

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ニンラーロカプセル2.3mg、同カプセル3mg、同カプセル4mg
[一 般 名] イキサゾミブクエン酸エステル
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 7 月 4 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 3 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

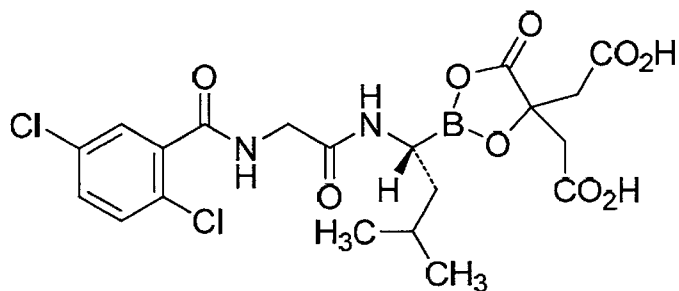
平成 29 年 2 月 21 日

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] ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg
[一 般 名] イキサゾミブクエン酸エステル
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 7 月 4 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にイキサゾミブクエン酸エステル 3.29 mg、4.30 mg 又は 5.73 mg（イキサゾミブとして 2.3 mg、3.0 mg 又は 4.0 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$

分子量： 517.12

化学名：

(日 本 名) 2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸

(英 名) 2,2'-{2-[(1*R*)-1-({[(2,5-Dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(28 薬) 第 375 号、平成 28 年 2 月 25 日付け薬生審査発 0225 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、血小板減少症、胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害、感染症及び可逆性後白質脳症症候群について、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、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

平成 29 年 1 月 10 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〕	ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg
〔一 般 名〕	イキサゾミブクエン酸エステル
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 7 月 4 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にイキサゾミブクエン酸エステル 3.29 mg、4.30 mg 又は 5.73 mg (イキサゾミブとして 2.3 mg、3.0 mg 又は 4.0 mg) を含有するカプセル剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の多発性骨髄腫
〔申請時の用法・用量〕	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1 日 1 回 4 mg を空腹時に週 1 回、3 週間 (1、8 及び 15 日目) 経口投与した後、 13 日間休薬 (16～28 日目) する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り 返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔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	5
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	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
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	25
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	36
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	71
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	71

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
AGP	α 1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine 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

ATF3	activating transcription factor 3	
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BiP	binding immunoglobulin protein	
BSA	body surface area	体表面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHOP	CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein	
CI	confidence interval	信頼区間
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge	
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DN	dose normalized	用量補正された
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向 の透過係数の比
eIF2 α	eukaryotic translation initiation factor 2A	
GADD34	growth arrest and DNA damage- inducible protein 34	
HDT-ASCT	high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level term	高位語
HP- β -CD	hydroxypropyl- β -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル- β -シクロデキスト リン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HUVEC	human umbilical vascular endothelial cell	ヒト臍帯血管内皮細胞
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
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
ISS	international staging system	
ITT	intent-to-treat	
Ki	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量 分析
Ld レジメン		レナリドミドと DEX との併用 (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、及び DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目にそれぞれ経口投 与するレジメン)

MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor	マクロファージコロニー刺激因子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MSC	mesenchymal stem cell	間葉系幹細胞
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-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD-SCID マウス	non-obese diabetic severe combined immunodeficient mouse	非肥満糖尿病・重症複合型免疫不全マウス
NOXA	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1	
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム・タウロコール酸共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
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
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
QTcP		Population 法により補正した QT 間隔
ΔΔQTcP		QTcP のベースラインからの変化量
PUMA	p53 upregulated modulator of apoptosis	
RANKL	receptor activator of NF-κB ligand	NF-κB 活性化受容体リガンド
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

TRAP	tartrate-resistant acid phosphatase	酒石酸耐性酸性ホスファターゼ
UV/VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V4	volume of the second peripheral compartment	第2末梢コンパートメント分布容積
WM	waldenström's macroglobulinemia	ワルデンストレームマクログロブリン血症
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した本薬
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
旧試験法		開発初期段階の溶出性の試験法
申請		製造販売承認申請
申請試験法		規格及び試験方法において設定される、製剤間の溶出挙動の識別性が旧試験法よりも高い溶出性の試験法
プラセボ/Ld		プラセボと Ld レジメンとの併用
本薬		イキサゾミブクエン酸エステル
本薬/Ld		本薬と Ld レジメンとの併用
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 Millennium 社で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 ($\beta 5$ サブユニット) 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 Millennium 社により、進行固形癌患者を対象とした本薬単独投与の第 I 相試験 (C16001 試験) が 2009 年 3 月から実施された。また、米国 Millennium 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Ld 投与の第 III 相試験 (C16010 試験) が 2012 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、C16010 試験を主要な試験成績として、いずれも 2015 年 7 月に本薬の申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に「NINLARO is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.」、EU では 2016 年 11 月に「NINLARO 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。

なお、2016 年 11 月時点において、本薬は MM に関する効能・効果で、6 つ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又は本薬/Ld 投与の第 I 相試験 (TB-MC010034 試験) が 2012 年 6 月から実施された。また、上記の C16010 試験への患者登録が 2013 年 11 月から開始された。

今般、C16010 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

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・効果として、2016 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (28 薬) 第 375 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～ほとんど白色の粉末であり、性状、熱分析、粒度、吸湿性、溶解性、平衡定数、酸解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には 5 種類の [redacted] 及び 4 種類の [redacted] の計 9 種類の結晶形が認められているが、実生産においては熱力学的に最も安定な [redacted] のみが生成されることが、及び安定性試験において [redacted] は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、IR、UV/VIS、単結晶 X 線構造解析及び NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] を出発物質として合成される。

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、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	
2.3 mg	長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	30±2℃	75±5%RH		6 月*1	
		実生産スケール：3 ロット				12 カ月*2	
	加速試験	実生産スケール：6 ロット	40±2℃			6 カ月*3	
3 mg	長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	30±2℃				6 月*1
		実生産スケール：3 ロット				12 カ月*2	
	加速試験	実生産スケール：6 ロット	40±2℃			6 カ月*3	
4 mg	長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	30±2℃				6 月*1
		実生産スケール：2 ロット				12 カ月*2	
		実生産スケール：1 ロット				6 カ月*2	
	加速試験	実生産スケール：6 ロット	40±2℃	6 カ月*3			

*1: 溶出性は、①開始時から●カ月目までは試験法A※、②●カ月目は試験法B※、並びに③●(3ロットのうち2ロット)●カ月目(3ロットのうち1ロット)は試験法A※及び試験法B※により実施、*2: 溶出性は、試験法B※により実施、*3: 溶出性は、6ロットのうち3ロットでは試験法A※、残りの3ロットでは試験法B※により実施

以上より、製剤の有効期間は、XXXXXXXXXXXX
XXXXでブリスター包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXX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と判断した。

2.R.1 製剤の有効期間の設定について

機構は、製剤の安定性試験成績として、溶出試験法を 試験法B※³⁾ とし、36 カ月までの安定性を評価した試験成績は得られていないことから、製剤の有効期間を 36 カ月とすることの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、製剤の有効期間を36カ月とすることは可能と考える。

- 試験法B※ 及び試験法A※⁴⁾ のいずれにおいても 〇〇 分で 〇〇 %程度の溶出が認められており、試験法A※を用いた安定性試験成績も参考に、本製剤の安定性を評価することは可能と考えること。
- 試験法A※において、長期保存試験(〇〇〇〇)ヵ月までの溶出性に経時変化は認められず、製剤は安定であったこと。
- 試験法B※ を用いた溶出試験において、以下の安定性試験成績が得られていること。
 - 長期保存試験(〇〇)ヵ月間及び加速試験 6 ヶ月間の溶出性に経時変化は認められず、規格に適合していること。
 - 長期保存試験(〇〇)ヵ月目から(〇〇〇〇)ヵ月目までの溶出性に経時変化は認められず、規格に適合していること。

3) 試験法: [REDACTED] 試験液量: [REDACTED] mL、回転数: 毎分 [REDACTED] 回転、規格値: [REDACTED] 分間の [REDACTED] %以上

4) 試験法: 試験液量: mL、回転数: 毎分 回転を 分、その後毎分 回転を 分、規格値: 分の平均値を報告

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本項では、本薬の投与量及び濃度はイキサゾミブ換算量で記載する。

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結合性 (CTD 4.2.1.1-1)

精製ヒト 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位 ($\beta 5$ サブユニット) に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの結合性が、特異的な発光基質を用いて検討され、その結果は表 3 のとおりであった。

表 3 20S プロテアソームの $\beta 5$ サブユニットに対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの結合性

	イキサゾミブ	ボルテゾミブ
結合速度定数 ($\times 10^3 \text{ sec}^{-1} (\text{mol/L})^{-1}$)	700 [450, 940]	195 [140, 250]
解離速度定数 ($\times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$)	0.66 [0.19, 1.1]	0.11 [0.067, 0.15]
解離半減期 (min)	18 [6.8, 30]	110 [71, 150]

n=3、算術平均値 [95%CI]

3.1.2 プロテアソームに対する阻害作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

精製ヒト 20S プロテアソームのカスパーゼ様活性、トリプシン様活性及びキモトリプシン様活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、それぞれの活性に特異的な発光基質を用いて検討され、その結果は表 4 のとおりであった。

表 4 20S プロテアソームのカスパーゼ様活性、トリプシン様活性及びキモトリプシン様活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用

	イキサゾミブ		ボルテゾミブ	
	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
カスパーゼ様活性	1	31	12	24 [14.5, 40]
トリプシン様活性	1	3,500	1	1,200
キモトリプシン様活性	3	3.4 [2.8, 4.1]	45	2.4 [2.0, 2.9]

幾何平均値 [95%CI] (n=1 の場合は個別値)

精製ヒト 20S プロテアソーム及び精製マウス 20S 免疫プロテアソームのキモトリプシン様活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、キモトリプシン様活性に特異的な発光基質を用いて検討され、その結果は表 5 のとおりであった。

表 5 20S プロテアソーム及び 20S 免疫プロテアソームのキモトリプシン様活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用

	イキサゾミブ		ボルテゾミブ	
	n	Ki 値 (nmol/L)	n	Ki 値 (nmol/L)
20S プロテアソーム	3	0.93 [0.64, 1.4]	3	0.55 [0.34, 0.89]
20S 免疫プロテアソーム	1	0.4	1	0.2

幾何平均値 [95%CI] (n=1 の場合は個別値)

ヒト結腸・直腸癌由来 HCT-116 細胞株を用いて、20S プロテアソームのトリプシン様活性及びキモトリプシン様活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、それぞれの活性に特異的な発光基質を用いて検討され、その結果は表 6 のとおりであった。

表6 20S プロテアソームのトリプシン様活性及びキモトリプシン様活性
に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用

	イキサゾミブ		ボルテゾミブ	
	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
トリプシン様活性	4	9,100±18,000	6	410±110
キモトリプシン様活性	6	7.5±0.37	3	3.6±0.21

幾何平均値±標準誤差

イキサゾミブ又はボルテゾミブ 1 µmol/L で処理したヒト肺癌由来 Calu-6 細胞株における、薬剤除去前及び薬剤除去 4 時間後の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性が、キモトリプシン様活性に特異的な発光基質を用いて検討され、その結果は表 7 のとおりであった。

表7 イキサゾミブ又はボルテゾミブの除去前後の 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性

	イキサゾミブ		ボルテゾミブ	
	n	活性率* (%)	n	活性率* (%)
薬剤除去前	5	7.1 [3.6, 10.6]	5	3.5 [2.0, 4.9]
薬剤除去後	5	69 [66, 71]	5	20 [18, 23]

算術平均値 [95%CI]、*：活性率＝（薬剤除去前又は除去後の活性）／（薬剤未処理時の活性）×100

ポリユビキチン化ルシフェラーゼを発現するヒト乳癌由来 MDA-MB-231 細胞株を用いて、20S プロテアソーム活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、イキサゾミブ及びボルテゾミブの EC₅₀ 値（幾何平均値 [95%CI]、n=4 及び 29）は、それぞれ 525 [330, 840] 及び 310 [230, 400] nmol/L であった。

NF-κB 活性依存的にルシフェラーゼを発現するヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、20S プロテアソーム活性に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、イキサゾミブ及びボルテゾミブの IC₅₀ 値（幾何平均値 [95%CI]、n=7 及び 23）は、それぞれ 55 [33, 91] 及び 33 [27, 40] nmol/L であった。

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-9)

ヒト MM 由来 MM.1S 細胞株を皮下移植した SCID マウス（3 例/群）に、イキサゾミブ 2.0 mg/kg が単回静脈内投与又はイキサゾミブ 6.0 mg/kg が単回経口投与され、腫瘍組織における 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性に対するイキサゾミブの阻害作用が、キモトリプシン様活性に特異的な発光基質を用いて検討された。その結果、対照（5%HP-β-CD）群と比較して、イキサゾミブ群で 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性の低下が認められた。

3.1.3 アポトーシス誘導作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-5)

ヒト MM 由来 NCI-H929 及び MM.1S 細胞株を用いて、イキサゾミブのアポトーシス誘導作用が、切断型カスパーゼ 3、8 及び 9 並びに切断型 PARP の発現量を指標に、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、イキサゾミブによりアポトーシス誘導が認められた。

MM.1S 細胞株を用いて、アポトーシス誘導に関与することが知られている p53 シグナル伝達経路に対するイキサゾミブの作用が、p53、p21、NOXA 及び PUMA の発現量を指標に、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、イキサゾミブにより p53 シグナル伝達経路の活性化が認められた。

MM.1S 細胞株を用いて、アポトーシス誘導に関与することが知られている小胞体ストレス応答に対するイキサゾミブの作用が、BiP、リン酸化 eIF2 α 及び CHOP の発現量を指標に、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、イキサゾミブにより小胞体ストレス応答の活性化が認められた。

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-9)

MM.1S 細胞株を皮下移植した SCID マウス (3 例/群) に、イキサゾミブ 2.0 mg/kg が単回静脈内投与又はイキサゾミブ 6.0 mg/kg が単回経口投与され、イキサゾミブの①アポトーシス誘導作用及び②小胞体ストレス応答に対する作用が、それぞれ腫瘍組織における①切断型カスパーゼ 3 並びに②ATF3 及び GADD34 の発現量を指標に、免疫組織化学染色法又はウェスタンブロット法により検討された。その結果、対照 (5%HP- β -CD) 群と比較して、イキサゾミブ群でアポトーシス誘導及び小胞体ストレス応答の活性化が認められた。

3.1.4 血管新生阻害作用 (CTD 4.2.1.1-5)

HUVEC の管腔形成に対するイキサゾミブの阻害作用が、光学顕微鏡による分枝形成数の測定により検討された。その結果、イキサゾミブにより、対照 (0.1%DMSO) と比較して統計学的に有意な管腔形成阻害が認められた ($p < 0.001$, One-way ANOVA)。

3.1.5 破骨細胞及び骨芽細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7)

破骨細胞の分化に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、ヒト PBMC を M-CSF 25 ng/mL 及び RANKL 50 ng/mL を含有する培地で、イキサゾミブ又はボルテゾミブ存在下で培養し、3 個以上の核を有する TRAP 陽性細胞数を計測することにより検討された。その結果、イキサゾミブ及びボルテゾミブにより、対照 (0.1%DMSO) と比較して統計学的に有意な破骨細胞の分化阻害が認められた ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。

破骨細胞の骨吸収能に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの阻害作用が、ヒト PBMC を、カルシウム被塗スライド上の M-CSF 25 ng/mL 及び RANKL 50 ng/mL を含有する培地で、イキサゾミブ又はボルテゾミブ存在下で培養し、カルシウムの再吸収領域を定量することにより検討された。その結果、イキサゾミブ及びボルテゾミブにより、対照 (0.1%DMSO) と比較して統計学的に有意な破骨細胞の骨吸収能の低下が認められた ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。

骨芽細胞の分化に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの促進作用が、MM 患者由来初代 MSC を、 β -グリセロリン酸 5 mmol/L、アスコルビン酸 50 μ g/mL 及び DEX 80 nmol/L を含有する培地で、イキサゾミブ又はボルテゾミブ存在下で培養し、ALP 活性を指標に検討された。その結果、イキサゾミブ及びボルテゾミブにより、対照 (0.1%DMSO) と比較して統計学的に有意な骨芽細胞の分化の促進が認められた ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。

骨芽細胞の基質石灰化能に対するイキサゾミブ及びボルテゾミブの促進作用が、MM 患者由来初代 MSC を、 β -グリセロリン酸 5 mmol/L、アスコルビン酸 50 μ g/mL 及び DEX 80 nmol/L を含有する培地で、イキサゾミブ又はボルテゾミブ存在下で培養し、カルシウム沈着を指標に検討された。その結果、イキサゾミブ及びボルテゾミブにより、対照 (0.1%DMSO) と比較して統計学的に有意な基質石灰化能の上昇が認められた ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-8)

ヒト MM 由来 MM.1S、ANBL-6、RPMI-8226 及び NCI-H929 細胞株を用いて、イキサゾミブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、イキサゾミブの LD₅₀ 値（幾何平均値 ± 標準誤差、n=3~11）はそれぞれ 25.8±36.0、24.3±7.2、5.9±1.7 及び 14.9±0.7 nmol/L であった。

ヒト MM 由来 MM.1S、MM.1R、RPMI-8226、OPM1、OPM2、NCI-H929 及び INA-6 細胞株を用いて、イキサゾミブの増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、イキサゾミブ (25 nmol/L) により、MM.1S、MM.1R、RPMI-8226、NCI-H929 及び INA-6 細胞株で 90%以上、OPM1 及び OPM2 細胞株で 40~50%の増殖抑制作用が認められた。

ボルテゾミブ、レナリドミド、DEX 等による前治療後に再発が認められた患者を含む 6 例の MM 患者由来初代 MM 細胞、及び 6 例の健康成人由来 PBMC を用いて、イキサゾミブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、MM 患者由来初代 MM 細胞に対してイキサゾミブの増殖抑制作用が認められ、また、当該作用は健康成人由来 PBMC に対する増殖抑制作用と比較して強かった。

MM.1S 細胞株を用いて、骨髓間質細胞の存在下におけるイキサゾミブの増殖抑制作用が、³H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、骨髓間質細胞の存在下でイキサゾミブの増殖抑制作用が認められた。

MM.1S、ANBL-6、RPMI-8226 及び NCI-H929 細胞株を用いて、イキサゾミブとレナリドミドとの併用による増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討され、アイソボログラム解析及び非線形混合効果モデルにより併用効果が検討された。その結果、イキサゾミブとレナリドミドとの併用により、相加効果 (MM.1S 及び RPMI-8226 細胞株) 又は相乗効果 (ANBL-6 及び NCI-H929 細胞株) が認められた。

3.1.6.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-10、4.2.1.1-11、4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14)

MM.1S 細胞株を皮下移植した SCID マウス (5 又は 8 例/群) を用いて、イキサゾミブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 100~350 mm³ に達した時点で無作為化し、無作為化後第 1、5、8、12 及び 15 日目にイキサゾミブ 1、2、4、6、8 及び 10 mg/kg が経口投与され、第 19 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (5%HP-β-CD) 群と比較して、イキサゾミブ 1、4、6、8 及び 10 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用 (イキサゾミブ 1 及び 4 mg/kg 群で p<0.005、イキサゾミブ 6、8 及び 10 mg/kg 群で p<0.001、線形混合効果モデル) が認められた (図 1)。

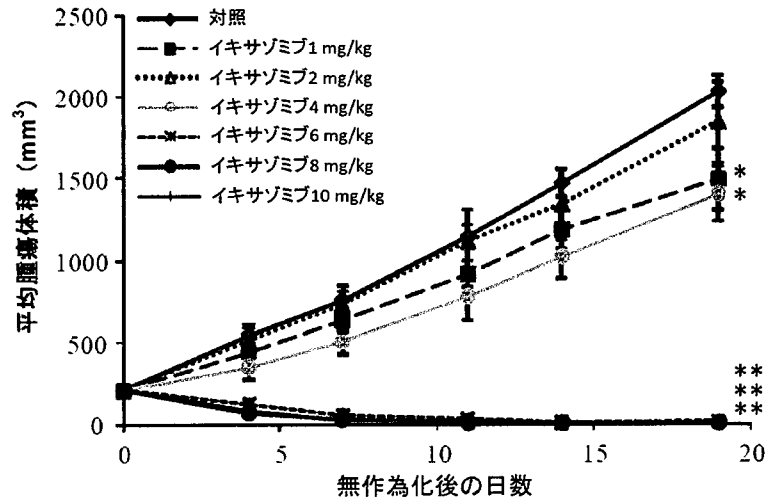


図1 マウスにおけるイクサゾミブの腫瘍増殖抑制作用

n=5 又は 8、算術平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p<0.005$ 、

**：対照群に対して $p<0.001$ （線形混合効果モデル）

MM.1S 細胞株を皮下移植した SCID マウス（5 又は 8 例/群）を用いて、イクサゾミブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 $100\sim350\text{ mm}^3$ に達した時点で無作為化し、無作為化後第 0、7 及び 14 日目にイクサゾミブ 0.82、1.64、4.1 及び 11.47 mg/kg が静脈内投与、又は第 0、4、7、11、14 及び 17 日目にイクサゾミブ 0.5、1.0、2.5 及び 7.0 mg/kg が静脈内投与され、第 19 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照（5%HP- β -CD）群と比較して、すべてのイクサゾミブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用（イクサゾミブ 0.5 mg/kg 群のみ $p<0.05$ 、その他の群は $p<0.001$ 、線形混合効果モデル）が認められた。

形質細胞腫瘍を自然発症する iMyc^{Cα}/Bcl-XL トランスジェニックマウス（30 例/群）を用いて、イクサゾミブ及びボルテゾミブの生存期間、脾腫及び血漿中 IgG2a 濃度に対する影響が検討された。9 週齢から、イクサゾミブ 18 mg/kg 又はボルテゾミブ 1.2 mg/kg が週 2 回 6 週間静脈内投与され、その結果、対照（無処置）群と比較して、イクサゾミブ及びボルテゾミブ群で統計学的に有意な生存期間の延長（ $p<0.0001$ 、Cox 回帰モデル）、脾腫の縮小（ $p<0.05$ 、One-way ANOVA）及び血漿中 IgG2a 濃度の上昇抑制（ $p<0.05$ 、One-way ANOVA）が認められた。

ルシフェラーゼを発現させたマウス形質細胞腫瘍由来 DP54 細胞株を静脈内移植した NOD-SCID マウス（10 例/群）を用いて、イクサゾミブ及びボルテゾミブの腫瘍増殖抑制作用及び溶骨性病変（頭蓋骨の矢状縫合離開）に対する影響が検討された。移植後第 6 日目から、イクサゾミブ 3 mg/kg が QD、計 15 回連日皮下投与、イクサゾミブ 11 mg/kg が週 2 回計 5 回静脈内投与、又はボルテゾミブ 0.7 mg/kg が週 2 回計 5 回静脈内投与され、第 20 日目に平均光子数密度値（腫瘍量）、第 23 日目に矢状縫合離開面積が算出された。その結果、対照（5%HP- β -CD）群と比較して、すべてのイクサゾミブ及びボルテゾミブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用（ $p<0.05$ 、t 検定）、並びにイクサゾミブ 11 mg/kg 群で統計学的に有意な矢状縫合離開面積の減少（ $p<0.05$ 、One-way ANOVA）が認められた。

ルシフェラーゼを発現させた DP54 細胞株を頸骨骨髓腔内に移植した胸腺欠損マウス（ヌードマウス）（8 例/群）を用いて、イクサゾミブ及びボルテゾミブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 10 日目から、イクサゾミブ 13 mg/kg 又はボルテゾミブ 0.8 mg/kg が週 2 回 3 週間静脈内投与され、第 29 日目

に平均光量子束密度値（腫瘍量）が算出された。その結果、対照（5%HP- β -CD）群と比較して、イキサゾミブ及びボルテゾミブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用（ $p < 0.05$, t 検定）が認められた。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

イヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による中枢神経系に対する影響として、神経線維変性等が認められた（5.2.4 及び 5.2.5 参照）。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入した HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対するイキサゾミブの影響が検討された。その結果、イキサゾミブの IC_{50} 値は $59.6 \mu\text{mol/L}$ であった。

3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

イヌ（4 例）に本薬 0.021、0.14 及び 0.21 mg/kg が順次単回経口投与され、血圧、心拍数、心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）及び体温に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

ラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による呼吸器系に対する影響は認められなかった（5.2 参照）。

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、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（ $\beta 5$ サブユニット）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（3.1.1、3.1.2、3.1.3 及び 3.1.6 参照）。なお、本薬は、血管新生阻害作用並びに破骨細胞及び骨芽細胞に対する作用を示した（3.1.4 及び 3.1.5 参照）ものの、当該作用と本薬の有効性との関連については、現時点では不明である。

また、申請者は、MM に係る効能・効果で承認されている、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及びカルフィルゾミブと本薬との間における薬理学的特性の差異等について、以下のように説明している。

本薬、ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブは、いずれも 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性部位（ $\beta 5$ サブユニット）を主要な標的としている。

本薬とボルテゾミブとの間でキモトリプシン様活性部位に対する解離半減期に差異が認められたものの、両薬剤間で *in vitro* 及び *in vivo* における作用に明確な差異は認められなかった（3.1.1、3.1.2 及び 3.1.6

参照)。したがって、現在得られている情報からは両薬剤間における薬理学的特性に明確な差異はないと考えられるものの、本薬は、ボルテゾミブによる前治療後に再発が認められた MM 患者由来初代 MM 細胞に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.6 参照) から、ボルテゾミブに耐性を獲得した MM に対しても有効性を示す可能性があると考ええる。なお、本薬とカルフィルゾミブとの間で薬理学的特性等を比較した検討結果はないことから、両薬剤間における薬理学的特性の差異については不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬とボルテゾミブ及びカルフィルゾミブとの間での薬理学的特性等の差異については情報が限られており、当該情報は、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も情報収集することが望ましいと考える。

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

本項では、特記しない限り本薬の投与量及び濃度はイキサゾミブ換算量で記載する。動物における本薬及びイキサゾミブの PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬及びイキサゾミブの血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに絶食下でイキサゾミブ 0.3 mg/kg を単回静脈内投与又はイキサゾミブ 0.8 mg/kg を単回経口投与、雌雄イヌに絶食下でイキサゾミブ 0.2 mg/kg を単回静脈内投与若しくは単回経口投与、又は雄性イヌに絶食下で本薬 0.145 mg/kg を単回経口投与し、血漿中イキサゾミブ濃度が検討された (表 8)。イヌにおける検討において、イキサゾミブの PK パラメータに明確な性差は認められなかった。雄性ラット、雄性イヌ及び雌性イヌにイキサゾミブを経口投与した際の BA は、それぞれ 41.1、75.3 及び 68.6% であった。経口 BA に種差が認められた理由について、*in vitro* の検討において、イヌと比較して、ラットにおいてイキサゾミブの固有クリアランスが高値を示したこと (4.3.1 参照) から、肝クリアランスの差異等に起因すると考えられる、と申請者は説明している。

表 8 各動物種におけるイキサゾミブの PK パラメータ (単回静脈内又は経口投与)

動物種	投与量 (投与経路)	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	AUC _{48h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
ラット	0.3 mg/kg (静脈内)	雄	4	167*±43.6	—	327±79	—	32±7.9
	0.8 mg/kg (経口)	雄	6	59.1±21.7	0.57±0.36	358±67.5	—	20±9.4
イヌ	0.2 mg/kg (静脈内)	雌	3	924*±92.2	—	944±118	1,340±170	—
		雄	3	946*±382	—	1,120±366	1,820±468	—
	0.2 mg/kg (経口)	雌	3	237±16.8	0.33±0.14	598±95.4	919±171	—
		雄	3	233±39.7	0.42±0.14	890±434	1,370±546	—
	0.145 mg/kg (経口)	雄	4	279±149	1.0±0.7	973±241	—	—

算術平均値±標準偏差、*：投与 5 分後の血漿中濃度、—：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、非絶食下で本薬 0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg QD、第 1、8 及び

15 日目に経口投与し、血漿中イキサゾミブ濃度が検討された（表 9）。イキサゾミブの $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} は、いずれの測定日においても、検討された用量範囲で概ね線形性を示した。また、イキサゾミブの PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 9 イキサゾミブの PK パラメータ^{*1}（雌雄ラット、6 カ月間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h)		AUC_{24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.2	3.68	5.12	1.0	0.5	75.4	89.6
	0.4	8.97	13.0	1.0	1.0	149	183
	0.8	21.4	66.4	1.0	0.5	282	496
15	0.2	7.04	7.83	1.0	1.0	148	134
	0.4	19.3	23.7	0.5	1.0	245	269
	0.8	51.2	51.9	1.0	1.0	431	421
43	0.2	6.35	9.98	1.0	0.5	123	127
	0.4	12.0	18.7	0.5	0.25	213	212
	0.8	30.5	69.7	0.5	0.25	334	305
169	0.2	5.42	6.55	0.5	4.0	98.2	116
	0.4	19.2	21.3	0.5	1.0	189	211
	0.8 ^{*2}	62.1	44.7	0.5	1.0	252	288
183	0.2	8.70	10.9	0.5	0.25	142	132
	0.4	15.0	20.2	1.0	0.5	242	227
	0.8 ^{*2}	27.7	32.8	0.25	0.5	287	317

*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中イキサゾミブ濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、*2: 雌性ラットにおいては、毒性発現による死亡が認められたことから、57 日目以降の投与量は 0.6 mg/kg とされた

雌雄イヌに、1 サイクルを 28 日間とし、非絶食下で本薬 0.05、0.10 及び 0.20 mg/kg QD、第 1、8 及び 15 日目に経口投与し、血漿中イキサゾミブ濃度が検討された（表 10）。イキサゾミブの $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} は、いずれの測定日においても、検討された用量範囲で概ね線形性を示した。また、イキサゾミブの PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 10 イキサゾミブの PK パラメータ（雌雄イヌ、9 カ月間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h)		AUC_{24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.05	3	29.8±9.05	48.0±20.9	0.67±0.29	0.50±0	170±10.3	267±77.3
	0.10	6	107±29.7	106±55.7	0.67±0.26	0.50±0.27	466±103	681±173
	0.20	6	249±79.5	305±143	0.46±0.10	0.50±0	1,400±329	1,410±512
15	0.05	3	32.8±9.05	39.6±15.8	0.67±0.29	0.75±0.43	211±4.37	192*
	0.10	6	101±53.0	94.2±48.0	0.50±0.27	0.50±0.27	519±206	726±315
	0.20	6	223±80.5	211±48.0	1.2±1.4	0.50±0.29	1,250±356	1,530±461
253	0.05	3	62.2±39.7	52.1±29.8	1.0±0	1.0±0	307±106	311±105
	0.10	6	134±33.2	137±74.7	0.83±0.26	0.58±0.20	694±103	695±242
	0.20	6	334±78.9	332±108	0.33±0.13	0.54±0.25	1,350±153	1,770±336
267	0.05	3	106±49.9	61.0±29.5	0.67±0.29	0.83±0.29	406±84.5	415±131
	0.10	6	165±34.4	158±40.3	0.58±0.20	0.42±0.13	956±143	700±222
	0.20	6	332±76.7	375±119	0.33±0.13	0.38±0.14	1,640±261	2,090±1,040

算術平均値±標準偏差、*: n=1（個別値）

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、¹⁴C 標識体 30 µmol/L⁵⁾ の $P_{app\ A \rightarrow B}$ は GF120918（P-gp 及び BCRP 阻害剤）10 µmol/L 存在下で、 7.98×10^{-6} cm/秒であった。³H

⁵⁾ 本薬量としての投与量又は濃度

標識アテノロール 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び ^3H 標識プロプラノロール 10 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ がそれぞれ 0.617×10^{-6} 及び $27.6\times 10^{-6}\text{cm/秒}$ であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考え、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 0.6 mg/kg ⁵⁾ を単回経口投与、又は雄性アルビノラットに ^{14}C 標識イキサゾミブ 0.3 mg/kg を単回静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値を示した。膀胱、小腸、肝臓、盲腸、副腎、腎皮質、大腸、腎髄質、脾臓、胃粘膜、唾液腺、甲状腺、下垂体、骨髄、膵臓、心臓、リンパ節、食道、及び褐色脂肪において、組織内放射能濃度の最大値は、血液中放射能濃度の最大値と比較して高値を示した。有色ラット及びアルビノラットにおいて、血液中及び眼球のブドウ膜中の放射能濃度は概ね同程度あり、いずれの動物においても、眼球のブドウ膜中の放射能濃度は血液中放射能濃度の低下に伴って低下した。以上の結果から、本薬及び本薬の代謝物のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿に ^{14}C 標識体 0.05、0.5 及び 5 $\mu\text{g/mL}$ を加えて、室温で 15 分間遠心分離し、限外濾過法により、イキサゾミブ及び代謝物の血漿タンパク結合が検討された。その結果、イキサゾミブ及び代謝物の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、検討された濃度範囲で濃度依存性は認められず、それぞれ 82.7～86.3、86.7～89.9、81.9～83.3 及び 93.9～94.4%であった。

4%HSA 溶液、0.05%AGP 溶液及び 4%HSA/0.05%AGP 溶液に ^{14}C 標識体 0.05、0.5 及び 5 $\mu\text{g/mL}$ を加えて室温で 5 分間⁶⁾ 遠心分離し、限外濾過法により、イキサゾミブ及び代謝物の血漿タンパク結合が検討された。その結果、イキサゾミブ及び代謝物の血漿タンパク結合率は、4%HSA 溶液、0.05%AGP 溶液及び 4%HSA/0.05%AGP 溶液において、検討された濃度範囲でそれぞれ 91.3～92.1、24.6～29.2 及び 91.1～92.2%であった。以上の結果から、イキサゾミブ及び代謝物は、主に血清アルブミンに結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と ^{14}C 標識体 0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{g/mL}$ を 37℃で 30 分間インキュベートし、イキサゾミブ及び代謝物の血球移行性が検討された。その結果、イキサゾミブ及び代謝物の血球移行率は、マウスでは 92.0、91.3 及び 60.5%、ラットでは 90.4、87.2 及び 45.6%、イヌでは 91.6、91.1 及び 53.6%、ヒトでは 82.4、77.8 及び 42.8%であり、本薬濃度依存的な血球移行率の減少が認められた。当該理由について、イキサゾミブ及び代謝物の赤血球中プロテアソームへの結合が飽和することに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

雄性ラット及び雄性イヌにそれぞれ ^{14}C 標識体 0.8⁵⁾ 及び 0.15 mg/kg が単回経口投与され、血液中及び

⁶⁾ 0.05%AGP 溶液については 1 分間

血漿中放射能濃度が検討された。その結果、ラット及びイヌで、いずれの測定時点においても、血液中放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。以上の結果から、イキサゾミブ及び代謝物は血球に移行することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、胎児に腰椎数及び完全過剰肋骨の変異等の毒性が認められていること（5.5.3 参照）から、本薬又は本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考え、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ、雄性サル及びヒトの肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ ⁵⁾ を 37°C 、NADPH 存在下で 20 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても、主代謝物として M1（ヘミアミナール体）（試料中の総放射能に対する割合は、雄性マウス、雄性ラット、雌性ラット、雄性イヌ、雄性サル及びヒトでそれぞれ 15.1、19.7、6.7、16.9、18.2 及び 11.7%）が検出され、その他に M2（M1 の酸化代謝物）、M3（N-脱アルキル化体）、M12（アミド加水分解体）、M20（ジクロロベンズアミド）、ML00790286（イキサゾミブの脱水素化体）及び UK-1（構造未同定）が検出された。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームとイキサゾミブ $2\text{ }\mu\text{mol/L}$ を 37°C 、NADPH 存在下で 30 分間インキュベートし、イキサゾミブの固有クリアランスが検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける固有クリアランスは、それぞれ 13.7、5.52、0.802、2.98 及び 0.917 L/h/kg であった。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討され、その結果は以下のとおりであった。当該検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態におけるイキサゾミブの C_{max} ($0.19\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照) を考慮すると、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP 以外の経路が関与していると考え、と申請者は説明している。

- CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4）を発現させた [REDACTED] ミクロソームとイキサゾミブ 0.1 、 0.5 及び $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ を 37°C 、NADPH 存在下で 15 分間インキュベートし、各 CYP 分子種のイキサゾミブの代謝における寄与率が検討された。その結果、イキサゾミブ $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ において、各 CYP 分子種の本薬の代謝における寄与率はそれぞれ 26.1、16.0、6.0、1 未満、4.8、4.8 及び 42.3% であった。また、イキサゾミブ 0.1 及び $0.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ において、イキサゾミブの代謝速度は CYP 分子種を発現させていないミクロソームと各 CYP 分子種を発現させたミクロソームで同程度であった。
- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識イキサゾミブ $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ を 37°C 、NADPH 及び CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 又は 3A）に対する阻害剤⁷⁾ の存在下で 30 分間インキュベートし、各 CYP 分子種のイキサゾミブの代謝における寄与が検討された。その結果、CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A 阻害剤存在下でイキサゾミブの代謝はそれぞれ 22.0、10.0、5.4 及び 25.9% 阻害され、CYP2C19 阻害剤存在

⁷⁾ CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、スルファフェナゾール、ベンジルニルバノール、キニジン及びアザムリンが用いられた。

下では明確な阻害が認められなかった。

4.3.2 *in vivo*

雄性ラット及び雄性イヌに ^{14}C 標識体それぞれ 0.8^{S} 及び 0.15 mg/kg が単回経口投与され、血漿中の代謝物が検討された。その結果、ラット及びイヌの血漿中において、主にイキサゾミブが認められ、血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 47.6 及び 58.2%であった。また、ラットにおいて、M10（イキサゾミブの脱水素化体）、M14（構造未同定）、M8（イキサゾミブの脱水素化体）、M12、M1、M13（M1 の水酸化体）及び M9（イキサゾミブの脱水素化体）が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 24.2、11.4、6.3、4.5、2.2、1.9 及び 1.9%であった）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

以下の検討結果から、イキサゾミブ及び代謝物はラットでは主に糞中に排泄され、イヌでは尿及び糞中に同程度排泄されると考える。なお、ラットとイヌの間で本薬及び本薬の代謝物の排泄経路に差異が認められた理由については、イキサゾミブを経口投与した際の BA の種差（4.1.1 参照）に起因すると考える、と申請者は説明している。

- 胆管カニューレ未施術及び挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 $0.8\text{ mg/kg}^{\text{S}}$ を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率が検討された。その結果、胆管カニューレ未施術のラットにおいて、投与 240 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 26.4 及び 60.2%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後のラットにおいて、投与 72 時間後までの尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 20.4、35.4 及び 22.3%であった。
- 雄性イヌに ^{14}C 標識体 0.15 mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。その結果、投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 35.0 及び 36.7%であった。

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。イキサゾミブは弱塩基性（ pK_a : 8.5）の低分子化合物であり、脂溶性が高いこと（ $\log P$ 値 : 2.07）等を考慮すると、乳汁中に移行する可能性はあると考える、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

本項では、本薬濃度は本薬量で記載する。

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態におけるイキサゾミブの C_{max} ($0.19\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照)を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- イキサゾミブ $0.040\sim 30\text{ }\mu\text{mol/L}$ 及び NADPH 存在下で、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、

2D6 及び 3A) の基質⁸⁾ を肝ミクロソームとインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

- イキサゾミブ 0.040~30 $\mu\text{mol/L}$ を NADPH 存在下又は非存在下で肝ミクロソームとプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質⁸⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を本薬 0.5、2 及び 5 $\mu\text{g/mL}$ 存在下で 48 時間インキュベート、又は本薬 0.05~5 $\mu\text{g/mL}$ 存在下で 72 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A) の酵素活性及びタンパク発現量が検討された。その結果、検討された濃度範囲において、いずれの CYP 分子種に対しても、本薬処置による酵素活性及びタンパク発現量の明確な増加は認められなかった。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果から、本薬は、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP の基質ではなく、P-gp の基質であることが示された。また、P-gp に対する阻害作用を有するクラリスロマイシンとの併用はイキサゾミブの PK に影響を及ぼさなかったこと (6.2.3.2 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝細胞を用いて、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込みが検討された。その結果、シクロスポリン A (OATP1B1、OATP1B3 及び NTCP の阻害剤) は本薬の取込みに対して、明確な阻害作用を示さなかった。
- Caco-2 細胞株を用いて、本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp 又は BCRP を介した輸送が検討された。その結果、efflux ratio は、阻害剤非存在下並びにキニジン (30 $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp 阻害剤)、Ko143 (0.3 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP 阻害剤) 及び GF120918 (10 $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp 及び BCRP 阻害剤) 存在下において、それぞれ 2.4 並びに 1.4、2.0 及び 1.1 であった。

また、①以下の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態におけるイキサゾミブの C_{max} (0.19 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.1.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 又は MATE2K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した ³H 標識したジゴキシン (3 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、BCRP を介した ³H 標識したプラゾシン (0.01 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、BCRP を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

⁸⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

- ・ ヒト OAT1 又は 3 をそれぞれ発現させたマウス腎臓由来 S2 細胞株を用いて、OAT1 又は 3 を介した各トランスポーターの基質⁹⁾ の輸送に対する本薬 (0.1~10 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OAT1 又は 3 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ・ ヒト OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2K をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2K を介した各トランスポーターの基質¹⁰⁾ の輸送に対する本薬 (0.1~10 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2K に対して明確な阻害作用を示さなかった。

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

本項では、本薬の投与量及び濃度はイキサゾミブ換算量で記載する。また、*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒として塩化ナトリウム 0.45%を含む [REDACTED] が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回経口投与毒性試験

ラット (SD、雄各 3 例/群) に 10%HP-β-CD を溶媒としてイキサゾミブ 0.1、0.3 及び 1 mg/kg が単回経口投与された。

死亡例は認められなかった。1 mg/kg 群で活動低下、体重増加抑制、排便減少、軟便及び被毛の汚れが認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 1 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 イヌ単回経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雄各 2 例/群) に 0.5%メチルセルロースを溶媒として本薬 0.021、0.07、0.14 及び 0.21 mg/kg が単回経口投与された。

死亡例は認められなかった。すべての群で毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

以上より、本試験における概略の致死量は 0.21 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) にイキサゾミブ 0 (溶媒: プロピレングリコール 1%を含む [REDACTED])、0.4、0.8、1.0 (雌のみ) 及び 1.2 mg/kg (雄のみ) が週 2 回、2 週間投与後、

⁹⁾ OAT1 の基質として ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L)、OAT3 の基質として ³H 標識したエストロン-3-硫酸 (0.05 µmol/L) が用いられた。

¹⁰⁾ OCT2、並びに MATE1 及び 2K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L)、OATP1B1 及び 1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (0.05 µmol/L) が用いられた。

10 日間休薬の 21 日間を 1 サイクルとして、計 2 サイクル、1 カ月間反復経口投与された。雄の 1.2 mg/kg 群において第 1 サイクルの初回投与後に複数の死亡例が認められたことから、雄の 1.2 mg/kg 群については以降の投与量を 1.0 mg/kg に減量して投与が継続された。その後、雌におけるイキサゾミブ投与量は最大 1.0 mg/kg と設定され、投与が開始されたが、雌の 1.0 mg/kg 群において複数の死亡例が認められたことから、当該用量群については以降の投与が中止された。各用量群の雌雄各 5 例/群では、投与期間終了後に 14 日間の回復期間が設けられた。

雌の 1.0 mg/kg 群 5/15 例及び雄の 1.2 mg/kg 群 6/15 例で死亡が認められた。死亡例では、活動低下、冷感、努力性呼吸、円背位、粘性便、軟便、体液及び電解質異常、腸の急性炎症及び粘膜肥厚、胸腺の皮質細胞壊死及び細胞数減少、副腎の皮質束状帯細胞壊死及び空胞化、肝臓の肝細胞空胞化、骨髄の細胞数減少並びに脾臓及びリンパ組織のリンパ球枯渇が認められた。死因は、腸毒性による代謝ストレスと判断された。

生存例では、0.4 mg/kg 以上の群で肝臓重量の高値、腸粘膜肥厚及び急性炎症、胃膨張、ALT、AST、ALP 及び BUN の低値、白血球数及び好中球数の高値、並びに副腎皮質細胞空胞化、0.8 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量減少、コレステロールの低値、単球数、好塩基球数及びフィブリノゲンの高値、副腎重量の高値、胸腺の縮小及び重量の低値、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、胸腺皮質の細胞数減少、骨髄の細胞数増加、骨髄球系細胞/赤芽球系細胞比の高値、並びにリンパ球数の低値が認められた。

14 日間の回復期間後に、いずれの所見についても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 0.4 mg/kg 未満、最大耐量は 0.8 mg/kg と判断された。

5.2.2 ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 10~15 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg が週 2 回、2 週間投与後、10 日間休薬の 21 日間を 1 サイクルとして、計 5 サイクル、3 カ月間反復経口投与された。0.8 mg/kg 群については、2 サイクル終了時点で複数の死亡例が認められたことから、3 サイクル目以降の投与量を 0.6 mg/kg に減量して投与が継続された。0、0.4 及び 0.8 mg/kg 群の雌雄各 5 例/群では、投与期間終了後に 14 日間の回復期間が設けられた。

0.8 mg/kg 群 2/30 例で死亡が認められた。死亡例では、活動低下、皮膚弛緩、消瘦、四肢蒼白化、冷感、努力性呼吸、排便減少、消化管上皮変性、腸の上皮単細胞壊死及び急性炎症、精巣の胚細胞変性、並びに骨髄の細胞密度の低値、単細胞壊死及びリンパ球枯渇が認められた。死因は、消化管上皮変性、腸の上皮単細胞壊死及び急性炎症、並びに骨髄の細胞密度の低値、単細胞壊死及びリンパ球枯渇による敗血症と判断された。

生存例では、0.2 mg/kg 以上の群で副腎及び肝臓重量の高値、小腸の上皮過形成、単細胞壊死及び急性炎症、並びにリンパ組織における単細胞壊死及びリンパ球枯渇、0.4 mg/kg 群で精巣の胚細胞変性及び精細管壊死、0.4 mg/kg 以上の群で摂餌量減少、血中の白血球数、好中球数、リンパ球数、好塩基球数及びグルコース濃度の高値、BUN、ALP、好酸球数及び血小板数の低値、並びに尿中のカルシウム及び塩素濃度の低値、0.8 mg/kg 群で体重増加抑制、血中の単球数の高値、直腸の上皮過形成及び急性炎症、慢性進行性腎症、並びに尿タンパクの高値が認められた。0.2 mg/kg 群で認められた所見については、①副腎及び肝臓重量の高値は関連する病理組織学的変化を伴わなかったこと、並びに②小腸及びリンパ組織における所見は軽度であったことから、それぞれ毒性学的意義は低いと判断された。

14 日間の回復期間後に、いずれの所見についても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 0.2 mg/kg と判断された。

5.2.3 ラット 6 カ月間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg が週 1 回、3 週間投与後、13 日間休薬の 28 日間を 1 サイクルとして、計 7 サイクル、6 カ月間反復経口投与された。0.8 mg/kg 群の雌については、2 サイクル終了時点で複数の死亡が認められたことから、3 サイクル目以降の投与量を 0.6 mg/kg に減量して投与が継続された。各群の雌雄各 5 例/群では、投与終了後に 14 日間の回復期間が設けられた。

0.8 mg/kg 群の雌で 7/15 例の死亡が認められた。死亡例では、透明な眼漏、鼻周囲の赤色物質、泌尿生殖器周囲の黄色物質、腸の粘膜固有層における好中球浸潤、上皮過形成、壊死及び絨毛萎縮、肝臓の肝細胞変性及び壊死、汎発性肝細胞空胞化、類洞の好中球浸潤、リンパ組織のリンパ球枯渇及び壊死、骨髄の細胞密度の低値及び単細胞壊死、副腎束状帯の出血、変性及び壊死、副腎髄質細胞の分泌顆粒の減少及び単細胞壊死、並びに舌の潰瘍、変性及び壊死が認められた。死因は、腸、肝臓及びリンパ組織毒性と判断された。

生存例では、0.2 mg/kg 以上の群で大腸及び小腸の上皮過形成、好中球浸潤、粘膜固有層における単細胞壊死、腸間膜リンパ節のリンパ球壊死、並びに副腎皮質束状帯細胞空胞形成の減少、0.4 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数及び好塩基球数の高値、顎下腺の粘液産生亢進、腺胃及び前胃の亜急性炎、赤脾髄の好中球浸潤、並びに骨髄の細胞密度の低値、0.8 mg/kg 群で透明な眼漏、下痢、軟便、排便減少、活動低下、消瘦、泌尿生殖器及び前肢周囲の黄色物質、鼻及び口周囲の赤色物質、腺胃のびらん、前胃の潰瘍、乳腺の小葉腺房過形成及び分泌亢進、精巣における精子細胞の遊離遅延、脳及び脊髄髄膜の単核細胞性血管周囲炎、並びに腸粘膜下組織の単核細胞性血管炎が認められた。0.2 mg/kg 群で認められた所見についてはいずれも軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

14 日間の回復期間後に、いずれの所見についても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 0.2 mg/kg と判断された。なお、0.2 mg/kg 群における AUC_{168h} (483 ng·h/mL) は、臨床曝露量¹¹⁾ の 0.44 倍であった。

5.2.4 イヌ 3 カ月間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3~6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.05、0.10 及び 0.15 mg/kg が週 2 回、2 週間投与後、10 日間休薬の 21 日間を 1 サイクルとして、計 5 サイクル、3 カ月間反復経口投与された。0、0.10 及び 0.15 mg/kg 群の雌雄各 3 例/群では、投与終了後に 14 日間の回復期間が設けられた。

死亡例は認められなかった。0.10 mg/kg 以上の群で交感神経、後根、末梢自律神経及び末端器官の神経節における神経変性、並びに末梢神経及び脊髄の神経線維変性が認められた。

14 日間の回復期間後に、いずれの所見についても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 0.05 mg/kg と判断された。

5.2.5 イヌ 9 カ月間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3~6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.05、0.10 及び 0.20 mg/kg が週 1 回、3 週間投与後、13 日間休薬の 28 日間を 1 サイクルとして、計 10 サイクル、9 カ月間反復経口投与された。0、0.10 及び 0.20 mg/kg 群の雌雄各 3 例/群では、投与終了後に 13 日間の回復期間が設けられた。

¹¹⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 4.0 mg を週 1 回、3 週間反復経口投与した際の AUC_{168h} は 1,086 ng·h/mL であった (TB-MC010034 試験)。

死亡例は認められなかった。0.10 mg/kg 以上の群で胃及び腸の好中球浸潤、0.20 mg/kg 群で胃のびらん、AST の高値、リンパ球数及びリンの低値、リンパ組織の好中球浸潤及びリンパ球枯渇、交感神経、後根及び末端器官の神経節における神経変性、末梢神経、脊髄後索の上行路及び脳延髄の白質路における神経線維変性、並びに脊髄後索及び脳の白質路のグリオーシスが認められた。0.10 mg/kg 群で認められた胃及び腸の好中球浸潤については軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

14 日間の回復期間後に、0.20 mg/kg 群で認められた腰部後根神経節の神経線維変性を除き、いずれの所見についても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 0.10 mg/kg と判断された。なお、0.10 mg/kg 群における AUC_{168h} (1,940 ng·h/mL) は、臨床曝露量¹¹⁾ の 1.8 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 遺伝毒性試験として、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、*in vivo* 遺伝毒性試験としてマウスを用いた骨髓の小核試験、並びに肝臓及び腺胃を用いたコメット試験が実施された。

復帰突然変異試験、小核試験及びコメット試験では、いずれも陰性であった。染色体異常試験では、染色体構造異常の発現の増加が認められたものの、小核試験において小核誘発が認められなかったこと及びコメット試験において DNA 損傷誘発性が認められなかったことから、臨床使用時に染色体異常を誘発するリスクは低いと考える、と申請者は説明している。

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た抗悪性腫瘍剤であることから、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た抗悪性腫瘍剤であることから、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。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.2、0.4 及び 0.6 mg/kg が妊娠 6、9、12 及び 15 日目に経口投与された。

0.6 mg/kg 群の 2/20 例で死亡が認められた。死亡例では、排便減少及び被毛の汚れが認められた。

母動物への影響として、0.2 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量減少、0.4 mg/kg 以上の群で胸腺の縮小、0.6 mg/kg 群で胃粘膜面の黒色点が認められた。胚・胎児への影響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、母動物の一般毒性に対して 0.2 mg/kg 未満、胚・胎児発生に対して 0.6 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_{72h} は 1,103 ng·h/mL

であり、臨床曝露量¹²⁾ 以上であった。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (NZW、20 例/群) に本薬 0 (溶媒: グリシン 3%を含む [REDACTED])、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg が妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に経口投与された。

死亡例は認められなかった。母動物への影響として、0.3 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量減少、並びに体重増加抑制、1.0 mg/kg 群で軟便及び被毛の汚れが認められた。胚・胎児への影響として、0.3 mg/kg 以上の群で腰椎数及び完全過剰肋骨の変異、1.0 mg/kg 群で尾椎異常及び短尾が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 0.1 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_{72h} は 497 ng・h/mL であり、臨床曝露量¹²⁾ の 0.67 倍であった。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験 (参考資料)

マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、UV-A 照射下及び非照射下における本薬の細胞毒性が評価された結果、光刺激係数は 1.54 であり、本薬は光毒性を有さないことが示唆された。

以上より、本薬は光毒性を示す可能性は低いと判断された。

5.6.2 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に含まれる不純物である [REDACTED] について、以下の検討結果等に基づき、当該不純物の安全性上の懸念は小さいと判断された。

- 本薬のラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験 (5.2.1 参照) の 0.8 mg/kg 群において、[REDACTED] の臨床最大投与量¹³⁾ に対して同等以上の用量が投与され、忍容性が認められたこと。
- [REDACTED] の 1 日臨床最大投与量は 1 mg 未満であり、DEREK 及び Case Ultra を用いた *in silico* 解析により、遺伝毒性の懸念は示唆されなかったこと。

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結果から、非臨床毒性の評価において本薬の妊婦等への投与を除き、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

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬が臨床用量で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から、①妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して原則として本薬を投与しないこと、及び②やむを得ず投与する場合には、本薬投与による胎児への危険性について患者に十分説明する必要があることを注意喚起する旨を説明している。

- ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性所見として胎児の尾椎異常及び短尾が認めら

¹²⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者に本薬 4.0 mg を週 1 回、3 週間反復経口投与した際の AUC_{72h} は 738 ng・h/mL であった (TB-MC010034 試験)。

¹³⁾ [REDACTED] の規格値 (上限量) を基に、ヒトに本薬 4.0 mg/日を投与した際に含まれ得る [REDACTED] の最大量が算出された。

れていること（5.5.3 参照）。

- 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及びカルフィルゾミブのウサギ胚・胎児発生に関する試験において、臨床用量以下に相当する投与量で胎児に対して毒性が認められていること（Clin Cancer Res 2004; 10: 3954-64 及び「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を踏まえ、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は禁忌とする必要があると判断した。

5.R.2 精巣毒性について

申請者は、ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験で認められた精巣の胚細胞変性及び精細管壊死（5.2.2 参照）について、生存例において用量相関性が認められないこと等から、本薬投与との関連がある可能性は低いと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験では死亡例（最高用量の群）においても精巣の胚細胞変性が認められており（5.2.2 参照）、精巣の所見と本薬の用量に関連がある可能性が考えられる。したがって、本薬投与による精子への影響が否定できないことから、生殖可能な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旨を注意喚起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

本薬の経口製剤としてカプセル剤 A 及び B 並びに液剤があり、当該製剤及び注射剤を用いて、本薬の PK 等が検討された（表 11）。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用されたカプセル剤 B 2.3、3.0 及び 4.0 mg と同一の処方である。

表 11 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
カプセル剤 A (0.2、0.5 及び 2.0 mg)	海外第 I 相試験（C16003 試験、C16004 試験、C16009 試験 ^{*1} ）
カプセル剤 B (0.2、0.5、2.0、2.3、3.0 及び 4.0 mg)	国内第 I 相試験（TB-MC010034 試験 ^{*2} ）、国際共同第 III 相試験（C16010 試験 ^{*2} ）、海外第 I 相試験（C16007 試験 ^{*3} 、C16009 試験 ^{*1} 、C16013 試験 ^{*2} 、C16015 試験 ^{*2} 、C16016 試験 ^{*2} 、C16018 試験 ^{*4} ）、海外第 I / II 相試験（C16005 試験 ^{*2} 、C16008 試験 ^{*2} ）
経口液剤	海外第 I 相試験（C16016 試験）
注射剤	海外第 I 相試験（C16001 試験、C16002 試験）

*1：相対的 BA の検討（第 2 群）においてのみカプセル剤 A が用いられ、食事の影響の検討（第 3 群）を含むその他の検討においては、カプセル剤 B が用いられた。*2：2.3、3.0 及び 4.0 mg が用いられた。*3：0.2、0.5 及び 2.0 mg が用いられた。*4：0.5、2.3、3.0 及び 4.0 mg が用いられた。

6.1.1 定量法

ヒト血漿、全血及び尿中におけるイキサゾミブの定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はいずれも 0.5 ng/mL であった。

6.1.2 相対的 BA 試験 (CTD 5.3.1.1-1 : C16009 試験 第 2 群<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 8 月 4 日]>)

進行固形癌患者 20 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬のカプセル剤 A とカプセル剤 B との間の相対的 BA を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、相対的 BA が検討された第 1 サイクルにおいて、本薬 4.0 mg (カプセル剤 A 又は B) を、第 1 及び 15 日目に空腹時 (本薬投与 2 時間前から投与 1 時間後まで絶食) に経口投与することとされ、第 2 サイクル以降は、本薬 4.0 mg (カプセル剤 B) QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされた。

その結果、イキサゾミブの t_{max} の中央値は、カプセル剤 A 及びカプセル剤 B で、それぞれ 1.29 及び 1.25 時間であった。また、カプセル剤 A に対するカプセル剤 B の、イキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{216h} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.16 [0.84, 1.61] 及び 1.04 [0.91, 1.18] であった。なお、第 1 サイクルの第 1 期 (第 1 日目) 及び第 2 期 (第 15 日目) における AUC_{216h} (幾何平均値 (変動係数%)) は、カプセル剤 A においてそれぞれ 1,066 (51.3) 及び 1,547 (62.6) ng·h/mL、カプセル剤 B においてそれぞれ 1,057 (36.9) 及び 1,800 (72.0) ng·h/mL であり、第 1 期と比較して、第 2 期で曝露量の増加が認められた、と申請者は説明している。

6.1.3 食事の影響試験 (CTD 5.3.1.1-1 : C16009 試験第 3 群<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 8 月 4 日]>)

進行固形癌患者、悪性リンパ腫患者又は WM 患者 24 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、食事の影響が検討された第 1 サイクルにおいて、本薬 4.0 mg を第 1 及び 15 日目に空腹時 (10 時間以上絶食後に本薬を投与し、本薬投与後 4 時間以上絶食) 又は高脂肪食 (総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質約 50%) の摂取 30 分後に経口投与することとされ、第 2 サイクル以降は、本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされた。

その結果、イキサゾミブの t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 1.0 及び 4.0 時間であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{216h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.31 [0.21, 0.45] 及び 0.72 [0.58, 0.89] であった。空腹時投与と比較して、高脂肪食後投与において、イキサゾミブの t_{max} が遅延し、曝露量が低下した機序について、高脂肪食摂取に伴う胃内容排泄速度の低下 (Clinical Pharmacokinetics 1999; 37: 213-55) に起因すると考える。なお、第 1 サイクルの第 1 期 (第 1 日目) 及び第 2 期 (第 15 日目) における AUC_{216h} (幾何平均値 (変動係数%)) は、空腹時投与ではそれぞれ 1,073 (22.6) 及び 1,927 (40.4) ng·h/mL、高脂肪食後投与ではそれぞれ 625 (61.3) 及び 1,705 (61.4) ng·h/mL であり、第 1 期と比較して、第 2 期で曝露量の増加が認められた、と申請者は説明している。

上記の相対的 BA 試験及び食事の影響試験において、第 1 期と比較して、第 2 期で曝露量の増加が認められた理由については不明である、と申請者は説明している。

6.1.4 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

イキサゾミブの溶解度は、検討された pH の範囲 (1.5～9.1) において 3.0～10.1 mg/mL であり、pH の上昇に伴い上昇した。カプセル剤 B 4.0 mg を用いて検討した本薬の溶出率は、pH1.2～6.8 の範囲におい

て、いずれも 30 分以内に 85%以上であったこと等から、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

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 DEX、レナリドミド、ケトコナゾール、クラリスロマイシン又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-4 : TB-MC010034 試験<2012 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 1 月 6 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検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、Ld レジメン¹⁴⁾との併用又は非併用で、本薬 4.0 mg QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされ、血漿中イキサゾミブ濃度が検討された (表 12)。本薬単独投与時及び本薬/Ld 投与時における蓄積率¹⁵⁾はそれぞれ 2.09 及び 1.78 であり、反復投与により本薬の蓄積が示された。

表 12 イキサゾミブの PK パラメータ

Ld レジメン	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	DN C _{max} (ng/mL/mg)	t _{max} (h)	AUC _{168h} (ng・h/mL)	DN AUC _{168h} (ng・h/mL/mg)	t _{1/2} (h)
非併用	第 1 日目	7	65.3 (61)	16.4 (61)	1.1 (0.5, 7.2)	1,071 (79)	268 (79)	—
	第 15 日目	5	68.8 (68)	17.2 (68)	1.8 (0.3, 3.3)	1,588 (60)	397 (60)	137 (27)
併用	第 1 日目	7	32.9 (52)	8.2 (52)	1.5 (1.0, 7.2)	564 (41)	141 (41)	—
	第 15 日目	6	34.5 (95)	8.6 (95)	1.4 (0.5, 7.1)	1,086 (54)	272 (54)	125 (3)

幾何平均値 (変動係数%)、— : 算出せず、* : 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 5.3.5.2-4 : C16004 試験<2009 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 60 例 (PK 解析対象は 44 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。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 0.24～3.95 mg/m² QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされ、血漿中イキサゾミブ濃度が検討された (表 13)。用量反応が検討された用量範囲 (0.8～3.95 mg/m²) において、第 1 及び 15 日目のイキサゾミブの曝露量 (AUC_{168h}) に用量の増加に伴った増加が認められた、と申請者は説明している。2.97 mg/m² 投与群における蓄積率¹⁵⁾は、2.12 であった。

¹⁴⁾ 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、及び DEX40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目にそれぞれ経口投与するレジメン

¹⁵⁾ 第 1 日目の AUC_{168h} に対する第 15 日目の AUC_{168h} の比

表 13 イキサゾミブの PK パラメータ

用量 (mg/m ²)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	DN C _{max} (ng/mL/mg)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{168h} (ng・h/mL)	DN AUC _{168h} (ng・h/mL/mg)	t _{1/2} (h)
0.24	第 1 日目	1	3.01	6.02	1.5	—	—	—
	第 15 日目	3	3.54 (26)	10.4 (61)	1.1 (1.0, 2.0)	—	—	—
0.48	第 1 日目	1	2.91	3.64	1.5	—	—	—
	第 15 日目	1	4.64	5.80	0.5	—	—	—
0.80	第 1 日目	2	2.84、8.65	2.03、6.18	1.0、2.0	—	—	—
	第 15 日目	3	5.61 (74)	4.01 (74)	1.8 (1.0, 2.0)	366、431	261、308	271
1.20	第 1 日目	1	15.1	6.86	1.0	—	—	—
	第 15 日目	2	11.8、24.0	6.56、10.4	1.0、1.0	—	—	185、196
1.68	第 1 日目	3	11.9 (70)	3.48 (70)	1.5 (1.0, 2.0)	192、324	49.2、95.3	—
	第 15 日目	2	8.65、26.6	2.22、7.82	1.0、1.5	562、764	144、225	180、198
2.23	第 1 日目	2	21.2、36.9	4.24、8.58	1.0、1.5	598	139	—
	第 15 日目	1	9.24	2.15	8.0	868	202	175
2.97	第 1 日目	24	69.8 (61)	12.0 (57)	1.0 (0.5, 4.0)	906 ^{*2} (49)	161 ^{*2} (48)	—
	第 15 日目	17	65.4 (61)	11.3 (60)	1.0 (0.5, 4.0)	1,710 ^{*3} (53)	288 ^{*3} (54)	144 ^{*4} (39)
3.95	第 1 日目	4	98.1 (64)	12.5 (75)	1.0 (0.5, 1.5)	1,180 (53)	151 (54)	—
	第 15 日目	1	134	20.3	1.0	1,460	221	165

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=17、*3: n=10、*4: n=11

6.2.2.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-5: C16005 試験<2010 年 11 月～実施中 [データカットオフ日: 2013 年 3 月 8 日] >)

初発の MM 患者 65 例 (PK 解析対象は第 I 相パートの 11 例) を対象に、Ld レジメン¹⁴⁾ との併用による本薬の 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。第 I 相パートの用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメンとの併用で、本薬 1.68～3.95 mg/m² QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされ、血漿中イキサゾミブ濃度が検討された (表 14)。2.23 及び 2.97 mg/m² 投与群における蓄積率¹⁵⁾ は、それぞれ 1.85 及び 2.05 であった。

表 14 イキサゾミブの PK パラメータ

用量 (mg/m ²)	測定日	n	C _{max} (ng/mL)	DN C _{max} (ng/mL/mg)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{168h} (ng・h/mL)	DN AUC _{168h} (ng・h/mL/mg)	t _{1/2} (h)
1.68	第 1 日目	1	49.8	13.8	1.0	603	168	—
	第 15 日目	2	6.76、21.3	1.93、5.92	1.1、7.3	749、930	214、258	205、216
2.23	第 1 日目	3	22.3 (52)	6.10(49)	1.5 (1.0, 8.0)	588 (54)	161(61)	—
	第 15 日目	3	31.4 (82)	8.57(74)	1.0 (1.0, 2.0)	1,080 (10)	296(16)	157 (20)
2.97	第 1 日目	4	94.8 (34)	17.0(44)	1.1 (0.5, 1.1)	923 (17)	166(17)	—
	第 15 日目	4	53.5 (39)	9.62(50)	1.0 (1.0, 2.0)	1,830 ^{*2} (14)	341 ^{*2} (10)	178 (28)
3.95	第 1 日目	1	124	13.8	0.3	3,550	394	—
	第 15 日目	1	169	20.6	2.0	5,240	639	84.7

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=3

6.2.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.2.3-1: C16016 試験<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日: 2014 年 12 月 〇日] >)

進行固形癌又は悪性リンパ腫患者 7 例 (PK 解析対象は 5 例) を対象に、マスバランス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。用法・用量は、マスバランスが検討されたパート A では、第 1 日目に ¹⁴C 標識したイキサゾミブ 4.1 mg (液剤) を経口投与、第 14 及び 21 日目に本薬 4.0 mg を経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。パート B では、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 4.0 mg QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされた。

血漿中のイキサゾミブ、並びに血漿中及び血液中の放射能の PK パラメータは、表 15 のとおりであった。血漿中と比較して血液中で、放射能の C_{max} 及び AUC は高値を示したことから、イキサゾミブ及びその代謝物が血球へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

表 15 イキサゾミブ及び放射能の PK パラメータ

測定対象	C_{max} (ng Eq./mL ^{*1})	t_{max} ^{*2} (h)	AUC _{0-12h} (ng Eq.・h/mL ^{*3})	AUC _{0-16h} (ng Eq.・h/mL ^{*3})	CLr (L/h)
血漿中イキサゾミブ	89.1 (62)	0.5 (0.5, 0.6)	1,180 (46)	—	0.119 (52)
血漿中放射能	78.8 (54)	0.5 (0.5, 4.0)	1,720 (44)	2,980 (57)	—
血液中放射能	182 (39)	0.6 (0.5, 2.0)	17,300 (19)	29,200 (16)	—

幾何平均値 (変動係数%)、n=5、—: 算出せず、*1: イキサゾミブでは ng/mL、*2: 中央値 (範囲)、*3: イキサゾミブでは ng・h/mL

投与 34 日後までの放射能の尿中排泄率及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 62.1 及び 21.8% であった。投与 7 日後までの放射能及びイキサゾミブの尿中排泄率はそれぞれ 32.9 及び 3.2% であったことから、イキサゾミブは主に代謝により消失し、イキサゾミブの消失における腎排泄の寄与は小さい、と申請者は説明している。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.1.1-1: C16009 試験第 1 群<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ日: 2014 年 8 月 4 日] >)

進行固形癌患者 29 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール (CYP3A 阻害剤) 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、本薬の PK に及ぼすケトコナゾールの影響が検討された第 1 サイクルでは、第 1 日目に本薬 2.5 mg を経口投与した後、第 12～25 日目にケトコナゾール 400 mg QD を経口投与するとともに、第 15 日目に本薬 2.5 mg を経口投与することとされ、第 2 サイクル以降は、本薬 4.0 mg QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされた。

本薬単独投与時 (第 1 日目) に対するケトコナゾール併用投与時 (第 15 日目) におけるイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.01 [0.78, 1.30] 及び 2.08 [1.91, 2.27] であった。本薬とケトコナゾールとの併用によりイキサゾミブの曝露量が増加したものの、C16009 試験第 2 群及び第 3 群において第 1 期と比較して、第 2 期で曝露量の増加が認められたこと (6.1.2 及び 6.1.3 参照) を考慮すると、本試験の成績から、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール (CYP3A 阻害剤) の影響について結論付けることは困難である、と申請者は説明している。

6.2.3.2 クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.1.1-1: C16009 試験第 5 群<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ日: 2015 年 4 月 〇日] >)

進行固形癌患者 21 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすクラリスロマイシン (CYP3A 阻害剤) 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 21 日間 (第 1 サイクル) 又は 28 日間 (第 2 サイクル以降) とし、本薬の PK に及ぼすクラリスロマイシンの影響が検討された第 1 サイクルでは、本薬 2.5 mg を単回経口投与、又は第 1～16 日目にクラリスロマイシン 500 mg BID を経口投与するとともに、第 6 日目に本薬 2.5 mg を経口投与することとされ、第 2 サイクル以降は、本薬 4.0 mg QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時におけるイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{264h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.96 [0.67, 1.36] 及び 1.11 [0.86, 1.43] であった。

以上の検討結果、及び本試験は本薬の初回投与時の成績に基づいて本薬の PK に及ぼすクラリスロマイシン (CYP3A 阻害剤) の影響を検討する試験計画であることを考慮すると、CYP3A 阻害剤の併用は、イキサゾミブの曝露量に明確な影響を及ぼさないと考えられる、と申請者は説明している。

6.2.3.3 リファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.1.1-1 : C16009 試験第 4 群<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 8 月 4 日] >)

進行固形癌患者 18 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン (CYP3A 誘導剤) 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 21 日間 (第 1 サイクル) 又は 28 日間 (第 2 サイクル以降) とし、本薬の PK に及ぼすリファンピシンの影響が検討された第 1 サイクルでは、本薬 4.0 mg を単回経口投与、又は第 1～14 日目にリファンピシン 600 mg QD を経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 4.0 mg を経口投与することとされ、第 2 サイクル以降は、本薬 4.0 mg QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時におけるイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.46 [0.29, 0.73] 及び 0.26 [0.18, 0.37] であった。

以上より、本薬と CYP3A 誘導剤との併用により、イキサゾミブの曝露量が低下することが示されたことから、本薬と CYP3A 誘導剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.2.4 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : C16015 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2013 年 12 月 10 日] >)

①腎機能が正常の、又は②重度の腎機能障害若しくは③末期の腎不全を有する進行固形癌又は再発若しくは難治性の MM 患者 41 例 (それぞれ①20、②14 及び③7 例、うち、PK 解析対象はそれぞれ①18、②14 及び③6 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響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。用法・用量は、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響が検討されたパート A では、本薬 3.0 mg を単回経口投与することとされた。パート B では、1 サイクルを 28 日間とし、パート A における本薬の忍容性の程度に応じて選択された用量 (2.3、3.0 又は 4.0 mg) の本薬 QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与、並びに必要なに応じて DEX 20 又は 40 mg QD、第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与すると設定された。

イキサゾミブの PK パラメータは表 16 のとおりであり、血漿タンパク非結合形イキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{last} は、腎機能が正常の患者に対して、重度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.60 及び 1.39 倍、末期の腎不全患者でそれぞれ 0.71 及び 1.34 倍、両者の併合でそれぞれ 1.25 及び 1.38 倍であった。本薬投与前の血漿を用いて検討したイキサゾミブの血漿タンパク非結合率は、腎機能が正常の患者、重度の腎機能障害患者及び末期の腎不全患者でそれぞれ 1.32、1.20 及び 1.28%であり、血漿タンパク非結合率に腎機能障害の明確な影響は認められなかった。

血液透析中の末期の腎不全患者において、透析器導入前後の血漿中イキサゾミブ濃度を検討した結果、透析器導入前後で血漿中イキサゾミブ濃度に明確な差異は認められず、本薬は血液透析により除去されなかった。

表 16 腎機能障害の重症度別のイキサゾミブの PK パラメータ

腎機能障害の重症度 ^{*1}	n	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)
正常	18	結合形＋非結合形	25.8 (56)	1.0 (0.5, 4.0)	575 ^{*3} (38)
		非結合形	0.30 (66)		6.64 ^{*3} (61)
重度	14	結合形＋非結合形	45.3 (81)	1.0 (0.5, 1.5)	813 ^{*4} (51)
		非結合形	0.48 (86)		9.25 ^{*4} (55)
末期の腎不全	6	結合形＋非結合形	18.7 (82)	1.3 (1.0, 7.0)	783 (35)
		非結合形	0.21 (57)		8.93 (55)
重度及び末期の腎不全の併合	20	結合形＋非結合形	34.7 (91)	1.0 (0.5, 7.0)	802 ^{*5} (46)
		非結合形	0.38 (98)		9.13 ^{*5} (54)

幾何平均値（変動係数％）、*1：CrCL が 90 mL/min 以上では正常、30 mL/min 未満では重度、30 mL/min 未満かつ血液透析を有する場合は末期の腎不全と分類、*2：中央値（範囲）、*3：n=15、*4：n=10、*5：n=16、結合形：血漿タンパク結合形イキサゾミブ、非結合形：血漿タンパク非結合形イキサゾミブ

6.2.5 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-3：C16018 試験＜2013 年 8 月～2015 年 3 月＞）

①肝機能が正常の、又は②中等度の肝機能障害若しくは③重度の肝機能障害を有する進行固形癌患者 48 例（それぞれ①13、②15 及び③20 例、うち、PK 解析対象はそれぞれ①12、②13 及び③18 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響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。用法・用量は、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響が検討されたパート A では、肝機能が正常の患者、中等度の肝機能障害患者及び重度の肝機能障害患者にそれぞれ本薬 4.0、2.3 及び 1.5 mg を単回経口投与することとされた。パート B では、1 サイクルを 28 日間とし、パート A と同一用量の本薬 QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定された。

イキサゾミブの PK パラメータは表 17 のとおりであり、血漿タンパク非結合形イキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{last} は、肝機能が正常の患者に対して、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 1.27 倍及び 1.32 倍、重度の肝機能障害患者でそれぞれ 1.21 倍及び 1.23 倍であった。本薬投与前の血漿を用いて検討したイキサゾミブの血漿タンパク非結合率は、肝機能が正常の患者、中等度の肝機能障害患者及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 0.84、0.93 及び 0.98%であり、血漿タンパク非結合率に肝機能障害の明確な影響は認められなかった。

表 17 肝機能障害の重症度別のイキサゾミブの PK パラメータ

肝機能障害の重症度 ^{*1}	n	用量 (mg)	測定対象	C _{max} (ng/mL)	DN C _{max} (ng/mL/mg)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	DN AUC _{last} (ng・h/mL/mg)
正常	12	4.0	結合形＋非結合形	61.0 (54)	15.3 (54)	1.0 (0.5, 4.0)	1,160 (41)	289 (41)
			非結合形	0.509 (47)	0.127 (47)		9.65 (50)	2.41 (50)
中等度	13	2.3	結合形＋非結合形	42.5 (63)	18.5 (63)	1.5 (0.5, 2.5)	846 ^{*3} (49)	368 ^{*3} (49)
			非結合形	0.372 (80)	0.162 (80)		7.33 ^{*3} (61)	3.19 ^{*3} (61)
重度	18	1.5	結合形＋非結合形	26.1 (70)	17.4 (70)	1.2 (0.5, 4.0)	489 ^{*4} (50)	326 ^{*4} (49)
			非結合形	0.232 (84)	0.154 (84)		4.44 ^{*4} (63)	2.96 ^{*4} (63)

幾何平均値（変動係数％）、*1：NCI-ODWG 基準に基づいて分類した、*2：中央値（範囲）、*3：n=10、*4：n=11、結合形：血漿タンパク結合形イキサゾミブ、非結合形：血漿タンパク非結合形イキサゾミブ

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 I 相試験（C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験及び C16004 試験）において、心電図測定時点の血漿中イキサゾミブ濃度が測定可能であった 245 例を対象に、血漿中イキサゾミブ濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 及び $\Delta\Delta\text{QTcP}$ の関係について、線形混合効果モデルを用いて解析された。その結果、血漿中イキサゾミブ濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 及び $\Delta\Delta\text{QTcP}$ との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

海外臨床試験（C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験、C16007 試験、C16008 試験及び C16013 試験）、国内臨床試験（TB-MC010034 試験）及び国際共同試験（C16010 試験）で得られたイキサゾミブの PK データ（755 例、9,907 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.2）。なお、イキサゾミブの PK は、1 次吸収過程及び 1 次消失課程を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、イキサゾミブの①CL 及び②V4 に対する共変量として、それぞれ①年齢、BSA、人種、性別、体重、投与経路、投与間隔、血清アルブミン、ALT、AST、ビリルビン、CrCL、ヘマトクリット、ヘモグロビン、レナリドミド及び DEX の併用、強い又は中程度の CYP1A2 阻害剤又は誘導剤の併用、強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用、及び喫煙、並びに②年齢、BSA、性別、血清アルブミン、ヘマトクリット及びヘモグロビンが検討された。その結果、CL に対する有意な共変量は選択されず、V4 に対する有意な共変量として BSA が選択された。BSA は CL に対する有意な共変量として選択されず、BSA がイキサゾミブの曝露量に影響を及ぼさないと推定されることから、BSA が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.8 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第 III 相試験（C16010 試験）から得られたデータに基づき、イキサゾミブの曝露量（AUC（1 日あたりの平均値））¹⁶⁾ と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

イキサゾミブの曝露量（AUC（1 日あたりの平均値））と PFS との関連について、比例ハザード回帰モデルを用いて検討された結果、AUC（1 日あたりの平均値）と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

イキサゾミブの曝露量（AUC（1 日あたりの平均値））と、Grade 3 以上の貧血、好中球減少症及び血小板減少症、並びに Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐との関連について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、Grade 3 以上の好中球減少症を除く検討されたすべての有害事象について、AUC（1 日あたりの平均値）との間に有意な関連が認め

¹⁶⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）に基づく推定値

られ、曝露量（AUC（1日あたりの平均値））の増加に伴いそれらの有害事象の発現率が上昇することが示された。

6.2.9 PKの国内外差について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬のPKに明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（TB-MC010034試験）（6.2.1.1参照）及び海外第Ⅰ相試験（C16005試験）（6.2.2.2参照）で得られたイキサゾミブのPKデータに基づき、PKの国内外差について検討した結果、本薬/Ld投与時において、用量補正したイキサゾミブの曝露量（ C_{max} 及びAUC）は日本人と外国人との間で概ね類似していたこと。
- PPK解析の結果、人種はイキサゾミブのPKパラメータに対する有意な共変量ではなかったこと（6.2.7参照）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

C16009試験の結果、イキサゾミブの曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で低下することが示唆された（6.1.3参照）。また、国際共同第Ⅲ相試験（C16010試験）等において、本薬の投与時期を「食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後」と規定することにより、本薬の臨床的有用性が示された。

以上より、食事の1時間前から食後2時間までの間において本薬の投与は避ける旨を、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する（7.R.6参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害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。

軽度及び中等度の腎機能障害患者を対象に、本薬のPKを検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、下記の点を考慮すると、当該患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- PPK解析において、CrCLはイキサゾミブのPKパラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.7参照）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（C16010試験）において、腎機能が正常の患者、軽度及び中等度の腎機能障害患者における①すべての有害事象、②Grade 3以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①96、100及び99%、②69、78及び72%、並びに③39、50及び49%であり、腎機能が正常の患者と軽度及び中等度の腎機能障害患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

一方、重度の腎機能障害患者及び血液透析を要する末期の腎不全患者については、下記の点を考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対する本薬の開始用量を3.0mgに減量する旨を設定することが適切と考える。

- C16015 試験の結果を考慮すると、重度の腎機能障害患者及び血液透析を要する末期の腎不全患者に本薬 3.0 mg を投与した際の AUC は、腎機能が正常の患者に本薬 4.0 mg を投与した場合の AUC と同程度になると推定されること（6.2.4 参照）。
- イキサゾミブの曝露量と PFS の延長との間に明確な関連は認められなかった一方で、イキサゾミブの曝露量と主な有害事象（Grade 3 以上の貧血及び血小板減少症、並びに Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められたこと（6.2.8 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の腎機能障害患者については、上記の申請者の説明を了承した。

重度の腎機能障害患者（血液透析を要する末期の腎不全患者を含む）については、C16015 試験の結果を踏まえると、本薬投与時にイキサゾミブの曝露量が上昇する可能性が考えられるが、当該患者に対して本薬 3.0 mg を投与した際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、現時点において、上記の用量の適切性については不明と考える。したがって、添付文書等により、C16015 試験で得られた腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について医療現場に適切に情報提供した上で、当該患者に本薬を投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要がある旨を用法・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ことが適切であると判断した（7.R.6 参照）。

6.R.3 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害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。

軽度の肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、下記の点を考慮すると、当該患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- PPK 解析において、総ビリルビン及び AST はイキサゾミブの PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.7 参照）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（C16010 試験）において、肝機能が正常の患者及び軽度の肝機能障害患者における①すべての有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ① 98 及び 100%、② 74 及び 74%、並びに③ 47 及び 42%であり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異が認められなかったこと。

一方、中等度以上の肝機能障害患者については、下記の点を考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対する本薬の開始用量を 3.0 mg に減量する旨を設定する必要があると考える。

- C16018 試験の結果を考慮すると、中等度以上の肝機能障害患者に本薬 3.0 mg を投与した際の AUC は、肝機能が正常の患者に本薬 4.0 mg を投与した場合の AUC と同程度になると推定されること（6.2.5 参照）。
- イキサゾミブの曝露量と PFS の延長との間に明確な関連は認められなかった一方で、イキサゾミブの曝露量と本薬の主な有害事象（Grade 3 以上の貧血及び血小板減少症、並びに Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現との間に関連が認められたこと（6.2.8 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害患者については、上記の申請者の説明を了承した。

中等度以上の肝機能障害患者については、C16018 試験の結果を踏まえると、本薬投与時にイキサゾミブの曝露量が上昇する可能性が考えられるが、当該患者に対して本薬 3.0 mg を投与した際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、現時点において、上記の用量の適切性については不明と考える。したがって、添付文書等により、C16018 試験で得られた肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について医療現場に適切に情報提供した上で、当該患者に本薬を投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した（7.R.6 参照）。

6.R.4 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

申請者は、本薬/Ld 投与時における薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬とレナリドミド及び DEX との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。しかしながら、下記の点等から、本薬とレナリドミド及び DEX との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ①本薬単独投与による海外第 I 相試験（C16004 試験）と②本薬/Ld 投与による海外第 I / II 相試験（C16005 試験）との間で、イキサゾミブの PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.2.1 及び 6.2.2.2 参照）。
- 国内第 I 相試験（TB-MC010034 試験）において、本薬単独投与時と比較して、本薬/Ld 投与時の C_{max} 及び AUC_{168h} の幾何平均値は低値を示したものの、変動係数は大きく（6.2.1.1 参照）、少数例による検討であったことが影響したと考えること。
- 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（Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 789-97）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）ものの、P-gp 阻害作用を有するキニジンとの併用はレナリドミドの PK に影響を及ぼさなかったこと（Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 1031-9）から、臨床使用時において本薬による P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。
- DEX は CYP3A の基質である（Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 487-94）ものの、本薬は CYP3A に対する阻害及び誘導作用を示さない（4.5.1 及び 4.5.2 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。

国内第 I 相試験（TB-MC010034 試験）において、 C_{max} 及び AUC_{168h} の幾何平均値に加えて、個別値の分布についても、本薬単独投与時¹⁷⁾と比較して、本薬/Ld 投与時¹⁸⁾において、低値を示す傾向が認められること等を考慮すると、本薬とレナリドミド及び DEX との間における薬物動態学的相互作用につい

¹⁷⁾ C_{max} 及び AUC_{168h} の範囲は第 1 日目においてそれぞれ 6.58～153 ng/mL 及び 208～3,703 ng・h/mL、第 15 日目においてそれぞれ 16.3～180 ng/mL 及び 753～3,206 ng・h/mL

¹⁸⁾ C_{max} 及び AUC_{168h} の範囲は第 1 日目においてそれぞれ 16.6～69.5 ng/mL 及び 281～961 ng・h/mL、第 15 日目においてそれぞれ 19.7～129 ng/mL 及び 541～2,254 ng・h/mL

て明確に結論付けることは困難であると考えた。したがって、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、本薬とレナリドミド及び DEX との間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判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 7 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す海外第 I 相試験 3 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	TB-MC010034	I	再発又は難治性の MM 患者	14	①単独投与コホート：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与 ②併用投与コホート：Ld レジメンとの併用で①を投与	安全性 PK
	国際共同	C16010	III		722 ①360 ②362	1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメンとの併用で、①本薬 4.0 mg 又は②プラセボ QD、第 1、8 及び 15 日目に経口投与	有効性 安全性
	海外	C16009	I	進行固形癌、悪性リンパ腫又は WM 患者	112	1 サイクルを 28 日間とし、第 1 サイクルでは以下①～⑤を投与し、第 2 サイクル以降では本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与 ①第 1 群：第 1 及び 15 日目に本薬 2.5 mg を経口投与、並びに第 12～25 日目にケトコナゾール 400 mg QD、経口投与 ②第 2 群：第 1 及び 15 日目に本薬 4.0 mg（製剤 A 又は製剤 B）を経口投与 ③第 3 群：第 1 及び 15 日目に本薬 4.0 mg（空腹時又は高脂肪食後）を経口投与 ④第 4 群：本薬 4.0 mg を単回経口投与又は第 1～14 日目にリファンピシン 600 mg QD を経口投与及び第 8 日目に本薬 4.0 mg を経口投与 ⑤第 5 群：本薬 2.5 mg を単回経口投与又は第 1～16 日目にクラリスロマイシン 500 mg BID を経口投与及び第 6 日目に本薬 2.5 mg を経口投与	安全性 PK
		C16016	I	進行固形癌又は悪性リンパ腫患者	7	パート A：第 1 日目に ¹⁴ C 標識したイキサゾミブ 4.1 mg（液剤）を経口投与し、第 14 及び 21 日目に本薬 4.0 mg を経口投与 パート B：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与	安全性 PK
		C16013	I	再発又は難治性の MM 患者	43	1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメンとの併用で、本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与	安全性 PK
		C16015	I	腎機能が正常の又は重度の腎機能障害を有する進行固形癌又は再発若しくは難治性の MM 患者	41	パート A：本薬 3.0 mg を単回経口投与 パート B：1 サイクルを 28 日間として、本薬 2.3、3.0 又は 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与	安全性 PK
		C16018	I	肝機能が正常の又は肝機能障害を有する進行固形癌又は造血器悪性腫瘍患者	48	パート A：本薬 1.5、2.3 又は 4.0 mg を単回投与 パート B：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1.5、2.3 又は 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与	安全性 PK
		C16003	I	再発又は難治性の MM 患者	60	1 サイクルを 21 日間とし、本薬 0.24～2.23 mg/m ² QD を第 1、4、8 及び 11 日目に経口投与	安全性 有効性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量	主な 評価項目
参考	海外	C16004	I	再発又は難治性のMM患者	60	1サイクルを28日間とし、本薬0.24～3.95 mg/m ² QDを第1、8及び15日目に経口投与	安全性 有効性 PK
		C16005	I/II	初発のMM患者	65	①第I相パート：1サイクルを28日間とし、Ldレジメンとの併用で、本薬1.68～3.95 mg/m ² QDを第1、8及び15日目に経口投与 ②第II相パート：①の用法で、本薬4.0 mg QDを経口投与	安全性 有効性 PK
		C16001	I	進行固形癌患者	116	1サイクルを21日間とし、本薬0.125～2.34 mg/m ² を第1、4、8及び11日目に静脈内投与	安全性 PK
		C16002	I	悪性リンパ腫患者	31	1サイクルを28日間とし、本薬0.125～3.11 mg/m ² を第1、8及び15日目に静脈内投与	安全性 PK
		C16007	I	再発又は難治性の軽鎖アミロイドーシス患者	27	1サイクルを28日間とし、本薬4.0又は5.5 mg QDを第1、8及び15日目に経口投与	安全性 PK
		C16008	I/II	初発のMM患者	64	①第I相パート：1サイクルを21日間とし、レナリドミド及びDEXとの併用で、本薬3.0又は3.7 mg QDを第1、4、8及び11日目に経口投与 ②第II相パート：①の用法で、本薬3.0 mg QDを経口投与	安全性 PK

*：第4群及び第5群においては、第1サイクルのみ21日間

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相試験（CTD 5.3.3.3-4：TB-MC010034 試験＜2012年6月～実施中〔データカットオフ：2012年12月15日〕＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：12～24例）を対象に、本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内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、Ldレジメン¹⁴⁾との併用又は非併用で、本薬4.0 mg QDを第1、8及び15日目に経口投与すると設定された。

本試験に登録された14例全例（単独投与コホート及び併用投与コホート各7例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、サイクル1の15日目に本薬を投与せず中止した単独投与コホートの1例及び登録後に除外基準への抵触が判明した併用投与コホートの1例を除外した12例（単独投与コホート及び併用投与コホート各6例）がDLTの評価対象とされた。

DLT評価期間とされた第1サイクルにおいて、DLTは単独投与コホート1/6例（Grade3の下痢/悪心/低カリウム血症/低ナトリウム血症/高血圧/Grade4の血小板減少症）、併用投与コホート1/6例（Grade4の血小板減少症/好中球減少症）に認められた。

安全性について、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 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：C16010 試験＜2012 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2015 年 7 月 12 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：703 例）を対象に、本薬/Ld 群の有効性及び安全性をプラセボ/Ld 群と比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 26 カ国の 147 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメン¹⁴⁾との併用で、本薬 4.0 mg 又はプラセボ QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定され、中止基準に合致しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 722 例（本薬/Ld 群 360 例、プラセボ/Ld 群 362 例）が ITT 集団として有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 720 例（本薬/Ld 群 361 例、プラセボ/Ld 群 359 例）¹⁹⁾が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準（Blood 2011; 117: 4691-5）に基づく IRC 判定による PFS と設定された。本試験では、中間解析が計 3 回計画された。第 1 回中間解析は、約 262 件の PFS イベントが発生した時点において、PFS の中間解析及び副次評価項目とされた OS の 1 回目の中間解析を実施する計画とされた。第 2 回中間解析は、約 365 件の PFS イベントが発生した時点において、PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析を実施する計画とされた。第 3 回中間解析は、約 322 件の OS イベントが発生した時点において、OS の 3 回目の中間解析を実施する計画とされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、PFS 及び OS のそれぞれに対して、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、PFS が有意となった場合のみ、OS の検定を行うこととされた。

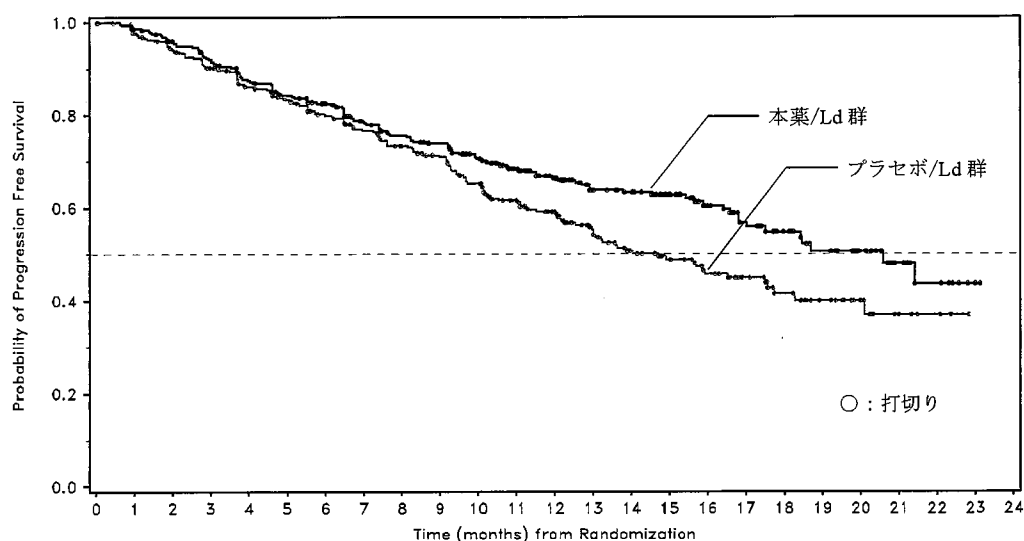
有効性について、第 1 回中間解析時点（データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）における IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 19 及び図 2 のとおりであり、データモニタリング委員会により、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群における PFS の有意な延長が確認された。

表 19 第 1 回中間解析における PFS の解析結果（ITT 集団、IRC 判定、2014 年 10 月 30 日データカットオフ）

	本薬/Ld 群	プラセボ/Ld 群
例数	360	362
死亡又は増悪数 (%)	129 (35.8)	157 (43.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.6 [17.0, NE]	14.7 [12.9, 17.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.74 [0.59, 0.94]	
p 値 (両側) *2	0.012	

*1：前治療の数（1、又は 2 若しくは 3）、プロテアソーム阻害剤による前治療（あり又はなし）及びスクリーニング時の ISS stage 分類（1 若しくは 2、又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：前治療の数（1、又は 2 若しくは 3）、プロテアソーム阻害剤による前治療（あり又はなし）及びスクリーニング時の ISS stage 分類（1 若しくは 2、又は 3）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.02268

¹⁹⁾ 登録された 722 例のうち、本薬/Ld 群の 358 例及びプラセボ/Ld 群 362 例に治験薬が投与された。プラセボ/Ld 群の 3 例では一部のサイクルで誤って本薬が投与され、安全性の解析において当該 3 例は本薬/Ld 群として取り扱われた。



Number of Patients at Risk

プラセボ/Ld 群	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
本薬/Ld 群	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

図2 第1回中間解析におけるPFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、IRC判定、2014年10月30日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、本薬/Ld群15/361例(4.2%)、プラセボ/Ld群23/359例(6.4%)に認められた。疾患進行(本薬/Ld群3例、プラセボ/Ld群3例)以外の死因は、本薬/Ld群で、心停止、心筋梗塞、心血管不全、昏睡/脳血管発作、肺塞栓症、肺炎、誤嚥性肺炎、真菌性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全、拡張機能障害及び突然死各1例、プラセボ/Ld群で、心停止3例、心筋梗塞及び脳出血各2例、心不全、急性心不全、心原性ショック、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、肺炎球菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、敗血症、血液量減少性ショック、大動脈解離、蜂巣炎、自殺既遂及び死亡各1例であり、うち、本薬/Ld群の肺塞栓症、真菌性肺炎、昏睡及び突然死²⁰⁾各1例、プラセボ/Ld群の心停止、心筋梗塞及び肺塞栓症各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : C16009 試験<2011年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2014年8月4日] >)

進行固形癌、悪性リンパ腫又はWM患者(目標症例数:76例)を対象に、本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外4施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間²¹⁾とし、第1サイクルにおいて、①第1群では、第1及び15日目に本薬2.5mgを経口投与及び第12～25日目にケトコナゾール400mg QDを経口投与、②第2群では、第1及び15日目に本薬4.0mg(カプセル剤A及びカプセル剤B)を経口投与、③第3群では、第1及び15日目に本薬4.0mgを経口投与(空腹時及び高脂肪食摂取後)、④第4群では、本薬4.0mgを単回経口投与又は第1～14日目にリファンピシン600mg QDを経口投与及び第8日目に本薬4.0mgを経口投与、並びに⑤第5群では、本薬2.5mgを単回経口投与又は第1～16日目にクラリスロマイシン500mg

²⁰⁾ 虚血性心疾患、冠動脈バイパス術の既往のある67歳白人男性。第15サイクルの第2日目にGrade 2の心筋虚血が認められた。第30サイクルの第5日目に患者は突然死に至った。剖検の実施の有無及び死因は不明であった。

²¹⁾ 第4群及び第5群においては、第1サイクルのみ21日間

BID を経口投与及び第 6 日目に本薬 2.5 mg を経口投与すると設定された。第 2 サイクル以降では、いずれの群においても本薬 4.0 mg を開始用量²²⁾ として QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与する設定とされた。

本試験に登録された 112 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、第 1 群 2/29 例 (6.9%)、第 2 群 1/20 例 (5.0%)、第 3 群 3/24 例 (12.5%) に認められ、第 4 群及び第 5 群では認められなかった。死因はいずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.2.3-1 : C16016 試験<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 12 月●日] >)

進行固形癌又は悪性リンパ腫患者 (目標症例数 : 10 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 1 施設で実施された。

用法・用量は、パート A では、¹⁴C 標識したイキサゾミブ (液剤) 4.1 mg を第 1 日目に経口投与した後、本薬 4.0 mg を第 14 及び 21 日目に経口投与すると設定された。パート B では、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定され、中止基準に合致しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録された 7 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : C16013 試験<2012 年 12 月～実施中 [データカットオフ : 2014 年 7 月 14 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメン¹⁴⁾ との併用で、本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定され、中止基準に合致しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録された 43 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : C16015 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 20●年●月●日] >)

腎機能が正常の又は重度の腎機能障害を有する進行固形癌又は再発若しくは難治性の MM 患者 (目標症例数 : 28 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、パート A では、本薬 3.0 mg を単回経口投与すると設定された。また、パート B では、1 サイクルを 28 日間とし、パート A における本薬の忍容性に基づき選択された用量 (2.3、3.0 又は 4.0 mg) の本薬 QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与、並びに再発又は難治性の MM 患者では必要に応じて DEX 20 又は 40 mg QD を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与すると設定された。

本試験に登録された 41 例 (腎機能が正常の患者 20 例、重度の腎機能障害患者 14 例、末期の腎不全患

²²⁾ 治験実施計画書の初版では、第 2 サイクル以降の用量は 5.5 mg とされたが、改訂第 1 版では開始用量が 4.0 mg に変更され、改訂第 2 版では用量漸増で許容される用量の上限が 5.3 mg に変更された。

者 7 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、腎機能が正常の患者では認められず、重度の腎機能障害患者では 2/14 例 (14.3%)、末期の腎不全患者では 1/7 例 (14.3%) に認められた。死因は、重度の腎機能障害患者では呼吸不全及び肺炎各 1 例、末期の腎不全患者では呼吸困難 1 例であり、呼吸不全 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-3 : C16018 試験<2013 年 8 月~2015 年 3 月>)

肝機能が正常の又は肝機能障害を有する進行固形癌患者 (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 4 施設で実施された。

用法・用量は、パート A では肝機能が正常の患者は本薬 4.0 mg、中等度の肝機能障害患者は本薬 2.3 mg、重度の肝機能障害患者は本薬 1.5 mg を単回経口投与すると設定された。また、パート A で忍容性を示した患者は、パート B への移行が可能とされ、パート B では、1 サイクル 28 日とし、パート A と同一用量の本薬 QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定された。

本試験に登録された 48 例 (肝機能が正常の患者 13 例、中等度の肝機能障害患者 15 例、重度の肝機能障害患者 20 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、中等度の肝機能障害患者 6/15 例 (40.0%)、重度の肝機能障害患者 8/20 例 (40.0%) に認められ、肝機能が正常の患者では認められなかった。死因は、中等度の肝機能障害患者では、肝不全、肺塞栓症、敗血症性ショック、胆嚢癌、腹膜出血及び急性腎不全各 1 例、重度の肝機能障害患者では、急性腎不全 3 例、急性肝不全、肝不全、膵癌、肝内胆管癌及び小細胞肺癌各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : C16003 試験<2016 年 1 月~実施中 [データカットオフ : 2016 年 12 月 31 日]>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 約 70 例) を対象に、本薬の安全性等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 21 日間とし、用量漸増パートでは本薬 0.24、0.48、0.8、1.2、1.68、2.0 又は 2.23 mg/m² QD を第 1、4、8 及び 11 日目に経口投与、拡大パートでは本薬 2.0 mg/m² QD を第 1、4、8 及び 11 日目に経口投与すると設定された。

本試験に登録された 60 例全例 (用量漸増パート : 0.24 mg/m² 群、0.48 mg/m² 群、0.8 mg/m² 群、1.2 mg/m² 群及び 1.68 mg/m² 群各 3 例、2.23 mg/m² 群 4 例、2.0 mg/m² 群 7 例、拡大パート : 40 例²³⁾) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートに登録され、本薬が投与された患者のうち、第 1 サイクルを未完了かつ DLT の発現がなかった 2 例 (2.0 mg/m² 群及び 2.23 mg/m² 群各 1 例) を除外した 24 例が DLT の評価対象とされた。

用量漸増パートにおいて、DLT 評価期間とされた第 1 サイクルで、DLT は 2.23 mg/m² 群 2/3 例 (Grade 3 の斑状皮疹及び Grade 4 の血小板減少症各 1 例) に認められ、2 mg/m² が MTD とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、2/60 例 (3.3%) に認められた。死因は、疾患進行 (拡大パート) 及び心血管障害 (用量漸増パート 0.8 mg/m² 群) 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

²³⁾ 6/40 例は用量漸増パートの 2.0 mg/m² 群と同じ患者

7.1.3.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : C16004 試験<2009 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 用量漸増パート 36 例、拡大パート 34 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、用量漸増パートでは本薬 0.24、0.48、0.8、1.2、1.68、2.23、2.97 又は 3.95 mg/m² QD、拡大パートでは本薬 2.97 mg/m² QD を、いずれも第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定された。

本試験に登録された 60 例全例 (用量漸増パート : 0.24、0.48、0.80、1.20 及び 2.23 mg/m² 群各 3 例、1.68 mg/m² 群 4 例、3.95 mg/m² 群 5 例、2.97 mg/m² 群 8 例、拡大パート : 31 例²⁴⁾) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートに登録され、治験薬が投与された患者のうち、第 1 サイクルを未完了かつ DLT の発現が認められなかった 3 例 (2.97 mg/m² 群 2 例、3.95 mg/m² 群 1 例) を除外した 29 例が DLT の評価対象とされた。

用量漸増パートにおいて、DLT 評価期間とされた第 1 サイクルで、DLT は 2.97 mg/m² 群 1/6 例 (Grade 3 の悪心/嘔吐/下痢 1 例)、3.95 mg/m² 群 2/4 例 (Grade 3 の悪心/嘔吐/下痢及び Grade 3 の多形紅斑各 1 例) に認められ、2.97 mg/m² が MTD とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、1/60 例 (1.7%) に認められた。死因は、疾患進行 1 例 (用量漸増パート 2.97 mg/m² 群) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.8 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-5 : C16005 試験<2010 年 11 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 3 月 8 日] >)

初発の MM 患者 (目標症例数 : 第 I 相パート 12 例、第 II 相パート 46 例) を対象に、本薬の安全性等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、1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメン¹⁴⁾ との併用で、第 I 相パートでは本薬 1.68、2.23、2.97 又は 3.95 mg/m²、第 II 相パートでは本薬 4.0 mg QD を、第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定された。

本試験に登録された 65 例全例 (第 I 相パート 1.68、2.23、3.95 mg/m² 群各 3 例、2.97 mg/m² 群 6 例、第 II 相パート 50 例) に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、第 I 相パートに登録され、治験薬が投与された患者のうち、第 1 サイクルを未完了かつ DLT の発現が認められなかった 2 例 (1.68 mg/m² 群 1 例、2.97 mg/m² 群 1 例) を除外した 13 例が DLT の評価対象とされた。

第 I 相パートにおいて、DLT 評価期間とされた第 1 サイクルで、DLT は 2.97 mg/m² 群 1/5 例 (Grade 3 の蕁麻疹 1 例)、3.95 mg/m² 群 3/3 例 (Grade 2 の悪心/嘔吐、Grade 2 の末梢性ニューロパチー/Grade 3 の悪心/嘔吐/失神及び Grade 2 の浮動性めまい/起立性低血圧/Grade 3 の悪心/嘔吐各 1 例) に認められ、2.97 mg/m² が MTD とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、第 I 相パートでは認められず、第 II 相パートでは 2/50 例 (4.0%) に認められた。死因は、心肺停止及び RS ウイルス肺炎各 1 例であり、RS ウイルス肺炎 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

²⁴⁾ 3/21 例は用量漸増パートの 2.97 mg/m² 群と同じ患者

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : C16001 試験<2009 年 3 月～2012 年 4 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 101 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録された 116 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

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、7/116 例 (6.0%) に認められた。死因は、疾患進行 5 例、急性腎不全/低血圧及び閉塞性肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : C16002 試験<2009 年 8 月～2014 年 10 月>)

再発の悪性リンパ腫患者 (目標症例数 : 34 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録された 31 例のうち、本薬が投与された 30 例が安全性の解析対象とされた。

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、1/30 例 (3.3%) に認められた。死因は呼吸不全 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-6 : C16007 試験<2011 年 5 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 12 月●日] >)

再発又は難治性の軽鎖アミロイドーシス患者 (目標症例数 : 50 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 27 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

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、1/27 例 (3.7%) に認められた。死因は、うっ血性心不全 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.1.4 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-7 : C16008 試験<2011 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 20●年●月●日] >)

初発の MM 患者 (目標症例数 : 58 例) を対象に、レナリドミド及び DEX²⁵⁾ との併用による本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 15 施設で実施された。

本試験に登録された 64 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与後 30 日以内の死亡は、1/64 例 (1.6%) に認められた。死因は心肺停止 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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臨床試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (C16010 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する

²⁵⁾ レナリドミド 25 mg を第 1～14 日目、及び DEX (サイクル 1～8 は 20 mg、サイクル 9～16 は 10 mg) を第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与

基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、及び「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、C16010 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の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、C16010 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。

C16010 試験が開始された 2012 年当時、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、C16010 試験の対象とした再発又は難治性の 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）を基に LD レジメン²⁶⁾ が推奨されていた。しかしながら、初発の MM 患者を対象とした海外臨床試験の結果、LD レジメン群と比較して Ld レジメン¹⁴⁾ 群で OS の延長傾向が認められたこと、有害事象の発現率が低かったこと（Lancet Oncol 2010; 11: 29-37）等から、C16010 試験の対照群としてプラセボ/Ld 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、C16010 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明している。

MM は、既存の治療法では治癒が期待できず、再発を繰り返す難治性の疾患であり、MM に対する前治療数が増えるにつれて奏効の持続期間が短縮することが報告されている（Mayo Clin Proc 2004; 79: 867-74）。再発又は難治性の MM 患者に対する治療は、延命を期待して行われるものの、奏効率の改善及び PFS の延長により、症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、C16010 試験の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。

申請者の説明は概ね理解可能である。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、本薬の有効性については、主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS を中心に評価し、OS について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

C16010試験にお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 PFS について、プラセボ/Ld 群に対する本薬/Ld 群の優越性が検証された（7.1.2.1参照）。なお、感度解析として実施された、per-protocol 集団における IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果は、表20のとおりであった。

²⁶⁾ 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、及び DEX 40 mg を第 1～4 サイクルは第 1～4、9～12 及び 17～20 日目に、第 5 サイクル以降は第 1～4 日目にそれぞれ経口投与するレジメン

表 20 PFS の解析結果 (per-protocol 集団、IRC 判定、2014 年 10 月 30 日データカットオフ)

	本薬/Ld 群	プラセボ/Ld 群
例数	348	353
死亡又は増悪数 (%)	123 (35.3)	156 (44.2)
中央値 (カ月)	20.6	14.7
[95%CI]	[17.0, NE]	[12.9, 17.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.71 [0.56, 0.91]	
p 値 (両側) *2	0.005	

*1: 前治療の数 (1、又は 2 若しくは 3)、プロテアソーム阻害剤による前治療 (あり又はなし) 及びスクリーニング時の ISS stage 分類 (1 若しくは 2、又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

*2: 前治療の数 (1、又は 2 若しくは 3)、プロテアソーム阻害剤による前治療 (あり又はなし) 及びスクリーニング時の ISS stage 分類 (1 若しくは 2、又は 3) を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、副次評価項目の一つとされた OS の、第 2 回中間解析 (2015 年 7 月 12 日データカットオフ) における解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 3 のとおりであった。

表 21 第 2 回中間解析における OS の解析結果 (ITT 集団、2015 年 7 月 12 日データカットオフ)

	本薬/Ld 群	プラセボ/Ld 群
例数	360	362
死亡数 (%)	81 (22.5)	90 (24.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [30.9, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.87 [0.64, 1.18]	
p 値 (両側) *2	0.359	

*1: 前治療の数 (1、又は 2 若しくは 3)、プロテアソーム阻害剤による前治療 (あり又はなし) 及びスクリーニング時の ISS stage 分類 (1 若しくは 2、又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

*2: 前治療の数 (1、又は 2 若しくは 3)、プロテアソーム阻害剤による前治療 (あり又はなし) 及びスクリーニング時の ISS stage 分類 (1 若しくは 2、又は 3) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.00031

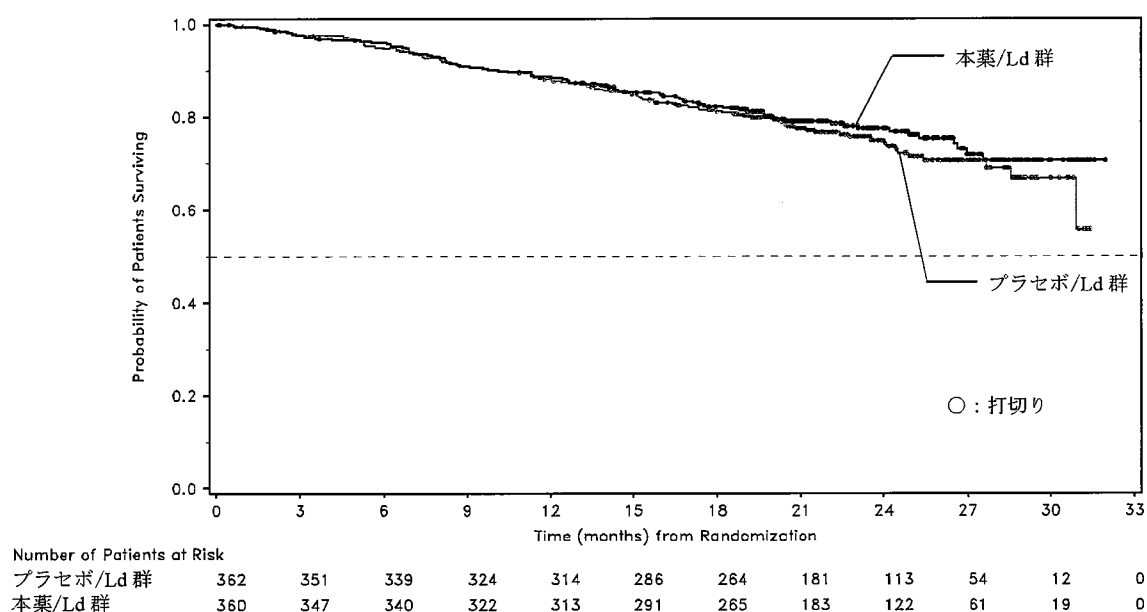


図 3 第 2 回中間解析における OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2015 年 7 月 12 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、プラセボ/Ld 群に対する本薬/Ld 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義の

あるものとする。また、副次評価項目とされた OS について、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で OS が短縮する傾向は認められなかった。

以上より、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

C16010 試験の日本人集団における、第 2 回中間解析時点での IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 4 のとおりであった²⁷⁾。なお、C16010 試験の全体集団での第2回中間解析時点における IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS のハザード比は、0.818 であった。

表 22 日本人集団における PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2015 年 7 月 12 日データカットオフ)

	本薬/Ld 群	プラセボ/Ld 群
例数	20	21
死亡又は増悪数 (%)	7 (35.0)	8 (38.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.0 [10.2, NE]	18.7 [7.4, 18.8]
ハザード比*1 [95%CI]	1.32 [0.44, 3.95]	
p 値 (両側)*2	0.614	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：非層別 log-rank 検定

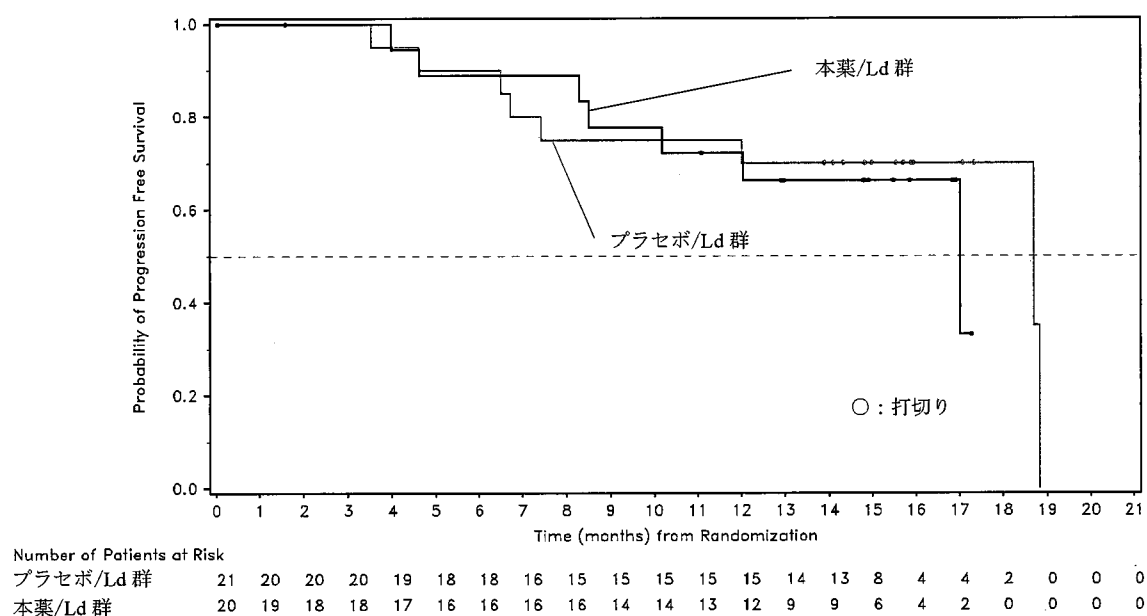


図 4 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 判定、2015 年 7 月 12 日データカットオフ)

また、全体集団及び日本人集団における OS 以外の副次評価項目（奏効率及び VGPR 以上の割合）の結果は、表 23 のとおりであった。なお、OS について、日本人集団では本薬/Ld 群及びプラセボ/Ld 群のいずれにおいてもイベントが認められていない。

²⁷⁾ C16010 試験における第 1 回中間解析は、組入れ開始から 26 カ月時点で実施された。当該解析時点は、日本人集団では組入れ開始から 11 カ月経過した時点に相当し、日本人集団と全体集団での PFS の一貫性を確認する上で、日本人集団におけるイベント数が不十分となることが予想されたため、日本人集団における有効性の評価については、第 2 回中間解析時点で実施することとされた。

表 23 最良総合効果 (ITT 集団、IRC 判定)

最良総合効果	全体集団*1		日本人集団*2	
	本薬/Ld 群	プラセボ/Ld 群	本薬/Ld 群	プラセボ/Ld 群
例数	360	362	20	21
厳格な完全奏効 (sCR)	9 (2.5)	3 (0.8)	0	2 (9.5)
完全奏効 (CR)	33 (9.2)	21 (5.8)	6 (30.0)	5 (23.8)
最良部分奏効 (VGPR)	131 (36.4)	117 (32.3)	5 (25.0)	5 (23.8)
部分奏効 (PR)	109 (30.3)	118 (32.6)	4 (20.0)	7 (33.3)
安定 (SD)	40 (11.1)	59 (16.3)	2 (10.0)	1 (4.8)
増悪 (PD)	17 (4.7)	20 (5.5)	0	0
評価不能 (NE)	21 (5.8)	24 (6.6)	3 (15.0)	1 (4.8)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) 率 [95%CI] (%)	78.3 [73.7, 82.5]	71.5 [66.6, 76.1]	75.0 [50.9, 91.3]	90.5 [69.6, 98.8]
オッズ比	1.44 [1.03, 2.03]		0.32 [0.05, 1.86]	
VGPR 以上 (sCR、CR 又は VGPR) の割合 [95%CI] (%)	48.1 [42.8, 53.4]	39.0 [33.9, 44.2]	55.0 [31.5, 76.9]	57.1 [34.0, 78.2]
オッズ比	1.45 [1.08, 1.95]		0.92 [0.27, 3.15]	

*1: 2014 年 10 月 30 日データカットオフ、*2: 2015 年 7 月 12 日データカットオフ

機構は、C16010 試験の日本人集団における PFS 等の有効性の解析結果では全体集団との一貫性を確認できなかったことから、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C16010 試験において、①日本人集団の PFS のハザード比が 1 を上回った原因及び②日本人集団での奏効率のオッズ比の点推定値が 1 を下回った原因について、予後因子の不均衡の影響について検討した結果は下記のとおりであり、当該結果からは、いずれも予後不良因子の不均衡が原因である可能性は低いと考えられた。しかしながら、C16010 試験において、日本人集団におけるプラセボ/Ld 群に対する本薬/Ld 群の PFS のハザード比及び奏効率のオッズ比については 95%CI が広く、かつ全体集団の PFS のハザード比及び奏効率のオッズ比の 95%CI との重なりも確認されていることを考慮すると、日本人集団と全体集団との結果の一貫性を積極的に否定する成績ではないと考える。

- C16010 試験における第 1 回中間解析時の非日本人集団の PFS の結果及び第 2 回中間解析時の日本人集団の PFS の結果を用いて stepwise 法による変数選択により選択された予後不良因子(cytogenetic risk (高リスク又は高リスク以外) 及び登録時の ISS Stage (1、2 又は 3)) に基づき、C16010 試験の非日本人集団から、日本人集団と同様の予後因子の分布となる標本集団を 1,000 回層別ランダム抽出し、PFS のハザード比の分布を生成した。標本集団の大きさを日本人集団と同様の規模とした場合、ハザード比の分布の中央値 [2.5%点, 97.5%点] は 0.75 [0.26, 1.90] であり、日本人集団で得られた PFS のハザード比 (1.32) 以上であった割合は 11.0%であった。また、標本集団の大きさを非日本人集団から抽出可能な最大の規模とした場合、ハザード比の分布の中央値 [2.5%点, 97.5%点] は 0.72 [0.54, 0.95] であり、全体集団におけるハザード比 0.74 と明確な差異は認められなかった。
- C16010 試験における第 1 回中間解析時の非日本人集団の奏効率の結果及び第 2 回中間解析時の日本人集団の奏効率の結果を用いて stepwise 法による変数選択により選択された予後不良因子 (いずれかの前治療に対して難治性か否か、ECOG performance status (0 又は 1 若しくは 2) 及び年齢) に基づき、C16010 試験の非日本人集団から、日本人集団と同様の予後因子の分布となる標本集団を 1,000 回層別ランダム抽出し、奏効率のオッズ比の分布を生成した。標本集団の大きさを日本人集団と同様の規模とした場合、オッズ比の分布の中央値 [2.5%点, 97.5%点] は 1.33 [0.38, 5.74] であり、日本人集団で得られた奏効率のオッズ比 (0.32) 以下であった割合は約 2%であった。また、層内の

例数が少ない層を併合した上で、非日本人集団から抽出可能な最大の規模の標本集団を抽出した場合、オッズ比の分布の中央値 [2.5%点, 97.5%点] は 1.15 [0.69, 1.98] であり、全体集団におけるオッズ比 (1.44) よりも低値であったものの、中央値は 1 を上回った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験における PFS 等の結果からは、日本人集団と全体集団との間で本薬の有効性の一貫性は確認できず、日本人患者における本薬の有効性を明確に示唆する結果は得られていないことから、日本人患者において本薬の有効性が期待できると明確に判断することはできないと考える。

なお、日本人の再発又は難治性の MM 患者における本薬の臨床的有用性については、C16010 試験全体の成績等も踏まえ検討する必要があると考え、「7.R.4 臨床的位置付けについて」の項に記載した。

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、血小板減少症、胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害、感染症及び可逆性後白質脳症症候群であり、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。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え (7.R.6 参照)。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、C16010 試験 (データカットオフ: 2015 年 7 月 12 日) において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

C16010 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (C16010 試験)		
	例数 (%)	
	本薬/Ld 群 361 例	プラセボ/Ld 群 359 例
全有害事象	355 (98.3)	357 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	267 (74.0)	247 (68.8)
死亡に至った有害事象	15 (4.2)	23 (6.4)
重篤な有害事象	168 (46.5)	177 (49.3)
投与中止*に至った有害事象	91 (25.2)	73 (20.3)
休薬*に至った有害事象	192 (53.2)	130 (36.2)
減量*に至った有害事象	203 (56.2)	181 (50.4)

*: 本薬若しくはプラセボ、レナリドミド又は DEX の 3 剤中 1 剤以上

プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象 (本薬/Ld 群、プラセボ/Ld 群、以下、同順) は、血小板減少症 (86/361 例 (23.8%)、41/359 例 (11.4%)) 及び嘔吐 (84/361 例 (23.3%)、42/359 例 (11.7%)) であった。プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (55/361 例 (15.2%)、22/359 例 (6.1%)) であった。プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害

事象は、血小板減少症（31/361 例（8.6%）、9/359 例（2.5%））、下痢（22/361 例（6.1%）、7/359 例（1.9%））、好中球減少症（18/361 例（5.0%）、6/359 例（1.7%））、末梢性感覚ニューロパチー（14/361 例（3.9%）、2/359 例（0.6%））、斑状丘疹状皮疹（12/361 例（3.3%）、4/359 例（1.1%））及び悪心（11/361 例（3.0%）、3/359 例（0.8%））であった。プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、血小板減少症（26/361 例（7.2%）、10/359 例（2.8%））、下痢（18/361 例（5.0%）、10/359 例（2.8%））及び末梢性感覚ニューロパチー（17/361 例（4.7%）、8/359 例（2.2%））であった。プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象及び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。

C16010 試験において、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が高かった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であり、当該事象の発現状況について、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.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、C16010 試験において認められた安全性情報を基に、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。

C16010 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の国内外差の概要（C16010 試験）

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/Ld 群 20 例	プラセボ/Ld 群 21 例	本薬/Ld 群 341 例	プラセボ/Ld 群 338 例
全有害事象	20 (100)	21 (100)	335 (98.2)	336 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	15 (75.0)	18 (85.7)	252 (73.9)	229 (67.8)
死亡に至った有害事象	0	0	15 (4.4)	23 (6.8)
重篤な有害事象	5 (25.0)	6 (28.6)	163 (47.8)	171 (50.6)
投与中止*に至った有害事象	3 (15.0)	3 (14.3)	88 (25.8)	70 (20.7)
休薬*に至った有害事象	11 (55.0)	8 (38.1)	181 (53.1)	122 (36.1)
減量*に至った有害事象	12 (60.0)	12 (57.1)	191 (56.0)	169 (50.0)

*：本薬若しくはプラセボ、レナリドミド又は DEX の 3 剤中 1 剤以上

C16010 試験の本薬/Ld 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、嘔吐（9/20 例（45.0%）、75/341 例（22.0%））、鼻咽頭炎（11/20 例（55.0%）、70/341 例（20.5%））、倦怠感（9/20 例（45.0%）、8/341 例（2.3%））、味覚異常（7/20 例（35.0%）、26/341 例（7.6%））、斑状丘疹状皮疹（7/20 例（35.0%）、25/341 例（7.3%））及び齲歯（5/20 例（25.0%）、3/341 例（0.9%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（4/20 例（20.0%）、19/341 例（5.6%））及び斑状丘疹状皮疹（3/20 例（15.0%）、4/341 例（1.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は斑状丘疹状皮疹（5/20 例（25.0%）、7/341 例（2.1%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は斑状丘疹状皮疹（4/20 例（20.0%）、6/341 例（1.8%））、悪心（3/20 例（15.0%）、6/341 例（1.8%））及び下痢（3/20 例（15.0%）、15/341 例（4.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上

高かった重篤な有害事象又は治験薬の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。

日本人患者数が限られていることから、C16010 試験結果を基に安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難と考える。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、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、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に C16010 試験での安全性の結果を基に、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬に至った有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 骨髄抑制

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

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA ver.16.0) の「造血障害による血球減少症 (広域)」に該当する MedDRA PT を集計した。

C16010 試験において、骨髄抑制の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 骨髄抑制の発現状況 (C16010 試験)				
MedDRA PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	C16010 試験			
	本薬/Ld 群 361 例		プラセボ/Ld 群 359 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	201 (55.7)	137 (38.0)	183 (51.0)	130 (36.2)
好中球減少症	103 (28.5)	74 (20.5)	92 (25.6)	71 (19.8)
貧血	103 (28.5)	34 (9.4)	98 (27.3)	48 (13.4)
血小板減少症	86 (23.8)	55 (15.2)	41 (11.4)	22 (6.1)
血小板数減少	30 (8.3)	15 (4.2)	19 (5.3)	11 (3.1)
白血球減少症	24 (6.6)	16 (4.4)	18 (5.0)	6 (1.7)
好中球数減少	22 (6.1)	12 (3.3)	23 (6.4)	17 (4.7)
白血球数減少	9 (2.5)	1 (0.3)	12 (3.3)	3 (0.8)
リンパ球数減少	8 (2.2)	5 (1.4)	10 (2.8)	7 (1.9)
リンパ球減少症	5 (1.4)	2 (0.6)	4 (1.1)	2 (0.6)
汎血球減少症	6 (1.7)	3 (0.8)	4 (1.1)	2 (0.6)
ヘモグロビン減少	4 (1.1)		4 (1.1)	
発熱性好中球減少症	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (2.2)	8 (2.2)
大球性貧血	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
顆粒球減少症				
小球性貧血				
好酸球数減少				
単球数減少				

C16010 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は、 群  例  %：血小板減少症 5 例、貧血 3 例、好中球減少症、血小板数減少、汎血球減少症及び発熱

性好中球減少症各 2 例、骨髓異形成症候群 1 例（重複あり）、 群 例 %：貧血及び発熱性好中球減少症各 8 例、血小板減少症 5 例、好中球減少症 2 例、血小板数減少、白血球減少症及び汎血球減少症各 1 例（重複あり）に認められ、うち、 群の血小板減少症 4 例、貧血、好中球減少症、血小板数減少、汎血球減少症及び発熱性好中球減少症各 2 例、 群の貧血、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 5 例、好中球減少症 2 例、血小板数減少、白血球減少症及び汎血球減少症各 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骨髓抑制は本薬/Ld 群 11/361 例（3.0%）、プラセボ/Ld 群 12/359 例（3.3%）、治験薬の休薬に至った骨髓抑制は本薬/Ld 群 51/361 例（14.1%）、プラセボ/Ld 群 26/359 例（7.2%）、治験薬の減量に至った骨髓抑制は本薬/Ld 群 57/361 例（15.8%）、プラセボ/Ld 群 42/359 例（11.7%）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。

C16010 試験において、本薬/Ld 群とプラセボ/Ld 群で、全 Grade 及び Grade 3 以上の骨髓抑制の発現率は概ね同程度であった。一方、骨髓抑制のうち、血小板減少症については、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で Grade 3 以上の事象、治験薬の休薬又は減量に至った事象²⁸⁾の発現率が高いことを考慮すると、本薬投与時には、血小板減少症の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬を投与する際には血小板数のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬等の適切な対応が行われるよう、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判断した。

7.R.3.4 胃腸障害

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

胃腸障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA ver.16.0) の「胃腸障害」に該当する PT を集計した。

C16010 試験における、胃腸障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が 5%以上の胃腸障害の発現状況 (C16010 試験)				
MedDRA PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 361 例		プラセボ/Ld 群 359 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	268 (74.2)	39 (10.8)	245 (68.2)	16 (4.5)
下痢	164 (45.4)	23 (6.4)	139 (38.7)	9 (2.5)
便秘	126 (34.9)	1 (0.3)	94 (26.2)	1 (0.3)
悪心	104 (28.8)	 	79 (22.0)	
嘔吐	84 (23.3)	4 (1.1)	42 (11.7)	2 (0.6)
腹痛	33 (9.1)	 	28 (7.8)	
消化不良	29 (8.0)	0	27 (7.5)	0
上腹部痛	24 (6.6)	 	16 (4.5)	
口内乾燥	15 (4.2)	0	25 (7.0)	0

C16010 試験において、死亡に至った胃腸障害は認められなかった。重篤な胃腸障害は 群 例 %：下痢 9 例、悪心、嘔吐、消化不良、単径ヘルニア及び麻痺性イレウス各 1 例、便秘、腹痛、

²⁸⁾ 治験薬の休薬に至った血小板減少症は本薬/Ld 群 31/361 例（8.6%）、プラセボ/Ld 群 9/359 例（2.5%）、治験薬の減量に至った血小板減少症は本薬/Ld 群 26/361 例（7.2%）、プラセボ/Ld 群 10/359 例（2.8%）であった。

上腹部痛、下腹部痛、直腸出血、大腸炎、虚血性大腸炎、胃食道逆流性疾患、閉塞性大腿ヘルニア、イレウス、腸閉塞、食道アカラシア、膵炎及び小腸閉塞各 1 例（重複あり）、**群** 1 例、**群** 1 例：下痢 2 例、便秘、血便排泄、単径ヘルニア、大腸炎、メレナ、食道潰瘍及び急性膵炎各 1 例に認められ、うち、**群**の下痢 7 例、嘔吐 1 例、悪心、消化不良、麻痺性イレウス、腹痛、上腹部痛、閉塞性大腿ヘルニア、大腸炎、胃食道逆流性疾患及び食道アカラシア各 1 例、**群**の下痢及び便秘各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った胃腸障害は本薬/Ld 群 7/361 例（1.9%）、プラセボ/Ld 群 3/359 例（0.8%）、治験薬の休薬に至った胃腸障害は本薬/Ld 群 43/361 例（11.9%）、プラセボ/Ld 群 12/359 例（3.3%）、治験薬の減量に至った胃腸障害は本薬/Ld 群 44/361 例（12.2%）、プラセボ/Ld 群 24/359 例（6.7%）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。

C16010 試験において、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で Grade 3 以上の胃腸障害及び重篤な胃腸障害の発現率が高かったこと、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった胃腸障害が認められること等から、本薬投与時には、胃腸障害の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 末梢神経障害

申請者は、本薬投与による末梢神経障害について、以下のように説明している。

末梢神経障害として、MedDRA HLT（MedDRA ver.16.0）の「末梢性ニューロパチー NEC」に該当する MedDRA PT を集計した。

C16010 試験における末梢神経障害の発現状況は表 28 のとおりであった。

MedDRA PT (MedDRA ver.16.0)	表 28 末梢神経障害の発現状況（C16010 試験） 例数（%）			
	本薬/Ld 群 361 例		プラセボ/Ld 群 359 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	98 (27.1)	9 (2.5)	78 (21.7)	6 (1.7)
末梢性感覚ニューロパチー	69 (19.1)	6 (1.7)	53 (14.8)	4 (1.1)
末梢性ニューロパチー	34 (9.4)	2 (0.6)	25 (7.0)	1 (0.3)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)		2 (0.6)	
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
神経炎		0		0

C16010 試験において、重篤な末梢神経障害は認められなかった。治験薬の投与中止に至った末梢神経障害は本薬/Ld 群 9/361 例（2.5%）、プラセボ/Ld 群 2/359 例（0.6%）、治験薬の休薬に至った末梢神経障害は本薬/Ld 群 19/361 例（5.3%）、プラセボ/Ld 群 5/359 例（1.4%）、治験薬の減量に至った末梢神経障害は本薬/Ld 群 21/361 例（5.8%）、プラセボ/Ld 群 14/359 例（3.9%）に認められた。

C16010 試験以外の臨床試験²⁹⁾において、死亡に至った末梢神経障害は認められなかった。重篤な末梢神経障害は3例（末梢性ニューロパチー2例、末梢性感覚ニューロパチー1例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験において、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った末梢神経障害の発現率が高かったこと等から、本薬投与時には末梢神経障害の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、末梢神経障害が認められた場合には本薬の投与中止、休薬、減量等の適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて注意喚起を行う必要があると判断した。

7.R.3.6 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害の発現状況について、以下のよう説明している。

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA ver.16.0) の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する MedDRA PT を集計した。

C16010 試験において、皮膚障害の発現状況は表 29 のとおりであった。なお、C16010 試験では、発疹が発現した場合には、ステロイドの使用を認め、皮膚軟化クリームの塗布等の予防投与についても検討するよう注意喚起した。

表 29 いずれかの群で発現率が2%以上の皮膚障害の発現状況 (C16010 試験)

MedDRA PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 361 例		プラセボ/Ld 群 359 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	185 (51.2)	22 (6.1)	140 (39.0)	7 (1.9)
そう痒症	38 (10.5)		25 (7.0)	
斑状丘疹状皮疹	32 (8.9)	7 (1.9)	14 (3.9)	3 (0.8)
斑状皮疹	24 (6.6)	1 (0.3)	25 (7.0)	3 (0.8)
紅斑	18 (5.0)	0	10 (2.8)	0
発疹	16 (4.4)		7 (1.9)	
丘疹性皮疹	12 (3.3)		3 (0.8)	
多汗症	11 (3.0)		18 (5.0)	
皮膚乾燥	11 (3.0)	0	12 (3.3)	0
皮膚潰瘍	10 (2.8)		4 (1.1)	
紅斑性皮疹	10 (2.8)		2 (0.6)	
寝汗	6 (1.7)	0	12 (3.3)	0
脱毛症	4 (1.1)	0	9 (2.5)	0

C16010 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は群例 %：発疹、皮膚血管炎及び乾癬各例)、群例 %：斑状皮疹例)に認められ、うち、群の発疹、皮膚血管炎及び乾癬各例では、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皮膚障害は本薬/Ld 群 5/361 例 (1.4%)、プラセボ/Ld 群 2/359 例

²⁹⁾ 国内第 I 相試験 (TB-MC010034 試験)、海外第 I 相試験 (C16003 試験、C16004 試験、C16007 試験、C16009 試験、C16013 試験、C16015 試験及び C16018 試験)、海外 I / II 相試験 (C16005 試験、C16006 試験 (MM 患者対象、本薬、メルファラン及び prednisone の併用投与) 及び C16008 試験)、海外第 II 相試験 (C16017 試験 (濾胞リンパ腫患者対象) 及び C16020 試験 (MM 患者対象、本薬、シクロホスファミド及び DEX の併用投与)) 及び海外第 III 相試験 (C16011 試験 (軽鎖アミロイドーシス患者対象))

(0.6%)、治験薬の休薬に至った皮膚障害は本薬/Ld 群 41/361 例 (11.4%)、プラセボ/Ld 群 10/359 例 (2.8%)、治験薬の減量に至った皮膚障害は本薬/Ld 群 39/361 例 (10.8%)、プラセボ/Ld 群 17/359 例 (4.7%) に認められた。

C16010 試験以外の臨床試験²⁹⁾において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 11 例 (スティーブンス・ジョンソン症候群 2 例、全身性皮疹、多形紅斑、麻疹様発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、斑状皮疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、急性熱性好中球性皮膚症及び皮膚炎各 1 例) に認められ、うち、麻疹様発疹及び紅斑各 1 例以外の事象では、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験において、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で全 Grade 及び Grade 3 以上の皮膚障害の発現率が高かったこと、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった皮膚障害が認められたこと、C16010 試験以外の臨床試験においても、スティーブンス・ジョンソン症候群等の因果関係が否定されない重篤な皮膚障害が認められていること等から、本薬の投与時には、皮膚障害の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、皮膚障害が認められた場合には本薬の投与中止、休薬、減量等の適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて注意喚起を行う必要があると判断した。また、臨床試験における発疹が発現した場合の対応に関する注意喚起の内容については、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.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 ver.16.0) の「感染症及び寄生虫症」に該当する MedDRA PT を集計した。

C16010 試験において、感染症の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (C16010 試験)				
MedDRA PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 361 例		プラセボ/Ld 群 359 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	276 (76.5)	83 (23.0)	266 (74.1)	90 (25.1)
上気道感染	83 (23.0)	2 (0.6)	70 (19.5)	3 (0.8)
鼻咽頭炎	81 (22.4)	0	73 (20.3)	0
気管支炎	60 (16.6)	1 (0.3)	51 (14.2)	7 (1.9)
肺炎	41 (11.4)	29 (8.0)	44 (12.3)	31 (8.6)
尿路感染	30 (8.3)	3 (0.8)	34 (9.5)	6 (1.7)
インフルエンザ	26 (7.2)	6 (1.7)	23 (6.4)	3 (0.8)
気道感染	20 (5.5)	4 (1.1)	28 (7.8)	5 (1.4)
胃腸炎	20 (5.5)		13 (3.6)	
带状疱疹	18 (5.0)	2 (0.6)	7 (1.9)	2 (0.6)
咽頭炎	16 (4.4)	0	18 (5.0)	0
口腔カンジダ症	14 (3.9)		18 (5.0)	

C16010 試験において、死亡に至った感染症は本薬/Ld 群 2/361 例 (0.6%:肺炎及び真菌性肺炎各 1 例)、プラセボ/Ld 群 4/359 例 (1.1%:蜂巣炎、敗血症、肺炎球菌性肺炎及びインフルエンザ性肺炎各 1 例) に認められ、うち、本薬/Ld 群の真菌性肺炎 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な

感染症は、本薬/Ld 群 78/361 例 (21.6% : 5 例以上に認められた事象は肺炎 26 例、気管支肺炎、下気道感染及びインフルエンザ各 6 例)、プラセボ/Ld 群 91/358 例 (25.3% : 5 例以上に認められた事象は、肺炎 31 例、気管支炎 8 例、気道感染及び敗血症性ショック各 5 例) に認められ、5 例以上に認められた事象のうち、本薬/Ld 群の肺炎 14 例、気管支肺炎 3 例、インフルエンザ 2 例、下気道感染 1 例、プラセボ/Ld 群の肺炎 22 例、気管支炎 4 例、敗血症性ショック 2 例、気道感染 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感染症は本薬/Ld 群 12/361 例 (3.3%)、プラセボ/Ld 群 10/359 例 (2.8%)、治験薬の休薬に至った感染症は本薬/Ld 群 70/361 例 (19.4%)、プラセボ/Ld 群 59/359 例 (16.4%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬/Ld 群 11/361 例 (3.0%)、プラセボ/Ld 群 15/359 例 (4.2%) に認められた。

機構は、日和見感染症 (ヘルペスウイルス感染、結核、B 型肝炎の再活性化及びサイトメガロウイルス感染等) 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。

C16010 試験において、ヘルペスウイルス感染³⁰⁾ は本薬/Ld 群 36/361 例 (10.0%)、プラセボ/Ld 群 20/359 例 (5.6%) に認められ、うち、本薬/Ld 群 3/361 例 (0.8%)、プラセボ/Ld 群 2/359 例 (0.6%) は重篤な事象であった。結核³¹⁾ は群 例 (0.3%) に認められ、重篤な事象とされ投与中止に至った。B 型肝炎の再活性化は、群 例 (0.3%) に認められた。サイトメガロウイルス感染³²⁾ は、群 例 (0.3%) に認められ、重篤な事象とされた。なお、C16010 試験において、感染症に対する予防投与は設定されていなかった。

C16010 試験以外の臨床試験²⁹⁾ において、重篤な B 型肝炎の感染が 1 例に認められ、本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験において、プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群で感染症の発現率が明確に高い傾向は認められていないことから、現時点において、本薬投与による感染症の発現について明確に結論付けることは困難であると考え。ただし、①本薬/Ld 群における感染症の発現率は高いこと、及び②プラセボ/Ld 群と比較して本薬/Ld 群でヘルペスウイルス感染の発現率が高かったことについては、添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、本薬投与による感染症の発現について引き続き検討を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.8 脳症

申請者は、本薬投与による脳症の発現状況について、以下のように説明している。

脳症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA ver.16.0) の「非感染性脳症/譫妄 (狭域)」に該当する MedDRA PT を集計した。

C16010 試験において、全 Grade の脳症は、群 例 % : 譫妄及び血管性脳症各 例)、群 例 % : 譫妄 3 例、脳症 例)、Grade 3 以上の脳症は、群 例 % : 譫妄及び血管性脳症各 例) に認められた。重篤な脳症は、群 例 % : 譫妄及び血管性脳症各 例) に認められ、うち、譫妄 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った脳症は、群 例 % : 譫妄 例)、群 例 % :

³⁰⁾ MedDRA 高位語 (MedDRA ver.16.0) の「ヘルペスウイルス感染」に該当する MedDRA PT が集計された。

³¹⁾ MedDRA 高位語 (MedDRA ver.16.0) の「結核感染」に該当する MedDRA PT が集計された。

³²⁾ MedDRA 高位語 (MedDRA ver.16.0) の「サイトメガロウイルス感染」に該当する MedDRA PT が集計された。

脳症(例)に認められた。死亡に至った脳症、治験薬の投与中止又は減量に至った脳症は認められなかった。

C16010 試験以外の臨床試験²⁹⁾において、死亡に至った脳症は認められなかった。重篤な脳症は1例(可逆性後白質脳症症候群1例)に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験における脳症の発現例は限られており、本薬/Ld 群とプラセボ/Ld 群における脳症の発現状況の比較には限界があり、本薬投与による脳症の発現について結論付けることは困難であると考ええる。ただし、C16010 試験以外の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない可逆性後白質脳症症候群の発現が認められていること等から、本薬投与後に可逆性後白質脳症症候群の発現が認められたことについて、添付文書等を用いて情報提供するとともに、引き続き本薬投与による脳症の発現について検討を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

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ける、再発又は難治性の MM に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。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)、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 Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA) に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 (v1.2017) : 再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬/Ld 投与が推奨される (Category 1³³⁾) 。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 11 月 4 日版) : 再発又は難治性の MM 患者を対象とした無作為化比較試験において、プラセボ/Ld 投与と比較して本薬/Ld 投与で PFS の延長を示した。
- 多発性骨髄腫診療指針 第 4 版 日本骨髄腫学会編(文光堂、2016 年) : 再発又は難治性の MM 患者を対象とした無作為化比較試験において、プラセボ/Ld 投与と比較して本薬/Ld 投与で PFS の延長が示された。本薬/Ld 投与は、ボルテゾミブで高頻度に発現する末梢神経障害が少なく、すべての薬剤が経口投与であることから、当該患者の QOL の維持及び利便性の点からも有用である。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2015, USA) : 再発又は難治性の MM 患者を対象とした第Ⅲ相試験が実施中である。本薬/Ld 投与は、すべての薬剤が経口投与であり、外来での治療が可能となり、当該患者の QOL の向上が期待される。

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、本薬の臨床的位置付けについて機構が考察した内容は、以下のとおりである。

C16010 試験における PFS の結果等からは、日本人集団と全体集団との間で本薬の有効性の一貫性は

³³⁾ 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。

確認できなかった（7.R.2 参照）。しかしながら、C16010 試験の全体集団において臨床的に意義のある PFS の延長が認められたことに加えて、①C16010 試験に参加した国又は地域における MM の治療体系は類似していること、②日本人と外国人における本薬の PK に明確な差異は認められていないこと（6.2.9 項参照）、③日本人患者において、本薬/Ld 投与は忍容可能であったこと等も総合的に考慮し、本薬/Ld 投与は日本人患者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。

ただし、現時点では日本人患者における本薬の有効性に関する情報は限られており、また、当該情報は、本邦の日常診療において治療法を選択する際のベネフィット・リスクバランスの解釈に重要であることから、本薬の製造販売後において、現在実施中の以下の臨床試験成績等を含めた日本人患者の有効性に関する情報を引き続き収集することが適切であると判断した。また、C16010 試験における日本人患者の有効性の情報については、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

- 初発の MM 患者を対象に、本薬/Ld 投与とプラセボ/Ld 投与との有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（C16014 試験）。
- 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に、本薬/Ld 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験（C16028 試験）。

7.R.5 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、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」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」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5.1 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

C16010 試験の対象患者は、MM に対する前治療の数が 1～3 であり、かつ下記のいずれかを満たす再発又は難治性 MM 患者とされた。なお、C16010 試験では、レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤による治療に不応となった患者は除外された。

- いずれかの前治療後に再発したが、不応でないこと。
- 全ての前治療に不応であること（奏効が得られた前治療がないこと）。
- 少なくとも 1 レジメンの治療後に再発し、かつ少なくとも 1 レジメンの治療に不応となったこと。

C16010 試験における前治療の数別による PFS の結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、2014 年 10 月 30 日データカットオフ)

レジメンの数	本薬/Ld 群		プラセボ/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	360	20.6 [17.0, NE]	362	14.7 [12.9, 17.6]	0.74 [0.59, 0.94]
1	224	20.6 [16.8, NE]	217	15.9 [13.2, 20.1]	0.83 [0.62, 1.12]
2	97	17.5 [15.7, NE]	111	14.1 [10.3, NE]	0.75 [0.48, 1.16]
3	39	NE [NE, NE]	34	10.2 [7.0, 13.9]	0.37 [0.17, 0.79]

C16010 試験における前治療の数別の PFS の結果は全体集団と同様であったことから、当該試験の対象である前治療の数が 1～3 の患者に対して本薬の投与は推奨できると考える。一方、現時点において、C16010 試験の対象から除外された再発又は難治性の MM 患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、本薬の投与対象は、C16010 試験の対象患者であると考えことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

- 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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、C16010 試験に組み入れられた患者の前治療の数等の詳細を添付文書の臨床成績に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように整備し、設定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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1 日 1 回 4 mg を空腹時に週 1 回、3 週間 (1、8 及び 15 日目) 経口投与した後、13 日間休薬 (16～28 日目) する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 中等度以上の肝機能障害のある患者、重度の腎機能障害のある患者又は血液透析を要する末期の腎不全患者では、本薬の AUC が増加するとの報告があることから、用量を 3 mg とすることが推奨さ

れる。

- 高脂肪食摂取後の投与によって本薬の C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、本薬は食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に服用させること。
- 副作用が発現した場合の休薬、減量又は中止基準及び新たなサイクルの開始基準について。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「6.R.2 腎機能障害患者に対する本薬の投与について」、「6.R.3 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」、「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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を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、成人にはイキサゾミブとして 1 日 1 回 4 mg を空腹時に週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）経口投与した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬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。
- 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。
- 中等度以上の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 食後に本薬を投与した場合、本薬の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

サイクル開始基準

好中球数	1,000/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上
非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

本薬の減量ステップ

開始用量	4 mg
ステップ 1（1 段階減量）	3 mg
ステップ 2（2 段階減量）	2.3 mg
ステップ 3	投与中止

休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数30,000/mm ³ 未満	30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び30,000/mm ³ 未満に減少した場合は、30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
好中球減少症	好中球数500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び500/mm ³ 未満に減少した場合は、500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4の非血液毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

初発の MM 患者を対象とした C16005 試験において、併用する Ld レジメン¹⁴⁾ の投与サイクルに合わせ、1 サイクルを 28 日間とし、本薬を第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定し、本薬の安全性等を検討した。その結果、Ld レジメンとの併用において、本薬 2.23 及び 2.97 mg/m² 投与で本薬の臨床的有用性が期待され、両用量間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったものの、2.97 mg/m² 投与でレナリドミドの減量が必要となる可能性が考えられたこと等から、Ld レジメンとの併用における本薬の推奨用量は 2.23 mg/m² とされた。また、海外第 I 相試験 (C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験及び C16004 試験) で得られたイキサゾミブの PK データ (226 例、3,579 測定時点) に基づく PPK 解析の結果、本薬の CL と体表面積の間に関連性がないことが示唆された。

以上の結果、及び体表面積を 1.86 m² と仮定した場合における本薬 2.23 mg/m² に相当する固定用量は 4.0 mg であることから、C16010 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、Ld レジメンとの併用で本薬 4.0 mg QD を第 1、8 及び 15 日目に経口投与すると設定した。

上記の設定に基づき C16010 試験が実施された結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、再発又は難治性の MM 患者を対象として、本薬/Ld 投与以外の用法での本薬の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の用法・用量に、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明記することが適切であると判断した。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

C16010 試験では、新たなサイクルの開始基準、並びに本薬の休薬、減量及び中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。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、C16010 試験の設定に準じた、新たなサイクルの開始基準、並びに本薬の休薬、減量及び中止基準の目安を設定した。なお、血小板減少症は本薬及びレナリドミドに共通して発現する有害事象であると考えたことから、血小板減少症発現時の用量調節基準として、休薬後の投与再開時に、発現回数に応じて両剤を交互に減量する基準を設定したが、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、当該用量調節基準のうち、本薬に関する部分のみを設定した。添付文書において設定した用量調節基準について、C16010 試験の用量調節基準からの変更点及び変更理由は下記のとおりである。

- C16010 試験では、好中球減少症が発現した際の本薬の用量調節に関する規定を設定していたが、C16010 試験において、好中球数減少症の発現率は本薬/Ld 群とプラセボ/Ld 群で同程度³⁴⁾であったことから、当該基準は設定しなかった。
- C16010 試験では、Grade 2 の発疹が発現した場合に本薬を休薬する旨を設定していたが、C16010 試験の本薬/Ld 群において、Grade 2 以上の発疹が発現した際に、いずれの薬剤も休薬又は減量せずに対症療法のみで管理可能であった患者が一定の割合で認められたことから、対症療法により管理可能な Grade 2 の発疹は、休薬は不要と設定した。
- C16010 試験では、発疹及び末梢神経障害以外の非血液毒性について、Grade 4 の事象が発現した場合には投与の中止を検討する旨を設定していたが、C16010 試験の本薬/Ld 群において、Grade 4 の非血液毒性を発現し、いずれの治療薬も中止せずに治療を継続した患者が認められたこと等から、Grade 4 の発疹及び末梢神経障害以外の非血液毒性が発現した場合には、Grade 3 の事象が発現した場合の用量調節と同様の設定とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Grade 2 の発疹に関する用量調節基準について、上記の申請者の説明は受入れ可能と考える。一方、下記の点等を考慮すると、好中球減少症及び Grade 4 の非血液毒性に関する用量調節基準については、いずれも C16010 試験での基準に基づき設定することが適切であると判断した。

- C16010 試験において、本薬と因果関係が否定できない好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められていること。
- C16010 試験において、Grade 4 の発疹及び末梢神経障害以外の非血液毒性として、敗血症、心筋梗塞等の重篤な有害事象が発現していること。
- 国内第 I 相試験 (TB-MC010034 試験) において、本薬単独群及び本薬/Ld 群のいずれの群でも好中球減少症の発現率が高かったこと。

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、上記を踏まえた本薬の用量調節基準を設定するとともに、C16010 試験で設定された併用薬の用量調節を含めた用量調節基準については、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判断した。

³⁴⁾ 本薬/Ld 群及びプラセボ/Ld 群における好中球数減少症の発現率は、全 Grade の事象でそれぞれ 26 及び 22%、Grade 3 以上の事象でそれぞれ 15 及び 12%であった。

7.R.6.3 本薬単独投与及びLd レジメン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬の単独投与及びLd レジメン¹⁴⁾ 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のよう
に説明している。

再発又は難治性のMM 患者を対象に、本薬単独投与又は本薬とLd レジメン以外の抗悪性腫瘍剤との
併用投与の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、当該投与はいずれも
推奨されないと考える。したがって、用法・用量において、本薬は他の抗悪性腫瘍剤との併用にて投与
する旨を設定するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、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旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬はレナリドミド及びDEX と併用する旨について
は用法・用量において(7.R.6.1 参照)、本薬単独投与における有効性及び安全性は確立していない旨につ
いては、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、それぞれ明確に注意喚起することが適切で
あると考える。

7.R.7 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、以下のよう説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全
症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、申請時の医薬品リスク管理計画(案)において安全性検討事項の
重要な特定されたリスクに設定した事象(血小板減少症、重度の胃腸障害(悪心、嘔吐及び下痢)及び
末梢神経障害)に加えて、下記の点等を考慮し、Grade 3 以上の皮疹³⁵⁾ を設定した。

- C16010 試験における Grade 3 以上の皮疹の発現率は全体集団と比較して日本人集団で高かったこと
(全体集団 5%、日本人集団 25%)。
- Grade 3 以上の皮疹が発現した際には、用量変更等の臨床上の管理が重要と考えること。

調査予定症例数については、重点調査項目に設定した事象のうち、Grade 3 以上の皮疹について投与初
期の発現を重点的に検討するために、C16010 試験における本薬投与開始後3 カ月以内に発現すると考え
られる Grade 3 以上の皮疹の発現状況を考慮し、480 例と設定した。なお、当該症例数により、重点調査
項目に設定した Grade 3 以上の皮疹以外の各事象に対しても一定の検出力が担保されると考える。

観察期間については、C16010 試験において、本調査の重点調査項目に設定した事象の大部分が本薬投
与開始後6 サイクル(24 週間)までに認められたこと、及び本薬の継続投与に伴い発現率が増加する傾
向は認められなかったことから、本薬投与開始後6 サイクルと設定した。

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 患者における本薬/Ld 投与時の安全性情報は極めて限られていること

³⁵⁾ 皮疹は、MedDRA PT (MedDRA ver.16.0) の急性熱性好中球性皮膚症、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、薬疹、多
形紅斑、剥脱性発疹、間質性肉芽腫性皮膚炎、そう痒症、全身性そう痒症、紫斑、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全
身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱
性皮疹、レッドマン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血
管炎性皮疹に該当する事象とされた。

から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、血小板減少症、重度の胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害及び感染症を設定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、追加する重点調査項目の臨床試験における発現状況も考慮して再検討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有効性に関する情報については、「7.R.4 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、本薬の製造販売後においても引き続き情報を収集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 相試験 (TB-MC010034 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は単独投与コホートで7/7例 (100%)、併用投与コホートで6/7例 (85.7%) 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32のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J 16.0)	例数			
	単独投与コホート		併用投与コホート	
	7 例		7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	7 (100)	7 (100)	5 (71.4)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	2 (28.6)	0	3 (42.9)	1 (14.3)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	6 (85.7)	4 (57.1)	5 (71.4)	4 (57.1)
血小板減少症	6 (85.7)	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (57.1)
白血球減少症	5 (71.4)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)
リンパ球減少症	6 (85.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (28.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	3 (42.9)	0	0	0
精神障害				
不眠症	3 (42.9)	0	2 (28.6)	0
胃腸障害				
下痢	6 (85.7)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)
嘔吐	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (42.9)	0
悪心	5 (71.4)	1 (14.3)	2 (28.6)	0
皮膚及び皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	3 (42.9)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	3 (42.9)	0	1 (14.3)	0

重篤な有害事象は単独投与コホートで 3/7 例 (42.9%)、併用投与コホートで 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、単独投与コホートで気管支炎、網膜剥離、低カリウム血症及び血小板減少症各 1 例 (14.3%)、併用投与コホートで骨痛 1 例 (14.3%) であり、うち、単独投与コホートの気管支炎、低カリウム血症及び血小板減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、単独投与コホートで 1/7 例 (14.3%)、併用投与コホートで 2/7 例 (28.6%) 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、単独投与コホートで下痢 1 例 (14.3%)、併用投与コホートで好中球減少症及び血小板減少症各 2 例 (28.6%) であり、うち、単独投与コホートの下痢 1 例、併用投与コホートの血小板減少症 2 例、好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (C16010試験)

有害事象は本薬/Ld群で355/361例 (98.3%)、プラセボ/Ld群で357/359例 (99.4%) 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/Ld群で335/361例 (92.8%)、プラセボ/Ld群で329/359例 (91.6%) 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33のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 20%以上認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J 16.0)	例数			
	本薬/Ld 群		プラセボ/Ld 群	
	361 例		359 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	355 (98.3)	267 (74.0)	357 (99.4)	247 (68.8)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	83 (23.0)	2 (0.6)	70 (19.5)	3 (0.8)
鼻咽頭炎	81 (22.4)	0	73 (20.3)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	103 (28.5)	74 (20.5)	92 (25.6)	71 (19.8)
血小板減少症	86 (23.8)	55 (15.2)	41 (11.4)	22 (6.1)
貧血	103 (28.5)	34 (9.4)	98 (27.3)	48 (13.4)
精神障害				
不眠症	73 (20.2)	7 (1.9)	98 (27.3)	11 (3.1)
胃腸障害				
下痢	164 (45.4)	23 (6.4)	139 (38.7)	9 (2.5)
悪心	104 (28.8)		79 (22.0)	
嘔吐	84 (23.3)	4 (1.1)	42 (11.7)	2 (0.6)
便秘	126 (34.9)	1 (0.3)	94 (26.2)	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	87 (24.1)	3 (0.8)	62 (17.3)	9 (2.5)
筋痙攣	66 (18.3)		95 (26.5)	
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	106 (29.4)	13 (3.6)	102 (28.4)	10 (2.8)
末梢性浮腫	101 (28.0)	8 (2.2)	73 (20.3)	4 (1.1)
発熱	56 (15.5)	4 (1.1)	75 (20.9)	7 (1.9)

重篤な有害事象は本薬/Ld 群で 168/361 例 (46.5%)、プラセボ/Ld 群で 177/359 例 (49.3%) に認められた。各群で 8 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/Ld 群で肺炎 26 例 (7.2%)、発熱 12 例 (3.3%)、形質細胞性骨髄腫及び下痢各 9 例 (2.5%)、プラセボ/Ld 群で肺炎 31 例 (8.6%)、発熱 16 例 (4.5%)、肺塞栓症 9 例 (2.5%)、形質細胞性骨髄腫、貧血、気管支炎及び発熱性好中球減少症各 8 例 (2.2%) であり、うち、本薬/Ld 群の肺炎 14 例、下痢 7 例、発熱 6 例、プラセボ/Ld 群の肺炎 22 例、肺塞栓症 9 例、発熱、貧血及び発熱性好中球減少症各 5 例、気管支炎 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/Ld 群で 91/361 例 (25.2%)、プラセボ/Ld 群で 73/359 例 (20.3%) に認められた。各群で 4 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/Ld 群で末梢性感覚ニューロパチー 7 例 (1.9%)、下痢 6 例 (1.7%)、疲労 5 例 (1.4%)、形質細胞性骨髄

腫及び血小板減少症各 4 例（1.1%）、プラセボ/Ld 群で不眠症 6 例（1.7%）、血小板減少症及び心不全各 4 例（1.1%）であり、うち、本薬/Ld 群の末梢性感覚ニューロパチー 7 例、下痢 5 例、疲労 4 例、血小板減少症 3 例、プラセボ/Ld 群の不眠症 6 例、心不全 3 例、血小板減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験（C16009試験）

有害事象は第1群で29/29例（100%）、第2群で20/20例（100%）、第3群で24/24例（100%）、第4群で17/18例（94.4%）、第5群で16/21例（76.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は第1群で27/29例（93.1%）、第2群で17/20例（85.0%）、第3群で20/24例（83.3%）、第4群で15/18例（83.3%）、第5群で4/21例（19.0%）に認められた。各群で発現率が30%以上の有害事象は、第1群で悪心21例（72.4%）、疲労20例（69.0%）、下痢19例（65.5%）、嘔吐18例（62.1%）、食欲減退13例（44.8%）、便秘12例（41.4%）、無力症11例（37.9%）、脱水10例（34.5%）、第2群で悪心11例（55.0%）、嘔吐8例（40.0%）、食欲減退、下痢及び疲労各7例（35.0%）、便秘6例（30.0%）、第3群で嘔吐15例（62.5%）、悪心12例（50.0%）、疲労9例（37.5%）、末梢性浮腫8例（33.3%）、第4群で悪心8例（44.4%）、疲労7例（38.9%）であった。

重篤な有害事象は第1群で12/29例（41.4%）、第2群で5/20例（25.0%）、第3群で12/24例（50.0%）、第4群で2/18例（11.1%）、第5群で2/21例（9.5%）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、第1群で脱水3例（10.3%）、第2群で小腸閉塞2例（10.0%）、第3群で脱水及び子宮内膜癌各2例（8.3%）であり、うち、第1群の脱水2例及び第3群の脱水1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、第1群で8/29例（27.6%）、第2群で3/20例（15.0%）、第3群で7/24例（29.2%）、第4群で1/18例（5.6%）、第5群で1/21例（4.8%）に認められた。各群で2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、第1群で疲労2例（6.9%）、第3群で子宮内膜癌2例（8.3%）であり、うち、第1群の疲労1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験（C16016試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は6/7例（85.7%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、下痢4例（57.1%）、頭痛3例（42.9%）、食欲減退、浮動性めまい、上腹部痛、嘔吐、便秘、そう痒症、斑状丘疹状皮疹及び背部痛各2例（28.6%）であった。

重篤な有害事象は1/7例（14.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、インフルエンザ1例（14.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験（C16013試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は37/43例（86.0%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、下痢23例（53.5%）、上気道感染14例（32.6%）、嘔吐13例（30.2%）、好中球減少症、血小板減少症、食欲減退、咳嗽及び疲労各12例（27.9%）、浮動性めまい11例（25.6%）、貧血及び悪心各10例（23.3%）、不眠症、末梢性ニューロパチー及び発熱各9例（20.9%）であった。

重篤な有害事象は18/43例（41.9%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び下痢各3例（7.0%）、肺感染、背部痛、形質細胞腫及び上気道感染各2例（4.7%）であり、うち、下痢3例、肺炎2例、背部痛1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/43 例 (16.3%) 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、肺炎 2 例 (4.7%)、薬物過敏症、末梢性ニューロパチー、形質細胞腫、腎機能障害、脊髄圧迫及び血小板減少症各 1 例 (2.3%) であり、うち、肺炎、薬物過敏症、末梢性ニューロパチー、腎機能障害及び血小板減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (C16015試験)

有害事象は腎機能が正常の患者で 19/20 例 (95.0%)、重度の腎機能障害患者で 14/14 例 (100%)、末期の腎不全患者で 6/7 例 (85.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は腎機能が正常の患者で 16/20 例 (80.0%)、重度の腎機能障害患者で 12/14 例 (85.7%)、末期の腎不全患者で 4/7 例 (57.1%) に認められた。各群で発現率が 20% 以上の有害事象は、腎機能が正常の患者で下痢 8 例 (40.0%)、悪心 7 例 (35.0%)、疲労及び嘔吐各 5 例 (25.0%)、便秘、上気道感染及び頭痛各 4 例 (20.0%)、重度の腎機能障害患者で下痢及び疲労各 6 例 (42.9%)、悪心、嘔吐及び貧血各 5 例 (35.7%)、末梢性浮腫 4 例 (28.6%)、呼吸困難、浮動性めまい、低血圧及び血小板数減少各 3 例 (21.4%)、末期の腎不全患者で嘔吐、貧血及び低カリウム血症各 2 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象は腎機能が正常の患者で 2/20 例 (10.0%)、重度の腎機能障害で 6/14 例 (42.9%)、末期の腎不全患者で 4/7 例 (57.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腎機能が正常の患者で低血糖症、急性腎不全、発熱、菌血症及び気管支炎各 1 例 (5.0%)、重度の腎機能障害患者で胃食道癌、呼吸困難、脱水、急性肺炎、呼吸不全、敗血症、肺炎、高カリウム血症、皮膚感染、貧血、錯乱状態、低血圧及び血中クレアチニン増加各 1 例 (7.1%)、末期の腎不全患者で形質細胞性骨髄腫、嘔吐、呼吸困難及び胃腸出血各 1 例 (14.3%) であり、うち、腎機能が正常の患者の急性腎不全 1 例、重度の腎機能障害患者の脱水、急性肺炎、呼吸不全、敗血症及び血中クレアチニン増加各 1 例、末期の腎不全患者の嘔吐 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は腎機能が正常の患者で 2/20 例 (10.0%)、重度の腎機能障害患者で 4/14 例 (28.6%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腎機能が正常の患者で末梢性感覚ニューロパチー及び倦怠感各 1 例 (5.0%)、重度の腎機能障害患者で末梢性ニューロパチー、急性肺炎、肺炎及び胃食道癌各 1 例 (7.1%) であり、うち、重度の腎機能障害患者の肺炎及び胃食道癌各 1 例以外では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (C16018試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、肝機能が正常の患者で 10/13 例 (76.9%)、中等度の肝機能障害患者で 7/15 例 (46.7%)、重度の肝機能障害患者で 5/20 例 (25.0%) に認められた。各群で発現率が 20% 以上の有害事象は、肝機能が正常の患者で悪心 9 例 (69.2%)、食欲減退及び嘔吐各 7 例 (53.8%)、疲労 6 例 (46.2%)、呼吸困難及び下痢各 4 例 (30.8%)、尿路感染、脱水及び不眠症各 3 例 (23.1%)、中等度の肝機能障害患者で末梢性浮腫 9 例 (60.0%)、高ビリルビン血症 5 例 (33.3%)、悪心及び疲労各 4 例 (26.7%)、貧血、呼吸困難及び腹水各 3 例 (20.0%)、重度の肝機能障害患者で急性腎不全 6 例 (30.0%)、悪心、高ビリルビン血症及び疲労各 5 例 (25.0%)、低血圧、呼吸困難、嘔吐、末梢性浮腫及び発熱各 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は肝機能が正常の患者で 6/13 例 (46.2%)、中等度の肝機能障害患者で 10/15 例 (66.7%)、重度の肝機能障害患者で 15/20 例 (75.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、中等度の肝機能障害患者で肺塞栓症及び脱水各 2 例 (13.3%)、重度の肝機能障害患者で急性腎不全

6 例 (30.0%)、精神状態変化 2 例 (10.0%) であり、うち、中等度の肝機能障害患者の脱水 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能が正常の患者で 2/13 例 (15.4%)、中等度の肝機能障害患者で 1/15 例 (6.7%)、重度の肝機能障害患者で 3/20 例 (15.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能が正常の患者で錯乱状態、腋窩痛及び単径部痛各 1 例 (7.7%)、中等度の肝機能障害患者で腹膜出血 1 例 (6.7%)、重度の肝機能障害患者で急性肝不全、脾臓及び急性腎不全各 1 例 (5.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.3.8 海外第 I 相試験 (C16003試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は用量漸増パートで 21/26 例 (80.8%)、拡大パートで 38/40 例 (95.0%) に認められた。各パートで発現率が 30% 以上の有害事象は、用量漸増パートで悪心及び疲労各 12 例 (46.2%)、上気道感染 11 例 (42.3%)、血小板減少症、下痢及び嘔吐各 10 例 (38.5%)、咳嗽 8 例 (30.8%)、拡大パートで疲労 23 例 (57.5%)、悪心 21 例 (52.5%)、血小板減少症 20 例 (50.0%)、下痢及び発熱各 15 例 (37.5%)、食欲減退 13 例 (32.5%) であった。

重篤な有害事象は用量漸増パートで 11/26 例 (42.3%)、拡大パートで 24/40 例 (60.0%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、用量漸増パートで血小板減少症 3 例 (11.5%)、脱水 2 例 (7.7%)、拡大パートで血小板減少症、肺炎及び発熱各 5 例 (12.5%)、脱水 4 例 (10.0%)、低酸素症 3 例 (7.5%)、腹痛、骨痛、低血圧及び急性腎不全各 2 例 (5.0%) であった。このうち、用量漸増パートの血小板減少症 2 例、拡大パートの血小板減少症 5 例、発熱 4 例、脱水及び腹痛各 2 例、肺炎、低酸素症及び低血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、用量漸増パートで 1/26 例 (3.8%)、拡大パートで 8/40 例 (20.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、用量漸増パートで脊髄圧迫 1 例 (3.8%)、拡大パートで血小板減少症、骨痛、転倒、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、肺炎、そう痒性皮疹、肺高血圧症及び脊髄圧迫各 1 例 (2.5%) であり、うち、拡大パートの血小板減少症、転倒、悪心、疲労、肺高血圧症及びそう痒性皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (C16004試験)

有害事象は用量漸増パートで 31/32 例 (96.9%)、拡大パートで 31/31 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は用量漸増パートで 26/32 例 (81.3%)、拡大パートで 28/31 例 (90.3%) に認められた。各パートで発現率が 30% 以上の有害事象は、用量漸増パートで疲労 17 例 (53.1%)、血小板減少症 14 例 (43.8%)、悪心 13 例 (40.6%)、下痢 12 例 (37.5%)、嘔吐 11 例 (34.4%)、拡大パートで血小板減少症、下痢及び疲労各 17 例 (54.8%)、悪心 15 例 (48.4%)、食欲減退及び嘔吐各 14 例 (45.2%)、好中球減少症 11 例 (35.5%)、リンパ球減少症及び貧血各 10 例 (32.3%) であった。

重篤な有害事象は用量漸増パートで 7/32 例 (21.9%)、拡大パートで 15/31 例 (48.4%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、用量漸増パートで下痢 3 例 (9.4%)、悪心及び嘔吐各 2 例 (6.3%)、拡大パートで下痢及び肺炎各 4 例 (12.9%)、高カルシウム血症、脱水及び発熱各 2 例 (6.5%) であり、うち、拡大パートの肺炎、高カルシウム血症及び発熱各 2 例、下痢 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、用量漸増パートで 4/32 例 (12.5%)、拡大パートで 4/31 例 (12.9%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、用量漸増パートで下痢、血小板減少症、

血中クレアチニン増加、悪心及び嘔吐各1例（3.1%）、拡大パートで下痢、高カルシウム血症、腎不全及び呼吸困難各1例（3.2%）であった。このうち、用量漸増パートの血中クレアチニン増加及び拡大パートの高カルシウム血症各1例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（C16005試験）

7.3.10.1 第Ⅰ相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で40%以上に発現した有害事象は、1.68 mg/m²群で低血圧、便秘及び筋痙縮各2例（66.7%）、2.23 mg/m²群で上気道感染、腹部不快感、筋痙縮、疲労及び末梢性浮腫各2例（66.7%）、2.97 mg/m²群で下痢5例（83.3%）、嘔吐4例（66.7%）、上気道感染、浮動性めまい、悪心、斑状丘疹状皮疹、関節痛及び四肢痛各3例（50.0%）、3.95 mg/m²群で下痢、嘔吐及び悪心各3例（100%）、貧血、血小板減少症、低カリウム血症、食欲減退、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、失神、咳嗽、斑状丘疹状皮疹及び末梢性浮腫各2例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は1.68 mg/m²群で2/3例（66.7%）、2.23 mg/m²群で3/3例（100%）、2.97 mg/m²群で1/6例（16.7%）、3.95 mg/m²群で2/3例（66.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、1.68 mg/m²群で胃腸出血及び低血圧各1例（33.3%）、2.23 mg/m²群で深部静脈血栓症、発熱、低ナトリウム血症及び心房細動各1例（33.3%）、2.97 mg/m²群で肺炎1例（16.7%）、3.95 mg/m²群で斑状丘疹状皮疹、起立性低血圧、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、下痢、脱水、末梢性ニューロパチー、血液量減少症及び失神各1例（33.3%）であった。このうち、2.23 mg/m²群の深部静脈血栓症、低ナトリウム血症及び心房細動各1例、3.95 mg/m²群の斑状丘疹状皮疹、起立性低血圧、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、下痢、脱水、末梢性ニューロパチー、血液量減少症及び失神各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.68 mg/m²群で1/3例（33.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、胃腸出血1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.10.2 第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表34のとおりであった。

表 34 発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 16.0)	例数 (%)	
	50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	50 (100)	38 (76.0)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	16 (32.0)	0
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	17 (34.0)	6 (12.0)
好中球減少症	16 (32.0)	10 (20.0)
貧血	10 (20.0)	2 (4.0)
精神障害		
不眠症	18 (36.0)	1 (2.0)
神経系障害		
末梢性ニューロパチー	16 (32.0)	0
浮動性めまい	12 (24.0)	1 (2.0)

SOC PT (MedDRA/J 16.0)	例数 (%)	
	50 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
味覚異常	11 (22.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	14 (28.0)	0
胃腸障害		
下痢	29 (58.0)	5 (10.0)
悪心	25 (50.0)	1 (2.0)
便秘	21 (42.0)	1 (2.0)
嘔吐	16 (32.0)	1 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害		
斑状皮疹	10 (20.0)	1 (2.0)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	17 (34.0)	3 (6.0)
四肢痛	11 (22.0)	1 (2.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	32 (64.0)	6 (12.0)
末梢性浮腫	19 (38.0)	2 (4.0)
発熱	13 (26.0)	0

重篤な有害事象は 20/50 例 (40.0%) 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 4 例 (8.0%)、脱水及び背部痛各 3 例 (6.0%)、下痢、非心臓性胸痛及びうつ血性心不全各 2 例 (4.0%) であり、うち、肺炎、下痢、非心臓性胸痛及び脱水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4/50 例 (8.0%) 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、骨膿瘍、RS ウイルス肺炎、心肺停止、健忘、末梢性感覚ニューロパチー及び安静時振戦各 1 例 (2.0%) であり、うち、心肺停止以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (C16001試験)

有害事象は 115/116 例 (99.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 104/116 例 (89.7%) に認められた。発現率が 30% 以上の有害事象は、疲労 71 例 (61.2%)、血小板減少症 55 例 (47.4%)、嘔吐 50 例 (43.1%)、食欲減退 48 例 (41.4%)、悪心 47 例 (40.5%)、発熱 38 例 (32.8%)、下痢 37 例 (31.9%) であった。

重篤な有害事象は 54/116 例 (46.6%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び血小板減少症各 7 例 (6.0%)、発熱及び呼吸困難各 5 例 (4.3%) であり、うち、血小板減少症 7 例、呼吸困難 2 例、肺炎及び発熱各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、17/116 例 (14.7%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎、肺臓炎、末梢性ニューロパチー、急性腎不全及びそう痒性皮疹各 2 例 (1.7%) であり、うち、肺臓炎、急性腎不全及びそう痒性皮疹各 2 例、末梢性ニューロパチー 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (C16002試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30% 以上の有害事象は、疲労 18 例 (60.0%)、下痢 14 例 (46.7%)、悪心 12 例 (40.0%)、咳嗽、血小板減少症及び嘔吐各 10 例 (33.3%)、頭痛及び末梢性浮腫各 9 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は10/30例(33.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱2例(6.7%)、創傷感染、インフルエンザ、敗血症性ショック、マントル細胞リンパ腫(進行)、腎不全、急性腎不全、呼吸困難、呼吸不全、悪心、嘔吐、上気道感染、結腸直腸癌及び血中クレアチニン増加各1例(3.3%)であり、うち、発熱、腎不全、急性腎不全、悪心及び嘔吐各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4/30例(13.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、結腸直腸癌、好中球減少症、血小板減少症、無力症及び急性腎不全各1例(3.3%)であり、うち、好中球減少症、急性腎不全及び無力症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.13 海外第Ⅰ相試験(C16007試験)

有害事象は26/27例(96.3%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は22/27例(81.5%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、悪心15例(55.6%)、下痢及び疲労各14例(51.9%)であった。

重篤な有害事象は15/27例(55.6%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、胸水、心房細動及びうっ血性心不全各2例(7.4%)、四肢痛、悪心、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、胆嚢炎、腹痛、低酸素症、下痢、腎不全、呼吸不全、心停止、高カリウム血症、呼吸困難、狭心症、血胸、大葉性肺炎、転倒、失神寸前の状態、低血圧、心不全、顔面痛、急性腎不全及び形質細胞腫各1例(3.7%)であり、うち、心房細動、悪心、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、下痢、腎不全、呼吸不全、心停止及び急性腎不全各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5/27例(18.5%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチニン増加、狭心症、呼吸困難、呼吸不全、心停止、うっ血性心不全、慢性腎不全及び腎不全各1例(3.7%)であり、うち、呼吸不全、心停止及び腎不全各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.14 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(C16008試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は63/64例(98.4%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、末梢性浮腫36例(56.3%)、疲労35例(54.7%)、下痢29例(45.3%)、悪心26例(40.6%)、便秘及び不眠症各25例(39.1%)、味覚異常及び末梢性ニューロパチー各23例(35.9%)、斑状丘疹状皮疹21例(32.8%)、上気道感染20例(31.3%)であった。

重篤な有害事象は30/64例(46.9%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎4例(6.3%)、心房細動、肺感染及び蜂巣炎各2例(3.1%)であり、うち、肺炎4例、心房細動、肺感染及び蜂巣炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、11/64例(17.2%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー2例(3.1%)、腸管穿孔、関節腫脹、スティーブンス・ジョンソン症候群、斑状丘疹状皮疹、末梢性浮腫、ギラン・バレー症候群、心肺停止、認知障害、皮下組織膿瘍、末梢性感覚ニューロパチー及び無力症各1例(1.6%)であり、うち、関節腫脹、ギラン・バレー症候群及び無力症各1例以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の再発又は難治性の MM 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（ $\beta 5$ サブユニット）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、本薬の臨床的位置付け、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 17 日

申請品目

〔販 売 名〕	ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg
〔一 般 名〕	イキサゾミブクエン酸エステル
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 7 月 4 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」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「C16010 試験」）において、主要評価項目とされた無増悪生存期間について、対照群として設定されたプラセボ、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」）の併用投与群に対する、イキサゾミブクエン酸エステル（以下、「本薬」）、レナリドミド及び DEX の併用投与群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、本薬の投与時に特に注意を要する有害事象は、血小板減少症、胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害、感染症及び可逆性後白質脳症症候群であると判断した。

また、機構は、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。

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。

1.3 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 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、本薬、レナリドミド及び DEX の併用投与について、日本人の再発又は難治性の 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、機構は、審査報告（1）の「7.R.5 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、C16010 試験に組み入れられた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。

<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.6 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、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本薬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。
- ・ 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。
- ・ 中等度以上の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- ・ 食後に本薬を投与した場合、本薬の C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- ・ 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

サイクル開始基準

好中球数	1,000/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上
非血液毒性	ベースライン又はGrade 1以下に回復

GradeはNCI-CTCAE v4.0に基づく

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量、中止すること。

本薬の減量ステップ

開始用量	4 mg
ステップ 1 (1 段階減量)	3 mg
ステップ 2 (2 段階減量)	2.3 mg
ステップ 3	投与中止

休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数30,000/mm ³ 未満	30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び30,000/mm ³ 未満に減少した場合は、30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
好中球減少症	好中球数500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び500/mm ³ 未満に減少した場合は、500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4の非血液毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

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、上記のように用法・用量、及び用法・用量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。

1.5 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、本薬が投与された全症例を対象として、調査予定症例数を 480 例、観察期間を本薬投与開始後 6 サイクル（24 週間）とする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.7 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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、血小板減少症、重度の胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害及び感染症を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目の内容を考慮した上で、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、レナリドミド及びDEXはいずれも経口投与であり、また、1サイクル（28日間）の中で、本薬は1、8、15日目、レナリドミドは1～21日目まで連日投与し7日間休薬、DEXは1、8、15、22日目に投与することとなり、1サイクルにおける各薬剤の服用時期が複雑であることから、患者が本薬を服用する日を間違えることがないように、患者向けの資材等を用いた工夫が必要である。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画等を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のよう

- 重点調査項目については、血小板減少症、重度の胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害及び感染症と設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ480例及び本薬投与開始後6サイクル（24週間）と設定する。
- 本薬、レナリドミド及びDEXの適切な投与スケジュールについて患者が理解できるよう、投与スケジュールを分かりやすく記載した患者向け資材を作成し、提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表35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、並びに表36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35 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
- 血小板減少症 - 重度の胃腸障害 - 末梢神経障害 - 皮膚障害	- 感染症 - 可逆性後白質脳症症候群 - 腎機能障害患者における使用 - 肝機能障害患者における使用	設定なし
有効性に関する検討事項		
日本人の再発又は難治性のMM患者を対象とした本薬、レナリドミド及びDEX併用療法に関する有効性		

表36 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 - 使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（C16010試験の継続試験） - 製造販売後臨床試験（C16028試験の継続試験）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び提供

表 37 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	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	本薬投与開始後 6 サイクル
予定症例数	480 例
主な調査項目	重点調査項目：血小板減少症、重度の胃腸障害、末梢神経障害、皮膚障害及び感染症 上記以外の主な調査項目患者背景（年齢、性別、performance status、病期分類、合併症、既往歴等）、 前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD5.3.3.3-4、5.3.5.1-1）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。

3. 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と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、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当すると判断する。

[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、成人にはイキサゾミブとして1日1回4mgを空腹時に週1回、3週間（1、8及び15日目）経口投与した後、13日間休薬（16～28日目）する。この4週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景

情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

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症例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. レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 中等度以上の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
5. 食後に本剤を投与した場合、本剤の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
6. 新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。

サイクル開始基準

好中球数	1,000/mm ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上
非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

7. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。

本剤の減量ステップ

開始用量	4 mg
ステップ1 (1段階減量)	3 mg
ステップ2 (2段階減量)	2.3 mg
ステップ3	投与中止

休薬・減量・中止基準

副作用	程度	処置
血小板減少症	血小板数30,000/mm ³ 未満	30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び30,000/mm ³ 未満に減少した場合は、30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	好中球数500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び500/mm ³ 未満に減少した場合は、500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1又は疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。
	疼痛を伴う Grade 2又は Grade 3	ベースライン又は Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の非血液毒性	ベースライン又は Grade 1以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4の非血液毒性	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく

以上