、当該結果は有効中止の基準を満たさなかった。OS の最終解析結果は 2018 年第 1 四半期に得られる見込みである。

表 22 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2014 年 6 月 16 日データカットオフ)

	CLd 群	Ld 群
例数	396	396
死亡数 (%)	143 (36.1)	162 (40.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [32.1, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.787 [0.628, 0.985]	
p 値 (片側) *2	0.0182	

—: 推定不可、*1: 層別因子 (ベースラインの $\beta 2$ ミクログロブリン (2.5 mg/L 未満、2.5 mg/L 以上)、ボルテゾミブによる前治療歴の有無及びレナリドミドによる前治療歴の有無) により調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox モデルと同様の層別因子)、有意水準片側 0.0051

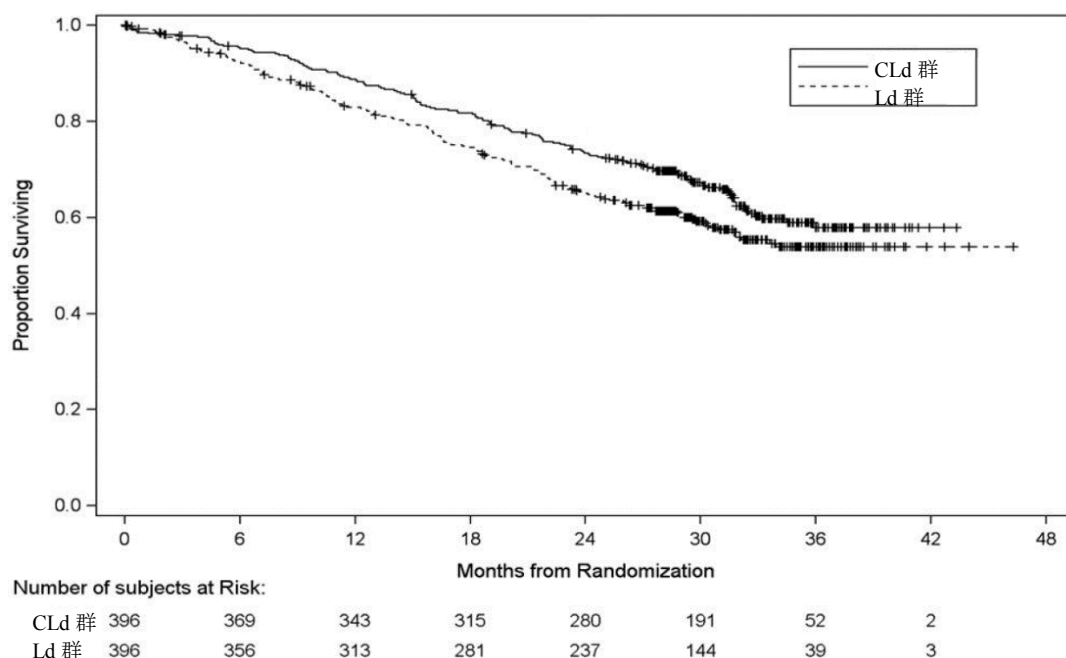


図 3 OS の中間解析時点の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2014 年 6 月 16 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、009 試験の対象患者に対して CLd レジメンの有効性は示されたと判断した。なお、009 試験の OS の最終解析については、結果が得られ次第、資材等を用いて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。

- 009 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、Ld 群に対する CLd 群の優越性が検証されたこと。
- OS の中間解析の結果 (2014 年 6 月 16 日データカットオフ) から、Ld 群と比較して CLd 群で劣る傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 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。

05 試験の有効性評価項目として設定された IMWG 基準に基づく奏効率 [90%CI] は 88.5 [72.8, 96.8] % (23/26 例) であり、90%CI の下限が閾値奏効率 (66.7%) を上回った。また、009 試験の CLd 群及び Ld 群における IMWG 基準に基づく奏効率 [95%CI] はそれぞれ 87.1 [83.4, 90.3] % (345/396 例) 及び 66.7 [61.8, 71.3] % (264/396 例) であり、05 試験で認められた奏効率の結果は、009 試験の CLd 群と同様に Ld 群と比較して高値であった。以上より、外国人患者と同様に、日本人の再発又は難治性の MM 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 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、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、心障害、ILD、肺高血圧症、血液毒性、感染症、肝障害、腎障害、出血、IRR、TLS、高血圧クリーゼを含む高血圧、静脈血栓塞栓症、PRES 及び脳症、TMA、消化管穿孔、心膜炎、並びに心嚢液貯留であり、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、休薬・減量・中止等の用量調節を含む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。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

再発又は難治性の MM 患者を対象として実施された海外臨床試験 (009 試験及び 011 試験) における安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要 (009 試験及び 011 試験)

	例数 (%)			
	009 試験		011 試験	
	CLd 群 392 例	Ld 群 389 例	本薬群 157 例	BSC 群 153 例
全有害事象	380 (96.9)	380 (97.7)	154 (98.1)	143 (93.5)
Grade 3 以上の有害事象	328 (83.7)	316 (81.2)	118 (75.2)	109 (71.2)
死亡に至った有害事象	36 (9.2)	36 (9.3)	29 (18.5)	34 (22.2)
重篤な有害事象	235 (59.9)	210 (54.0)	92 (58.6)	78 (51.0)
投与中止に至った有害事象	102 (26.0)	98 (25.2)	23 (14.6)	31 (20.3)
休薬に至った有害事象	290 (74.0)	219 (56.3)	59 (37.6)	28 (18.3)
減量に至った有害事象	223 (56.9)	202 (51.9)	9 (5.7)	19 (12.4)

009 試験及び 011 試験において、いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (009 試験及び 011 試験)

基本語 (MedDRA/J ver. 15.1)	例数 (%)							
	009 試験				011 試験			
	CLd 群		Ld 群		本薬群		BSC 群	
	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	380 (96.9)	328 (83.7)	380 (97.7)	316 (81.2)	154 (98.1)	118 (75.2)	143 (93.5)	109 (71.2)
貧血	169 (43.1)	70 (17.9)	155 (39.8)	69 (17.7)	88 (56.1)	40 (25.5)	74 (48.4)	47 (30.7)
下痢	166 (42.3)	15 (3.8)	131 (33.7)	16 (4.1)	24 (15.3)	4 (2.5)	18 (11.8)	2 (1.3)
好中球減少症	148 (37.8)	116 (29.6)	131 (33.7)	103 (26.5)	23 (14.6)	12 (7.6)	26 (17.0)	19 (12.4)
疲労	129 (32.9)	30 (7.7)	120 (30.8)	25 (6.4)	29 (18.5)	2 (1.3)	28 (18.3)	2 (1.3)
血小板減少症	115 (29.3)	66 (16.8)	89 (22.9)	48 (12.3)	59 (37.6)	38 (24.2)	46 (30.1)	34 (22.2)
咳嗽	113 (28.8)	1 (0.3)	69 (17.7)	0	19 (12.1)	1 (0.6)	10 (6.5)	1 (0.7)
発熱	112 (28.6)	7 (1.8)	81 (20.8)	2 (0.5)	44 (28.0)	5 (3.2)	30 (19.6)	0
上気道感染	112 (28.6)	7 (1.8)	76 (19.5)	4 (1.0)	16 (10.2)	2 (1.3)	3 (2.0)	0
低カリウム血症	108 (27.6)	37 (9.4)	52 (13.4)	19 (4.9)	14 (8.9)	3 (1.9)	13 (8.5)	1 (0.7)
筋痙攣	104 (26.5)	4 (1.0)	82 (21.1)	3 (0.8)	8 (5.1)	0	7 (4.6)	0
末梢性浮腫	85 (21.7)	5 (1.3)	75 (19.3)	2 (0.5)	17 (10.8)	0	12 (7.8)	0
鼻咽頭炎	84 (21.4)	1 (0.3)	63 (16.2)	0	14 (8.9)	0	10 (6.5)	0
便秘	79 (20.2)	1 (0.3)	67 (17.2)	2 (0.5)	10 (6.4)	0	20 (13.1)	1 (0.7)
悪心	78 (19.9)	2 (0.5)	55 (14.1)	4 (1.0)	32 (20.4)	2 (1.3)	14 (9.2)	2 (1.3)
不眠症	77 (19.6)	11 (2.8)	64 (16.5)	11 (2.8)	4 (2.5)	0	18 (11.8)	2 (1.3)
呼吸困難	77 (19.6)	11 (2.8)	58 (14.9)	7 (1.8)	23 (14.6)	2 (1.3)	13 (8.5)	0
気管支炎	74 (18.9)	7 (1.8)	54 (13.9)	7 (1.8)	15 (9.6)	3 (1.9)	14 (9.2)	2 (1.3)
無力症	73 (18.6)	14 (3.6)	56 (14.4)	8 (2.1)	26 (16.6)	4 (2.5)	21 (13.7)	5 (3.3)
背部痛	69 (17.6)	5 (1.3)	80 (20.6)	8 (2.1)	16 (10.2)	5 (3.2)	18 (11.8)	2 (1.3)
肺炎	68 (17.3)	49 (12.5)	56 (14.4)	41 (10.5)	12 (7.6)	10 (6.4)	20 (13.1)	19 (12.4)
低カルシウム血症	63 (16.1)	13 (3.3)	46 (11.8)	7 (1.8)	11 (7.0)	3 (1.9)	10 (6.5)	2 (1.3)
高血圧	57 (14.5)	18 (4.6)	29 (7.5)	8 (2.1)	23 (14.6)	5 (3.2)	9 (5.9)	0
頭痛	53 (13.5)	3 (0.8)	31 (8.0)	2 (0.5)	17 (10.8)	1 (0.6)	6 (3.9)	0
低リン酸血症	52 (13.3)	33 (8.4)	29 (7.5)	18 (4.6)	5 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
発疹	52 (13.3)	5 (1.3)	60 (15.4)	6 (1.5)	3 (1.9)	0	2 (1.3)	0
高血糖	49 (12.5)	20 (5.1)	38 (9.8)	18 (4.6)	7 (4.5)	4 (2.5)	9 (5.9)	2 (1.3)
関節痛	49 (12.5)	2 (0.5)	51 (13.1)	2 (0.5)	11 (7.0)	0	7 (4.6)	1 (0.7)
浮動性めまい	48 (12.2)	2 (0.5)	44 (11.3)	2 (0.5)	11 (7.0)	1 (0.6)	3 (2.0)	0
嘔吐	47 (12.0)	0	32 (8.2)	2 (0.5)	15 (9.6)	1 (0.6)	5 (3.3)	2 (1.3)
四肢痛	46 (11.7)	4 (1.0)	41 (10.5)	6 (1.5)	12 (7.6)	0	7 (4.6)	0
食欲減退	44 (11.2)	0	35 (9.0)	2 (0.5)	9 (5.7)	1 (0.6)	7 (4.6)	1 (0.7)
気道感染	43 (11.0)	16 (4.1)	39 (10.0)	8 (2.1)	11 (7.0)	1 (0.6)	10 (6.5)	3 (2.0)
骨痛	40 (10.2)	2 (0.5)	36 (9.3)	5 (1.3)	19 (12.1)	3 (1.9)	18 (11.8)	5 (3.3)
高尿酸血症	20 (5.1)	2 (0.5)	10 (2.6)	0	19 (12.1)	4 (2.5)	11 (7.2)	3 (2.0)
急性腎不全	15 (3.8)	8 (2.0)	11 (2.8)	5 (1.3)	16 (10.2)	12 (7.6)	6 (3.9)	5 (3.3)
高カルシウム血症	5 (1.3)	0	13 (3.3)	7 (1.8)	17 (10.8)	6 (3.8)	10 (6.5)	7 (4.6)
疾患進行	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (2.1)	8 (2.1)	16 (10.2)	15 (9.6)	18 (11.8)	15 (9.8)

009 試験において、Ld 群と比較して CLd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、咳嗽 (CLd 群 : 113/392 例 (28.8%)、Ld 群 : 69/389 例 (17.7%)、以下、同順)、低カリウム血症 (108/392 例 (27.6%)、52/389 例 (13.4%)) であった。Ld 群と比較して CLd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、並びに治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。Ld 群と比較して CLd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (76/392 例 (19.4%)、54/389 例 (13.9%))、上気道感染 (44/392 例 (11.2%)、12/389 例 (3.1%))、気道感染 (29/392 例 (7.4%)、8/389 例 (2.1%)) であった。

011 試験において、BSC 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、悪心 (本薬群 : 32/157 例 (20.4%)、BSC 群 : 14/153 例 (9.2%)) であった。BSC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上

高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。BSC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎不全 (15/157 例 (9.6%)、6/153 例 (3.9%)) であった。BSC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験及び 011 試験のいずれにおいても、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった血小板減少症、高血圧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、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象として実施された国内臨床試験 (05 試験及び 01 試験の本薬 20/27 mg/m² 投与例)、並びに海外臨床試験 (009 試験の CLd 群及び 011 試験の本薬群) における本薬の安全性プロファイルの概要は表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の概要 (05 試験、01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、009 試験 (CLd 群)、011 試験 (本薬群))

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	05 試験 26 例	01 試験 40 例	009 試験 392 例	011 試験 157 例
全有害事象	26 (100)	40 (100)	380 (96.9)	154 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	19 (73.1)	37 (92.5)	328 (83.7)	118 (75.2)
死亡に至った有害事象	0	0	36 (9.2)	29 (18.5)
重篤な有害事象	1 (3.8)	5 (12.5)	235 (59.9)	92 (58.6)
投与中止に至った有害事象	1 (3.8)	4 (10.0)	102 (26.0)	23 (14.6)
休薬に至った有害事象	15 (57.7)	20 (50.0)	290 (74.0)	59 (37.6)
減量に至った有害事象	7 (26.9)	1 (2.5)	223 (56.9)	9 (5.7)

CLd レジメンに係る安全性の国内外差について、009 試験 (CLd 群) と比較して 05 試験で発現率が 20%以上高かった有害事象は、血小板数減少 (05 試験 : 14/26 例 (53.8%)、009 試験の CLd 群 : 18/392 例 (4.6%)、以下、同順)、リンパ球数減少 (14/26 例 (53.8%)、0 例)、低リン酸血症 (10/26 例 (38.5%)、52/392 例 (13.3%))、高血糖 (10/26 例 (38.5%)、49/392 例 (12.5%))、白血球数減少 (8/26 例 (30.8%)、4/392 例 (1.0%))、ALT 増加及び好中球数減少 (各 7/26 例 (26.9%)、20/392 例 (5.1%)) であった。009 試験 (CLd 群) と比較して 05 試験で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 (11/26 例 (42.3%)、0 例)、血小板数減少 (6/26 例 (23.1%)、12/392 例 (3.1%))、低リン酸血症 (5/26 例 (19.2%)、33/392 例 (8.4%))、白血球数減少 (3/26 例 (11.5%)、3/392 例 (0.8%)) であった。009 試験 (CLd 群) と比較して 05 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、発疹 (4/26 例 (15.4%)、11/392 例 (2.8%)) 及び上気道の炎症 (3/26 例 (11.5%)、0 例) であった。009 試験 (CLd 群) と比較して 05 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本薬単独投与時における安全性の国内外差について、011 試験 (本薬群) と比較して 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例) で発現率が 20%以上高かった有害事象は、リンパ球数減少 (01 試験 : 33/40 例 (82.5%)、011 試験 : 0 例、以下、同順)、血小板数減少 (30/40 例 (75.0%)、12/157 例 (7.6%))、好中球数減少 (23/40 例

(57.5%)、13/157 例 (8.3%))、白血球数減少 (21/40 例 (52.5%)、1/157 例 (0.6%))、ヘモグロビン減少 (17/40 例 (42.5%)、0 例)、低リン酸血症 (16/40 例 (40.0%)、5/157 例 (3.2%))、血中クレアチニン増加 (15/40 例 (37.5%)、13/157 例 (8.3%))、血中乳酸脱水素酵素増加 (12/40 例 (30.0%)、6/157 例 (3.8%))、白血球数増加 (11/40 例 (27.5%)、0 例)、AST 増加 (9/40 例 (22.5%)、3/157 例 (1.9%)) であった。011 試験 (本薬群) と比較して、01 試験 (20/27 mg/m² 投与例) で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 (27/40 例 (67.5%)、0 例)、好中球数減少 (16/40 例 (40.0%)、5/157 例 (3.2%))、血小板数減少 (12/40 例 (30.0%)、5/157 例 (3.2%))、白血球数減少 (12/40 例 (30.0%)、1/157 例 (0.6%))、ヘモグロビン減少 (11/40 例 (27.5%)、0 例) であった。011 試験 (本薬群) と比較して 01 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 (6/40 例 (15.0%)、2/157 例 (1.3%)) であった。011 試験 (本薬群) と比較して 01 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外臨床試験 (009 試験及び 011 試験) と比較して国内臨床試験 (05 試験及び 01 試験) において高発現したリンパ球数減少、血小板数減少、低リン酸血症、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少等の有害事象には注意が必要であり、臨床試験における国内外での本薬の安全性の差異に関する検討結果については、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、日本人患者における本薬の安全性情報は限られることから、引き続き製造販売後には情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に 009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験での安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 心障害

申請者は、本薬投与による心障害の発現状況について、以下のように説明している。

心障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「心不全」、「虚血性心疾患」「不整脈」及び「トルサード ド ポアント/QT 延長」に該当する PT を集計した (表 26 及び 27)。

表 26 心障害の発現状況 (009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心障害	165 (42.1)	51 (13.0)	141 (36.2)	32 (8.2)	2 (7.7)	1 (3.8)
末梢性浮腫	71 (18.1)	3 (0.8)	61 (15.7)	2 (0.5)	1 (3.8)	0
末梢腫脹	20 (5.1)	2 (0.5)	20 (5.1)	0	0	0
浮腫	17 (4.3)	1 (0.3)	19 (4.9)	1 (0.3)	0	0
動悸	14 (3.6)	1 (0.3)	9 (2.3)	0	0	0
心房細動	13 (3.3)	5 (1.3)	18 (4.6)	7 (1.8)	0	0
心不全	10 (2.6)	3 (0.8)	7 (1.8)	4 (1.0)	0	0
狭心症	9 (2.3)	3 (0.8)	8 (2.1)	2 (0.5)	0	0
うっ血性心不全	8 (2.0)	5 (1.3)	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (3.8)	0
頻脈	8 (2.0)	1 (0.3)	7 (1.8)	0	0	0
失神	7 (1.8)	5 (1.3)	14 (3.6)	10 (2.6)	0	0
心筋梗塞	7 (1.8)	6 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
洞性徐脈	7 (1.8)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
徐脈	5 (1.3)	2 (0.5)	10 (2.6)	0	0	0
急性心筋梗塞	4 (1.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肺水腫	4 (1.0)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
上室性期外収縮	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)

表 27 心障害の発現状況 (011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心障害	44 (28.0)	17 (10.8)	29 (19.0)	7 (4.6)	6 (15.0)	0
末梢性浮腫	14 (8.9)	0	7 (4.6)	0	2 (5.0)	0
心不全	6 (3.8)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
浮腫	6 (3.8)	1 (0.6)	4 (2.6)	0	0	0
頻脈	4 (2.5)	0	3 (2.0)	0	0	0
心房細動	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0
末梢腫脹	3 (1.9)	0	5 (3.3)	0	0	0
心停止	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肺水腫	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0
うっ血性心不全	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	3 (2.0)	2 (5.0)	0
動悸	1 (0.6)	0	0	0	1 (2.5)	0
トロポニン T 増加	1 (0.6)	0	0	0	1 (2.5)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (2.5)	0

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、死亡に至った心障害はそれぞれ 10/392 例 (2.6%) 及び 8/389 例 (2.1%) に認められた。CLd 群における死亡に至った事象の内訳は、心筋梗塞 3 例、心停止 2 例、心不全、急性心不全、突然死、左室機能不全及び心肺不全各 1 例であり、うち心停止 1 例、Ld 群の急性冠動脈症候群 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、重篤な心障害はそれぞれ 44/392 例 (11.2%) 及び 29/389 例 (7.5%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、心房細動及び心筋梗塞各 6 例、うっ血性心不全 5 例、心不全、急性心筋梗塞及び肺水腫各 4 例、失神 3 例、心停止、狭心症及び左室機能不全各 2 例、心臓負荷試験異常、心房頻脈、心室性頻脈、心筋虚血、冠動脈疾患、完全房室ブロック、ストレス心筋症、心房粗動、頻脈、突然死、冠動脈閉塞、心室性不整脈、急性心不全、心肺不全及び意識消失各 1 例 (重複例あり) であり、うち肺水腫 3 例、うっ血性心不全及び心房細動各 2 例、狭心症、心房粗動、心停止、失神、頻脈、心室性不整脈及び心臓負荷試験異常各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った心障害はそれぞれ 19/392 例 (4.8%) 及び 15/389 例 (3.9%)、治験薬の休薬に至った心障害はそれぞれ 33/392 例 (8.4%) 及び 17/389 例 (4.4%)、治験薬の投与中止に至った心障害はそれぞれ 11/392 例 (2.8%) 及び 9/389 例 (2.3%) に認められた。

05 試験において、心障害により治験薬の休薬に至った例は 1/26 例 (3.8%) に認められた。死亡に至った心障害、重篤な心障害、治験薬の減量又は投与中止に至った心障害は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、死亡に至った心障害はそれぞれ 5/157 例 (3.2%) 及び 3/153 例 (2.0%) に認められた。011 試験において死亡に至った事象の内訳は、心停止 2 例、心肺停止、急性心不全及び肺水腫各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。011 試験の本薬群及び BSC 群において、重篤な心障害はそれぞれ 14/157 例 (8.9%) 及び 6/153 例 (3.9%) に認められた。011 試験における重篤な事象の内訳は、心不全 3 例、心停止、うっ血性心不全及び肺水腫各 2 例、急性肺水腫、心房細動、心房粗動、完全房室ブロック、急性心不全、心肺停止、肺うっ血及び急性左室不全各 1 例 (重複例あり) であり、うち完全房室ブロック、心不全、うっ血性心不全及び肺うっ血各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、治験薬の減量に至った心障害はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 3/153 例 (2.0%)、治験薬の休薬に至った心障害はそれぞれ 9/157 例 (5.7%) 及び 3/153 例 (2.0%)、治験薬の投与中止に至った心障害はそれぞれ 6/157 例 (3.8%) 及び 3/153 例 (2.0%) に認められた。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、本薬の休薬に至った心障害は 1/40 例 (2.5%) に認められた。死亡に至った心障害、重篤な心障害、本薬の減量又は投与中止に至った心障害は認められなかった。

機構は、カンクイザルを用いた安全性薬理試験において心電図変化が認められたこと及びヒト胎児腎臓由来細胞株を用いた安全性薬理試験において hERG チャネル電流の阻害が認められたこと (3.3.2.1 参照) から、本薬投与が QTc 間隔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。

009 試験及び 05 試験では、定期的に十二誘導心電図検査が実施されたことから、これらの試験成績を基に、本薬が QTc 間隔に及ぼす影響について検討した結果、十二誘導心電図検査での最大 QTc 値が 500 ms を超えた、又はベースラインからの QTc 値の変化量が 60 ms を超えた患者は、009 試験の CLd 群及び Ld 群ではそれぞれ 67/392 例 (17.1%) 及び 41/389 例 (10.5%)、05 試験では 1/26 例 (3.8%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により死亡に至った心不全、急性心筋梗塞等が認められていること、十二誘導心電図検査の結果から QTc 間隔の延長傾向が認められていること等から、本薬投与による心障害については注意が必要であると考え。本薬投与に際しては、定期的に心電図検査、電解質検査等を実施し、異常が認められた場合には本薬を中止する等の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。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「間質性肺疾患」に該当する PT を集計した。

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、ILD はそれぞれ 10/392 例 (2.5%) 及び 5/389 例 (1.3%)、Grade 3 以上の ILD はそれぞれ 9/392 例 (2.3%) 及び 3/389 例 (0.8%) に認められた。009 試験の CLd 群において、死亡に至った ILD は 2/392 例 (0.5%) に認められ、いずれの事象も急性呼吸窮迫症候群であり、治験薬との因果関係は否定された。Ld 群において死亡に至った ILD は認められなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、重篤な ILD はそれぞれ 8/392 例 (2.0%) 及び 3/389 例 (0.8%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、急性呼吸窮迫症候群 3 例、細気管支炎、肺臓炎、胞隔炎、好酸球性肺炎及び ILD 各 1 例であり、うち細気管支炎、肺臓炎、好酸球性肺炎及び ILD 各 1 例では、治験

薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った ILD はそれぞれ 0 例及び 1/389 例 (0.3%)、治験薬の休薬に至った ILD はそれぞれ 4/392 例 (1.0%) 及び 2/389 例 (0.5%)、治験薬の投与中止に至った ILD はそれぞれ 3/392 例 (0.8%) 及び 1/389 例 (0.3%) に認められた。

05 試験において、ILD は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、ILD は 1/157 例 (0.6%) 及び 1/153 例 (0.7%) に認められた。011 試験の本薬群において、Grade 3 以上の ILD は 1/157 例 (0.6%) に認められた。BSC 群において Grade 3 以上の ILD は認められなかった。死亡に至った ILD、重篤な ILD、本薬の減量、休薬又は投与中止に至った ILD は認められなかった。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、ILD は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な肺臓炎、ILD 等が認められていることから、本薬投与に際しては ILD に対する注意が必要であると考え。臨床試験における ILD の発現状況については、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。

7.R.3.5 肺高血圧症

申請者は、本薬投与による肺高血圧症の発現状況について、以下のように説明している。肺高血圧症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「肺高血圧症」に該当する PT を集計した (表 28 及び 29)。

表 28 肺高血圧症の発現状況 (009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肺高血圧症	92 (23.5)	14 (3.6)	71 (18.3)	9 (2.3)	1 (3.8)	0
呼吸困難	77 (19.6)	11 (2.8)	58 (14.9)	7 (1.8)	1 (3.8)	0
労作性呼吸困難	21 (5.4)	1 (0.3)	17 (4.4)	1 (0.3)	0	0

表 29 肺高血圧症の発現状況 (011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肺高血圧症	25 (15.9)	3 (1.9)	19 (12.4)	0	1 (2.5)	0
呼吸困難	23 (14.6)	2 (1.3)	13 (8.5)	0	1 (2.5)	0
労作時呼吸困難	3 (1.9)	1 (0.6)	6 (3.9)	0	0	0

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、死亡に至った肺高血圧症は認められなかった。重篤な肺高血圧症はそれぞれ 5/392 例 (1.3%) 及び 3/389 例 (0.8%) に認められた。CLd 群における重篤な事象はいずれも呼吸困難であり、うち 3 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の減量に至った肺高血圧症はそれぞれ 6/392 例 (1.5%) 及び 1/389 例 (0.3%)、治験薬の休薬に至った肺高血圧症はそ

れぞれ 12/392 例（3.1%）及び 7/389 例（1.8%）、治験薬の投与中止に至った肺高血圧症はそれぞれ 0 例及び 1/389 例（0.3%）に認められた。

05 試験において、死亡に至った肺高血圧症、重篤な肺高血圧症、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った肺高血圧症は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、死亡に至った肺高血圧症は認められなかった。重篤な肺高血圧症は、それぞれ 3/157 例（1.9%）及び 1/153 例（0.7%）に認められた。011 試験における重篤な事象の内訳は、呼吸困難 2 例及び労作時呼吸困難 1 例であり、うち呼吸困難 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の休薬に至った肺高血圧症はそれぞれ 3/157 例（1.9%）及び 0 例、本薬の投与中止に至った肺高血圧症はそれぞれ 0 例及び 2/153 例（1.3%）に認められた。本薬の減量に至った肺高血圧症は認められなかった。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った肺高血圧症、重篤な肺高血圧症、本薬の減量、休薬又は投与中止に至った肺高血圧症は認められなかった。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2011-003 試験）を含む本薬の安全性情報を評価した結果、海外の医療現場に対して本薬投与による肺高血圧症を注意喚起した旨が 2015 年 6 月 18 日付けで措置報告されたことから、機構は、海外における製造販売後の使用経験も含む、本薬投与による肺高血圧症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。

米国 Amgen 社のデータベースによる集計の結果（「7.R.3 安全性について」の項における以後の記載では、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験に基づく発現状況について、特記しない場合には、当該データベースによる集計結果である。なお、継続試験である PX-171-010 試験については、先行する試験での結果と重複して集計された。）国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、肺高血圧症が 1,303 例に認められた。死亡に至った肺高血圧症は 3 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、呼吸困難 2 例、肺高血圧症 1 例であり、うち呼吸困難及び肺高血圧症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な肺高血圧症は 285 例に認められた。重篤な事象の内訳は、呼吸困難 224 例、肺高血圧症 45 例、労作性呼吸困難 8 例、右室不全 4 例、肺動脈性肺高血圧症 3 例、右室収縮期圧上昇、心室拡張及び肺気腫各 1 例（重複例あり）であり、うち呼吸困難 163 例、肺高血圧症 40 例、労作性呼吸困難 5 例、右室不全 3 例、肺動脈性肺高血圧症 2 例、右室収縮期圧上昇、心室拡張及び肺気腫各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な肺高血圧症が認められていること等から、本薬投与に際しては肺高血圧症に対する注意が必要であると考え。臨床試験等における肺高血圧症の発現状況については、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。

7.R.3.6 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性の発現状況について、以下のように説明している。

血液毒性に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.18.0）の「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（表 30 及び 31）。

表 30 血液毒性の発現状況（009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上）

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	251 (64.0)	178 (45.4)	236 (60.7)	166 (42.7)	23 (88.5)	14 (53.8)
貧血	169 (43.1)	70 (17.9)	155 (39.8)	69 (17.7)	4 (15.4)	3 (11.5)
ヘモグロビン減少	6 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (15.4)	1 (3.8)
好中球減少症	148 (37.8)	116 (29.6)	131 (33.7)	103 (26.5)	0	0
白血球減少症	31 (7.9)	12 (3.1)	22 (5.7)	16 (4.1)	0	0
好中球数減少	20 (5.1)	12 (3.1)	22 (5.7)	11 (2.8)	7 (26.9)	3 (11.5)
発熱性好中球減少症	13 (3.3)	10 (2.6)	5 (1.3)	4 (1.0)	0	0
リンパ球減少症	12 (3.1)	11 (2.8)	14 (3.6)	8 (2.1)	0	0
白血球数減少	4 (1.0)	3 (0.8)	6 (1.3)	3 (0.8)	8 (30.8)	3 (11.5)
リンパ球数減少	0	0	2 (0.5)	0	14 (53.8)	11 (42.3)
血小板減少症	115 (29.3)	66 (16.8)	89 (22.9)	48 (12.3)	0	0
血小板数減少	18 (4.6)	12 (3.1)	13 (3.3)	9 (2.3)	14 (53.8)	6 (23.1)

表 31 血液毒性の発現状況（011 試験及び 01 試験（20/27 mg/m² 投与例）、いずれかの群で発現率 1%以上）

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液毒性	112 (71.3)	72 (45.9)	98 (64.1)	71 (46.4)	39 (97.5)	35 (87.5)
貧血	88 (56.1)	40 (25.5)	74 (48.4)	47 (30.7)	12 (30.0)	6 (15.0)
赤血球数減少	1 (0.6)	0	0	0	4 (10.0)	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	17 (42.5)	11 (27.5)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7)	0	5 (12.5)	1 (2.5)
好中球減少症	23 (14.6)	12 (7.6)	26 (17.0)	19 (12.4)	0	0
好中球数減少	13 (8.3)	5 (3.2)	10 (6.5)	4 (2.6)	23 (57.5)	16 (40.0)
白血球減少症	10 (6.4)	5 (3.2)	15 (9.8)	11 (7.2)	0	0
リンパ球減少症	5 (3.2)	5 (3.2)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.5)	1 (2.5)
発熱性好中球減少症	3 (1.9)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
白血球数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	21 (52.5)	12 (30.0)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.7)	0	33 (82.5)	27 (67.5)
単球数減少	0	0	0	0	1 (2.5)	0
血小板減少症	59 (37.6)	38 (24.2)	46 (30.1)	34 (22.2)	0	0
血小板数減少	12 (7.6)	5 (3.2)	12 (7.8)	7 (4.6)	30 (75.0)	12 (30.0)

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、死亡に至った血液毒性は認められなかった。重篤な血液毒性は 21/392 例（5.4%）及び 20/389 例（5.1%）に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、発熱性好中球減少症及び貧血各 8 例、血小板減少症 6 例、好中球減少症 4 例、白血球減少症、ヘモグロビン減少及び好中球減少性敗血症各 1 例（重複例あり）であり、うち発熱性好中球減少症 8 例、貧血 6 例、好中球減少症及び血小板減少症各 4 例、白血球減少症、ヘモグロビン減少及び好中球減少性敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った血液毒性はそれぞれ 86/392 例（21.9%）及び 56/389 例（14.4%）、治験薬の休薬に至った血液毒性はそれぞれ 112/392 例（28.6%）及び 79/389 例（20.3%）、治験薬の投与中止に至った血液毒性はそれぞれ 11/392 例（2.8%）及び 11/389 例（2.8%）に認められた。

05 試験において、死亡に至った血液毒性、重篤な血液毒性は認められなかった。治験薬の減量に至った血液毒性は 1/26 例 (3.8%)、治験薬の休薬に至った血液毒性は 3/26 例 (11.5%) に認められた。治験薬の投与中止に至った血液毒性は認められなかった。

011 試験において、死亡に至った血液毒性は BSC 群の 1/153 例 (0.7%) で認められたが、本薬群では認められなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、重篤な血液毒性は、それぞれ 10/157 例 (6.4%) 及び 17/153 例 (11.1%) に認められた。本薬群における重篤な事象の内訳は、貧血 4 例、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 3 例、白血球減少症、好中球減少症各 1 例 (重複例あり) であり、うち発熱性好中球減少症 3 例、貧血及び血小板減少症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の減量に至った血液毒性はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 5/153 例 (3.3%)、本薬の休薬に至った血液毒性はそれぞれ 7/157 例 (4.5%) 及び 8/153 例 (5.2%)、本薬の投与中止に至った血液毒性はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 5/153 例 (3.3%) に認められた。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った血液毒性は認められなかった。重篤な血液毒性は 1/40 例 (2.5%) に認められ、当該事象は血小板減少症であり、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の休薬に至った血液毒性は 7/40 例 (17.5%) に認められた。本薬の減量又は投与中止に至った血液毒性は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な血液毒性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、異常が認められた際には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。

7.R.3.7 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.18.0) の「感染症及び寄生虫症」、MedDRA HLT (MedDRA/J ver.18.0) の「ヘルペスウイルス感染」、「細菌性下気道感染」、「真菌性下気道感染」、「寄生虫性下気道感染」、「下気道感染 NEC」、「ウイルス性下気道感染」、「下気道感染 NEC」、「細菌性上気道感染」、「ウイルス性上気道感染」及び「上気道感染 NEC」に該当する PT、並びに MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) 「尿路感染」を集計した (表 32 及び 33)。

表 32 感染症の発現状況 (009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 2%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)				05 試験	
	009 試験					
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	310 (79.1)	114 (29.1)	270 (69.4)	93 (23.9)	10 (38.5)	2 (7.7)
上気道感染	112 (28.6)	7 (1.8)	76 (19.5)	4 (1.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
鼻咽頭炎	80 (20.4)	1 (0.3)	62 (15.9)	0	3 (11.5)	0
気管支炎	74 (18.9)	7 (1.8)	54 (13.9)	7 (1.8)	2 (7.7)	0
肺炎	68 (17.3)	49 (12.5)	56 (14.4)	41 (10.5)	3 (11.5)	2 (7.7)
気道感染	43 (11.0)	16 (4.1)	39 (10.0)	8 (2.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
尿路感染	34 (8.7)	4 (1.0)	21 (5.4)	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ	26 (6.6)	2 (0.5)	12 (3.1)	2 (0.5)	0	0
ウイルス感染	24 (6.1)	0	10 (2.6)	0	0	0
副鼻腔炎	22 (5.6)	2 (0.5)	16 (4.1)	0	0	0

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻炎	19 (4.8)	0	8 (2.1)	0	0	0
胃腸炎	17 (4.3)	3 (0.8)	12 (3.1)	1 (0.3)	0	0
気管支肺炎	15 (3.8)	7 (1.8)	9 (2.3)	7 (1.8)	0	0
蜂巣炎	14 (3.6)	1 (0.3)	11 (2.8)	1 (0.3)	0	0
咽頭炎	13 (3.3)	0	7 (1.8)	0	2 (7.7)	0
ウイルス性気道感染	8 (2.0)	0	7 (1.8)	0	0	0
膀胱炎	8 (2.0)	0	5 (1.3)	0	0	0
下気道感染	7 (1.8)	2 (0.5)	8 (2.1)	3 (0.8)	0	0
帯状疱疹	6 (1.5)	0	9 (2.3)	0	0	0
足部白癬	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (3.8)	0

表 33 感染症の発現状況 (011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、いずれかの群で発現率 2%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	85 (54.1)	34 (21.7)	71 (46.4)	34 (22.2)	19 (47.5)	2 (5.0)
上気道感染	16 (10.2)	2 (1.3)	3 (2.0)	0	1 (2.5)	0
気管支炎	15 (9.6)	3 (1.9)	14 (9.2)	2 (1.3)	0	0
鼻咽頭炎	14 (8.9)	0	10 (6.5)	0	10 (25.0)	0
肺炎	12 (7.6)	10 (6.4)	20 (13.1)	19 (12.4)	1 (2.5)	0
気道感染	11 (7.0)	1 (0.6)	10 (6.5)	3 (2.0)	0	0
気管支肺炎	8 (5.1)	6 (3.8)	5 (3.3)	5 (3.3)	1 (2.5)	1 (2.5)
尿路感染	8 (5.1)	4 (2.5)	5 (3.3)	0	0	0
インフルエンザ	8 (5.1)	0	4 (2.6)	0	1 (2.5)	0
口腔カンジダ症	4 (2.5)	0	1 (0.7)	0	0	0
感染	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	0	0
胃腸炎	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.6)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (12.5)	0
敗血症性ショック	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
帯状疱疹	0	0	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0
鼻炎	0	0	3 (2.0)	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (2.5)	0
口唇感染	0	0	0	0	1 (2.5)	0
歯肉炎	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	1 (2.5)	0

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、死亡に至った感染症はそれぞれ 10/392 例 (2.6%) 及び 10/389 例 (2.6%) に認められた。CLd 群で死亡に至った事象の内訳は、敗血症 3 例、気管支肺炎及び肺炎各 2 例、心内膜炎、敗血症性ショック及び上気道感染各 1 例であり、うち肺炎及び敗血症性ショック各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、重篤な感染症はそれぞれ 120/392 例 (30.6%) 及び 97/389 例 (24.9%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、肺炎 56 例、気道感染 15 例、気管支炎 8 例、気管支肺炎 5 例、胃腸炎、敗血症及び上気道感染 4 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、インフルエンザ、敗血症性ショック、副鼻腔炎、尿路感染、肺感染及び医療機器関連感染 3 例、菌血症、大葉性肺炎、下気道感染、気管気管支炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染各 2 例、細気管支炎、蜂巣炎、慢性 C 型肝炎、憩室炎、心内膜炎、大腸菌

性敗血症、歯肉炎、感染、肝膿瘍、腹膜炎、インフルエンザ性肺炎、RS ウイルス肺炎、RS ウイルス細気管支炎、尿路性敗血症、好中球減少性敗血症、ブドウ球菌性菌血症、レンサ球菌性菌血症、術後膿瘍、大腸菌性尿路感染症、カテーテル留置部位蜂巣炎、敗血症症候群、サルモネラ性敗血症、腹部膿瘍、細菌感染、細菌性喉頭炎、精巣膿瘍、細菌性腸炎、切開部位感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び感染性胆管炎各 1 例（重複例あり）であり、うち肺炎 22 例、気道感染 4 例、敗血症、上気道感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び敗血症性ショック 2 例、気管支炎、気管支肺炎、インフルエンザ、副鼻腔炎、尿路感染、肺感染、大葉性肺炎、下気道感染、クロストリジウム・ディフィシレ感染、細気管支炎、インフルエンザ性肺炎、尿路性敗血症、好中球減少性敗血症、サルモネラ敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った感染症はそれぞれ 27/392 例（6.9%）及び 21/389 例（5.4%）、治験薬の休薬に至った感染症はそれぞれ 165/392 例（42.1%）及び 90/389 例（23.1%）、治験薬の投与中止に至った感染症はそれぞれ 19/392 例（4.8%）及び 12/389 例（3.1%）に認められた。

05 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 1/26 例（3.8%）に認められ、当該事象は肺炎/気道感染 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬に至った感染症は 5/26 例（19.2%）に認められた。治験薬の減量又は投与中止に至った感染症は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、死亡に至った感染症は、それぞれ 5/157 例（3.2%）及び 12/153 例（7.8%）に認められた。本薬群において死亡に至った事象の内訳は、気管支肺炎、腎感染、肺炎、敗血症及びブドウ球菌性敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。011 試験の本薬群及び BSC 群において、重篤な感染症は、それぞれ 30/157 例（19.1%）及び 35/153 例（22.9%）に認められた。本薬群における重篤な事象の内訳は、肺炎 10 例、気管支肺炎 6 例、気管支炎、敗血症及び尿路感染各 3 例、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染、インフルエンザ、腎感染、大葉性肺炎、下気道感染、髄膜炎、鼻咽頭炎、肺炎球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、上気道感染、ブドウ球菌性敗血症、気道感染及びメタニューモウイルス感染各 1 例（重複例あり）であり、うち肺炎 3 例、気管支肺炎、鼻咽頭炎及び尿路感染各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、本薬の減量に至った感染症はそれぞれ 0 例及び 1/153 例（0.7%）、本薬の休薬に至った感染症はそれぞれ 24/157 例（15.3%）及び 13/153 例（8.5%）、本薬の投与中止に至った感染症はそれぞれ 4/157 例（2.5%）及び 8/153 例（5.2%）に認められた。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 2/40 例（5.0%）に認められ、重篤な事象の内訳は、肺炎及びウイルス性肺炎各 1 例であった。本薬の休薬に至った感染症は 7/40 例（17.5%）に認められた。本薬の減量又は投与中止に至った感染症は認められなかった。

申請者は、本薬と同様にプロテアソーム阻害作用を有するボルテゾミブにおいて、带状疱疹は既知の事象であり、本薬の臨床試験では带状疱疹の予防を目的として抗ウイルス製剤の前投与が規定された旨を説明していたことから、機構は、①本薬投与による、带状疱疹に加えて、結核の再活性化、PML、ウイルス性肝炎の再活性化等の日和見感染症の発現状況、並びに②009 試験及び 05 試験における感染症に対する予防投与の実施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。

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、带状疱疹がそれぞれ 6/392 例（1.5%）及び 9/389 例（2.3%）、播種性带状疱疹がそれぞれ 0 例及び 1/389 例（0.3%）、PML がそれぞれ 1/392 例（0.3%）及び 0 例に認め

られた。CLd 群において、これらの事象により死亡に至った例、及び重篤例は認められなかった。009 試験において、結核の再活性化及びウイルス性肝炎の再活性化は認められなかった。05 試験、011 試験の本薬群、及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、带状疱疹、PML、結核の再活性化及びウイルス性肝炎の再活性化は認められなかった。

009 試験及び 05 試験における感染症に対する予防投与について、ボルテゾミブにおいてヘルペスウイルスの再活性化が認められていること等から、009 試験では全例に、05 試験ではヘルペスウイルス感染症の既往がある患者に対して、治験薬投与期間中の抗ヘルペスウイルス製剤の投与に係る規定、並びに 009 試験及び 05 試験の第 1 サイクルにおける、シプロフロキサシン等の抗菌製剤の投与に係る規定が設定された。しかしながら、抗ヘルペスウイルス薬及び抗菌薬の投与状況について、投与目的に関する情報は収集しておらず、予防を目的とした前投与であったのか、発現した感染症に対する治療のための投与であったのかについては不明である。また、本薬投与による感染症に対する予防投与の効果を検討する目的の臨床試験は実施されていない。

なお、009 試験の CLd 群及び Ld 群において、抗ヘルペスウイルス製剤の投与はそれぞれ 371/392 例 (94.6%) 及び Ld 群 260/389 例 (66.8%) に行われ、ヘルペスウイルス感染症¹⁸⁾ はそれぞれ CLd 群 13/392 例 (3.3%) 及び Ld 群 19/389 例 (4.9%) で認められた。05 試験においては、抗ヘルペスウイルス製剤の前投与は全例に行われ、ヘルペスウイルス感染症は認められなかった。また、009 試験の CLd 群及び Ld 群の第 1 サイクルにおいて、抗菌製剤の投与はそれぞれ 381/392 例 (97.2%) 及び 371/389 例 (95.4%) に行われ、感染症はそれぞれ 64/392 例 (16.3%) 及び 71/389 例 (18.3%) に認められた。05 試験の第 1 サイクルにおいて、抗菌製剤の投与は全例に行われ、感染症は 5/29 例 (19.2%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症が認められていること等から、本薬投与に際しては感染症に対する注意が必要であると考え。臨床試験における感染症の発現状況については、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、臨床試験における感染症に対する予防投与に係る規定については、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。なお、製造販売後には、使用実態下における感染症に対する予防的投与の有無やその内容、及び感染症の発現状況について情報収集すべきと考える。

7.R.3.8 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「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」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.18.0) の「肝胆道系障害」に該当する PT、並びに MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「ALT 異常」、「ALT 増加」、「AST 異常」、「AST 増加」、「肝酵素異常」、「肝酵素増加」、「高トランスアミナーゼ血症」、「mitochondrial-AST 増加」、「トランスアミナーゼ異常」及び「トランスアミナーゼ増加」を集計した (表 34 及び 35)。

¹⁸⁾ MedDRA HLT の「ヘルペスウイルス感染」に該当する PT

表 34 肝障害の発現状況 (009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	77 (19.6)	27 (6.9)	54 (13.9)	11 (2.8)	14 (53.8)	3 (11.5)
ALT 増加	20 (5.1)	9 (2.3)	15 (3.9)	3 (0.8)	7 (26.9)	2 (7.7)
高ビリルビン血症	15 (3.8)	5 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
血中ビリルビン増加	12 (3.1)	4 (1.0)	5 (1.3)	0	4 (15.4)	0
低アルブミン血症	10 (2.6)	2 (0.5)	11 (2.8)	1 (0.3)	0	0
AST 増加	8 (2.0)	5 (1.3)	7 (1.8)	1 (0.3)	4 (15.4)	1 (3.8)
血中 ALP 増加	7 (1.8)	0	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (7.7)	0
GGT 増加	6 (1.5)	2 (0.5)	10 (2.6)	2 (0.5)	2 (7.7)	0
中毒性肝炎	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
胆石症	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)

表 35 肝障害の発現状況 (011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	20 (12.7)	11 (7.0)	15 (9.8)	2 (1.3)	17 (42.5)	2 (5.0)
高ビリルビン血症	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0	0
ALT 増加	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.0)	0	8 (20.0)	1 (2.5)
低アルブミン血症	3 (1.9)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (12.5)	0
AST 増加	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.0)	0	9 (22.5)	2 (5.0)
GGT 増加	2 (1.3)	1 (0.6)	6 (3.9)	0	1 (2.5)	0
胆道仙痛	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
胆石症	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
肝腫大	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0	0	0
肝酵素上昇	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	1 (2.5)	0
血中 ALP 増加	0	0	1 (0.7)	0	4 (10.0)	0
脂肪肝	0	0	0	0	1 (2.5)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (2.5)	0

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、死亡に至った肝障害は認められなかった。重篤な肝障害はそれぞれ 10/392 例 (2.6%) 及び 6/389 例 (1.5%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、急性胆嚢炎 3 例、胆管炎 2 例、胆管結石、胆石症、中毒性肝炎、低アルブミン血症及び ALT 増加各 1 例であり、うち急性胆嚢炎、中毒性肝炎、低アルブミン血症及び ALT 増加各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った肝障害はそれぞれ 8/392 例 (2.0%) 及び 3/389 例 (0.8%)、治験薬の休薬に至った肝障害はそれぞれ 23/392 例 (5.9%) 及び 8/389 例 (2.1%)、治験薬の投与中止に至った肝障害はそれぞれ 1/392 例 (0.3%) 及び 3/389 例 (0.8%) に認められた。

05 試験において、治験薬の休薬に至った肝障害は 2/26 例 (7.7%) に認められた。死亡に至った肝障害、重篤な肝障害、治験薬の減量又は投与中止に至った肝障害は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、死亡に至った肝障害は認められなかった。011 試験の本薬群において重篤な肝障害は 2/157 例（1.3%）に認められ、重篤な事象の内訳は、胆道仙痛及び胆石症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。011 試験の BSC 群において、重篤な肝障害は認められなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、本薬の投与中止及び減量に至った肝障害は認められず、休薬に至った肝障害はそれぞれ 1/157 例（0.6%）及び 1/153 例（0.7%）に認められた。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った肝障害、重篤な肝障害、本薬の減量、休薬及び投与中止に至った肝障害は認められなかった。

PX-171-003 試験 Part 2（A1）において、死亡に至った肝障害が 2/266 例（0.8%）認められ、事象の内訳はいずれも肝不全であり、うち 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない死亡に至った肝障害が認められていること等から、本薬投与前及び投与時には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には本薬を中止する等の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。

7.R.3.9 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害の発現状況について、以下のように説明している。

腎障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ（MedDRA/J ver.18.0）の「急性腎不全」及び「慢性腎臓病」に該当する PT を集計した（表 36 及び 37）。

表 36 腎障害の発現状況（009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上）

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	120 (30.6)	39 (9.9)	101 (26.0)	28 (7.2)	6 (23.1)	0
低カルシウム血症	63 (16.1)	13 (3.3)	46 (11.8)	7 (1.8)	0	0
血中クレアチニン増加	26 (6.6)	4 (1.0)	18 (4.6)	1 (0.3)	2 (7.7)	0
急性腎不全	15 (3.8)	8 (2.0)	11 (2.8)	5 (1.3)	0	0
低ナトリウム血症	15 (3.8)	6 (1.5)	10 (2.6)	6 (1.5)	3 (11.5)	0
腎 CrCL 減少	11 (2.8)	1 (0.3)	9 (2.3)	2 (0.5)	0	0
腎不全	10 (2.6)	4 (1.0)	7 (1.8)	2 (0.5)	0	0
低アルブミン血症	10 (2.6)	2 (0.5)	11 (2.8)	1 (0.3)	0	0
腎機能障害	10 (2.6)	2 (0.5)	9 (2.3)	4 (1.0)	1 (3.8)	0
高カリウム血症	8 (2.0)	3 (0.8)	6 (1.5)	1 (0.3)	3 (11.5)	0
慢性腎臓病	5 (1.3)	3 (0.8)	4 (1.0)	0	0	0
高リン酸塩血症	4 (1.0)	0	0	0	1 (3.8)	0

表 37 腎障害の発現状況（011 試験及び 01 試験（20/27 mg/m² 投与例）、いずれかの群で発現率 1%以上）

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	65 (41.4)	35 (22.3)	38 (24.8)	16 (10.5)	26 (65.0)	6 (15.0)
急性腎不全	16 (10.2)	12 (7.6)	6 (3.9)	5 (3.3)	0	0
血中クレアチニン増加	13 (8.3)	3 (1.9)	10 (6.5)	1 (0.7)	15 (37.5)	1 (2.5)
腎機能障害	11 (7.0)	6 (3.8)	5 (3.3)	1 (0.7)	0	0

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験	
	本薬群		BSC 群		(20/27 mg/m ² 投与例)	
	157 例		153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低カルシウム血症	11 (7.0)	3 (1.9)	10 (6.5)	2 (1.3)	2 (5.0)	0
腎不全	10 (6.4)	8 (5.1)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0
腎 CrCL 減少	9 (5.7)	1 (0.6)	4 (2.6)	3 (2.0)	0	0
高カリウム血症	8 (5.1)	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (15.0)	0
低ナトリウム血症	5 (3.2)	2 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (15.0)	4 (10.0)
低アルブミン血症	3 (1.9)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (12.5)	0
血中ナトリウム減少	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
乏尿	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0
高リン酸塩血症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	2 (5.0)	0
血中重炭酸塩減少	2 (1.3)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	8 (20.0)	0
慢性腎臓病	0	0	2 (1.3)	0	0	0
タンパク尿	0	0	0	0	4 (10.0)	1 (2.5)
血中リン増加	0	0	0	0	2 (5.0)	0
尿中タンパク陽性	0	0	0	0	1 (2.5)	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (2.5)	0

009 試験の Ld 群において、死亡に至った腎障害は 1/389 例 (0.3%) に認められ、当該事象は急性腎不全 1 例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群において、死亡に至った腎障害は認められなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、重篤な腎障害はそれぞれ 11/392 例 (2.8%) 及び 11/389 例 (2.8%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、急性腎不全 6 例、低カルシウム血症 2 例、腎不全、腎機能障害、低アルブミン血症、低ナトリウム血症及びネフローゼ症候群各 1 例 (重複例あり) であり、うち急性腎不全及び低カルシウム血症各 2 例、低アルブミン血症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った腎障害はそれぞれ 25/392 例 (6.4%) 及び 25/389 例 (6.4%)、治験薬の休薬に至った腎障害はそれぞれ 27/392 例 (6.9%) 及び 18/389 例 (4.6%)、治験薬の投与中止に至った腎障害はそれぞれ 8/392 例 (2.0%) 及び 3/389 例 (0.8%) に認められた。

05 試験において、死亡に至った腎障害、重篤な腎障害は認められなかった。治験薬の減量に至った腎障害は 1/26 例 (3.8%) に認められた。治験薬の休薬又は投与中止に至った腎障害は認められなかった。

011 試験の本薬群において、死亡に至った腎障害は 2/157 例 (1.3%) に認められ、いずれも急性腎不全であり、本薬との因果関係は否定された。011 試験の BSC 群において、死亡に至った腎障害は認められなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、重篤な腎障害はそれぞれ 21/157 例 (13.4%) 及び 6/153 例 (3.9%) 例に認められた。本薬群における重篤な事象の内訳は、急性腎不全 15 例、腎不全 3 例、腎機能障害 2 例、高カリウム血症及び乏尿各 1 例 (重複例あり) であり、うち急性腎不全 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の減量に至った腎障害はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 0 例、本薬の休薬に至った腎障害はそれぞれ 8/157 例 (5.1%) 及び 3/153 例 (2.0%)、本薬の投与中止に至った腎障害はそれぞれ 5/157 例 (3.2%) 及び 0 例に認められた。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った腎障害、重篤な腎障害、本薬の減量、休薬及び投与中止に至った腎障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない急性腎不全等の重篤な腎障害が認められていること等から、本薬投与に際しては腎障害に対する注意が必要であると考え。臨床試験における腎障害の発現状況については、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。

7.R.3.10 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、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、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「出血関連臨床検査用語」及び「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 (表 38 及び 39)。

表 38 出血の発現状況 (009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	75 (19.1)	12 (3.1)	68 (17.5)	17 (4.4)	6 (23.1)	1 (3.8)
鼻出血	19 (4.8)	1 (0.3)	16 (4.1)	1 (0.3)	1 (3.8)	0
挫傷	12 (3.1)	0	16 (4.1)	1 (0.3)	0	0
斑状出血	11 (2.8)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	6 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (15.4)	1 (3.8)
国際標準比増加	5 (1.3)	3 (0.8)	8 (2.1)	7 (1.8)	0	0
血腫	5 (1.3)	0	12 (3.1)	3 (0.8)	1 (3.8)	0
直腸出血	5 (1.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
血尿	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	0	0
点状出血	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	0	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0
胃腸出血	0	0	5 (1.3)	3 (0.8)	0	0

表 39 出血の発現状況 (011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	29 (18.5)	10 (6.4)	27 (17.6)	7 (4.6)	20 (50.0)	11 (27.5)
鼻出血	13 (8.3)	5 (3.2)	10 (6.5)	2 (1.3)	0	0
血腫	5 (3.2)	0	4 (2.6)	0	0	0
結膜出血	2 (1.3)	0	0	0	1 (2.5)	0
歯肉出血	2 (1.3)	0	0	0	0	0
血尿	2 (1.3)	0	0	0	0	0
点状出血	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (2.5)	0
口腔内出血	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0	0	0
直腸出血	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.6)	0	0	0	4 (10.0)	0
胃腸出血	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	17 (42.5)	11 (27.5)
臍出血	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
耳出血	0	0	2 (1.3)	0	0	0
斑状出血	0	0	2 (1.3)	0	0	0
挫傷	0	0	2 (1.3)	0	2 (5.0)	0
痔出血	0	0	2 (1.3)	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.7)	0	5 (12.5)	1 (2.5)
尿中血陽性	0	0	0	0	2 (5.0)	0

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		(20/27 mg/m ² 投与例) 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
国際標準比増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.5)	1 (2.5)
活性化部分トロンボプラス チン時間延長	0	0	0	0	1 (2.5)	0
網状赤血球数増加	0	0	0	0	1 (2.5)	0

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、死亡に至った出血は 2/392 例 (0.5%) 及び 1/389 例 (0.3%) に認められた。CLd 群で死亡に至った事象の内訳は、硬膜下血腫及び頭蓋内出血各 1 例であり、うち頭蓋内出血 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、重篤な出血はそれぞれ 5/392 例 (1.3%) 及び 4/389 例 (1.0%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、血尿、ヘモグロビン減少、硬膜下血腫、下部消化管出血及び頭蓋内出血各 1 例であり、うちヘモグロビン減少、下部消化管出血及び頭蓋内出血各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った出血はそれぞれ 3/392 例 (0.8%) 及び 3/389 例 (0.8%)、治験薬の休薬に至った出血はそれぞれ 7/392 例 (1.8%) 及び 5/389 例 (1.3%)、治験薬の投与中止に至った出血はそれぞれ 2/392 例 (0.5%) 及び 1/389 例 (0.3%) に認められた。

05 試験において、死亡に至った出血、重篤な出血、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った出血は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、死亡に至った出血はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 1/153 例 (0.7%) に認められた。本薬群においては上部消化管出血 1 例が認められ、本薬との因果関係は否定された。011 試験の本薬群及び BSC 群において、重篤な出血はそれぞれ 5/157 例 (3.2%) 及び 4/153 例 (2.6%) 例に認められた。本薬群における重篤な事象の内訳は、鼻出血 2 例、胃出血、吐血及び上部消化管出血各 1 例であり、うち胃出血及び吐血各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、本薬の減量に至った出血はそれぞれ 0 例及び 1/153 例 (0.7%)、本薬の休薬に至った出血はそれぞれ 4/157 例 (2.5%) 及び 1/153 例 (0.7%)、本薬の投与中止に至った出血はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 2/153 例 (1.3%) に認められた。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った出血、重篤な出血、本薬の減量、休薬及び投与中止に至った出血は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていること等から、本薬投与に際しては出血に対する注意が必要であると考え。臨床試験における出血の発現状況については、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。

7.R.3.11 IRR

申請者は、本薬投与による IRR の発現状況について、以下のように説明している。

本薬投与開始から 24 時間以内に発現したすべての有害事象のうち、臨床的判断により IRR に関連すると考えた MedDRA/J ver.18.0) の「狭心症」、「不安定狭心症」、「関節痛」、「無力症」、「悪寒」、「呼吸困難」、「安静時呼吸困難」、「労作時呼吸困難」、「発作性夜間呼吸困難」、「顔面浮腫」、「潮紅」、

「低血圧」、「筋肉痛」、「起坐呼吸」、「起立性低血圧」、「扁平呼吸」、「失神寸前の状態」、「プリンツメタル狭心症」、「発熱」、「失神」、「片側臥呼吸」、「嘔吐」、「夜間呼吸困難」、「喉頭障害による呼吸困難」、「拡張期低血圧」及び「輸血関連呼吸困難」を集計した（表 40）。

表 40 IRR の発現状況（009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験（20/27 mg/m² 投与例）、いずれかの群で発現率 1%以上）

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)							
	CLd レジメン				本薬単独投与			
	009 試験		05 試験		011 試験		01 試験 (20/27 mg/m ² 投与例)	
	392 例		26 例		157 例		40 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
IRR	166 (42.3)	14 (3.6)	7 (26.9)	0	67 (42.7)	8 (5.1)	10 (25.0)	1 (2.5)
発熱	61 (15.6)	4 (1.0)	4 (15.4)	0	30 (19.1)	2 (1.3)	8 (20.0)	1 (2.5)
呼吸困難	50 (12.8)	3 (0.8)	0	0	16 (10.2)	0	0	0
無力症	41 (10.5)	5 (1.3)	1 (3.8)	0	22 (14.0)	3 (1.9)	0	0
関節痛	21 (5.4)	0	0	0	9 (5.7)	0	1 (2.5)	0
嘔吐	18 (4.6)	0	1 (3.8)	0	11 (7.0)	1 (0.6)	2 (5.0)	0
悪寒	17 (4.3)	0	0	0	7 (4.5)	0	1 (2.5)	0
労作性呼吸困難	16 (4.1)	0	0	0	2 (1.3)	0	0	0
潮紅	13 (3.3)	0	2 (7.7)	0	0	0	0	0
低血圧	11 (2.8)	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
筋肉痛	10 (2.6)	0	0	0	2 (1.3)	0	1 (2.5)	0

009 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は 13/392 例（3.3%）に認められ、重篤な事象の内訳は、発熱 9 例、呼吸困難 2 例、失神、無力症及び狭心症各 1 例（重複例あり）であり、うち発熱 4 例、呼吸困難、狭心症及び無力症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。009 試験において、治験薬の減量に至った IRR は 12/392 例（3.1%）、治験薬の休薬に至った IRR は 22/392 例（5.6%）、治験薬の投与中止に至った IRR は 2/392 例（0.5%）に認められた。

05 試験において、死亡に至った IRR、重篤な IRR は認められなかった。治験薬の減量に至った IRR は 1/26 例（3.8%）に認められた。治験薬の休薬又は投与中止に至った IRR は認められなかった。

011 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は 7/157 例（4.5%）に認められ、重篤な事象の内訳は、発熱 4 例、低血圧 2 例及び呼吸困難 1 例であり、うち発熱、低血圧及び呼吸困難各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。011 試験において、本薬の休薬に至った IRR は 4/157 例（2.5%）、本薬の投与中止に至った IRR は 1 例（0.6%）に認められ、本薬の減量に至った IRR は認められなかった。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、本薬の減量に至った IRR は 1/40 例（2.5%）、本薬の休薬に至った IRR は 1/40 例（2.5%）に認められた。死亡に至った IRR、重篤な IRR、本薬の投与中止に至った IRR は認められなかった。

なお、009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験を含む、海外第 I 相試験（PX-171-002 試験 Part 2）以降の時期に実施された本薬の臨床試験では、IRR の軽減を目的として DEX を前投薬することが規定された（7.R.5.2 参照）。

009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験におけるサイクル別での IRR 発現時期については表 41 のとおりであり、IRR は本薬の投与回数に関係なく認められた。

表 41 初回投与及びサイクル数別の IRR の発現状況
(009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例) の併合解析結果)

サイクル数	例数 (%)		
	n	全 Grade	Grade 3 以上
サイクル 1	615	113 (18.4)	9 (1.5)
サイクル 2	575	76 (13.2)	2 (0.3)
サイクル 3	541	41 (7.6)	2 (0.4)
サイクル 4	508	42 (8.3)	0
サイクル 5	470	25 (5.3)	1 (0.2)
サイクル 6	439	26 (5.9)	2 (0.5)
サイクル 7	403	19 (4.7)	1 (0.2)
サイクル 8	378	20 (5.3)	0
サイクル 9	354	17 (4.8)	1 (0.3)
サイクル 10	336	18 (5.4)	1 (0.3)
サイクル 11	318	14 (4.4)	1 (0.3)
サイクル 12	305	7 (2.3)	0
サイクル 13 以降	296	32 (10.8)	1 (0.3)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な IRR が認められていること等から、本薬投与に際しては IRR に対する注意が必要であると考え。臨床試験における IRR の発現状況、及び本薬の臨床試験における IRR の軽減を目的とした DEX の前投与の規定については、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。

7.R.3.12 TLS

申請者は、本薬投与による TLS の発現状況について、以下のように説明している。

TLS に関する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。

009 試験の CLd 群において、TLS は 3/392 例 (0.8%) に認められ、いずれも重篤例であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、TLS の発現時期は、投与開始後 1、2 及び 24 日目であり、いずれの事象も回復した。死亡に至った TLS は認められなかった。治験薬の休薬に至った TLS は 1/392 例 (0.3%) に認められた。治験薬の減量又は投与中止に至った TLS は認められなかった。009 試験の Ld 群において TLS は認められなかった。

05 試験において、TLS は認められなかった。

011 試験の本薬群において、TLS は 3/157 例 (1.9%) に認められ、いずれも重篤例であり、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、TLS の発現時期は、第 1 サイクルの第 5、7 及び 10 日目であった。転帰はそれぞれ回復、軽快及び未回復であり、死亡に至った TLS は認められなかった。本薬の休薬及び投与中止に至った TLS は各 1/157 例 (0.6%) に認められた。本薬の減量に至った TLS は認められなかった。011 試験の BSC において TLS は認められなかった。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、TLS は 1/40 例 (2.5%) に認められ、当該事象は重篤であり、本薬との因果関係は否定されなかった。TLS の発現時期は、投与開始後 9 日目であり、当該事象は回復した。死亡に至った TLS は認められなかった。本薬の休薬に至った TLS は 1/40 例 (2.5%) に認められた。本薬の減量又は投与中止に至った TLS は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が認められていること等から、本薬投与に際しては TLS に対する注意が必要であると考え。臨床試験における TLS の発現状況については、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。

7.R.3.13 高血圧クリーゼを含む高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧クリーゼを含む高血圧の発現状況について、以下のように説明している。

高血圧に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「高血圧」に該当する PT を集計した。

009 試験の CLd 群及び Ld 群において、高血圧はそれぞれ 62/392 例 (15.8%) 及び 33/389 例 (8.5%)、Grade 3 以上の高血圧はそれぞれ 22/392 例 (5.6%) 及び 9/389 例 (2.3%) に認められた。死亡に至った高血圧は認められなかった。重篤な高血圧はそれぞれ 1/392 例 (0.3%) 及び 1/389 例 (0.3%) に認められた。CLd 群において認められた重篤な事象は高血圧であり、治験薬との因果関係は否定された。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、治験薬の減量に至った高血圧はそれぞれ 3/392 例 (0.8%) 及び 3/389 例 (0.8%)、治験薬の休薬に至った高血圧はそれぞれ 4/392 例 (1.0%) 及び 2/389 例 (0.5%)、治験薬の投与中止に至った高血圧はそれぞれ 1/392 例 (0.3%) 及び 1/389 例 (0.3%) に認められた。

05 試験において、高血圧は 4/26 例 (15.4%) に認められ、Grade 3 以上の高血圧は認められなかった。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った高血圧は認められなかった。

011 試験の本薬群及び BSC 群において、高血圧はそれぞれ 25/158 例 (15.9%) 及び 9/153 例 (5.9%)、Grade 3 以上の高血圧は本薬群にのみ 6/157 例 (3.8%) に認められた。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧は認められなかった。休薬に至った高血圧はそれぞれ 2/157 例 (1.3%) 及び 1/153 例 (0.3%)、本薬の投与中止に至った高血圧はそれぞれ 0 例及び 1/153 例 (0.3%)、に認められ、本薬の減量に至った高血圧は認められなかった。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、高血圧は 6/40 例 (15.0%)、Grade 3 以上の高血圧は 4/40 例 (10.0%) に認められた。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧、本薬の減量、休薬又は投与中止に至った高血圧は認められなかった。

また、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (2011-003 試験) を含む本薬の安全性情報を評価した結果、海外の医療現場に対して本薬投与による高血圧クリーゼを含む高血圧を注意喚起した旨が 2015 年 6 月 18 日付けで措置報告されたことから、機構は、海外における製造販売後の使用経験も含む、本薬投与による高血圧クリーゼを含む高血圧症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。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、高血圧が 650 例に認められた。死亡に至った高血圧は 1 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、高血圧 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。重篤な高血圧は 86 例に認められた。重篤な事象の内訳は、高血圧 57 例、高血圧クリーゼ 10 例、血圧上昇 7 例、高血圧緊急症 4 例、高血圧性脳症 2 例、起立性高血圧、血圧異常、血圧変動、高血圧性心拡大、高血圧性網膜症及び本態性高血圧症各 1 例であり、うち高血圧 40 例、高血圧クリーゼ 8 例、血圧上昇 7 例、血圧異常、血圧変動、高血圧緊急症、高血圧性心拡大、高血圧性脳症及び本態性高血圧症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧クリーゼが認められていること等から、診察時に血圧のモニタリングを行なう等、本薬投与に際しては高血圧クリーゼを含む高血圧に対する注意が必要であると考え。臨床試験等における高血圧クリーゼを含む高血圧の発現状況については、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。

7.R.3.14 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の発現状況について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「静脈の塞栓及び血栓」に該当する PT を集計した (表 42 及び 43)。

表 42 静脈血栓塞栓症の発現状況 (009 試験及び 05 試験、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	009 試験				05 試験	
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例		26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	60 (15.3)	22 (5.6)	35 (9.0)	15 (3.9)	0	0
深部静脈血栓症	26 (6.6)	7 (1.8)	15 (3.9)	4 (1.0)	0	0
肺塞栓症	14 (3.6)	12 (3.1)	9 (2.3)	9 (2.3)	0	0
表在性血栓性静脈炎	11 (2.8)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0
血栓性静脈炎	8 (2.0)	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0
四肢静脈血栓症	6 (1.5)	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	0	0	0

表 43 静脈血栓塞栓症の発現状況 (011 試験及び 01 試験 (20/27 mg/m² 投与例)、いずれかの群で発現率 1%以上)

事象名 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)					
	011 試験				01 試験	
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例		(20/27 mg/m ² 投与例) 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0

009 試験の Ld 群において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は 1/389 例 (0.3%) に認められた。009 試験の CLd 群において死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。009 試験の CLd 群及び Ld 群において、重篤な静脈血栓塞栓症はそれぞれ 22/392 例 (5.6%) 及び 16/389 例 (4.1%) に認められた。CLd 群における重篤な事象の内訳は、肺塞栓症 12 例、深部静脈血栓症 9 例及び血栓性静脈炎 1 例であり、うち肺塞栓症 10 例、深部静脈血栓症 9 例及び血栓性静脈炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の減量に至った静脈血栓塞栓症はそれぞれ 9/392 例 (2.3%) 及び 5/389 例 (1.3%)、治験薬の休薬に至った静脈血栓塞栓症はそれぞれ 20/392 例 (5.1%) 及び 10/389 例 (2.6%)、治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症はそれぞれ 4/392 例 (1.0%) 及び 5/389 例 (1.3%) に認められた。

05 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症、重篤な静脈血栓塞栓症、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

011 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、重篤な静脈血栓塞栓症はそれぞれ 2/157 例 (1.3%) 及び 1/153 例 (0.7%) に認められた。本薬群における重篤な事象の内訳は、肺塞栓症及び静脈血栓症各 1 例であり、うち肺塞栓症 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。011 試験の本薬群及び BSC 群において、本薬の休薬に至った静脈血栓塞栓症はそれぞれ 1/157 例 (0.6%) 及び 0 例に認められた。本薬の減量又は投与中止に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、死亡に至った静脈血栓塞栓症、重篤な静脈血栓塞栓症、本薬の減量、休薬又は減量に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬との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、本薬投与に際して静脈血栓塞栓症に対する注意が必要であると考え。臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況については、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。

なお、2016 年 1 月 22 日に、申請者より、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (2011-003 試験) の成績を含む、本薬の最新の安全性情報を集計した結果を基に、Company Core Data Sheet を改訂し、静脈血栓塞栓症及び血小板減少症に伴う出血に関して注意喚起する予定である旨の申し出があったことから、機構は、該当する事象の発現状況等について、申請者に照会中である。

7.R.3.15 その他

機構は、以下の項では、海外における製造販売後の使用経験等から、本薬の投与に際して海外の医療現場に対する注意喚起等が行われた旨が措置報告された事象である PRES、TMA、消化管穿孔、心膜炎、心嚢液貯留等に着目して検討を行った。

①PRES 及び脳症

申請者は、本薬投与による PRES について、以下のように説明している。

PRES に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「PRES」を集計した。

009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、PRES は認められなかった。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、PRES が 12 例に認められた。死亡に至った PRES は認められなかった。重篤な PRES は 12 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、海外の製造販売後の使用経験において、脳症による死亡例が認められたことから、脳症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。

脳症に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「脳症」、「代謝性脳症」及び「肝性脳症」を集計した。

009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、脳症は認められなかった。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、脳症が 15 例に認められた。死亡に至った脳症は 2 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、代謝性脳症及び脳症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な脳症は 13 例に認め

られた。重篤な事象の内訳は、脳症 6 例、肝性脳症 5 例、代謝性脳症 2 例であり、うち脳症 6 例、肝性脳症 5 例、代謝性脳症 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

②TMA

申請者は、本薬投与による TMA について、以下のように説明している。

TMA に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「HUS」、「TTP」及び「TMA」を集計した。

009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、TMA は認められなかった。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2016 年 2 月 17 日データカットオフ) において、TMA が 33 例に認められた。死亡に至った TMA は 1 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、TTP 1 例であり、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な TMA は 33 例に認められた。重篤な事象の内訳は、TMA 13 例、TTP 11 例、HUS 9 例であり、うち TMA 12 例、TTP 11 例、HUS 9 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

③消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔について、以下のように説明している。

消化管穿孔に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「消化管穿孔」に該当する PT を集計した。

009 試験の CLd 群において、消化管穿孔は 5 例、Grade 3 以上の消化管穿孔は 4 例に認められた。死亡に至った消化管穿孔は認められなかった。重篤な消化管穿孔は 4 例に認められた。重篤な事象の内訳は、憩室穿孔 2 例、腹部膿瘍、大腸穿孔及び腹膜炎各 1 例 (重複例あり) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。05 試験、011 試験及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、消化管穿孔は認められなかった。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 5 月 26 日データカットオフ) において、消化管穿孔が 28 例に認められた。死亡に至った消化管穿孔は 3 例に認められた。死亡に至った事象の内訳は、腸管穿孔 2 例及び大腸穿孔 1 例であり、うち腸管穿孔 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な消化管穿孔は 24 例に認められた。重篤な事象の内訳は、腸管穿孔 6 例、憩室穿孔 5 例、腹膜炎 4 例、大腸穿孔 3 例、直腸周囲膿瘍 2 例、腹部膿瘍、肛門膿瘍、腸管膿瘍及び胃穿孔各 1 例であり、うち腸管穿孔 2 例、腹膜炎 2 例、大腸穿孔、肛門膿瘍及び憩室穿孔各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

④心膜炎

申請者は、本薬投与による心膜炎について、以下のように説明している。

心膜炎に関連する有害事象として、MedDRA HLT (MedDRA/J ver.18.0) の「感染性心膜炎」及び「非感染性心膜炎」に該当する PT を集計した。

009 試験、05 試験、011 試験及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、心膜炎は認められなかった。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 5 月 26 日データカットオフ) において、心膜炎が 4 例に認められた。死亡に至った心膜炎は認められなかった。重篤な心膜炎は 4 例に認められた。重篤な事象の内訳は、心膜炎 4 例であり、うち 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

⑤心嚢液貯留

申請者は、本薬投与による心嚢液貯留について、以下のように説明している。

心嚢液貯留に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「心嚢液貯留」及び「悪性心嚢液貯留」を集計した。

009 試験の CLd 群において、心嚢液貯留が 1 例認められ、当該事象は重篤であり、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った心嚢液貯留は認められなかった。05 試験、011 試験及び 01 試験の 20/27 mg/m² 投与例において、心嚢液貯留は認められなかった。

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 5 月 26 日データカットオフ) において、心嚢液貯留が 10 例に認められた。死亡に至った心嚢液貯留は認められなかった。重篤な心嚢液貯留は 8 例に認められた。重篤な事象の内訳は、心嚢液貯留 8 例であり、うち 7 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PRES 及び脳症、TMA (HUS/TTP 及び TMA)、消化管穿孔、心膜炎並びに心嚢液貯留について、本薬と因果関係を否定できない重篤な事象が認められていること等から、本薬投与に際しては当該事象の発現に注意が必要であると考え。臨床試験における当該事象の発現状況については、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。

7.R.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、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を注意喚起する予定である旨を説明していた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び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、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)、国内の代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) 及び海外の代表的な血液学の教科書の一つである Williams Hematology, 8th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2010, USA) において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（多発性骨髄腫）（v.2.2016）：前治療歴を有する MM 患者に対する治療選択肢として、CLd レジメン（Category 1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）及び本薬単独投与（Category 2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）を推奨する。
- 米国 NCI-PDQ（2015 年 12 月 9 日版）：無作為化比較試験（009 試験）の結果、PFS の中央値は CLd 群 26.3 カ月、Ld 群 17.6 カ月であり、CLd 群において有意な延長を認めた。
- 多発性骨髄腫診療指針 第 3 版 日本骨髄腫学会編（文光堂、2012 年）：米国では第Ⅱ相試験（PX-171-003 試験 Part 2（A1））の結果によって、2012 年 7 月に本薬単独投与が承認され、本邦では第Ⅰ/Ⅱ相試験（01 試験）が実施中である。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA)：再発又は難治性の MM 患者を対象とした第Ⅰb/Ⅱ相試験（PX-171-006 試験）における有効性の結果は、CLd レジメンの奏効率及び奏効期間（中央値）はそれぞれ 77%及び 22 カ月であり、009 試験が実施中である。再発又は難治性の MM 患者を対象とした第Ⅱ相試験（PX-171-003 試験 Part 2（A1））における有効性の結果（奏効率及び奏効期間（中央値）はそれぞれ 24%及び 8 カ月）等から、2012 年に FDA により、「ボルテゾミブ及び免疫調整薬による前治療歴を有する再発又は難治性の MM」を効能・効果として迅速承認された。
- Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA)：本薬は、免疫調整薬及びボルテゾミブによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM に対して FDA の承認を受けている。また、本薬を用いる複数の併用レジメンが開発中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対して、Ld レジメンへの本薬の上乗せ投与により PFS の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、CLd レジメンを、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。なお、本薬単独投与については、011 試験の結果から延命効果が認められなかった（7.1.2.6 参照）ことから、投与は推奨されないと判断した。

7.R.4.2 本薬の投与対象について

申請者は、009 試験における前治療歴別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

009 試験の組入れ対象とされた MM 患者の前治療歴は、前治療レジメン数が 1～3 であり、かつ下記のいずれかを満たすこととされた。

- いかなる前治療に対しても、再発若しくは疾患進行していること（直近の治療に対して難治性¹⁹⁾であった患者は適格とする）。
- 少なくとも一つ以上の前治療に対して M タンパク又は総タンパクの 25%以上の減少を認めたこと。
- ボルテゾミブによる前治療歴がある場合、当該治療中に疾患進行が認められていないこと。

¹⁹⁾ 前治療において、治療期間中の病勢進行、治療中止後 60 日以内の病勢進行又は治療時の効果が MR 未満である場合と定義された。

- Ld レジメンによる前治療歴がある場合、当該治療開始後 3 カ月以内に疾患進行がない、又は Ld レジメンが直近の前治療であった場合、当該治療中に疾患進行が認められていないこと。
- レナリドミド又は DEX による前治療を、不耐容であるために中止していないこと。

009 試験における前治療レジメン数別での PFS の結果は、表 44 のとおりであった。なお、009 試験では、4 レジメン以上の前治療歴を有する患者は登録されなかった。また、05 試験においては、1～3、及び 4 レジメン以上の前治療歴を有していたそれぞれ 12 及び 14 例における奏効率 [95%CI] は、それぞれ 100 [77.9, 100] 及び 78.6 [53.4, 93.9] %であった。

表 44 PFS の第 2 回中間解析結果 (IRC 判定、ITT 集団、2014 年 6 月 16 日データカットオフ)

前治療 レジメン数	CLd 群		Ld 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	396	26.3 [23.3, 30.5]	396	17.6 [15.0, 20.6]	0.69 [0.57, 0.83]
1 レジメン	184	29.6 [23.2, 33.5]	157	17.6 [15.0, 22.2]	0.71 [0.53, 0.96]
2 レジメン	120	26.2 [21.9, 32.3]	139	18.5 [14.0, 25.0]	0.74 [0.54, 1.04]
3 レジメン	92	24.1 [19.6, 32.6]	100	14.8 [10.0, 22.1]	0.68 [0.47, 1.00]

また、機構は、009 試験の対象から除外された、以下に該当する患者に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は、現時点において本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていない旨を回答した。

- ボルテゾミブによる治療中に疾患進行が認められた MM 患者。
- Ld レジメンによる治療開始後 3 カ月以内に疾患進行が認められた MM 患者。
- 直近の治療が Ld レジメンである場合に Ld レジメンによる治療中に疾患進行が認められた MM 患者。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ボルテゾミブによる治療中に疾患進行が認められた患者、Ld レジメンによる治療開始後 3 カ月以内に疾患進行が認められた患者、及び Ld レジメンによる治療中に疾患進行が認められた患者における本薬の有効性及び安全性を評価可能な成績は提示されていないことから、009 試験から除外された当該患者集団に対する本薬の投与は推奨されないと考える。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ることから、009 試験の対象とされた再発又は難治性の MM 患者の前治療歴等を、効能・効果に関連する使用上の注意の項等において注意喚起し、医療現場に適切に周知することによって、適切な本薬の適応患者を選択することは可能となるもの考える。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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15、16 日目に投与し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1、2 日目のみ 20 mg/m² (体表面積)、それ以降は 27 mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて静脈内投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、下記の旨を注意喚起する予定であると説明していた。

- 体表面積が 2.2 m² を超える患者では、体表面積 2.2 m² として投与量を算出すること。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- レナリドミド及び DEX と併用する場合は、13 サイクル目以降は、1 日 1 回、第 1、2、15、16 日目に本薬を静脈内投与すること。
- CrCL が 15 mL/分未満、投与開始時より 50%以上の低下又は透析が必要となった場合は、本薬を休薬すること。CrCL が 15 mL/分以上、25%未満までの回復又は透析不要となった場合は投与の再開を検討すること。
- 有害事象が発現した際の、本薬の休薬・減量・中止の目安。
- 本薬の調製方法。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項をそれぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人に 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本薬を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m²（体表面積）、それ以降は 27 mg/m²（体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- レナリドミド及び 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。
- レナリドミド及び 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。
- 体表面積が 2.2 m² を超える患者では、体表面積 2.2 m² として投与量を算出すること。
- 本薬を 18 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。
- CrCL が 15 mL/分未満となった場合は本薬を休薬する。CrCL が 15 mL/分以上まで回復した場合は投与の再開を検討する。透析を要する場合には、再開時の用量として 20 mg/m² を超えないこととし、また透析後に投与する。
- 本薬の投与については、以下の表に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。血液毒性（Grade 4*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade 3*以上の好中球減少）又は Grade 3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade 3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）に該当する本薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）が発現した場合は、回復するまで本薬を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本薬による有益性と危険性を慎重に検討した上で下表を目安として減量等を考慮する。なお、再び副作用が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、下表を目安として本薬を減量又は投与中止すること。

*：NCI-CTCAE v4.0

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
27 mg/m ²	20 mg/m ²
20 mg/m ²	15 mg/m ²
15 mg/m ²	投与中止

- 本薬は、10 mg 製剤の場合は 5 mL、40 mg 製剤の場合は 20 mL の注射用水で溶解して 2 mg/mL の濃度とした後、体表面積から計算した必要量を 5%ブドウ糖液にて希釈すること。

7.R.5.1 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。

ラットを用いて本薬を週 5 回及び週 2 回投与した際の 20S プロテアソーム阻害活性及び忍容性を検討した結果（Cancer Res 2007; 67: 6383-91）に基づき、PX-171-001 試験及び PX-171-002 試験 Part 1 ではそれぞれ週 5 回及び週 2 回投与に係る用法を検討した。PX-171-001 試験と比較して PX-171-002 試験 Part 1 において忍容性が良好であったこと等から、以後の臨床試験では、週 2 回投与の用法を設定することとした。また、PX-171-002 試験 Part 2 では、第 1 サイクルには本薬 20 mg/m² を投与し、忍容性が認められた場合に第 2 サイクル以降 27 mg/m² に増量する漸増法を検討し、PX-171-002 試験 Part 1 と比較して腫瘍崩壊に起因すると考えられる有害事象の発現率は低下する傾向が認められたことから、PX-171-003 試験 Part 2 (A1) では、PX-171-002 試験 Part 2 と同一の用法・用量（1 サイクルを 28 日間とし、本薬を 1 日 1 回、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与し、第 1 サイクルは 20 mg/m² を投与して、忍容性が認められた場合には第 2 サイクル以降は 27 mg/m² に増量する）を設定することとした。

PX-171-003 試験 Part 2 (A1) 試験では、28/266 例（10.5%）で第 1 サイクル中の疾患進行により第 2 サイクルに移行できなかったことから、PX-171-003 試験以後に開始された本薬の臨床試験では 1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目は本薬 20 mg/m² を投与し、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目には 27 mg/m² に増量する用量及び投与間隔（20/27mg/m²）を設定することとした。

ボルテゾミブ、レナリドミド及び DEX の併用時に、レナリドミドがヒト MM 由来細胞に対する増殖抑制作用を増強するとの報告（Blood 2002; 99: 4525-30）等を踏まえ、PX-171-006 試験では、本薬 20/27 mg/m²、レナリドミド 10、15、20 又は 25 mg、並びに DEX 40 mg を併用する用法・用量における忍容性等を検討することとした。PX-171-006 試験において検討した用量の範囲では MTD に達しなかったことから、009 試験及び 05 試験では、本薬 20/27 mg/m²、レナリドミド 25 mg、及び DEX 40 mg を併用する用法・用量における有効性及び安全性を検討することとした。なお、PX-171-006 試験では、第 1～12 サイクルは本薬を第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与し、第 13 サイクル以降は本薬による有害事象発現の軽減等を目的として、第 8 及び 9 日目の本薬投与を実施しないことが許容されたが、009 試験及び 05 試験では、第 13 サイクル以降の本薬投与は第 1、2、15 及び 16 日目と規定された。

以上より、009 試験及び 05 試験における本薬の用法・用量に係る規定を基に、申請時における本薬の用法・用量を設定した。なお、本薬 20/27 mg/m²、レナリドミド 25 mg、及び DEX 40 mg の併用時に、第 13 サイクル以降の第 8 及び 9 日目に本薬が投与された経験がないことから、当該規定については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

機構は、承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、体表面積が 2.2 m² を超える患者では、体表面積 2.2 m² として本薬の投与量を算出する旨の注意喚起を設定した経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

体表面積当たりの用量を投与する抗悪性腫瘍剤においては、肥満患者に対する過量投与を防止するため、体表面積 2.0～2.2 m² が投与量の上限の目安となるとの報告（Clin Oncol 2001; 13: s211-248）を考慮

して、海外第Ⅱ相試験（PX-171-003 試験）以後に実施された本薬の臨床試験では、体表面積が 2.2 m^2 を超える患者に対する本薬の投与量は、体表面積 2.2 m^2 として算出することが規定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法及び投与間隔について、009 試験及び 05 試験における設定に基づき、1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目は 20 mg/m^2 を投与、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目には 27 mg/m^2 を 10 分間かけて点滴静注する旨を設定することは可能と判断した。なお、第 13 サイクル以降は、本薬を第 1、2、15 及び 16 日目に投与する旨についても、本薬の用法・用量として設定する必要があると考える。

また、CLd レジメン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、レナリドミド及び 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。009 試験及び 05 試験におけるレナリドミド及び DEX の用法・用量に係る規定については、本薬投与に際して、医療現場において有用な情報となることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項及び臨床成績の項において注意喚起する必要があると考える。

体表面積が 2.2 m^2 を超える患者では本薬の投与量を体表面積 2.2 m^2 として算出することについて、PPK 解析の結果から、体表面積が本薬の CL に及ぼす臨床的な意義は明らかでないこと（6.2.6 参照）等から、本薬の投与量算出のための上限値を体表面積 2.2 m^2 とする臨床薬理学的な根拠は示されていないと考える。しかしながら、当該規定によらない用法・用量での本薬の有効性及び安全性は不明であることから、当該規定を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

7.R.5.2 投与速度及び前投与について

申請者は、本薬の投与速度及び IRR の軽減を目的とした DEX の前投薬の設定について以下のように説明している

ラットを用いた本薬の静脈内急速投与により忍容性が確認されたこと（Cancer Res 2007; 67: 6383-91）から、PX-171-001 試験、PX-171-002 試験 Part 1 及び PX-171-003 試験 Part 1（A0）では、本薬を 1～2 分かけて投与する用法が検討された。これらの試験の統合解析の結果、IRR が 84/112 例（75.0%）、うち Grade 3 以上の事象は 16/112 例（14.3%）で認められたことから、IRR の軽減を目的として、PX-171-002 試験 Part 2 以降の試験では、①本薬の投与時間を 2～10 分とすること、②DEX 4 mg を前投与すること、及び③本薬の開始用量を 20 mg/m^2 とし、忍容性が認められた場合に 27 mg/m^2 に増量すること（7.R.5.1 参照）が規定された。その結果、PX-171-002 試験 Part 2、PX-171-003 試験 Part 2（A1）及び PX-171-004 試験では、IRR は 337/441 例（76.4%）、うち Grade 3 以上の事象は 51/441 例（11.6%）に認められ、上記①～③に示す用法・用量への変更により Grade 3 以上の IRR の発現率が低下することが示唆された。

レナリドミド及び DEX を併用することとされた PX-171-006 試験及び 009 試験では、本薬の投与時間を 10 分とすること、及び本薬投与日のうち DEX を同日に投与する第 1、8 及び 15 日目は DEX 40 mg を前投与することが規定された。なお、PX-171-006 試験では、本薬投与日のうち DEX を併用投与しない第 2、9 及び 16 日目には、DEX 4 mg を前投与することが許容された。その結果、PX-171-006 試験及び 009 試験では、IRR は 305/476 例（64.1%）、うち Grade 3 以上の事象は 51/476 例（10.7%）に認められた。また、05 試験では、本薬の投与時間を 10 分とすること、並びに本薬投与日のうち DEX を同日に投与する第 1、8 及び 15 日目は DEX 40 mg を、DEX を併用投与しない第 2、9 及び 16 日目には、DEX 4 mg を

前投与すること（第 1 サイクルで IRR を認めた場合に、第 2 サイクル以後も前投与を継続すること）が規定された。

以上より、009 試験及び 05 試験における投与速度に関する規定を基に、承認申請時における本薬の用法として、10 分かけて点滴静注する旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与日のうち DEX を同日に投与する第 1、8 及び 15 日目は DEX 40 mg を本薬の投与に先立って投与する旨の 009 試験及び 05 試験における規定、並びに、本薬投与日のうち DEX を併用投与しない第 2、9 及び 16 日目に DEX 4 mg を前投与する（第 1 サイクルで IRR を認めた場合に、第 2 サイクル以後も前投与を継続する）旨の 05 試験における規定については、DEX の用法・用量に係る規定と同様に（7.R.5.1 参照）、添付文書の臨床成績の項において、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、009 試験及び 05 試験における設定に基づき、本薬の用量として 10 分かけて点滴静注する旨を設定することは可能と判断した。

7.R.5.3 投与サイクルについて

機構は、009 試験及び 05 試験において、本薬の投与サイクル数の上限が 18 サイクルと規定された経緯、及び投与サイクル数の上限を用法・用量に設定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。

009 試験の計画当時に、本薬 20/27 mg/m²、レナリドミド及び DEX を併用する用法・用量が検討された PX-171-006 試験において、19 サイクルを超える投与経験がなかったこと、IMWG 基準に基づく奏効（最良総合効果）が認められた期間の最大値が 354 日であったこと等から、009 試験では、本薬の投与サイクル数の上限として 18 サイクルを規定した。なお、当該規定は 05 試験においても設定した。

PX-171-006 試験では、2013 年 6 月 14 日データカットオフの時点で、13 例で 18 サイクルを超えて CLd レジメンが投与された。当該 13 例において、第 18 サイクルまでに認められず、第 19 サイクル以降に新たに発現した重篤な有害事象として多発骨折 1 例が認められ、本薬との因果関係は否定された。また、9/13 例で第 18 サイクル終了時点での IMWG 基準に基づく奏効（最良総合効果）が認められた。以上より、治療選択肢が限られている再発又は難治性の MM において、第 19 サイクル以降も投与を継続することで、長期的な治療が可能となる可能性があることから、投与サイクル数の上限を本薬の用法・用量として設定する必要性は低いと考える。なお、009 試験及び 05 試験において、第 18 サイクルを超えて本薬が投与された例は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験における、本薬 20/27 mg/m²、レナリドミド及び DEX の併用時の、本薬のサイクル数の上限に係る規定は、試験計画時に実施中であった PX-171-006 試験で評価可能な範囲の本薬の長期投与時における成績等を基に、第 18 サイクルまでとすることが設定された経緯を踏まえると、本薬の用法・用量に本薬の投与サイクルの上限を設定する必要性は乏しいと考える。しかしながら、第 18 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 18 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旨を注意喚起する必要があると判断した。また、本薬の長期投与時における安全性等を検討すること

を目的として実施中である PX-171-010 試験（7.2.2.5 参照）等において、本薬の長期投与時の安全性について懸念を生じる情報が得られた際には、医療現場に速やかに情報提供を行う必要があると考える。なお、現時点で評価可能な第 18 サイクルを超える本薬投与例における安全性情報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。

7.R.5.4 用量調節について

①CrCL に関する本薬の用量調節

申請者は、CrCL に関する本薬の用量調節について、以下のように説明している。

009 試験及び 05 試験の選択基準の一つとして、CrCL が 50 mL/分以上の患者が規定された。また、CrCL に係る休薬基準について、CrCL が 15 mL/分未満となった場合に本薬を休薬し、15 mL/分以上まで回復した場合には投与を再開すること、及び透析を要する場合には、再開時の本薬の用量を 20 mg/m² までを上限として透析後に投与することが規定された。

用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、009 試験及び 05 試験で規定された、本薬投与後に CrCL が 15 mL/分未満となった場合の本薬の休薬及び再開基準を注意喚起する必要があると考えた。また、医療現場では CrCL が 50 mL/分未満の患者も本薬が投与される可能性があることから、CrCL が 50 mL/分未満、15 mL/分以上の患者に対する本薬の用量調節の目安として、本薬の投与開始から CrCL が 50%以上低下した場合、及び透析が必要となった場合には本薬を休薬すること、並びに本薬の休薬後に、CrCL 低下の変化率が 25%未満まで回復した場合、及び透析が不要となった場合には投与の再開を検討する旨についても、併せて注意喚起すべきと考えた。

009 試験及び 05 試験での選択基準に該当しない、CrCL が 50 mL/分未満の患者に対する本薬の投与が想定される旨を申請者が説明していること、並びに PX-171-005 試験の結果から、腎機能障害を有する患者において、腎機能障害の重症度に応じて M14 及び M15 の曝露量（AUC_{last}）が上昇したこと（6.2.4 参照）から、機構は、腎機能障害が本薬の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。

海外第Ⅲ相試験（009 試験及び 011 試験）における、腎機能障害を有する患者の重症度（軽度、中等度及び重度）別での安全性の概要は、表 45 及び 46 のとおりであった。ベースラインの腎機能障害の重症度別での有害事象の発現状況は、009 試験及び 011 試験ともにそれぞれの両群間で明らかな差異は認められなかった。

表 45 腎機能障害の重症度^{*1}別での安全性の概要（009 試験）

	例数 (%)							
	CLd 群 ^{*2}				Ld 群 ^{*2}			
	正常 197 例	軽度 170 例	中等度 24 例	重度 0 例	正常 203 例	軽度 150 例	中等度 30 例	重度 1 例
全有害事象	189 (95.9)	167 (98.2)	23 (95.8)	0	199 (98.0)	145 (96.7)	30 (100)	1 (100)
Grade 3 以上の有害事象	154 (78.2)	151 (88.8)	22 (91.7)	0	161 (79.3)	125 (83.3)	24 (80.0)	1 (100)
重篤な有害事象	102 (51.8)	115 (67.6)	18 (75.0)	0	101 (49.8)	86 (57.3)	20 (66.7)	0
投与中止に至った有害事象	43 (21.8)	52 (30.6)	6 (25.0)	0	42 (20.7)	46 (30.7)	10 (33.3)	0

CrCL が 50 mL/min 以上の患者が選択基準として規定された、*1：ベースラインの腎機能障害（CrCL が 80 mL/min 以上では正常、50 mL/min 以上 80 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満では中等度、30 mL/min 未満では重度と判定された）、*2：CLd 群及び Ld 群においてベースラインの CrCL の検査結果が不明のそれぞれ 1 及び 5 例を除く

表 46 腎機能障害の重症度*1別での安全性の概要 (011 試験)

	例数 (%)							
	本薬群				BSC 群*2			
	正常 48 例	軽度 64 例	中等度 29 例	重度 16 例	正常 41 例	軽度 58 例	中等度 40 例	重度 13 例
全有害事象	46 (95.8)	63 (98.4)	29 (100)	16 (100)	37 (90.2)	53 (91.4)	39 (97.5)	13 (100)
Grade 3 以上の有害事象	29 (60.4)	46 (71.9)	28 (96.6)	15 (93.8)	29 (70.7)	38 (65.5)	28 (70.0)	13 (100)
重篤な有害事象	20 (41.7)	37 (57.8)	24 (82.8)	11 (68.8)	18 (43.9)	31 (53.4)	19 (47.5)	9 (69.2)
投与中止に至った有害事象	2 (4.2)	12 (18.8)	5 (17.2)	4 (25.0)	6 (14.6)	14 (24.1)	7 (17.5)	4 (30.8)

CrCL が 15 mL/min 以上の患者又は透析を受けていない患者が選択基準として規定された、*1：ベースラインの腎機能障害（CrCL が 80 mL/min 以上では正常、50 mL/min 以上 80 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 50 mL/min 未満では中等度、30 mL/min 未満では重度と判定された）、*2：ベースラインの CrCL の検査結果が不明の 1 例を除く

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CrCL が 50 mL/分未満、15 mL/分以上の患者における本薬投与後の CrCL の変化率に応じた本薬の用量調節の目安について、当該目安を設定した根拠として示されたのは、医療現場で投与される可能性があるとの説明のみであり、CrCL の変化率の幅を含む設定根拠は示されなかったことから、当該目安を注意喚起する必要性は不明であると考ええる。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は、009 試験及び 05 試験において規定された、本薬投与後に CrCL が 15 mL/分未満となった場合の本薬の休薬及び再開基準を、CrCL に関する本薬の用量調節の目安として注意喚起する必要があると判断した。

009 試験及び 05 試験では CrCL が 50 mL/分以上の患者が選択基準とされたこと、及び中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する CLd レジメン投与時の安全性情報は限られていることから、中等度以上の腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に注意する旨を注意喚起する必要があると考ええる。また、海外第Ⅲ相試験（009 試験及び 011 試験）における、ベースラインの腎機能障害の重症度別での有害事象の発現状況に関する検討結果は、CLd レジメン投与に際して有用な情報となると考えることから、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。

②副作用発現時における本薬の用量調節

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した、副作用発現時における本薬の用量調節は、009 試験及び 05 試験における本薬の減量、休薬及び中止に関する規定を基に設定した。

ただし、副作用発現時における用量調節基準のうち、血液毒性に係る基準について、009 試験及び 05 試験では血小板数及び好中球数に係る規定が設定されたが、海外臨床試験（009 試験及び 011 試験）と比較して国内臨床試験（05 試験及び 01 試験）でリンパ球数減少及びヘモグロビン減少が高発現したこと（7.R.3.2 参照）等から、血小板数及び好中球数に限定せずに、NCI-CTCAE 基準に基づく血液毒性に係る用量調節基準とする必要があると考えた。また、009 試験及び 05 試験では有害事象発現時における本薬の減量後の用量として、15 mg/m² よりも一段階低い用量である 11 mg/m² が規定された。009 試験及び 05 試験における本薬 11 mg/m² への減量例がそれぞれ 2 例及び 1 例と限られたことから、本薬 11 mg/m² への減量後の安全性等を評価することには限界があると考え、より安全性の確保を重視し、本薬 15 mg/m² へ減量後に副作用が認められた場合には本薬の投与を中止することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験及び 05 試験では、本薬投与後に血小板減少、好中球減少等が再発した場合には、本薬を一段階低い用量に減量することが規定されたことから、当該規定についても、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。副作用発現時における本薬の用量調節に関する、その他の申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.5.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と、レナリドミド及び DEX 以外の他の抗悪性腫瘍剤と併用投与について、以下のよう

に説明している。

レナリドミド及び DEX を除く他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の有効性及び安全性を検討した成績は現時点では得られておらず、当該併用投与時における本薬の有効性及び安全性は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対して、レナリドミド及び 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を検討した臨床試験成績は得られていないことから、レナリドミド及び 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。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、当該内容を注意喚起する必要があると考える。

7.R.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、再発又は難治性の MM 患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査を計画している。

本調査の重点調査項目については、再発又は難治性の MM を対象とした本薬の臨床試験（PX-171-001 試験、PX-171-002 試験、PX-171-003 試験、PX-171-004 試験、PX-171-005 試験、PX-171-006 試験、PX-171-008 試験、009 試験、011 試験及び 2011-002 試験）の併合解析結果における有害事象の発現状況等を踏まえ、心障害、肺障害、肺高血圧症、呼吸困難、高血圧クリーゼを含む高血圧、急性腎不全、TLS、IRR、出血及び血小板減少症、肝障害、TMA、PRES、発熱性好中球減少症及び静脈血栓塞栓症を設定する予定である。

調査予定症例数については、上記の重点調査項目に設定した事象について、95%以上の確率で 1 例検出可能な例数として、300 例と設定した。

観察期間については、009 試験、011 試験、05 試験及び 01 試験の結果を基に、重点調査項目に設定する事象のサイクル別での発現状況を検討した結果、第 7 サイクルまでに 77.3% (839/1,085 件) の有害事象が発現したこと等から、本薬投与開始日から第 7 サイクル開始直前までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の MM 患者における CLd レジメン投与時の安全性情報は限られていることから、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を迅速かつ網羅的に把握することを目的として、製造販売後には本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、本薬投与時に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）に基づき、申請者が設定した項目に加えて、感染症、脳症及び消化管穿孔を設定する必要があると考える。また、申請者が設定した項目のうち、①肺障害は ILD、血小板減少症及び発熱性好中球減少症は血液毒性、急性腎

不全は腎障害に変更すること、②心膜炎及び心嚢液貯留については心障害に含めること、並びに③呼吸困難については肺高血圧症、感染症等の症状として発現している事象と考えられることから重点調査項目には設定せずこれらの事象の発現状況として収集することが適切であると考え。調査予定症例数及び観察期間については、新たに重点調査項目に追加等した事象を含めた発現状況を考慮して、再検討する必要があると考える。

7.3 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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第 I / II 相試験 (01 試験)

有害事象は全例 (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 15 mg/m² 群 3/4 例 (75.0%)、20 mg/m² 群 5/6 例 (83.3%)、20/27 mg/m² 群 39/40 例 (97.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)					
	15 mg/m ² 群 4 例		20 mg/m ² 群 6 例		20/27 mg/m ² 群 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	2 (50.0)	6 (100)	5 (83.3)	40 (100)	37 (92.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
倦怠感	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	7 (17.5)	0
臨床検査						
ALT 増加	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (20.0)	1 (2.5)
AST 増加	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)	9 (22.5)	2 (5.0)
血中ビリルビン増加	1 (25.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (2.5)	0
血中クレアチニン増加	2 (50.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	15 (37.5)	1 (2.5)
血中 LDH 増加	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	12 (30.0)	0
血圧上昇	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (7.5)	2 (5.0)
血中尿素増加	0	0	3 (50.0)	0	8 (20.0)	0
ヘモグロビン減少	1 (25.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	17 (42.5)	11 (27.5)
リンパ球数減少	3 (75.0)	1 (25.0)	6 (100)	5 (83.3)	33 (82.5)	27 (67.5)
好中球数減少	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	23 (57.5)	16 (40.0)
血小板数減少	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	30 (75.0)	12 (30.0)
白血球数減少	2 (50.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	21 (52.5)	12 (30.0)
白血球数増加	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	11 (27.5)	0
代謝及び栄養障害						
高血糖	2 (50.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	9 (22.5)	0
低リン酸血症	0	0	1 (16.7)	0	16 (40.0)	3 (7.5)

重篤な有害事象は 20 mg/m² 群 2/6 例 (33.3%)、20/27 mg/m² 群 5/40 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、20 mg/m² 群で TMA、心筋症、肝障害、血中免疫グロブリン A 増加及び感覚運動障害各 1 例 (16.7%)、20/27 mg/m² 群で肺炎、ウイルス性肺炎、血小板数減少、TLS、形質細胞性骨髄腫及び脊髄圧迫各 1 例 (2.5%) であった。うち、20 mg/m² 群の TMA、心筋症、肝障害及び感覚運動障害各 1 例、20/27 mg/m² 群の肺炎、ウイルス性肺炎、血小板数減少、TLS 及び形質細胞性骨髄腫各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 mg/m² 群 1/4 例 (25.0%)、20 mg/m² 群 3/6 例 (50.0%)、20/27 mg/m² 群 4/40 例 (10.0%) 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、15 mg/m² 群で疼痛 1 例 (25.0%)、20 mg/m² 群で TMA、心筋症、肝障害、AST 増加及び血中免疫グロブリン A 増加各 1 例 (16.7%)、20/27 mg/m² 群で高カルシウム血症、筋力低下、形質細胞性骨髄腫及び脊髄圧迫各 1 例 (2.5%) であった。うち、20 mg/m² 群の TMA、心筋症及び肝障害各 1 例、20/27 mg/m² 群の高カルシウム血症、筋力低下及び形質細胞性骨髄腫各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 国内第 I 相試験 (05 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、全例 (100%) で治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 30%以上の有害事象は表 48 のとおりであった。

表 48 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)	
	26 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	19 (73.1)
胃腸障害		
便秘	8 (30.8)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	14 (53.8)	11 (42.3)
血小板数減少	14 (53.8)	6 (23.1)
白血球数減少	8 (30.8)	3 (11.5)
代謝及び栄養障害		
高血糖	10 (38.5)	3 (11.5)
低リン酸血症	10 (38.5)	5 (19.2)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	8 (30.8)	1 (3.8)

重篤な有害事象は 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は肺炎及び気道感染各 1 例 (3.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/26 例 (3.8%) 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譫妄 1 例 (3.8%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (PX-171-002 試験 part 1)

有害事象は全例 (100%) に認められ、全例 (100%) で治験薬との因果関係が否定されなかった。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、1.2 mg/m² 群で霧視、便秘、悪心、疲労、倦怠感及び食欲減退各 2/3 例 (66.7%)、2.4 mg/m² 群で貧血 3/3 例 (100%)、上気道感染 2/3 例 (66.7%)、4.0 mg/m² 群で血小板減少症、悪心、嘔吐、疲労及び発熱各 3/4 例 (75.0%)、便秘、下痢、食欲減退、頭痛、末梢性ニューロパチー、咳嗽及びそう痒症各 2/4 例 (50.0%)、6.0 mg/m² 群で貧血、下痢、嘔吐及び口腔咽頭痛各 2/3 例 (66.7%)、8.4 mg/m² 群で咳嗽 3/3 例 (100%)、便秘、悪心、気管支炎、高血糖、頭痛、急性腎不全及び鼻閉 2/3 例 (66.7%)、11.0 mg/m² 群で嘔吐及び疲労各 3/4 例 (75.0%)、便秘、下痢、悪心、筋骨格痛、咳嗽、気道うっ血及び脱毛症 2/4 例 (50.0%)、15.0 mg/m² 群で悪心及び疲労 3/3 例 (100%)、貧血、発熱及び呼吸困難各 2/3 例 (66.7%)、20.0 mg/m² 群で悪心 5/8 例 (62.5%)、貧血及び便秘各 4/8 例 (50.0%)、27.0 mg/m² 群で関節痛 5/6 例 (83.3%)、貧血、悪心及び咳嗽各 4/6 例 (66.7%)、血小板減少症、便秘、

悪寒、発熱、血中クレアチニン増加、食欲減退、筋骨格痛、不安、不眠症及び高血圧各 3/6 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は 1.2 mg/m² 群 2/3 例（66.7%）、2.4 mg/m² 群 1/3 例（33.3%）、4.0 mg/m² 群 3/4 例（75.0%）、6.0 mg/m² 群 2/3 例（66.7%）、8.4 mg/m² 群 2/3 例（66.7%）、11.0 mg/m² 群 2/4 例（50.0%）、15.0 mg/m² 群 1/3 例（33.3%）、20.0 mg/m² 群 3/8 例（37.5%）、27.0 mg/m² 群 4/6 例（66.7%）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、8.4 mg/m² 群で気管支炎及び急性腎不全各 2 例（66.7%）、27.0 mg/m² 群で急性腎不全 2 例（33.3%）であった。うち、27.0 mg/m² 群の急性腎不全 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1.2 mg/m² 群 2/3 例（66.7%）、2.4 mg/m² 群 1/3 例（33.3%）、4.0 mg/m² 群 1/4 例（25.0%）、6.0 mg/m² 群 1/3 例（33.3%）、8.4 mg/m² 群 1/3 例（33.3%）、20.0 mg/m² 群 4/8 例（50.0%）及び 27.0 mg/m² 群 2/6 例（33.3%）に認められた。各群で 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、20.0 mg/m² 群で血小板減少症 2 例（25.0%）であり、うち 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験（PX-171-002 試験 part 2）

有害事象は全例（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本薬群 6/7 例（85.7%）並びに本薬/DEX 群 4/4 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	本薬群 7 例		本薬/DEX 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	5 (71.4)	4 (100)	4 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	5 (71.4)	3 (42.9)	4 (100)	3 (75.0)
好中球減少症	1 (14.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)
血小板減少症	4 (57.1)	1 (14.3)	3 (75.0)	3 (75.0)
胃腸障害				
下痢	3 (42.9)	0	2 (50.0)	0
悪心	3 (42.9)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	4 (57.1)	0	1 (25.0)	0
末梢性浮腫	3 (42.9)	1 (14.3)	0	0
発熱	3 (42.9)	0	0	0
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	0	0	2 (50.0)	0
代謝及び栄養障害				
高マグネシウム血症	0	0	2 (50.0)	0
精神障害				
不眠症	3 (42.9)	0	1 (25.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	3 (42.9)	0	1 (25.0)	0

重篤な有害事象は、本薬群 3/7 例（42.9%）、本薬/DEX 群 2/4 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は本薬群で上部消化管出血、多臓器不全、疼痛、四肢痛、病的骨折及び腫瘍熱各 1 例

(14.3%)、本薬/DEX 群で、低酸素症、胸水及び低血圧各 1 例 (25.0%) であった。うち、本薬群の疼痛及び腫瘍熱各 1 例、本薬/DEX 群の低酸素症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 3/7 例 (42.9%)、本薬/DEX 群 1/4 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、本薬群で多臓器不全、包虫症、四肢痛及び病的骨折各 1 例 (14.3%)、本薬/DEX 群で低血圧 1 例 (25.0%) であった。うち、本薬群の包虫症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (PX-171-003 試験 part 2 (A1))

有害事象は全例 (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 257/266 例 (96.6%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 50 のとおりであった。

表 50 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 266 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	266 (100)	231 (86.8)
血液及びリンパ系障害		
貧血	129 (48.5)	66 (24.8)
血小板減少症	103 (38.7)	77 (28.9)
胃腸障害		
下痢	87 (32.7)	2 (0.8)
悪心	122 (45.9)	5 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	130 (48.9)	20 (7.5)
発熱	83 (31.2)	4 (1.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	93 (35.0)	9 (3.4)

重篤な有害事象は 126/266 例 (47.4%) に認められた。5 例以上で認められた重篤な有害事象は、肺炎 25 例 (9.4%)、急性腎不全 10 例 (3.8%)、疾患進行 9 例 (3.4%)、うっ血性心不全、病的骨折及び MM 各 8 例 (3.0%)、発熱及び高カルシウム血症各 7 例 (2.6%)、脊髄圧迫 6 例 (2.3%)、貧血、呼吸困難、血中クレアチニン増加及び血小板減少症各 5 例 (1.9%) であった。うち、肺炎 21 例、急性腎不全 9 例、うっ血性心不全 8 例、発熱 6 例、血中クレアチニン増加 5 例、血小板減少症及び呼吸困難各 4 例、貧血 3 例、MM 及び疾患進行各 2 例、脊髄圧迫及び高カルシウム血症各 1 例では、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 74/266 例 (27.8%) に認められた。3 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、疾患進行 7 例 (2.6%)、高カルシウム血症 6 例 (2.3%)、心停止、うっ血性心不全、肺炎、脊髄圧迫及び呼吸困難各 4 例 (1.5%)、血小板減少症、血中クレアチニン増加及び急性腎不全各 3 例 (1.1%) であった。うち、心停止、うっ血性心不全及び呼吸困難各 4 例、血小板減少症及び血中クレアチニン増加各 3 例、急性腎不全、肺炎及び疾患進行各 2 例、高カルシウム血症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.6 海外第 I b 相試験 (PX-171-006 試験)

有害事象は全例 (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 Cohort 1 (本薬 : 15 mg/m²、レナリドミド : 10 mg、DEX : 40 mg、以下、同順) で 4/6 例 (66.7%)、Cohort 2 (15 mg/m²、

15 mg、40 mg) で 6/6 例 (100%)、Cohort 3 (15 mg/m²、20 mg、40 mg) で 8/8 例 (100%)、Cohort 4 (20 mg/m²、20 mg、40 mg) で 5/6 例 (83.3%)、Cohort 5 (20 mg/m²、25 mg、40 mg) で 6/6 例 (100%)、Cohort 6 及び 7 (20/27 mg/m²、25 mg、40 mg) で 51/52 例 (98.1%) に認められた。各群で発現率 40%以上の有害事象は、Cohort 1 で好中球減少症 4/6 例 (66.7%)、貧血、血小板減少症、下痢及び疲労各 3/6 例 (50.0%)、Cohort 2 で咳嗽 5/6 例 (83.3%)、好中球減少症、疲労、末梢性浮腫、食欲減退及び筋痙縮各 4/6 例 (66.7%)、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、下痢、悪心、上気道感染、低カリウム血症、背部痛、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症及び呼吸困難各 3/6 例 (50.0%)、Cohort 3 で貧血 6/8 例 (75.0%)、疲労、上気道感染及び発熱各 5/8 例 (62.5%)、好中球減少症、副鼻腔炎、筋痙縮、四肢痛及び発疹各 4/8 例 (50.0%)、Cohort 4 で下痢 4/6 例 (66.7%)、疲労、発熱、高血糖、筋骨格痛及び頭痛各 3/6 例 (50.0%)、Cohort 5 で好中球減少症 5/6 例 (83.3%)、下痢及び疲労各 4/6 例 (66.7%)、貧血、血小板減少症、末梢性浮腫、咳嗽及び呼吸困難各 3/6 例 (50.0%)、Cohort 6 及び 7 で疲労 36/52 例 (69.2%)、下痢 30/52 例 (57.7%)、リンパ球減少症 27/52 例 (51.9%)、発熱 23/52 例 (44.2%)、咳嗽 21/52 例 (40.4%) であった。

重篤な有害事象は Cohort 1 で 3/6 例 (50.0%)、Cohort 2 で 3/6 例 (50.0%)、Cohort 3 で 4/8 例 (50.0%)、Cohort 4 で 4/6 例 (66.7%)、Cohort 5 で 3/6 例 (50.0%)、Cohort 6 及び 7 で 28/52 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、Cohort 1 で疾患進行 2 例 (33.3%)、Cohort 3 で発熱 2 例 (25.0%)、Cohort 6 及び 7 で肺炎 5 例 (9.6%)、貧血、胃腸出血及び急性腎不全各 2 例 (3.8%) であった。うち、Cohort 3 の発熱 1 例、Cohort 6 及び 7 の肺炎 5 例、貧血及び胃腸出血各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は Cohort 1 で 1/6 例 (16.7%)、Cohort 2 で 2/6 例 (33.3%)、Cohort 3 で 3/8 例 (37.5%)、Cohort 4 で 4/6 例 (66.7%)、Cohort 5 で 2/6 例 (33.3%) 及び Cohort 6 及び 7 で 21/52 例 (40.4%) に認められた。各群で 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、Cohort 6 及び 7 で疾患進行 3 例 (5.8%)、腹痛、悪心、疲労及び気分変化各 2 例 (3.8%) であった。うち、Cohort 6 及び 7 の腹痛、悪心、疲労及び気分変化各 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.7 海外第Ⅲ相試験 (009 試験)

有害事象は CLd 群 380/392 例 (96.9%)、Ld 群 380/389 例 (97.7%) 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 CLd 群 332/392 (84.7%)、Ld 群 329/389 例 (84.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	380 (96.9)	328 (83.7)	380 (97.7)	316 (81.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	169 (43.1)	70 (17.9)	155 (39.8)	69 (17.7)
好中球減少症	148 (37.8)	116 (29.6)	131 (33.7)	103 (26.5)
血小板減少症	115 (29.3)	66 (16.8)	89 (22.9)	48 (12.3)
胃腸障害				
便秘	79 (20.2)	1 (0.3)	67 (17.2)	2 (0.5)
下痢	166 (42.3)	15 (3.8)	131 (33.7)	16 (4.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	129 (32.9)	30 (7.7)	120 (30.8)	25 (6.4)
末梢性浮腫	85 (21.7)	5 (1.3)	75 (19.3)	2 (0.5)
発熱	112 (28.6)	7 (1.8)	81 (20.8)	2 (0.5)

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	CLd 群 392 例		Ld 群 389 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	84 (21.4)	1 (0.3)	63 (16.2)	0
上気道感染	112 (28.6)	7 (1.8)	76 (19.5)	4 (1.0)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	108 (27.6)	37 (9.4)	52 (13.4)	19 (4.9)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	69 (17.6)	5 (1.3)	80 (20.6)	8 (2.1)
筋痙攣	104 (26.5)	4 (1.0)	82 (21.1)	3 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	113 (28.8)	1 (0.3)	69 (17.7)	0

重篤な有害事象は CLd 群 235/392 例 (59.9%)、Ld 群 210/389 例 (54.0%) 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、CLd 群で肺炎 56 例 (14.3%)、気道感染 15 例 (3.8%)、発熱 14 例 (3.6%)、肺塞栓症 12 例 (3.1%)、深部静脈血栓症 9 例 (2.3%)、貧血、発熱性好中球減少症及び気管支炎各 8 例 (2.0%)、血小板減少症、心房細動、心筋梗塞、下痢及び急性腎不全各 6 例 (1.5%)、うっ血性心不全、気管支肺炎、基底細胞癌及び呼吸困難各 5 例 (1.3%)、Ld 群で肺炎 43 例 (11.1%)、貧血 10 例 (2.6%)、下痢及び発熱各 9 例 (2.3%)、疾患進行及び肺塞栓症各 8 例 (2.1%)、心房細動、気管支肺炎及び脳血管発作各 7 例 (1.8%)、気管支炎、気道感染及び深部静脈血栓症各 6 例 (1.5%)、好中球減少症 5 例 (1.3%) であった。うち、CLd 群の肺炎 22 例、肺塞栓症 10 例、深部静脈血栓症 9 例、発熱性好中球減少症 8 例、貧血 6 例、発熱 5 例、血小板減少症及び気道感染各 4 例、呼吸困難 3 例、心房細動、うっ血性心不全、下痢、基底細胞癌及び急性腎不全各 2 例、気管支炎及び気管支肺炎各 1 例、Ld 群の肺炎 17 例、肺塞栓症 7 例、深部静脈血栓症 6 例、貧血 5 例、好中球減少症、心房細動、下痢及び脳血管発作各 4 例、発熱、気管支炎及び気道感染各 3 例、気管支肺炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は CLd 群 102/392 例 (26.0%)、Ld 群 98/389 例 (25.2%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、CLd 群で血小板減少症 5 例 (1.3%)、好中球減少症、肺炎、上気道感染及び不眠症各 4 例 (1.0%)、心筋梗塞、下痢、発熱及び低カルシウム血症各 3 例 (0.8%)、Ld 群で血小板減少症 5 例 (1.3%)、貧血、骨髄異形成症候群及び不眠症各 4 例 (1.0%)、下痢、肺炎、振戦及び肺塞栓症各 3 例 (0.8%) であった。うち、CLd 群の血小板減少症 5 例 (1.3%)、好中球減少症及び不眠症各 4 例、下痢及び上気道感染各 3 例、発熱、肺炎、低カルシウム血症各 2 例、Ld 群の血小板減少症及び不眠症各 4 例、下痢、振戦及び肺塞栓症各 3 例、貧血及び骨髄異形成症候群各 2 例、肺炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.8 海外第Ⅲ相試験 (011 試験)

有害事象は本薬群 154/157 例 (98.1%)、BSC 群 143/153 例 (93.5%) に発現が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 96/157 例 (61.1%)、BSC 群 76/153 例 (49.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	本薬群 157 例		BSC 群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	154 (98.1)	118 (75.2)	143 (93.5)	109 (71.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	88 (56.1)	40 (25.5)	74 (48.4)	47 (30.7)
血小板減少症	59 (37.6)	38 (24.2)	46 (30.1)	34 (22.2)
胃腸障害				
悪心	32 (20.4)	2 (1.3)	14 (9.2)	2 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	44 (28.0)	5 (3.2)	30 (19.6)	0

重篤な有害事象は本薬群 92/157 例 (58.6%)、BSC 群 78/153 例 (51.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で急性腎不全 15 例 (9.6%)、疾患進行 13 例 (8.3%)、肺炎 10 例 (6.4%)、高カルシウム血症 7 例 (4.5%)、発熱、気管支肺炎及び背部痛各 6 例 (3.8%)、貧血 4 例 (2.5%)、発熱性好中球減少症、血小板減少症、心不全、気管支炎、敗血症、尿路感染、TLS 及び腎不全各 3 例 (1.9%)、BSC 群で肺炎 18 例 (11.8%)、疾患進行 17 例 (11.1%)、貧血 8 例 (5.2%)、急性腎不全 6 例 (3.9%)、血小板減少症及び気管支肺炎各 5 例 (3.3%)、気道感染及び高カルシウム血症各 4 例 (2.6%)、好中球減少症、うっ血性心不全、敗血症性ショック及び背部痛各 3 例 (2.0%) であった。うち、本薬群の発熱性好中球減少症、肺炎及び TLS 各 3 例、発熱 2 例、貧血、血小板減少症、心不全、気管支肺炎、尿路感染、高カルシウム血症及び急性腎不全各 1 例、BSC 群の肺炎 5 例、貧血 3 例、好中球減少症、うっ血性心不全、気管支肺炎及び急性腎不全各 2 例 (1.3%)、敗血症性ショック 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 23/157 例 (14.6%)、BSC 群 31/153 例 (20.3%) に認められた。各群で 3 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、本薬群で急性腎不全 5 例 (3.2%)、BSC 群で肺炎 5 例 (3.3%)、好中球減少症 3 例 (2.0%) であった。うち、BSC 群の肺炎 2 例、好中球減少症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (PX-171-001 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、全例 (100%) で治験薬との因果関係が否定されなかった。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、1.2 mg/m² 群で下痢、悪心、疲労及び感覚鈍麻各 2/3 例 (66.7%)、2.4 mg/m² 群で疲労、発熱、労作性呼吸困難及びそう痒症各 2/3 例 (66.7%)、4.0 mg/m² 群で下痢、悪心、疲労、末梢性浮腫、発熱及びそう痒症各 2/3 例 (66.7%)、6.0 mg/m² 群で便秘及び悪心各 2/3 例 (66.7%)、8.4 mg/m² 群で悪心及び高血圧各 2/3 例 (66.7%)、11.0 mg/m² 群で悪心及び疲労各 2/3 例 (66.7%)、15.0 mg/m² 群で末梢性浮腫 3/6 例 (50.0%)、20.0 mg/m² 群で悪心、発熱、感覚鈍麻及び呼吸困難各 3/5 例 (60.0%)、下痢、悪寒、疲労、注入部位疼痛、尿路感染、浮動性めまい、錯感覚、咳嗽、湿性咳嗽及び紅斑各 2/5 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は 2.4 mg/m² 群 1/3 例 (33.3%)、4.0 mg/m² 群 2/3 例 (66.7%)、11.0 mg/m² 群 1/3 例 (33.3%)、20.0 mg/m² 群 2/5 例 (40.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、2.4 mg/m² 群で気管支炎 1 例 (33.3%)、4.0 mg/m² 群で腹痛、疾患進行、感染性皮膚潰瘍、皮膚感染及び菌状息肉症各 1 例 (33.3%)、11.0 mg/m² 群で胃腸出血 1 例 (33.3%)、20.0 mg/m² 群で発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、複視、胃出血、胃腸管血管異形成、吐血、悪寒、MM 及び神経系障害各 1 例 (20.0%) で

あった。うち、2.4 mg/m² 群の気管支炎 1 例、4.0 mg/m² 群の腹痛、疾患進行、感染性皮膚潰瘍、皮膚感染及び菌状息肉症各 1 例、11.0 mg/m² 群の胃腸出血 1 例、20.0 mg/m² 群の発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び悪寒各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.0 mg/m² 群 2/3 例 (66.7%)、11.0 mg/m² 群 1/3 例 (33.3%)、20.0 mg/m² 群 1/5 例 (20.0%) 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、4.0 mg/m² 群で腹痛、疾患進行、感染性皮膚潰瘍、皮膚感染及び菌状息肉症各 1 例 (33.3%)、11.0 mg/m² 群で胃腸出血 1 例、20.0 mg/m² 群で血小板減少症、胃出血、胃腸管血管異形成、吐血、MM 及び神経系障害各 1 例 (20.0%) であった。うち、4.0 mg/m² 群の腹痛、疾患進行、感染性皮膚潰瘍、皮膚感染及び菌状息肉症各 1 例、11.0 mg/m² 群の胃腸出血 1 例、20.0 mg/m² 群の血小板減少症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.10 海外第 I b 相試験 (PX-171-008 試験)

有害事象は全例 (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 13/17 例 (76.5%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 53 のとおりであった。

表 53 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	5 (29.4)
胃腸障害		
悪心	9 (52.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	9 (52.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	6 (35.3)	0

重篤な有害事象は 5/17 例 (29.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例 (11.8%)、疼痛、尿路感染、血尿、急性腎不全、高血圧及び低血圧各 1 例 (5.9%) であった。うち、急性腎不全及び低血圧各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/17 例 (29.4%) 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 2 例 (11.8%)、疼痛、血尿、急性腎不全、高血圧及び低血圧各 1 例 (5.9%) であった。うち、急性腎不全及び低血圧各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.11 海外第 I b/II 相試験 (PX-171-007 試験)

有害事象は全例 (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 20 mg/m² 群 2/3 例 (66.7%)、20/27 mg/m² 群 3/4 例 (75.0%)、20/36 mg/m² (Phase I b) 群 7/7 例 (100%)、20/36 mg/m² (Phase II) 群 61/65 例 (93.8%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、20 mg/m² 群で低マグネシウム血症 2/3 例 (66.7%)、20/27 mg/m² 群で疲労及び背部痛各 2/4 例 (50.0%)、20/36 mg/m² (Phase I b) 群で悪心、嘔吐、無力症及び頭痛各 4/7 例 (57.1%)、リンパ球減少症、下痢、疲労、発熱、低カリウム血症及び不眠症 3/7 例 (42.9%)、20/36 mg/m² (Phase II) 群で疲労 38/65 例 (58.5%)、悪心 28/65 例 (43.1%)、食欲不振 26/65 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、20 mg/m² 群 1/3 例 (33.3%)、20/27 mg/m² 群 1/4 例 (25.0%)、20/36 mg/m² (Phase I b) 群 4/7 例 (57.1%)、20/36 mg/m² (Phase II) 群 27/65 例 (41.5%) 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、20/36 mg/m² (Phase II) 群で疾患進行 5 例 (7.7%)、疼痛、肺炎、低ナトリウム血症、脊髄圧迫、急性腎不全、慢性閉塞性肺疾患及び深部静脈血栓症各 2 例 (3.1%) であった。うち、20/36 mg/m² (Phase II) 群の肺炎、急性腎不全及び深部静脈血栓症各 2 例、疼痛、疾患進行及び低ナトリウム血症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20/27 mg/m² 群 1/4 例 (25.0%)、20/36 mg/m² (Phase I b) 群 3/7 例 (42.9%)、20/36 mg/m² (Phase II) 群 8/65 例 (12.3%) 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、20/27 mg/m² 群で嚥下性肺炎 1 例 (25.0%)、20/36 mg/m² (Phase I b) 群で下痢、髄膜転移及び皮膚病変各 1 例 (14.3%)、20/36 mg/m² (Phase II) 群でうっ血性心不全、注入に関連した反応、肝腎不全、肺炎、敗血症性ショック、低ナトリウム血症、悪性胸水、神経炎及び脊髄圧迫各 1 例 (1.5%) に認められた。うち、20/27 mg/m² 群の嚥下性肺炎 1 例、20/36 mg/m² (Phase I b) 群の下痢 1 例、20/36 mg/m² (Phase II) 群のうっ血性心不全、注入に関連した反応、肝腎不全、肺炎、敗血症性ショック、低ナトリウム血症及び悪性胸水各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (PX-171-003 試験 Part 1 (A0))

有害事象は全例 (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 45/46 例 (97.8%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	46 (100)	41 (89.1)
血液及びリンパ系障害		
貧血	34 (73.9)	17 (37.0)
リンパ球減少症	17 (37.0)	14 (30.4)
血小板減少症	23 (50.0)	12 (26.1)
胃腸障害		
下痢	15 (32.6)	0
悪心	16 (34.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	32 (69.6)	4 (8.7)
発熱	14 (30.4)	2 (4.3)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	16 (34.8)	1 (2.2)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	18 (39.1)	2 (4.3)
代謝及び栄養障害		
低カルシウム血症	16 (34.8)	3 (6.5)
食欲減退	14 (30.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	14 (30.4)	4 (8.7)

重篤な有害事象は 20/46 例 (43.5%) 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 5 例 (10.9%)、急性腎不全 4 例 (8.7%)、疾患進行 3 例 (6.5%)、うっ血性心不全、菌血症、高カルシウム血症、TLS 及び形質細胞腫各 2 例 (4.3%) であった。うち、肺炎 4 例、急性腎不全 3 例、うっ血性心不全、疾患進行及び TLS 各 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 16/46 例 (34.8%) 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、疾患進行 3 例 (6.5%)、発熱、骨痛及び急性腎不全各 2 例 (4.3%) で

あった。うち、疾患進行及び急性腎不全各 2 例、発熱及び骨痛各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.13 海外第Ⅱ相試験 (PX-171-004 試験)

有害事象は全例 (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 20 mg/m² (Part 1) 群 35/35 例 (100%)、20 mg/m² (Part 2) 群 58/59 例 (98.3%)、20/27 mg/m² 群 68/70 例 (97.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)					
	Part 1		Part 2			
	35 例		20mg/m ² 群 59 例		20/27mg/m ² 群 70 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	22 (62.9)	59 (100)	36 (61.0)	70 (100)	56 (80.0)
血液及びリンパ系障害						
貧血	13 (37.1)	6 (17.1)	27 (45.8)	7 (11.9)	29 (41.4)	14 (20.0)
リンパ球減少症	6 (17.1)	2 (5.7)	20 (33.9)	8 (13.6)	13 (18.6)	13 (18.6)
好中球減少症	10 (28.6)	4 (11.4)	18 (30.5)	7 (11.9)	23 (32.9)	11 (15.7)
血小板減少症	11 (31.4)	7 (20.0)	21 (35.6)	10 (16.9)	19 (27.1)	8 (11.4)
胃腸障害						
下痢	13 (37.1)	0	21 (35.6)	1 (1.7)	19 (27.1)	1 (1.4)
悪心	21 (60.0)	1 (2.9)	33 (55.9)	0	31 (44.3)	0
嘔吐	15 (42.9)	1 (2.9)	15 (25.4)	1 (1.7)	14 (20.0)	1 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	22 (62.9)	1 (2.9)	42 (71.2)	7 (11.9)	39 (55.7)	1 (1.4)
末梢性浮腫	6 (17.1)	0	18 (30.5)	0	18 (25.7)	0
発熱	9 (25.7)	0	21 (35.6)	0	23 (32.9)	1 (1.4)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	11 (31.4)	2 (5.7)	20 (33.9)	1 (1.7)	19 (27.1)	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	12 (34.3)	1 (2.9)	14 (23.7)	0	10 (14.3)	0
神経系障害						
頭痛	9 (25.7)	1 (2.9)	19 (32.2)	1 (1.7)	23 (32.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	8 (22.9)	0	23 (39.0)	0	21 (30.0)	0
呼吸困難	13 (37.1)	2 (5.7)	30 (50.8)	3 (5.1)	21 (30.0)	4 (5.7)

重篤な有害事象は 20 mg/m² (Part 1) 群 12/35 例 (34.3%)、20 mg/m² (Part 2) 群 18/59 例 (30.5%)、20/27 mg/m² 群 28/70 例 (40.0%) 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、20 mg/m² (Part 1) 群で肺炎 3 例 (8.6%)、発熱及び高カルシウム血症各 2 例 (5.7%)、20 mg/m² (Part 2) 群で肺炎 6 例 (10.2%)、うっ血性心不全、TLS、急性腎不全及び肺塞栓症各 2 例 (3.4%)、20/27 mg/m² 群で肺炎 6 例 (8.6%)、貧血、発熱及び急性腎不全各 3 例 (4.3%)、好中球減少症、うっ血性心不全及び呼吸困難各 2 例 (2.9%) であった。うち、20 mg/m² (Part 1) 群の肺炎 3 例、発熱 2 例、高カルシウム血症 1 例、20 mg/m² (Part 2) 群の肺炎 5 例、うっ血性心不全、TLS、急性腎不全及び肺塞栓症各 2 例、20/27 mg/m² 群の肺炎 5 例、急性腎不全 3 例、貧血、好中球減少症、うっ血性心不全、発熱及び呼吸困難各 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、8/35 例 (22.9%) に認められた。各群で 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、20 mg/m² (Part 1) 群で高カルシウム血症 2 例 (5.7%)、20 mg/m² (Part 2) 群で帽弁閉鎖不全症及び肺炎各 2 例 (3.4%)、20/27 mg/m² 群で急性腎不全及び呼吸困難各 2

例（2.9%）であり、うち、20 mg/m²（Part 1）群の高カルシウム血症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.14 海外第Ⅱ相試験（PX-171-005 試験）

有害事象は全例（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全例（100%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	50 (100)	49 (98.0)
血液及びリンパ系障害		
貧血	30 (60.0)	20 (40.0)
リンパ球減少症	16 (32.0)	11 (22.0)
血小板減少症	23 (46.0)	17 (34.0)
胃腸障害		
便秘	20 (40.0)	0
下痢	23 (46.0)	2 (4.0)
悪心	22 (44.0)	2 (4.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	33 (66.0)	8 (16.0)
末梢性浮腫	17 (34.0)	1 (2.0)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	18 (36.0)	4 (8.0)
低マグネシウム血症	16 (32.0)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	22 (44.0)	7 (14.0)

重篤な有害事象は 37/50 例（74.0%）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 10 例（20.0%）、疾患進行 6 例（12.0%）、脱水、精神状態変化及び急性腎不全各 4 例（8.0%）、うっ血性心不全、腎不全、呼吸困難及び呼吸不全各 3 例（6.0%）、心房細動、下痢、発熱、非心臓性胸痛、気管支炎、尿路感染、H1N1 インフルエンザ、病的骨折及び深部静脈血栓症各 2 例（4.0%）であった。うち、肺炎 5 例、うっ血性心不全、非心臓性胸痛、脱水、腎不全及び深部静脈血栓症各 2 例、下痢、発熱、疾患進行、気管支炎、H1N1 インフルエンザ、病的骨折、精神状態変化、呼吸困難及び呼吸不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 22/50 例（44.0%）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、疾患進行 7 例（14.0%）、精神状態変化、急性腎不全及び呼吸不全各 2 例（4.0%）であった。うち、疾患進行及び呼吸不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.15 海外第Ⅱ相試験（PX-171-010 試験）

有害事象は 32/59 例（54.2%）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 23/59 例（39.0%）、に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は 13/59 例（22.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は感染、肺炎及び脳血管発作各 2 例（3.4%）、下痢、疼痛、発熱、インフルエンザ、大葉性肺炎、病的骨折、頭痛、呼吸困難、無力症、気管支炎、肺炎、失神、心筋症、敗血症、関節痛及び急性腎不全各 1 例（1.7%）であった。う

ち、下痢、発熱、感染、インフルエンザ、脳血管発作、頭痛、呼吸困難、無力症、気管支炎、肺炎、失神及び心筋症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/59 例（11.9%）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、疾患進行 2 例、血中クレアチニン増加、成長障害、心筋症、腹水及び関節痛各 1 例（1.7%）であった。うち、血中クレアチニン増加及び心筋症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.16 海外 compassionate use 試験（2011-002 試験）

有害事象は 318/328 例（97.0%）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 232/328 例（70.7%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 328 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	318 (97.0)	245 (74.7)
血液及びリンパ系障害		
貧血	142 (43.3)	82 (25.0)
血小板減少症	126 (38.4)	94 (28.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	133 (40.5)	10 (3.0)

重篤な有害事象は、155/328 例（47.3%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、MM 21 例（6.4%）、肺炎 19 例（5.8%）、疾患進行及び急性腎不全各 14 例（4.3%）、呼吸困難 11 例（3.4%）、高カルシウム血症 9 例（2.7%）、うっ血性心不全 8 例（2.4%）、敗血症 7 例（2.1%）、血小板減少症及び高血圧各 6 例（1.8%）、貧血、発熱性好中球減少症及び発熱各 5 例（1.5%）であった。うち、うっ血性心不全 6 例、肺炎及び呼吸困難各 5 例、急性腎不全及び高血圧各 4 例、血小板減少症 3 例、発熱 2 例、貧血、発熱性好中球減少症及び敗血症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 45/328 例（13.7%）に認められた。3 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、急性腎不全 5 例（1.5%）、敗血症 3 例（0.9%）であった。うち、急性腎不全 2 例、敗血症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-12）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の MM 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、ユビキチン-プロテアソーム系の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位に結合し、20S プロテアソーム活性を阻害することにより、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM 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。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 12 日

申請品目

〔販 売 名〕	カイクロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg
〔一 般 名〕	カルフィルゾミブ
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 8 月 26 日

1. 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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.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」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験、以下、「009 試験」）の結果、対照群として設定されたレナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）の併用投与（以下、「Ld」）群と比較して、カルフィルゾミブ（以下、「本薬」）、レナリドミド及び DEX の併用投与（以下、「CLd」）群において、主要評価項目とされた無増悪生存期間の優越性が認められたこと等から、再発又は難治性の MM 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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬の投与に際しては、心障害、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、肺高血圧症、血液毒性、感染症、肝障害、腎障害、出血、注入に伴う反応（以下、「IRR」）、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）、高血圧クリーゼを含む高血圧、静脈血栓塞栓症、可逆性後白質脳症症候群（以下、「PRES」）及び脳症、血栓性微小血管症（以下、「TMA」）、消化管穿孔、心膜炎並びに心嚢液貯留の発現に注意が必要であると判断した。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、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。

また、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であった、本薬投与による静脈血栓塞栓症及び血小板減少症に伴う出血の最新の発現状況等について、申請者は以下のように回答した。

米国 Onyx Therapeutics 社は、2015 年 5 月 12 日にカナダにおいて本薬の承認申請を行った際、カナダ保健省より、本薬による静脈血栓塞栓症及び出血に関する照会事項を受領したことから、最新の静脈血栓塞栓症及び出血の発現状況について検討した。

本薬による静脈血栓塞栓症について、米国 Amgen 社のデータベースによる集計の結果（審査報告（2）「1.2 安全性について」の項における以後の記載では、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験に基づく発現状況について、特記しない場合には、当該データベースによる集計結果である。なお、継続試験である海外第Ⅱ相試験（PX-171-010 試験）については、先行する試験での結果と重複して集計された。）、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、静脈血栓塞栓症が 285 例に認められた。死亡に至った静脈血栓塞栓症は 7 例に認められ、死亡例の内訳は肺塞栓症 7 例であり、うち 3 例では本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は 175 例に認められ、3 例以上認められた重篤な事象の内訳は肺塞栓症 94 例、深部静脈血栓症 63 例、網膜静脈閉塞 3 例（重複例あり）であり、うち肺塞栓症 61 例、深部静脈血栓症 30 例、網膜静脈閉塞 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬による出血について、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016 年 2 月 17 日データカットオフ）において、出血が 1,066 例に認められた。死亡に至った出血は 40 例に認められ、死亡例の内訳は頭蓋内出血 10 例、硬膜下血腫 8 例、脳出血、くも膜下出血及び胃腸出血各 3 例、出血、播種性血管内凝固及び吐血各 2 例、血栓性血小板減少性紫斑病、出血性十二指腸潰瘍、出血性卒中、処置後出血、脳血腫、肺出血、上部消化管出血及び胃出血各 1 例（重複例あり）であり、うち頭蓋内出血 6 例、くも膜下出血及び硬膜下血腫各 2 例、胃腸出血、血栓性血小板減少性紫斑病、吐血、脳出血及び播種性血管内凝固各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な出血は 233 例に認められ、3 例以上認められた重篤な事象の内訳は胃腸出血 29 例、ヘモグロビン減少 23 例、直腸出血 15 例、頭蓋内出血 14 例、硬膜下血腫及び鼻出血各 13 例、赤血球数減少 12 例、血栓性血小板減少性紫斑病 11 例、血尿 10 例、脳出血、上部消化管出血、胃出血及び喀血各 7 例、吐血 6 例、血腫 5 例、くも膜下出血、肺出血、播種性血管内凝固及び出血各 4 例、ヘマトクリット減少、処置後出血及び血便排泄各 3 例（重複例あり）であり、うちヘモグロビン減少 17 例、胃腸出血 14 例、血栓性血小板減少性紫斑病 11 例、赤血球数減少 9 例、頭蓋内出血 8 例、鼻出血 7 例、直腸出血 6 例、上部消化管出血及び喀血各 5 例、脳出血、吐血及び硬膜下血腫各 4 例、くも膜下出血、播種性血管内凝固、ヘマトクリット減少及び血尿各 3 例、胃出血、血腫、血便排泄、出血及び肺出血各 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

また、MM 患者を対象とした比較試験である海外第Ⅲ相試験（009 試験、PX-171-011 試験（以下、「011 試験」）及び 2011-003 試験）における、血小板数減少の有無別での出血の発現状況は表 58 のとおりであった。

表 58 血小板数減少の合併の有無別での出血の発現状況

血小板数減少*の 合併	例数 (%)					
	009 試験		011 試験		2011-003 試験	
	CLd 群 392 例	Ld 群 389 例	本薬群 157 例	BSC 群 153 例	Cd 群 463 例	Vd 群 456 例
あり	23/119 (19.3)	17/99 (17.2)	21/96 (21.9)	21/93 (22.6)	37/133 (27.8)	25/115 (21.7)
なし	52/273 (19.0)	51/290 (17.6)	8/61 (13.1)	6/60 (10.0)	46/330 (13.9)	51/341 (15.0)

BSC：Best supportive care、Cd：本薬及び DEX の併用投与、Vd：ボルテゾミブ及び DEX の併用投与、*：150x10⁹/L 未満

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による静脈血栓塞栓症及び出血については、本薬との因果関係が否定できない死亡例が認められていること、及び本薬投与による出血が血小板減少の合併の有無にかかわらず認められていることを含め、最新の発現状況を医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬と同様にプロテアソーム阻害作用を有するボルテゾミブでは、致死的なILDの発現等が認められていることから、本薬投与によるILDについて、海外の製造販売後の使用経験等を含む最新の発現状況を確認すべきと考える。
- 肺高血圧症の発現状況について、主に呼吸困難が事象として集計されているが（審査報告(1) 7.R.3.5 参照）、呼吸困難は肺高血圧症以外の疾患でも発現し得るため、心疾患若しくは肺疾患の合併又は既往歴、心臓超音波検査等の診断結果の有無等を精査し、肺高血圧症と確定診断されているか否かを確認すべきと考える。

機構は、本薬投与によるILDの最新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ILDについて、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016年2月17日データカットオフ）において、ILDが89例に認められた。死亡に至ったILDは9例に認められ、死亡例の内訳は、急性呼吸窮迫症候群6例、ILD、肺臓炎及び肺毒性各1例であり、うち急性呼吸窮迫症候群3例、ILD、肺臓炎及び肺毒性各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤なILDは69例に認められ、3例以上認められた重篤な事象の内訳は、急性呼吸窮迫症候群及び肺臓炎各20例、ILD7例、肺線維症及び肺浸潤各5例、肺毒性3例（重複例あり）であり、うち肺臓炎16例、急性呼吸窮迫症候群13例、ILD及び肺浸潤各5例、肺毒性2例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

また、機構は、本薬投与により肺高血圧症が認められた例における心疾患若しくは肺疾患の合併又は既往歴、心臓超音波検査の診断結果の有無等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験（2016年2月17日データカットオフ）において認められた肺高血圧症1,303例（審査報告(1) 7.R.3.5 参照）のうち、臨床試験において認められた816例について、肺高血圧症の原因となる既往歴又は合併症について検討を行った。肺高血圧治療ガイドライン 2012年改訂版（循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告））を参考として、本薬投与後に肺高血圧症を発現した例における、肺高血圧症の原因となる可能性があると考えられる既往歴又は合併症の有無を検討した結果、646例では該当する既往歴又は合併症は認められなかった。また、該当する既往歴又は合併症を有した170例において、3例以上で認められた既往歴又は合併症の内訳は、深部静脈血栓症86例、慢性閉塞性肺疾患46例、睡眠時無呼吸症候群27例、肺高血圧症11例、僧房弁閉鎖不全症8例、肺線維症5例、低酸素症3例であった。

臨床試験において認められた肺高血圧症816例のうち、呼吸困難及び労作性呼吸困難を除く重篤例は16例認められ、重篤な事象の内訳は肺高血圧症12例、右室不全、肺動脈性肺高血圧症各2例であった。当該重篤例のうち因果関係が否定できない12例（肺高血圧症10例、右室不全、肺動脈性肺高血圧症各1例）について、心臓超音波検査等の診断結果の有無等を確認した結果、心臓超音波検査又は心カテテル検査の結果から、肺高血圧症との確定診断に至った例が3例認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD については、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ILD が認められていることを含め、最新の発現状況を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、肺高血圧症については、心臓超音波検査又は心カテーテル検査の結果から肺高血圧症との確定診断に至った例が認められていることを含め、最新の発現状況を医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

以上より、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。

1.3 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「7.R.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、Ld との併用投与において、本薬は、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と判断した。また、添付文書の臨床成績の項に 009 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、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」と設定することが適切であると判断した。なお、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(011 試験)の結果、対照群として設定された Best supportive care 群と比較して、本薬単独投与群において、主要評価項目とされた全生存期間の延長が認められなかったことから、本薬の単独投与は推奨されないと判断した。

＜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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人に 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本薬を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m² (体表面積)、それ以降は 27 mg/m² (体表面積) とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と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。
- レナリドミド及び 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。
- レナリドミド及び 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。
- 体表面積が 2.2 m² を超える患者では、体表面積 2.2 m² として投与量を算出すること。
- 本薬を 18 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。
- クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）が 15 mL/分未満となった場合は本薬を休薬する。CrCL が 15 mL/分以上まで回復した場合は投与の再開を検討する。透析を要する場合には、再開時の用量として 20 mg/m² を超えないこととし、また透析後に投与する。
- 本薬の投与については、以下に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。血液毒性（Grade 4*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade 3*以上の好中球減少）又は Grade 3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade 3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く）に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで本薬を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本薬による有益性と危険性を慎重に検討した上で下表を目安として減量等を考慮する。なお、再び副作用が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、下表を目安として本薬を減量又は投与中止すること。

*：NCI-CTCAE v4.0

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
27 mg/m ²	20 mg/m ²
20 mg/m ²	15 mg/m ²
15 mg/m ²	投与中止

- 本薬は、10 mg 製剤の場合は 5 mL、40 mg 製剤の場合は 20 mL の注射用水で溶解して 2 mg/mL の濃度とした後、体表面積から計算した必要量を 5%ブドウ糖液にて希釈すること。

専門協議において、専門委員からは、以上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、レナリドミド及び DEX の投与日はそれぞれ異なっており複雑である。また、009 試験における CrCL に関する用量調節に係る規定のうち、CrCL が 15 mL/分以上 30 mL/分未満の患者ではレナリドミドを休薬することとされたが、レナリドミドの添付文書に記載されている腎機能障害患者に投与する際の用量の目安と異なっている。したがって、レナリドミド及び DEX との併用により投与される本薬の適正使用の観点から、レナリドミド及び DEX の 009 試験における用法・用量に関する規定を情報提供することは重要であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

009 試験において規定された本薬、レナリドミド及び DEX の用法・用量以外での投与による有効性及び安全性は不明であること等から、当該規定については、資材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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項を変更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。

1.5 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、本薬が投与された再発又は難治性の MM 患者を対象とする、目標症例数 300 例、観察期間 7 サイクル直前までの製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、製造販売後には本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画については、以下のように判断した。

- 重点調査項目に感染症、脳症及び消化管穿孔を追加する。
- 重点調査項目のうち、肺障害は ILD、血小板減少症及び発熱性好中球減少症は血液毒性、急性腎不全は腎障害に変更し、心膜炎及び心嚢液貯留は心障害に含めた上で、発現状況について検討する。
- 呼吸困難については、重点調査項目として設定しない。なお、呼吸困難が、肺高血圧症や感染症等の症状として発現すると考えられることから、呼吸困難が発現した場合には、原因疾患の把握も含め、適切に情報収集を行う。
- 目標症例数及び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他発現状況等から再検討する必要がある。

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬と同様にプロテアソーム阻害作用を有するボルテゾミブにおいて带状疱疹のリスクが既知のため、本薬の臨床試験においては抗ウイルス薬の前投与が規定されていたが、試験結果からは抗ウイルス薬の予防投与の状況について不明であった。製造販売後において、抗ウイルス薬の予防投与の有無及びヘルペスウイルス感染の発現状況について情報収集し、得られた結果を医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、上記内容に基づき、本薬に係る製造販売後調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は対応する旨を回答した。なお、目標症例数及び観察期間については、新たに追加した重点調査項目も含めて検討した結果、変更する必要はないと判断した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 59 に示す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、表 60 に示す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。

表 59 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
- 心障害（心不全、心筋梗塞、QT延長、心膜炎、心嚢液貯留） - ILD - 肺高血圧症 - 血液毒性 - 感染症 - 肝不全・肝機能障害 - 急性腎不全 - 出血 - IRR - TLS - 高血圧・高血圧クリーゼ - 静脈血栓塞栓症 - TMA	- PRES 及び脳症 - 消化管穿孔	設定なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における有効性		

表 60 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 - 製造販売後臨床試験* - 製造販売後調査（全例調査）	- 医療従事者向け資材の作成及び配布 - 市販直後調査による情報提供

*：本薬の承認取得後に国内第 I 相試験（ONO-7057-05 試験）（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、2019 年 11 月まで実施。

表 61 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	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
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	7 サイクル開始直前まで
予定症例数	300 例
主な調査項目	重点調査項目：心障害（心不全、心筋梗塞、QT 延長、心膜炎、心嚢液貯留）、ILD、肺高血圧症、高血圧クリーゼを含む高血圧、腎障害、TLS、IRR、出血、血液毒性、肝不全・肝機能障害、TMA、PRES 及び脳症、静脈血栓塞栓症、感染症並びに消化管穿孔上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬及び併用薬剤の使用状況、有害事象等

1.6 その他

審査報告（1）の作成時点において申請者に確認中であった、本薬を 30 分間かけて静脈内投与した際の薬物動態（以下、「PK」）のデータも含む、本薬の PK の国内外差について、申請者は以下のように回答した。

本薬を 10 分間かけて静脈内投与した際の PK について、本薬 15 mg/m² を投与した際の C_{max} は、外国人患者と比較して日本人患者で低値を示す傾向が認められた（審査報告（1）6.R.3 参照）。しかしながら、日本人患者では第 1 サイクルの第 1 日目に加えて第 16 日目における PK パラメータも検討しており、第 16 日目における C_{max} の分布は 539～1,630 ng/mL であったことも考慮すると、C_{max} の個別値（範囲）の分布に国内外で明らかな差異は認められないと考える。なお、本薬 20 mg/m² を第 1 サイクル第 1 日目に静脈内投与した外国人患者は 1 例のみであり、日本人患者の PK パラメータとの比較は困難であった。

一方、本薬を 30 分間かけて静脈内投与した際の PK について、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7057-02 試験）及び海外第 I b/II 相試験（PX-171-007 試験）（審査報告（1）6.R.3 参照）の新規に追加したコホートにおいて検討された（表 62）。その結果、本薬 20、45 又は 56 mg/m²

を投与した際の C_{max} 、 AUC_{last} 及び $t_{1/2}$ からは、日本人患者と外国人患者との間に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える。

表 62 本薬を 30 分間かけて静脈内投与した際の日本人及び外国人における本薬の PK パラメータ

	試験名	投与量 (mg/m ²)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
日本人	ONO-7057-02 試験	20 ^{*1}	7	856±155	369±50.1	0.797±0.319
		45 ^{*2}	3	2,070±1,040	790±162	0.784±0.119
		56 ^{*2}	3	2,110±587	1,040±180	0.892±0.132
外国人	PX-171-007 試験	20 ^{*1}	30	866±666	305±161	0.882±0.284 ^{*4}
		45 ^{*3}	4	1,802±477	756±182	1.02±0.0616
		56 ^{*3}	12	2,298±1,361	1,000±370	0.918±0.363 ^{*5}

算術平均値±標準偏差、*1：第 1 サイクル第 1 日目、*2：第 1 サイクル第 16 日目、*3：第 2 サイクル第 16 日目、*4：n=28、*5：n=10

機構は、ONO-7057-02 試験及び PX-171-007 試験の新規に追加したコホートにおける本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ONO-7057-02 試験で本薬を 30 分間かけて静脈内投与された 7 例 (20/45 mg/m² 群 3 例²⁰⁾、20/56 mg/m² 群 4 例²⁰⁾、及び PX-171-007 試験で本薬を 30 分間かけて静脈内投与された 105 例²⁰⁾ (固形がん患者コホート 40 例²¹⁾、MM 患者コホート 55 例及び悪性リンパ腫患者コホート 10 例) における安全性の概要は、表 63 のとおりであった。

表 63 安全性の概要 (ONO-7057-02 試験及び PX-171-007 試験)

	例数 (%)	
	ONO-7057-02 試験 7 例	PX-171-007 試験 105 例
全有害事象	7 (100)	105 (100)
Grade 3 以上の有害事象	7 (100)	84 (80.0)
死亡に至った有害事象*	0	8 (7.6)
重篤な有害事象	2 (28.6)	51 (48.6)
投与中止に至った有害事象	2 (28.6)	20 (19.0)
休薬に至った有害事象	5 (71.4)	4 (3.8)
減量に至った有害事象	0	19 (18.1)

本薬を 30 分間かけて静脈内投与された例 (ONO-7057-02 試験及び PX-171-007 試験におけるデータカットオフ日はそれぞれ 20 年 月 日及び 20 年 月 日)、*：本薬投与期間中又は投与後 30 日以内の死亡

PX-171-007 試験において、本薬投与期間中又は投与後 30 日以内の死亡は 8 例に認められ、疾患進行による死亡とされた 6 例を除く 2 例での死因は、慢性肝疾患 (45 mg/m² 群) 及び肺臓炎 (20/70 mg/m² 群) 各 1 例であり、いずれの事象も、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²⁰⁾ 本薬の用量は 2 段階で漸増することとされ、1 サイクルを 28 日間とし、本薬の漸増前の用量を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目に投与し、本薬の漸増後の用量を 1 日 1 回、第 1 サイクルの第 8、9、15 及び 16 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に投与された。本薬の漸増前の用量は 20 mg/m² とされ、漸増後の用量は、36、45、56 又は 70 mg/m² とされた。

²¹⁾ 固形がん患者コホートのみ、20/45 mg/m² (6 例) 及び 20/45 mg/m² (10 例) 20/45 mg/m² (11 例) の漸増による用法・用量に加えて、1 サイクルを 28 日間とし、第 1、2、8、9、15 及び 16 日目に、本薬 36 mg/m² (6 例) 又は 45 mg/m² (7 例) を 1 日 1 回投与された。

提出された資料から、日本人患者と外国人患者との間で本薬の PK が明確に異なる傾向は認められないと考えるものの、本薬を申請用法・用量と同様に 10 分間かけて静脈内投与した際の PK の国内外差を検討するための試験成績が限られていることから、申請用法・用量での国内外差については、引き続き公表論文等を含めて情報収集する必要があると考える。なお、ONO-7057-02 試験及び PX-171-007 試験の新規に追加したコホートにおける本薬の安全性について、以下の点を踏まえると、追加の安全対策を講じる必要性は低いと考える。

- PX-171-007 試験で認められた死亡例については、ILD 及び肝障害として本薬投与時に注意を要する事象として注意喚起すること（審査報告（2）1.2 参照）
- ONO-7057-02 試験及び PX-171-007 試験の新規に追加したコホートで認められた有害事象の種類等から、新たな安全性上の懸念は認められないこと

2. 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、承認申請された効能・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。本品目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毒薬に該当し、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]

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20 mg/m^2 （体表面積）、それ以降は 27 mg/m^2 （体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。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]

本剤は、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と経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁 忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[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に理解した上で、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. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. レナリドミド及び 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。
3. レナリドミド及び 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。
4. 体表面積が 2.2 m^2 を超える患者では、体表面積 2.2 m^2 として投与量を算出すること。
5. 本剤を 18 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。
6. クレアチニンクリアランス (Ccr) が 15 mL/分 未満となった場合には、本剤を休薬すること。Ccr が 15 mL/分 以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として 20 mg/m^2 を超えないこととし、また透析後に投与すること。
7. 本剤の投与については、以下に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。
血液毒性 (Grade 4*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade 3*以上の好中球減少) 又は Grade 3*以上の非血液毒性 (脱毛症又は Grade 3*の悪心・嘔吐、下痢及び疲労を除く) に該当する副作用が発現した場合には、回復するまで本剤を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本剤による有益性と危険性を慎重に検討した上で下表を目安として減量等を考慮する。なお、再び副作用が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、下表を目安として本剤を減量又は投与中止すること。

* : NCI-CTCAE v4.0

副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安
27 mg/m^2	20 mg/m^2
20 mg/m^2	15 mg/m^2
15 mg/m^2	投与中止

8. 本剤は、 10 mg 製剤の場合は 5 mL 、 40 mg 製剤の場合は 20 mL の注射用水で溶解して 2 mg/mL の

濃度とした後、体表面積から計算した必要量を 5%ブドウ糖液にて希釈すること。

以上