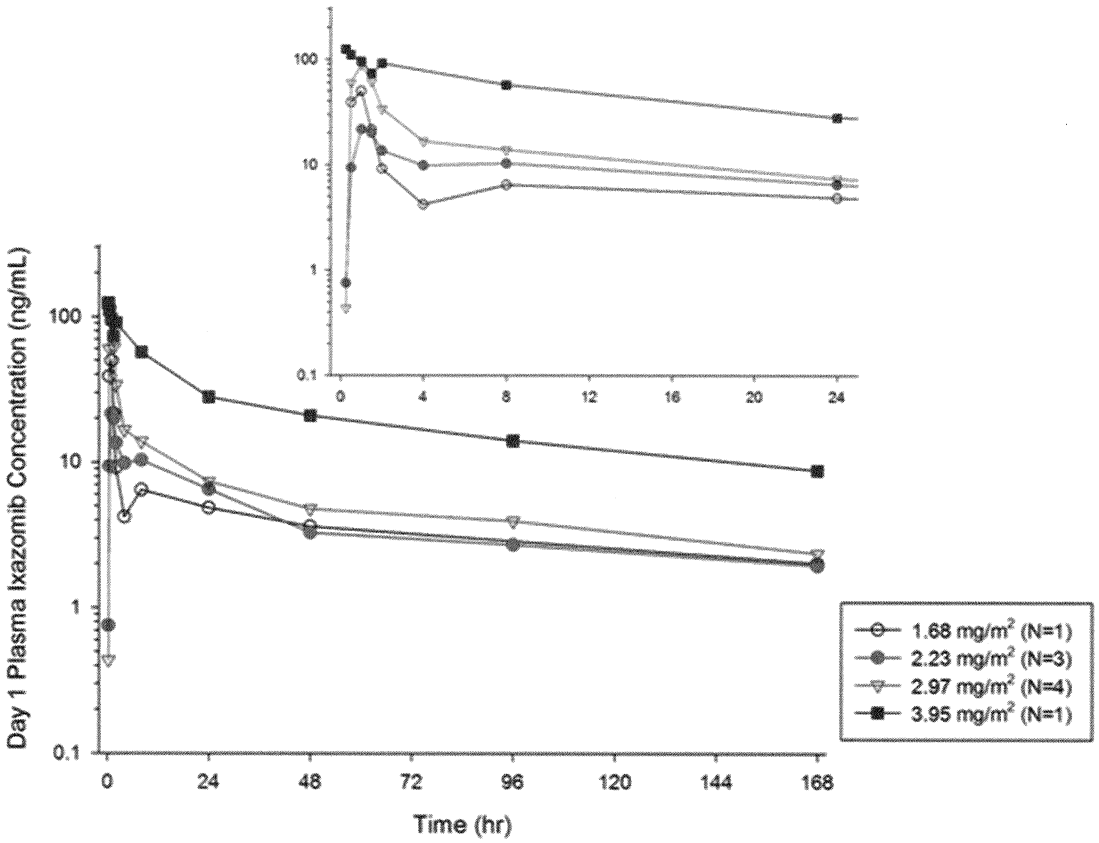
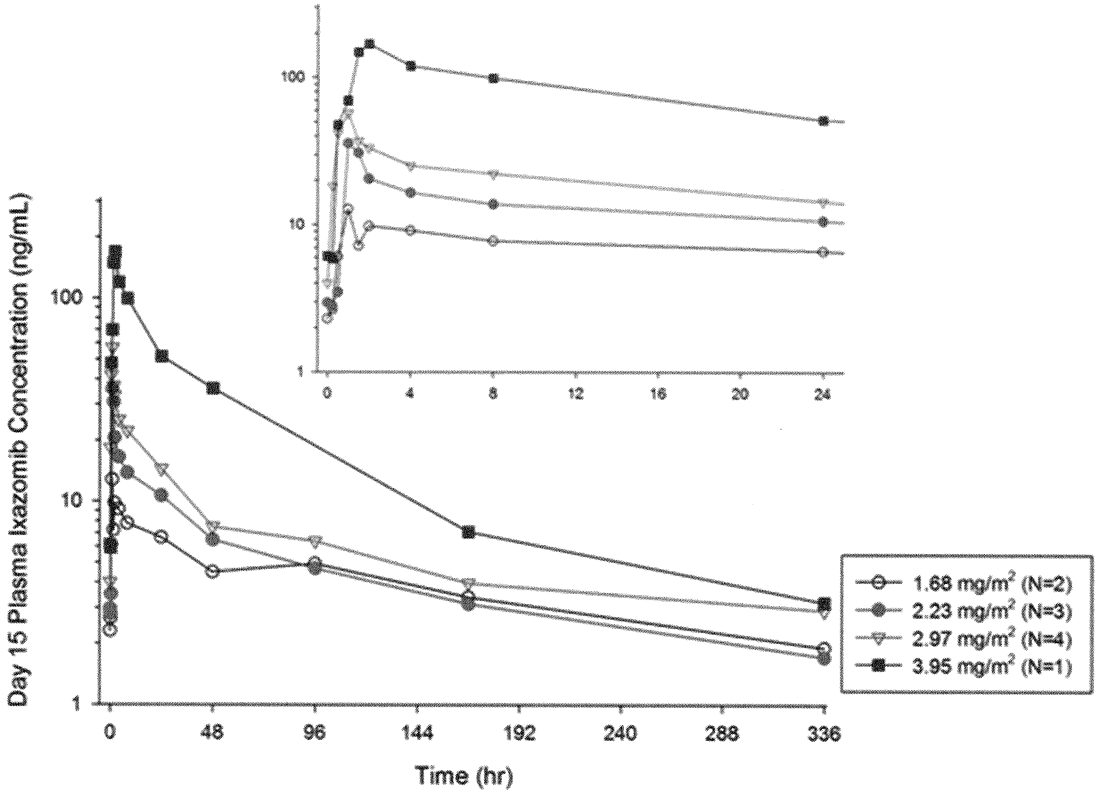
サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、LenDex 併用時の本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。

1 日目及び 15 日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-14 及び図 2.7.2.2-15 に示した。



出典：5.3.5.2-5（Figure 11-1）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-14　NDMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16005 試験）



出典：5.3.5.2-5（Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-15　NDMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）15 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16005 試験）

1 日目及び 15 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-12 に要約した。両日共に本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値は 1 時間であった。Cmax に到達した後、本剤は多相性の指数関数的な体内動態プロファイルを示し、投与後 24～48 時間以降の緩徐な終末相が特徴的であった。このように終末相が緩徐であったことと PK 用検体採取時点が少なかったことから、1 日目の T1/2 を正確に評価することはできなかった。15 日目では、全用量コホートの患者における T1/2 の幾何平均は 164 時間（6.8 日）であり、その範囲は 84.7～252 時間（3.5～10.5 日）であった。全用量コホートの患者における AUC(0-168)に基づく蓄積率の幾何平均（CV）は 1.88（33%）であり、この値は本剤の投与間隔（週 1 回）及び T1/2 により示唆されるものであった。

表 2.7.2.2-12　NDMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16005 試験）

パラメータ	本剤の用量（mg/m²） 1.68	2.23	2.97	3.95
1 日目				
N	1	3	4	1
Tmax（hr）	1.02	1.52 (1-8)	1.06 (0.5-1.08)	0.25
Cmax（ng/mL）	49.8	22.3 (52)	94.8 (34)	124
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	603	588 (54)	923 (17)	3550
DN Cmax（ng/mL/mg）	13.8	6.10 (49)	17.0 (44)	13.8
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	168	161 (61)	166 (17)	394
15 日目				
N	2	3	4[a]	1
Tmax（hr）	1.05, 7.28	1 (0.983-2.03)	1.02 (1-2.02)	2
Cmax（ng/mL）	6.76, 21.3	31.4 (82)	53.5 (39)	169
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	749, 930	1080 (10)	1830 (14)	5240
DN Cmax（ng/mL/mg）	1.93, 5.92	8.57 (74)	9.62 (50)	20.6
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	214, 258	296 (16)	341 (10)	639
T1/2（hr）	205, 216	157 (20)	178 (28)	84.7
AUC(0-168)に基づく蓄積率	1.54	1.85 (42)	2.05 (31)	NC

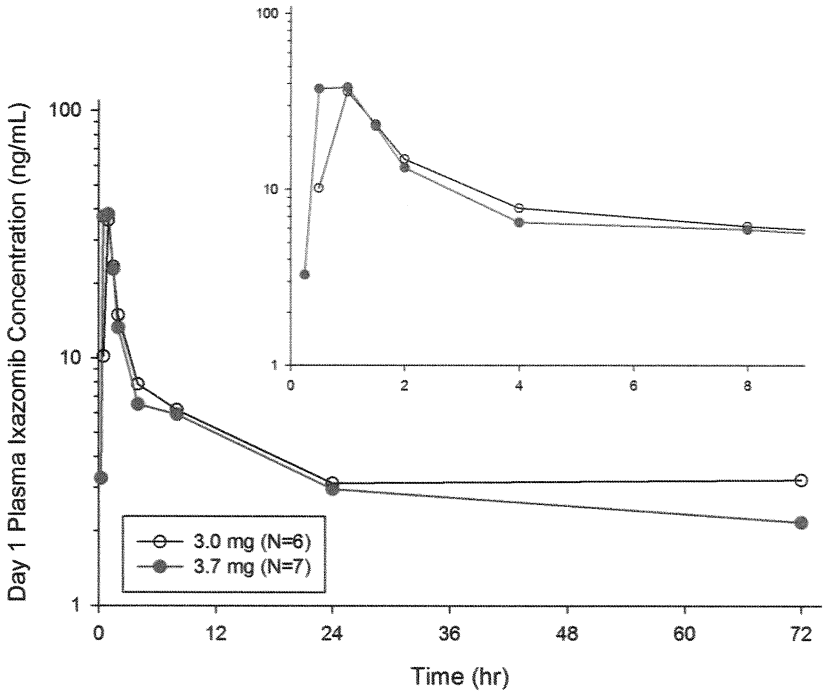
出典：5.3.5.2-5（Table 11-2）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、NC：未計算、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（%CV）で示した。患者数が 3 未満の場合は個別データを示した。
a AUC(0-168)、DN AUC(0-168)及び蓄積率については N = 3。

（2）C16008 試験（レナリドミド／デキサメタゾンとの併用で週 2 回投与）

：添付資料番号 5.3.5.2-7

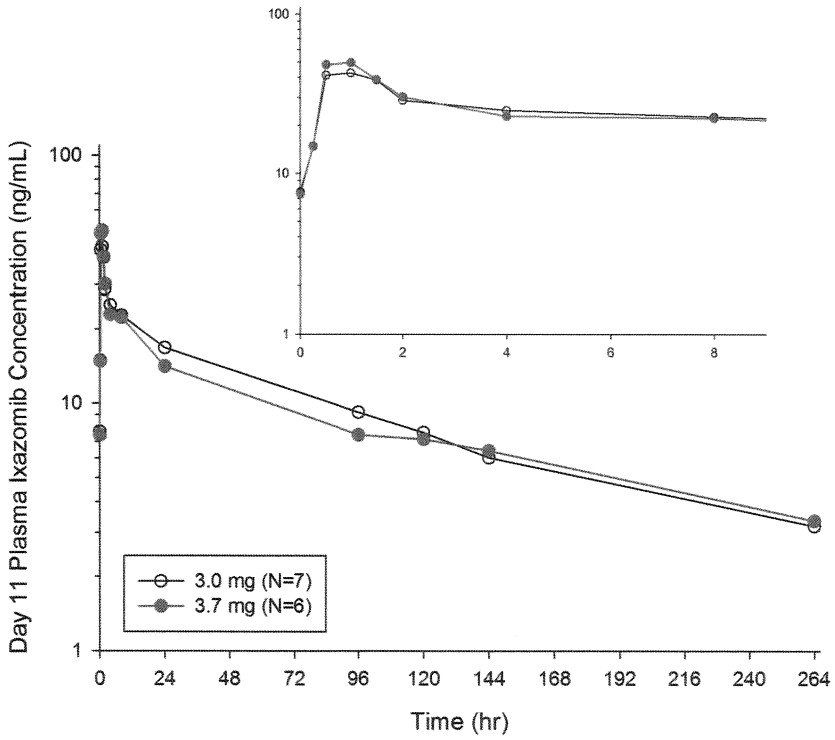
C16008 試験は NDMM 患者を対象としたオープン試験であり、第 1 相パートと第 2 相パートで構成された。本剤を 21 日サイクルで 2 週間にわたり週 2 回の頻度（1、4、8 及び 11 日目）で投与した。第 1 相パートでは、更に 21 日サイクルの 1～14 日目にレナリドミド(25 mg)を投与し、1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目にデキサメタゾン（サイクル 1～8 は 20 mg、以後のサイクルでは 10 mg）を投与した。第 1 相用量漸増パートでは、本剤の用量は 3 mg 又は 3.7 mg のいずれかとした。本試験の第 1 相パートでは、サイクル 1 の 1 日目及び 11 日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。

1 日目及び 11 日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-16 及び図 2.7.2.2-17 に示した。



出典：5.3.5.2-7（Figure 11.a）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 8 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-16　NDMM 患者における本剤週 2 回経口投与（LenDex 併用）1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16008 試験）



出典：5.3.5.2-7（Figure 11.b）
右上に挿入したグラフは、11 日目の投与後 8 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-17　NDMM 患者における本剤週 2 回経口投与（LenDex 併用）11 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16008 試験）

1日目及び11日目の本剤の血漿中PKパラメータを表2.7.2.2-13に要約した。両日共に本剤の急速な吸収が認められ、Tmaxは全ての患者で4時間以内であり、その中央値は両日共に1時間であった。本剤は、緩徐な終末相を含む多相性の指数関数的な体内動態プロファイルを示した。このように終末相が緩徐であったこととPK用検体採取時点が少なかったことから、1日目のT1/2を正確に評価することはできなかった。11日目では、全用量コホートの患者におけるT1/2の幾何平均は140時間（5.8日）であり、その範囲は85.6～206時間（3.6～8.6日）であった。2つの用量コホートの患者におけるAUC(0-72)に基づく蓄積率の幾何平均（CV）は3.87（27%）であり、この値は本剤の投与間隔（週2回）及びT1/2により示唆されるものであった。

表2.7.2.2-13　NDMM患者における本剤週2回経口投与（LenDex併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16008試験）

	本剤の用量（mg）	
パラメータ	3	3.7
1日目		
N	6[a]	7[b]
Tmax（hr）	1.04 (0.53-1.60)	1 (0.50-1.47)
Cmax（ng/mL）	33.5 (57)	46.9 (52)
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	315 (23)	285 (17)
DN Cmax（ng/mL/mg）	11.2 (57)	12.7 (52)
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	105 (23)	76.9 (17)
11日目		
N	7[c]	6[d]
Tmax（hr）	1.03 (0.50-4)	0.98 (0.50-2.08)
Cmax（ng/mL）	58.7 (32)	51.8 (41)
AUC(0-72)（ng•hr/mL）	1110 (39)	1020 (27)
DN Cmax（ng/mL/mg）	19.6 (32)	14.0 (41)
DN AUC(0-72)（ng•hr/mL/mg）	369 (39)	277 (27)
T1/2（hr）	132 (25)	156 (25)
AUC(0-72)に基づく蓄積率	3.79 (37)	3.97 (19)

出典：5.3.5.2-7（Table 11.b）

AUC(0-72)：投与後72時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax到達時間

Tmaxは中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。

a AUC(0-72)及びDN AUC(0-72)についてはN = 5。

b AUC(0-72)及びDN AUC(0-72)についてはN = 6。

c T1/2及び蓄積率についてはN = 5。

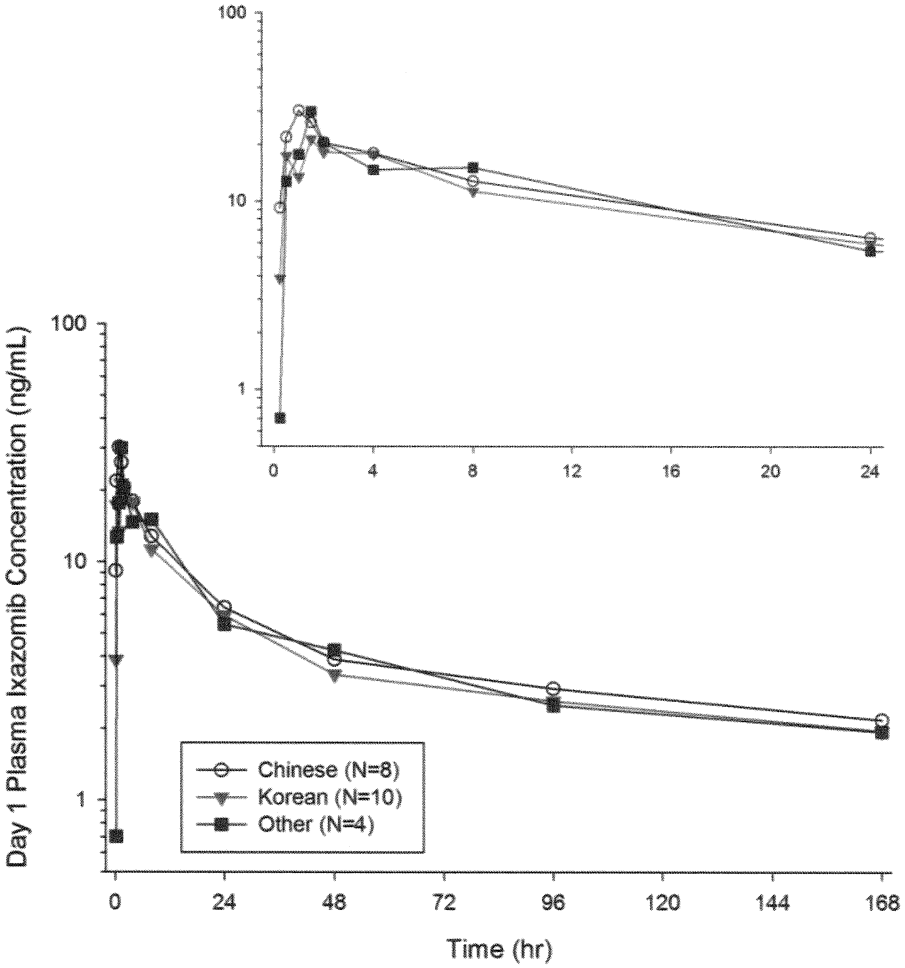
d T1/2及び蓄積率についてはN = 3。

（3）C16013 試験（レナリドミド／デキサメタゾンとの併用で週 1 回投与）

：添付資料番号 5.3.3.3-1

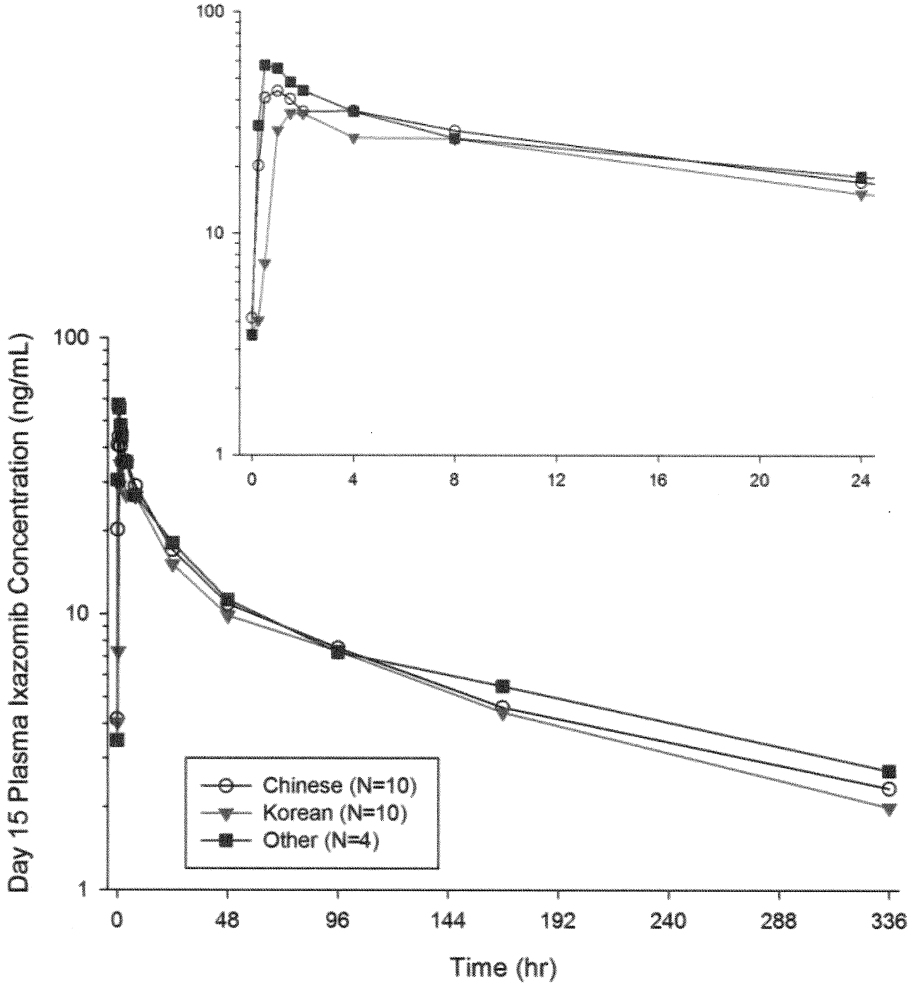
C16013 試験では、日本人以外のアジア人 RRMM 患者を対象に、本剤 4 mg を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で経口投与した。また、28 日サイクルの 1～21 日目にレナリドミド（25 mg）を投与し、1、8、15 及び 22 日目にデキサメタゾン（40 mg）を投与した。サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、LenDex 併用時の本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。サイクル 1 では、アジア人患者 24 例（中国人 10 例、韓国人 10 例、その他 4 例）で PK 評価が可能であった。

1 日目及び 15 日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-18 及び図 2.7.2.2-19 に示した。



出典：5.3.3.3-1（Figure 11-1）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-18　アジア人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16013 試験）



出典：5.3.3.3-1（Figure 11-3）
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-19　アジア人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）15 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（C16013 試験）

1 日目及び 15 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-14 に要約した。1 日目及び 15 日目共に本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値はそれぞれ 1.5 時間及び 2 時間であった。本剤は多相性の指数関数的な体内動態プロファイルを示し、その終末相は緩徐であった。15 日目では、T1/2 の幾何平均は 144 時間（6 日）であり、AUC(0-168)に基づく蓄積率の幾何平均は 2.46 であった。両日共に AUC(0-168)の幾何平均は 3 つのアジア人部分集団間で同程度であり、15 日目の AUC(0-168)の幾何平均に関するアジア人部分集団間の差は 25%未満であった。全体的な PK の変動を考慮すると、本試験ではアジア人部分集団の間で本剤の曝露量に明確な差は認められていないと考えられた。

表 2.7.2.2-14　アジア人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（LenDex 併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16013 試験）

パラメータ	アジア人部分集団			全体
	中国人	韓国人	その他[a]	
1 日目				
N	8	10[b]	4	22[c]
Tmax（hr）	1.08 (0.5-7.0)	1.75 (0.5-4.0)	4.5 (1.5-7.0)	1.5 (0.5-7.0)
Cmax（ng/mL）	33.0 (65)	29.7 (93)	21.1 (126)	29.0 (84)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	718 (28)	609 (18)	598 (69)	648 (36)
DN Cmax（ng/mL/mg）	8.25 (65)	7.42 (93)	5.27 (126)	7.25 (84)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	179 (28)	152 (18)	149 (69)	162 (36)
15 日目				
N	10[d]	10[d]	4	24[e]
Tmax（hr）	1.25 (0.5-7.08)	2.03 (1.0-7.97)	1.25 (0.5-4.0)	2.0 (0.5-7.97)
Cmax（ng/mL）	54.9 (56)	38.4 (66)	42.4 (97)	45.3 (67)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	1750 (25)	1490 (49)	1530 (81)	1600 (46)
DN Cmax（ng/mL/mg）	13.7 (56)	9.61 (66)	10.6 (97)	11.3 (67)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	437 (25)	373 (49)	383 (81)	400 (46)
T1/2（hr）	144 (23)	141 (18)	148 (7)	144 (19)
AUC(0-168)に基づく蓄積率	2.64 (20)	2.26 (43)	2.56 (33)	2.46 (31)

出典：5.3.3.3-1（Table 11-1）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。
a マレーシア人 3 例及びインドネシア人 1 例。
b AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 8。
c AUC(0-168)及び DN AUC(0-168)については N = 20。
d 蓄積率については N = 8。
e 蓄積率については N = 20。

2.7.2.2.2.4 薬物相互作用及び食事の影響に関する試験

（1）C16009 試験（薬物間相互作用及び食事の影響）

：添付資料番号 5.3.1.1-1

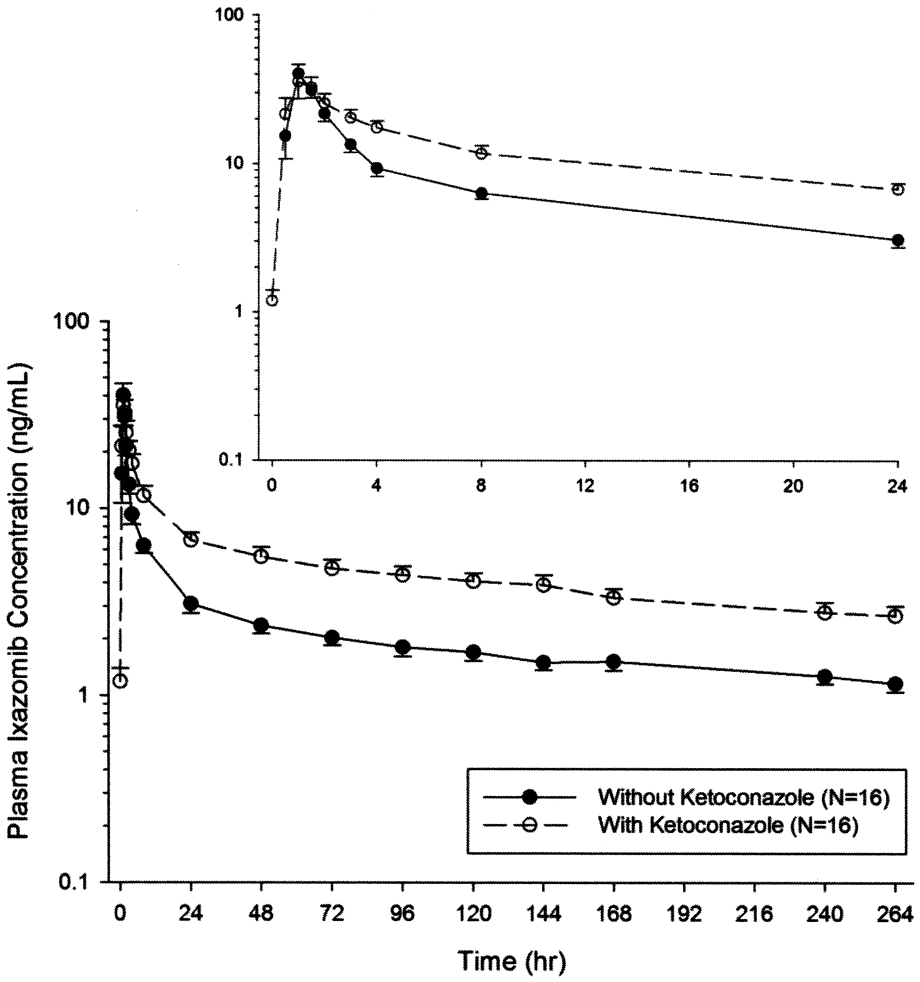
海外で実施した C16009 試験は 5 群で構成された第 1 相試験である。そのうち 3 群の目的は、強力な CYP3A 阻害剤（第 1 群及び第 5 群）及び CYP3A 誘導剤（第 4 群）との潜在的な薬物相互作用の評価である。他の 2 群では、2 種類のカプセル剤の経口投与による相対的バイオアベイラビリティ（第 2 群）及び食事の影響（第 3 群）について検討した。なお、第 2 群及び第 3 群での結果詳細は 2.7.1.2.2.1 に示した。いずれの群においてもサイクル 1 を PK 評価サイクルとし、その後に本剤投与を継続する場合は、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤を投与した（サイクル 2 以降）。本試験では進行性固形がん患者又はリンパ腫患者を対象とした。第 1、第 4 及び 5 群では、いずれの用量でも、本剤は食前 1 時間以上前又は食後 2 時間以上後に投与した。

1）ケトコナゾールとの薬物間相互作用（第 1 群）

第 1 群では、Fixed sequence デザインを用いて、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールが本剤の PK に及ぼす影響を検討した。サイクル 1 の 1 日目に単独（第 1 期）、また 15 日目にケトコナゾールとの併用下（第 2 期）で、本剤 2.5 mg を単回経口投与した。サイクル 1

の 12～25 日目にケトコナゾール（400 mg）を 1 日 1 回経口投与した。1 日目及び 15 日目において本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。本群では、16 例で PK 評価が可能であった。

1 日目（単独投与）及び 15 日目（ケトコナゾール併用投与）の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2-20 に示した。



出典：5.3.1.1-1（Figure 11.a）
エラーバーは標準誤差を示した。
右上に挿入したグラフは、投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-20　本剤単独投与（1 日目）及びケトコナゾール併用投与（15 日目）時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009 試験、第 1 群）

本剤単独投与（第1期）及びケトコナゾール併用投与（第2期）時の本剤の血漿中PKパラメータを表2.7.2.2-15に要約した。第1期及び第2期での本剤のCmaxは同程度で、これらに対応する最小二乗幾何平均比（90% CI）は1.01（0.78, 1.30）であったが、AUC(0-264)は第2期の方が高く、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は2.08（1.91, 2.27）であった。

表2.7.2.2-15　本剤単独投与（第1期）及びケトコナゾール併用投与（第2期）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009試験、第1群）

パラメータ	本剤（単独）	本剤 + ケトコナゾール（併用）	最小二乗幾何平均比（90% CI）（併用／単独）
N	16	16	-
Tmax（hr）	1.09 (0.47-2.07)	1.50 (0.50-4.17)	-
Cmax（ng/mL）	39.0 (48)	39.3 (61)	1.01 (0.78, 1.30)
AUC(0-264)（ng•hr/mL）	552 (33)	1150 (46)	2.08 (1.91, 2.27)

出典：5.3.1.1-1（Table 11.b）
AUC(0-264)：投与後264時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax到達時間
Tmaxは中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。

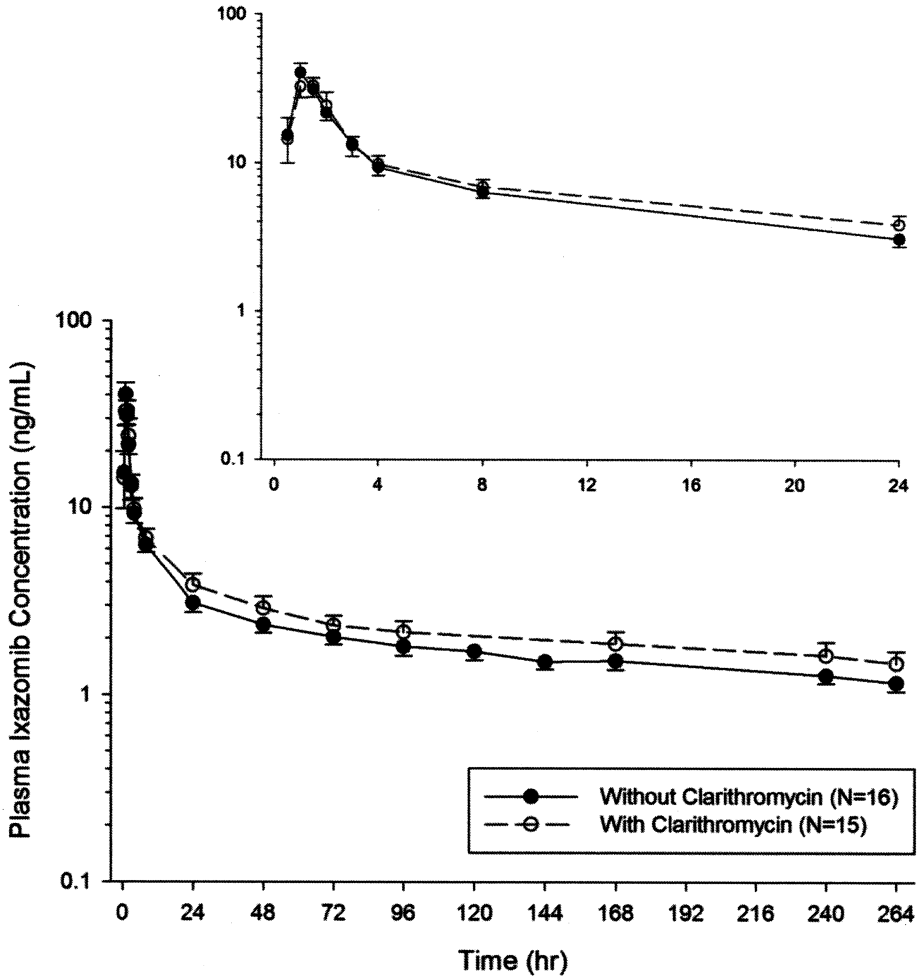
前記のとおり、本群ではFixed sequenceデザインを採用した。一方、2期クロスオーバーデザインを採用した第2群及び第3群（第1期及び第2期での本剤の投与間隔は第1群と同じ）で得られたPKデータの統計解析において、血漿曝露量に対する時期効果が明確に認められた。具体的には、第2群及び第3群共に第2期の曝露量が第1期より高いことが一貫して認められ、第1期に対する第2期のAUCの比は第2群で1.63、第3群で2.21であった。第2群及び第3群で認められた時期効果を考慮すると、Fixed sequenceデザインを用いた第1群では、ケトコナゾール併用による影響とは無関係に、第1期と比べて第2期のAUCは約2倍高くなることが推察された。実際に、第1群での本剤単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時のAUC(0-264)の最小二乗幾何平均比は2.08であったことから、ケトコナゾール併用によって本剤のAUCが増大した可能性は低いと考えられた。

2）クラリスロマイシンとの薬物相互作用（第5群）

第2群及び第3群で明確な時期効果が認められ、その結果、第1群では強力なCYP3A阻害剤が本剤のPKに及ぼす影響を適切に評価できないと考えられたことから、本試験に1群（第5群）を追加した。第1群ではCYP3A阻害剤としてケトコナゾールを使用したが、第1群での評価終了後にFDAから薬物相互作用試験でのケトコナゾールの使用制限が勧告されたことから（fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm371017.htm, FDA advises against using oral ketoconazole in drug interaction studies due to serious potential side effects）、第5群ではCYP3A阻害剤としてクラリスロマイシンを使用した。本剤投与前にクラリスロマイシン（500 mgを1日2回）を5日間投与した後、サイクル1の6日目に本剤2.5 mgを単回経口投与した。サイクル1の6日目から16日目までクラリスロマイシンの1日2回投与を継続した。サイクル1において本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中PKプロファイルを検討した。本群では、15例でPK評価が可能であった。クラリスロマイシン併用が本剤のPKに及ぼす影響を評価するため、本剤2.5 mgの経口投与が行われた第1群のサイクル1の1日目（第1

期）でPK評価が可能であった16例のPKデータを本剤単独投与時のPKデータとして利用し、並行群間比較デザインでの薬物相互作用の評価を行った。

クラリスロマイシン併用投与時における本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図2.7.2.2-21に示した。



出典：5.3.1.1-1（Addendum, Figure 2.a）
本剤単独投与時の血漿中濃度は、第1群のサイクル1の1日目（第1期）に得られたデータである。
エラーバーは標準誤差を示した。
右上に挿入したグラフは、投与後24時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図2.7.2.2-21　クラリスロマイシン併用投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009試験、第5群）

クラリスロマイシン併用投与時の本剤の血漿中PKパラメータを表2.7.2.2-16に要約した。本剤単独投与（第1群）及びクラリスロマイシン併用投与時の本剤のCmax及びAUC(0-264)は同程度であり、これらに対応する最小二乗幾何平均比（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。このように、強力なCYP3A4阻害剤であるクラリスロマイシン併用による本剤のPKに対する明確な影響は認められなかった。

表2.7.2.2-16　クラリスロマイシン併用投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16009試験、第5群）

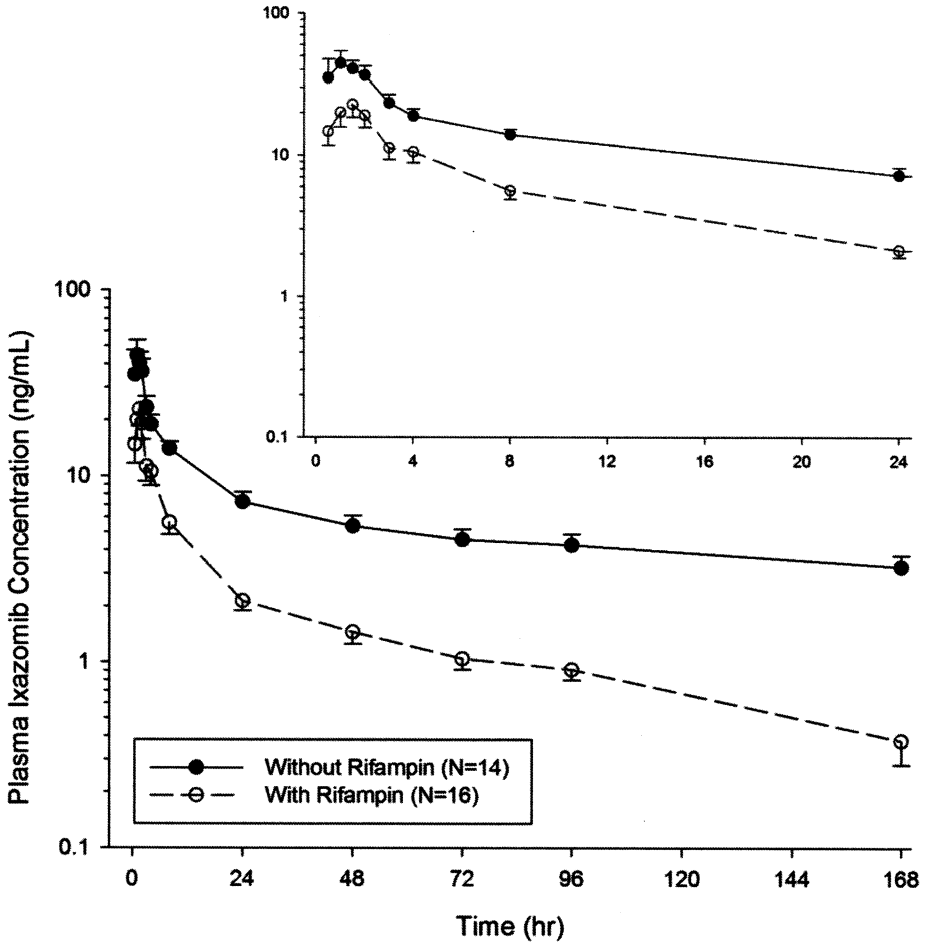
パラメータ	本剤（単独）	本剤 + クラリスロマイシン（併用）	最小二乗幾何平均比（90% CI）（併用／単独）
N	16	15	-
Tmax（hr）	1.09 (0.47-2.07)	1 (0.42-7.18)	-
Cmax（ng/mL）	39.0 (48)	37.2 (50)	0.96 (0.67, 1.36)
AUC(0-264)（ng•hr /mL）	552 (33)	613 (54)	1.11 (0.86, 1.43)

出典：5.3.1.1-1（Addendum, Table 2.e）
AUC(0-264)：投与後264時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax到達時間
Tmaxは中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。
本剤単独投与時のPKパラメータは、第1群のサイクル1の1日目（第1期）に得られたデータである。

3）リファンピシンとの薬物相互作用（第4群）

第4群では、強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシンが本剤のPKに及ぼす影響を評価した。本剤投与前にリファンピシン（600 mgを1日1回）を7日間投与した後、サイクル1の8日目に本剤4 mgを単回経口投与した。サイクル1の8日目から14日目までリファンピシンの1日1回投与を継続した。サイクル1において本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中PKプロファイルを検討した。本群では、16例でPK評価が可能であった。リファンピシン併用が本剤のPKに及ぼす影響を評価するため、本剤4 mgの経口投与が行われた第2群のサイクル1の1日目（第1期）でPK評価が可能であった14例のPKデータを本剤単独投与時のPKデータとして利用し、並行群間比較デザインでの薬物相互作用の評価を行った。

リファンピシン併用投与時における本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図2.7.2.2-22に示した。



出典：5.3.1.1-1（Figure 11.d）
本剤単独投与時の血漿中濃度は、第2群のサイクル1の1日目に得られたデータである。
エラーバーは標準誤差を示した。
右上に挿入したグラフは、投与後24時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-22　リファンピシン併用投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16009 試験、第 4 群）

リファンピシン併用投与時の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-17 に要約した。本剤単独投与時（第 2 群）と比較すると、リファンピシン併用投与により、投与後 168 時間にわたり本剤の血漿中濃度の低下が認められた。本剤の Cmax はリファンピシンとの併用時には 54%低下し、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は 0.46（0.29, 0.73）であった。また、本剤の AUC(0-last)は 74%減少し、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は 0.26（0.18, 0.37）であった。一方、Tmax の中央値は、本剤単独投与及びリファンピシン併用投与共に同程度であった（約 1.5 時間）。

表 2.7.2.2-17　リファンピシン併用投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ
（C16009 試験、第 4 群）

パラメータ	本剤（単独）	本剤 + リファンピシン（併用）	最小二乗幾何平均比（90% CI）（併用／単独）
N	14	16	-
Tmax（hr）	1.49 (0.5-7.5)	1.45 (0.5-4.12)	-
Cmax（ng/mL）	55.8 (57)	25.7 (50)	0.46 (0.29, 0.73)
AUC(0-last)（ng•hr /mL）	907 (44)	232 (50)	0.26 (0.18, 0.37)

出典：5.3.1.1-1（Table 11.e）
本剤単独投与時の PK パラメータは、第 2 群のサイクル 1 の 1 日目に得られたデータである。
AUC(0-last)：本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。

4）食事の影響（第 3 群）

第 3 群では、高脂肪食が本剤の PK に及ぼす影響を評価した。本群の患者には 1 日目に本剤 4 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、15 日目に逆の条件（空腹時又は食後）で本剤 4 mg を再度投与した。食後投与では、高脂肪食の朝食（800～1000 カロリー、そのうち 50%が脂肪由来）を摂取させてから 1 時間以内に本剤を投与した。

食後投与の Tmax の中央値は、空腹時投与よりも 3 時間遅延した。空腹時投与に比べて、食後投与では本剤の Cmax は 69%低下し、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は 0.31（0.21, 0.45）、また、AUC(0-216)は 28%減少し、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は 0.72（0.58, 0.89）であり、高脂肪食により本剤の吸収速度及び吸収量が低下することが示唆された。試験結果の詳細は 2.7.1.2.2.1 に示した。

2.7.2.2.2.5 マスバランス／ADME 試験

（1）C16016 試験（放射性標識体によるマスバランス／ADME 試験）

：添付資料番号 5.3.2.3-1

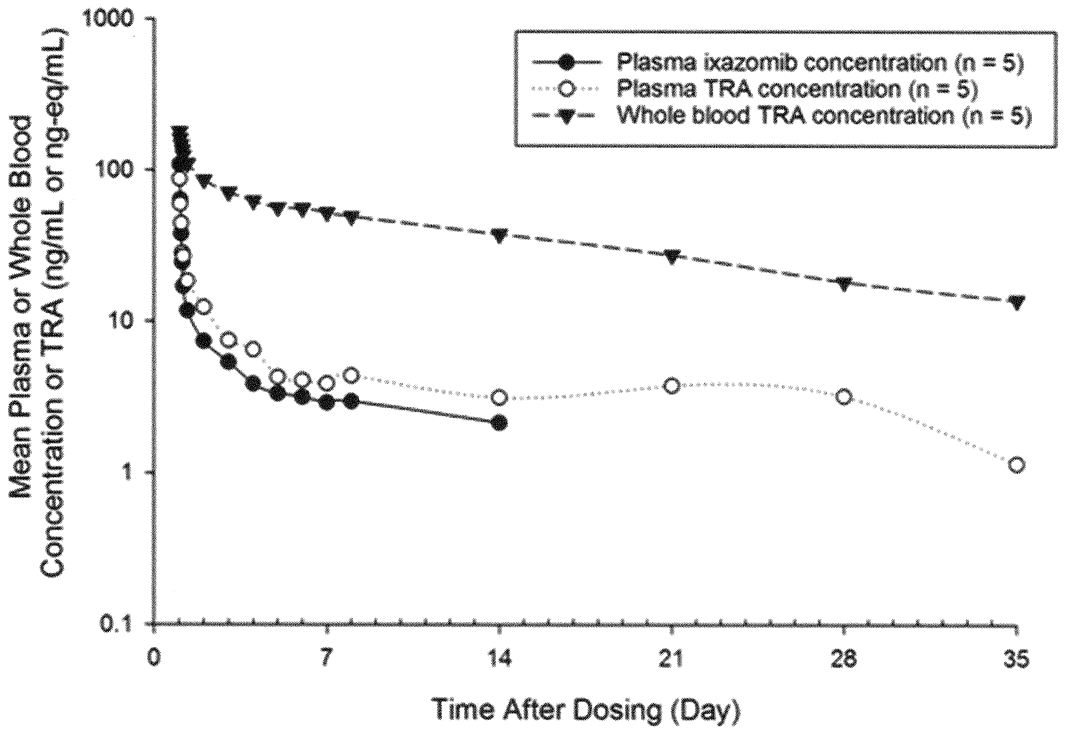
海外で実施した C16016 試験は、進行性固形がん又はリンパ腫患者を対象としたオープンのマスバランス／ADME 試験であり、第 1 相 2 パート（パート A 及び B）で構成された。本試験のパート A では、1 日目に[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg（総放射能：約 500 nCi）を含有する経口液剤を患者に単回投与した。血漿中のイキサゾミブ並びに血漿及び全血中の総放射能を測定するため、パート A の 35 日間にわたって血液検体を採取した。また、最初の入院期間中（1～8 日目）で排泄された全ての尿糞検体を収集し、総放射能の分析及び本剤の代謝物プロファイリングに使用した。血漿、全血、尿及び糞中の総放射能は加速器質量分析により測定した。8 日目には患者を実施医療機関から退院させた。

本試験のパート A では、患者に更に 4 回（14、21、28 及び 35 日目）実施医療機関に再来院させ一泊入院させた。入院中 24 時間にわたって血液及び尿糞検体を採取した。患者には一泊入院のために実施医療機関に再来院する前の 24 時間中で排便があればそれを収集するよう指示し、一泊入院中に糞検体が得られなかった場合は、自宅で収集した検体を分析対象とした。パート A の 14 及び 21 日目では、放射性標識していない本剤 4 mg をカプセル剤として患者に単回投与した。

本試験のパートBでは、パートA終了後の患者を登録できることとした。パートBでは、週1回の頻度で28日サイクルの1、8及び15日目に本剤4 mgをカプセル剤として患者に経口投与した。

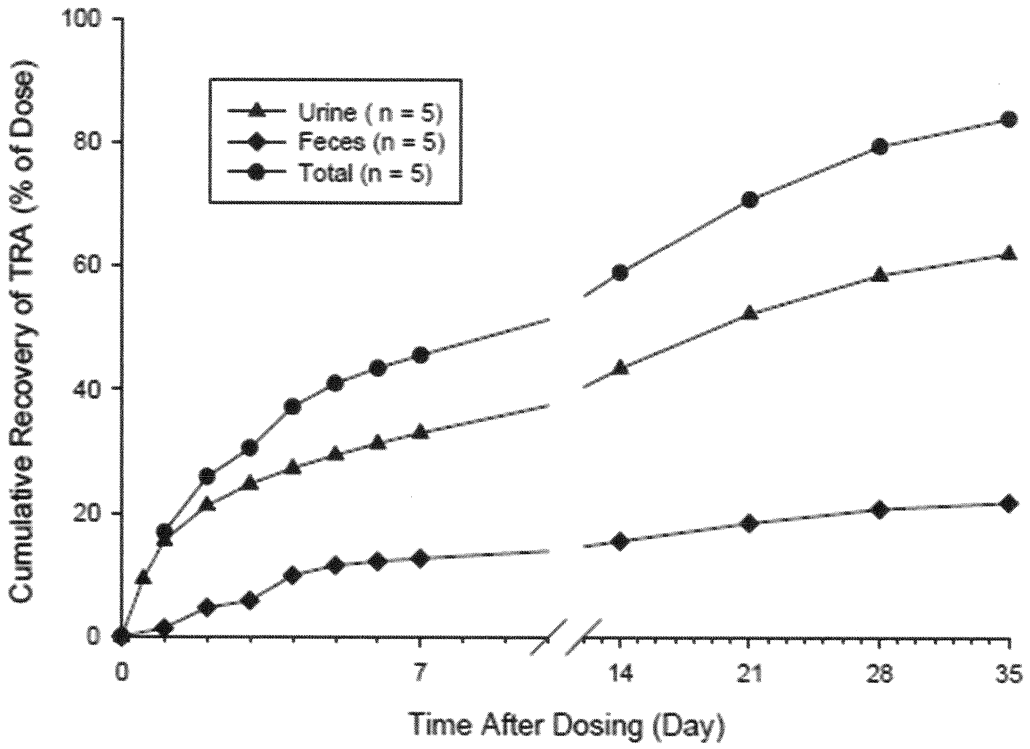
1）薬物動態に関する結果

本試験には患者7例を登録し、そのうち5例でPK評価が可能であった。本剤の平均血漿中濃度並びに総放射能の平均血漿及び全血中濃度－時間プロファイルを図2.7.2.2-23に示した。尿及び糞中での投与量に対する総放射能の平均累積回収率の推移を図2.7.2.2-24に示した。



出典：5.3.2.3-1（Figure 11.a）
TRA：総放射能、●：イキサゾミブの血漿中濃度、○：総放射能の血漿中濃度、▼：総放射能の全血中濃度

図2.7.2.2-23　[^{14}C]イキサゾミブ4.1 mgを含有する経口液剤を単回投与時のイキサゾミブ並びに総放射能の平均血漿及び全血中濃度－時間プロファイル（C16016試験）



出典：5.3.2.3-1（Figure 11.c）
TRA：総放射能、▲：尿中回収率、◆：糞中回収率、●：尿糞中回収率

図 2.7.2.2-24　[^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与後の尿糞中での総放射能の平均累積回収率の推移（C16016 試験）

経口液剤を投与後に本剤は急速に吸収された。本剤の血漿中濃度並びに総放射能の血漿及び全血中濃度の Tmax の中央値はいずれも約 0.5 時間であった。血漿中総放射能の曝露量はイキサゾミブより高かったことから、血漿中の総放射能の一部は循環血中の代謝物に相当すると考えられた（表 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-19）。また、全血中の総放射能濃度が血漿中濃度より高かったことから、本剤の関連成分は赤血球に多く分配されることが示唆された。

表 2.7.2.2-18 [^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16016 試験）

N	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-168) (ng•hr/mL)	AUC(0-312) (ng•hr/mL)	CLr (L/hr)	% UR
5	0.5 (0.5-0.6)	89.1 (62)	847 (47)	1180 (46)	0.119 (52)	3.23 (2.13)

出典：5.3.2.3-1（Table 11.a）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC(0-312)：投与後 312 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、CLr：腎クリアランス、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax 到達時間、% UR：尿中未変化体回収率
Tmax は中央値（範囲）、% UR は算術平均（標準偏差）で示し、それら以外のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。

表 2.7.2.2-19 [^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与時の全放射能の血漿及び全血中薬物動態パラメータ（C16016 試験）

N	マトリックス	Tmax (hr)	Cmax (ng-eq/mL)	AUC(0-168) (ng-eq•hr/mL)	AUC(0-312) (ng-eq•hr/mL)
5	血漿	0.5 (0.5-4.0)	78.8 (54)	1240 (41)	1720 (44)
5	全血	0.6 (0.5-2.0)	182 (39)	11200 (19)	17300 (19)

出典：5.3.2.3-1（Table 11.b）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までの全放射能の濃度－時間曲線下面積、AUC(0-312)：投与後 312 時間までの全放射能の濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。

本剤の投与量に対する総放射能の平均回収率は、尿中で 62.1%及び糞中で 21.8%であり、総計 83.9%であった（表 2.7.2.2-20）。未変化体の平均尿中回収率は投与量の 3.23%であったことから（表 2.7.2.2-18）、尿中に回収された総放射能は主に代謝物によるものと考えられた。

表 2.7.2.2-20 [^{14}C]イキサゾミブ 4.1 mg を含有する経口液剤を単回投与後の尿糞中での総放射能の累積回収率（C16016 試験）

N	尿中回収率（%）	糞中回収率（%）	総回収率（%）
5	62.1 (21.2)	21.8 (3.41)	83.9 (20.7)

出典：5.3.2.3-1（Table 11.c）
各パラメータは算術平均（標準偏差）で示した。

2）光学異性体の測定

本剤にはキラル中心が 1 ヵ所あり、R 体であることが同定されている。そこで、本試験の患者から採取した血漿検体を用いて、経口投与時の本剤のキラル反転について検討した（表 2.7.2.2-21）。本試験で PK 評価が可能であった 5 例各々で、投与後 24 時間までに採取した血漿検体をプールし、その血漿検体中の本剤及び本剤のエナンチオマーの濃度を測定した。プールしたいずれの血漿検体においても、本剤のエナンチオマーは検出されなかったことから、本剤経口投与後に生体内で本剤のキラル反転は起きないと考えられた。

表 2.7.2.2-21　プール血漿検体中のイキサゾミブ及びそのエナンチオマーの濃度
（C16016 試験）

検体名	イキサゾミブの濃度 (ng/mL)	イキサゾミブのエナンチオマーの濃度 (ng/mL)
[redacted]	10.4	ND
	22.8	ND
	20.8	ND
	6.67	ND
	24.8	ND

出典：5.3.1.4-12（Table 16）
ND：未検出（定量下限はイキサゾミブ及びそのエナンチオマー共に 0.500 ng/mL）
各患者で投与後 24 時間までに採取した血漿検体をプールして、測定用血漿検体を調製した。

2.7.2.2.2.6 特別な患者集団

特別な患者集団を対象とした試験を 2 試験実施した。C16015 試験及び C16018 試験では、それぞれ腎機能障害及び肝機能障害を有する患者を対象として、本剤の PK プロファイルを検討した。

（1）C16015 試験（腎機能障害）

：添付資料番号 5.3.3.3-2

海外で実施した C16015 試験では、腎機能が正常な患者（第 1 群：CrCL が 90 mL/min 以上）及び重度の腎機能障害を有する患者（第 2 群：CrCL が 30 mL/min 未満、血液透析を要する腎不全と定義される末期腎不全を有する患者を含む）を対象に、PK 評価サイクルで本剤 3 mg を単回経口投与した。本試験に登録するための CrCL 値は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。血液透析を要する末期腎不全患者には、登録してから投与後約 24～28 時間に最初の血液透析を行った。本剤投与後 336 時間までの複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。血液透析を要する末期腎不全患者については、投与後最初の 4 時間にわたる透析施行中にも 1 時間ごとに透析器へ導入前後で血漿検体を採取した。また、本剤の in vitro 血漿蛋白結合率を評価するため、本剤投与前の血液検体を採取した。

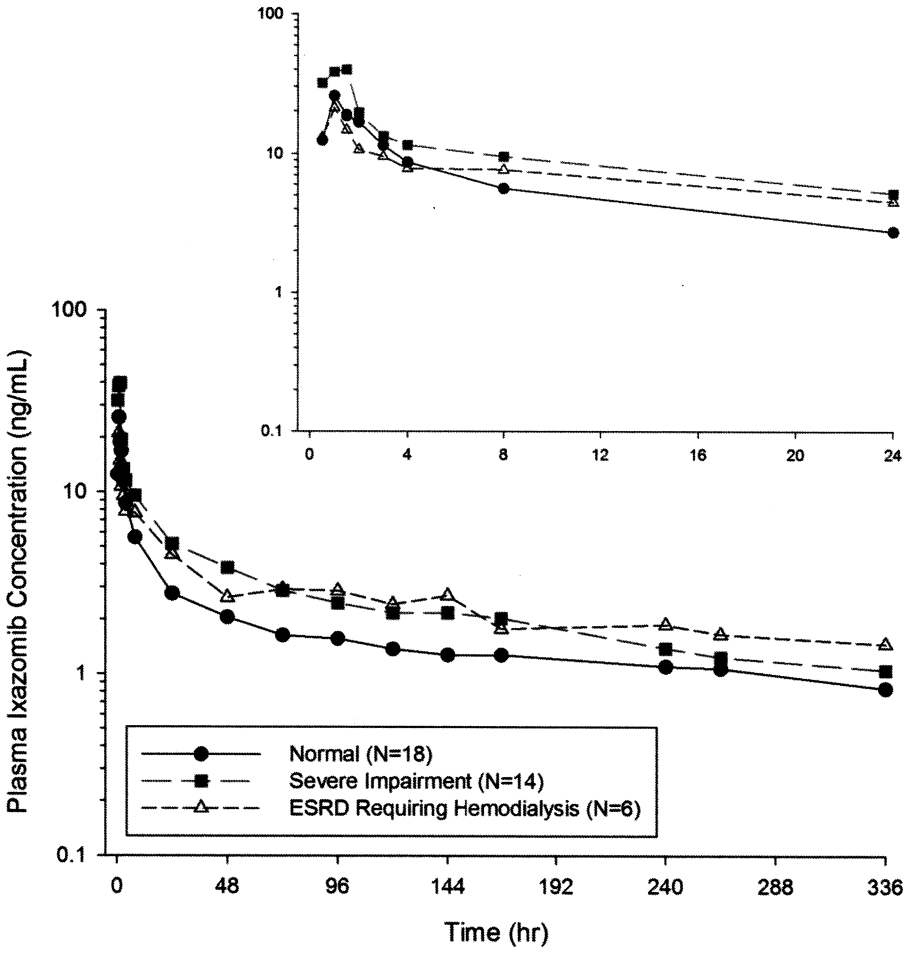
腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者における本剤の血漿蛋白結合率を表 2.7.2.2-22 に要約した。これら 3 つの腎機能カテゴリーの全てにおいて、本剤の血漿蛋白結合率は約 99%であった。したがって、腎機能障害によって本剤の血漿蛋白結合率は変化しないと考えられた。

表 2.7.2.2-22　イキサゾミブの血漿蛋白結合率（C16015 試験）

	腎機能カテゴリー		
パラメータ	腎機能正常	重度腎機能障害	末期腎不全
N	11	13	5
非結合型分率〔fu（%）〕	1.32 ± 0.760	1.20 ± 0.682	1.28 ± 0.553
結合型分率〔fb（%）〕	98.7 ± 0.760	98.8 ± 0.675	98.7 ± 0.567

出典：5.3.3.3-2（Table 11.a）
各値は平均 ± 標準偏差で示した。
血漿蛋白結合率は、本剤投与前の血漿検体にイキサゾミブ 70 ng/mL を添加してから評価した。一部の緩衝液検体でイキサゾミブ濃度が定量下限未満であったため、添加濃度を 280 ng/mL に上げた後、それらの検体の蛋白結合率を再測定した。

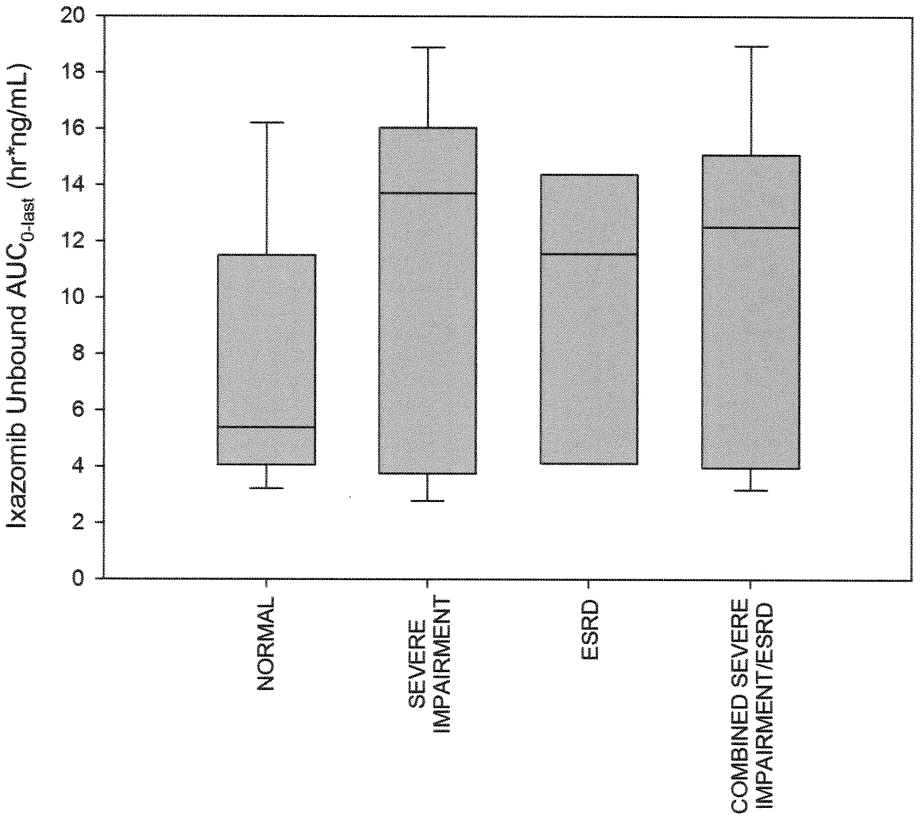
腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者における本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2-25 に示した。



出典：5.3.3.3-2（Figure 11-a）
Normal：腎機能正常群、Sever Impairment：重度腎機能障害群、ESRD Requiring Hemodialysis：血液透析を要する末期腎不全群　　右上に挿入したグラフは、投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-25　腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル
（C16015 試験）

本剤の血漿中 PK パラメータを腎機能カテゴリー別に要約した（表 2.7.2.2-23）。3 つの腎機能群のいずれでも本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値は 1～1.25 時間であった。非結合型の AUC(0-last)の幾何平均は、重度腎機能障害群と末期腎不全群で同程度であり、腎機能正常群の値よりわずかに高かった。非結合型の AUC(0-last)を腎機能カテゴリー別に要約して図 2.7.2.2-26 に示した。重度腎機能障害又は末期腎不全群における非結合型の曝露量の中央値は、腎機能正常群における非結合型の曝露量分布の 75 パーセンタイルより高かったことから、重度腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全を有する患者では本剤の全身曝露量が高くなることが示唆された。



出典：5.3.3.3-2（Figure 11-c）
箱の横線は 25、50 及び 75 パーセンタイルを示した。
ひげは各腎機能カテゴリーの 10 及び 90 パーセンタイルを示した〔NORMAL（腎機能正常群）：15 例、SEVERE IMPAIRMENT（重度腎機能障害群）：10 例、ESRD（血液透析を要する末期腎不全群）：6 例、COMBINED SEVER IMPAIRMENT/ESRD（重度腎機能障害及び末期腎不全群を併合）：16 例

図 2.7.2.2-26　非結合型イキサゾミブの AUC(0-last)の腎機能カテゴリー別の比較（C16015 試験）

腎機能正常群に対する非結合型の AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、重度腎機能障害群で 1.39（0.88, 2.20）、末期腎不全群で 1.34（0.78, 2.31）であった（表 2.7.2.2-24）。これらの解析では、末期腎不全の方が重度腎機能障害より本剤の非結合型の曝露量に対する影響が大きいという結果が示されなかったため、重度腎機能障害群と末期腎不全群を併合して解析を実施し、腎機能正常群に対する併合群の最小二乗幾何平均比を算定したところ、非結合型の AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）は 1.38（0.93, 2.04）であった。

表 2.7.2.2-23　腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎不全患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（C16015 試験）

パラメータ	腎機能カテゴリー 腎機能正常	重度腎機能障害	末期腎不全
全体の PK パラメータ			
N	18[a]	14[b]	6
Tmax（hr）	1.04 (0.467-4)	1 (0.45-1.5)	1.25 (0.983-7)
Cmax（ng/mL）	25.8 (56)	45.3 (81)	18.7 (82)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	347 (42)	578 (51)	537 (30)
AUC(0-last)（ng•hr/mL）	575 (38)	813 (51)	783 (35)
DN Cmax（ng/mL/mg）	8.60 (56)	15.1 (80)	6.23 (82)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	116 (42)	193 (51)	179 (30)
DN AUC(0-last)（ng•hr/mL/mg）	192 (38)	271 (51)	261 (35)
非結合型の PK パラメータ			
Cmax（ng/mL）	0.30 (66)	0.478 (86)	0.213 (57)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	4.03 (62)	6.11 (58)	6.12 (50)
AUC(0-last)（ng•hr/mL）	6.64 (61)	9.25 (55)	8.93 (55)
DN Cmax（ng/mL/mg）	0.10 (66)	0.159 (86)	0.071 (57)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	1.34 (62)	2.04 (58)	2.04 (50)
DN AUC(0-last)（ng•hr/mL/mg）	2.21 (61)	3.08 (55)	2.97 (55)

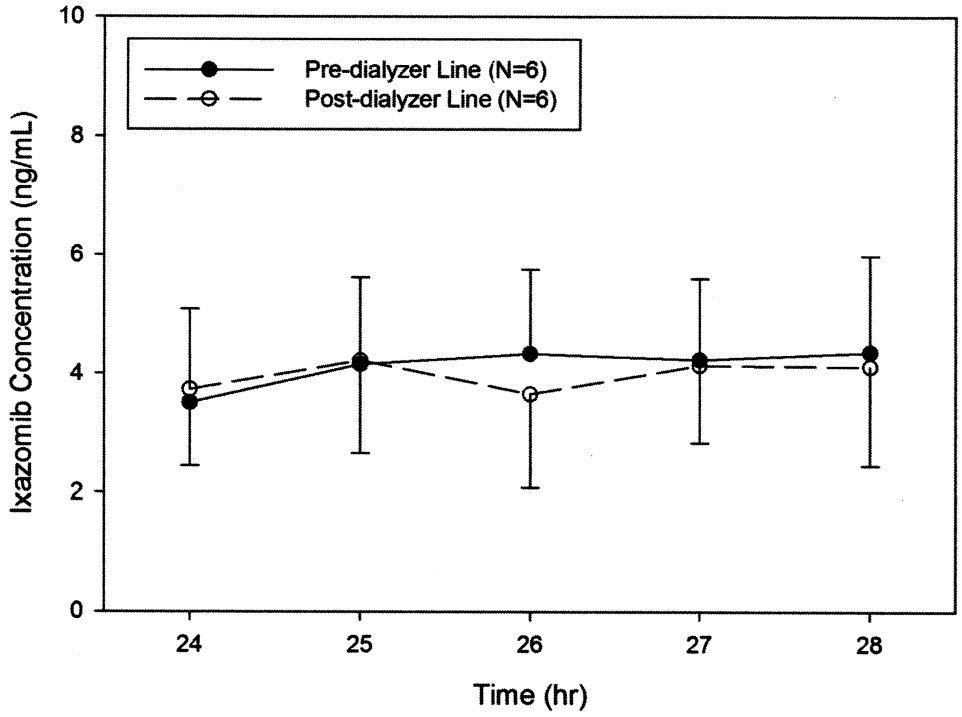
出典：5.3.3.3-2（Table 11-b）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC(0-last)：本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積（パート A で 15 日目まで検体を採取した患者についてのみ算出）、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。
a AUC(0-last)、DN AUC(0-last)、非結合型の AUC(0-last)及び非結合型の DN AUC(0-last)については N = 15。
b AUC(0-last)、DN AUC(0-last)、非結合型の AUC(0-last)及び非結合型の DN AUC(0-last)については N = 10。

表 2.7.2.2-24　非結合型イキサゾミブの Cmax 及び AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）（C16015 試験）

パラメータ	最小二乗幾何平均比 (90% CI) 重度腎機能障害 vs 腎機能正常	末期腎不全 vs 腎機能正常	併合（重度腎機能障害／末期腎不全） vs 腎機能正常
Cmax（ng/mL）	1.60 (0.99, 2.58)	0.71 (0.38, 1.34)	1.25 (0.79, 1.98)
AUC(0-last)（ng•hr/mL）	1.39 (0.88, 2.20)	1.34 (0.78, 2.31)	1.38 (0.93, 2.04)

出典：5.3.3.3-2（Table 11-c）
AUC(0-last)：本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度

血液透析施行中に透析器へ導入前後のラインから採取した血漿検体における本剤の濃度は同程度であった（図 2.7.2.2-27）。したがって、本剤の血漿蛋白結合率が高い（約 99%）ことからも予想されるとおり、本剤は透析によりほとんど除去されないと考えられた。



出典：5.3.3.3-2（Figure 11-b）
Pre-dialyzer Line：透析器へ導入前、Post-dialyzer Line：透析器へ導入後
エラーバーは標準偏差を示した。

図 2.7.2.2-27　血液透析施行中に透析器へ導入前後のラインから採取した血漿検体中のイキサゾミブの平均濃度推移（C16015 試験）

以上のとおり、本試験では、重度腎機能障害患者又は血液透析を要する末期腎不全患者では、腎機能正常患者と比較して、本剤の非結合型の全身曝露量が 38%高くなり、また、本剤は血液透析により除去されないことが認められた。

（2）C16018 試験（肝機能障害）

：添付資料番号 5.3.3.3-3

海外で実施した C16018 試験では、様々な程度の肝機能障害〔米国国立癌研究所の Organ Dysfunction Working Group による定義（ctep.cancer.gov/protocol Development/docs/hepatic_dysfunction_v3.doc）に従って分類〕を有する進行性固形がん又は造血器腫瘍患者を対象に、PK 評価サイクルで本剤を単回経口投与した。総ビリルビン値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値に基づき、患者を 3 つの肝機能群に割り付けた(表 2.7.2.2-25)。本剤の用量は肝機能に応じて設定した。肝機能障害群で曝露量が大幅に増大するリスクを軽減するため、肝機能が正常な患者、中等度の肝機能障害を有する患者及び重度の肝機能障害を有する患者に対し、それぞれ本剤 4 mg、2.3 mg 及び 1.5 mg を投与した。本剤投与後 336 時間までの複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。また、本剤の in vitro 血漿蛋白結合率を評価するため、本剤投与前の血液検体を採取した。本剤の PK は用量に比例していることから、肝機能障害が本剤の PK に及ぼす影響については、本剤単

回投与後の用量補正したPKプロファイル、並びに用量補正した非結合型のCmax及びAUCを比較することによって評価した。

表 2.7.2.2-25　C16018 試験で使用した肝機能カテゴリー

	肝機能正常	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
総ビリルビン値	≤ ULN	>1.5 – 3 × ULN	>3 × ULN
AST 値	≤ ULN	規定なし	規定なし
開始用量	4 mg	2.3 mg	1.5 mg

出典：5.3.3.3-3（Table 9.a）
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ULN：基準値上限

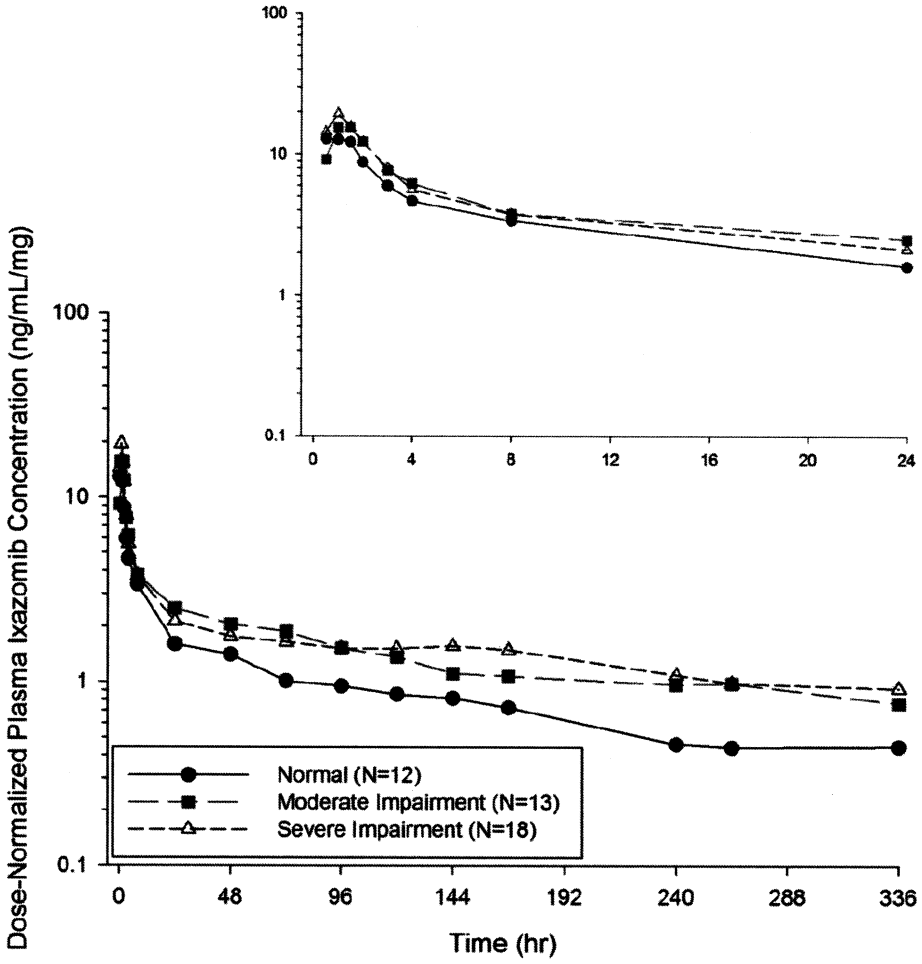
肝機能正常患者、中等度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者における本剤の血漿蛋白結合率を表 2.7.2.2-26 に要約した。これら 3 つの肝機能カテゴリーの全てにおいて、本剤の血漿蛋白結合率は約 99%であった。したがって、肝機能障害によって本剤の血漿蛋白結合率は変化しないと考えられた。

表 2.7.2.2-26　イキサゾミブの血漿蛋白結合率（C16018 試験）

パラメータ	肝機能カテゴリー 肝機能正常	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
N	12	15	19
非結合型分率〔fu（%）〕	0.841 ± 0.346	0.926 ± 0.371	0.975 ± 0.462
結合型分率〔fb（%）〕	99.2 ± 0.342	99.1 ± 0.372	99.0 ± 0.454

出典：5.3.3.3-3（Table 11.a）
各値は平均 ± 標準偏差で示した。
血漿蛋白結合率は、本剤投与前の血漿検体にイキサゾミブ 70 ng/mL を添加してから評価した。一部の緩衝液検体でイキサゾミブ濃度が定量下限未満であったため、添加濃度を 280 ng/mL に上げた後、これらの検体の蛋白結合率を再測定した。

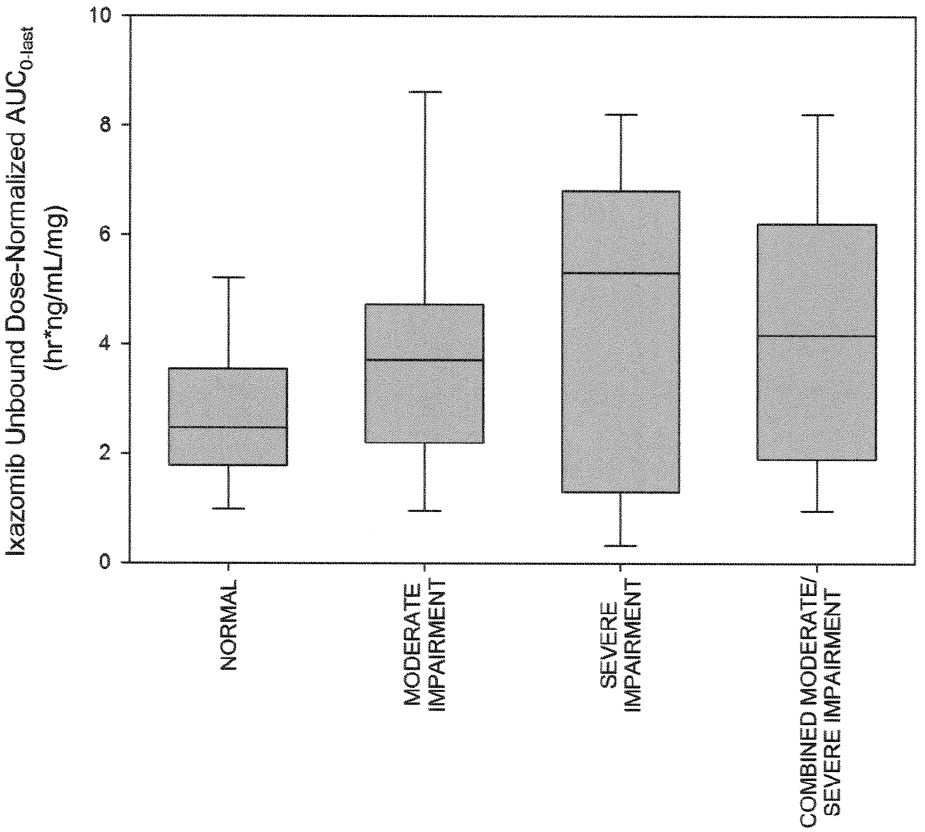
肝機能正常患者、中等度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者における本剤の用量補正した平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.2-28 に示した。



出典：5.3.3.3-3（Figure 11.b）
Normal：肝機能正常群、Moderate Impairment：中等度肝機能障害群、Severe Impairment：重度肝機能障害群
右上に挿入したグラフは、投与後 24 時間までの用量補正した平均血漿中濃度を示したものである。
肝機能正常患者、中等度及び重度肝機能障害患者に対する本剤の用量は、それぞれ 4 mg、2.3 mg 及び 1.5 mg であった。

図 2.7.2.2-28　肝機能正常患者、中等度及び重度肝機能障害患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの用量補正した平均血漿中濃度－時間プロファイル（C16018 試験）

本剤の血漿中 PK パラメータを肝機能カテゴリー別に要約した（表 2.7.2.2-27）。3 つの肝機能群のいずれでも本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値は 0.95～1.5 時間であった。用量補正した非結合型の Cmax 及び AUC(0-last)の幾何平均は、中等度肝機能障害群と重度肝機能障害群で同程度であり、肝機能正常群の値よりわずかに高かった。用量補正した非結合型の AUC(0-last)を肝機能カテゴリー別に要約して図 2.7.2.2-29 に示した。中等度及び重度肝機能障害群における用量補正した非結合型の曝露量の中央値は、肝機能正常群における非結合型の曝露量分布の 75 パーセンタイルより高かったことから、中等度及び重度肝機能障害を有する患者では本剤の全身曝露量が高くなることが示唆された。



出典：5.3.3.3-3（Figure 11.c）
箱の横線は 25、50 及び 75 パーセンタイルを示した。
ひげは各肝機能カテゴリーの 10 及び 90 パーセンタイルを示した〔NORMAL（肝機能正常群）：12 例、MODERATE IMPAIRMENT（中等度肝機能障害群）：10 例、SEVERE IMPAIRMENT（重度肝機能障害群）：11 例、COMBINED MODERATE/SEVERE IMPAIRMENT（中等度及び重度肝機能障害群を併合）：21 例〕。

図 2.7.2.2-29　用量補正した非結合型イキサゾミブの AUC(0-last)の肝機能カテゴリー別の比較（C16018 試験）

肝機能正常群に対する用量補正した非結合型の Cmax 及び AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、中等度肝機能障害群で、それぞれ 1.27（0.74, 2.18）及び 1.32（0.70, 2.50）であった（表 2.7.2.2-28）。重度肝機能障害群の非結合型でも同程度の幾何平均比が認められ、Cmax で 1.21（0.74, 2.01）、AUC(0-last)で 1.23（0.66, 2.29）であった。これらの解析では、中等度肝機能障害よりも重度肝機能障害の方が用量補正した本剤の非結合型の曝露量に対する影響が大きいという結果が示されなかったため、中等度肝機能障害群と重度肝機能障害群を併合して解析を実施し、肝機能正常群に対する併合群の最小二乗幾何平均比を算定したところ、用量補正した非結合型の Cmax 及び AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）は、それぞれ 1.24（0.79, 1.95）及び 1.27（0.75, 2.16）であった。

表 2.7.2.2-27　肝機能正常患者、中等度及び重度の肝機能障害患者における本剤単回経口投与時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能カテゴリー 肝機能正常 4 mg	中等度肝機能障害 2.3 mg	重度肝機能障害 1.5 mg
全体の PK パラメータ			
N	12	13[a]	18[b]
Tmax（hr）	0.95 (0.48-4)	1.5 (0.5-2.5)	1.21 (0.5-4)
Cmax（ng/mL）	61.0 (54)	42.5 (63)	26.1 (70)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	836 (44)	576 (44)	464 (54)
AUC(0-last)（ng•hr/mL）	1160 (41)	846 (49)	489 (50)
DN Cmax（ng/mL/mg）	15.3 (54)	18.5 (63)	17.4 (70)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	209 (44)	250 (44)	310 (54)
DN AUC(0-last)（ng•hr/mL/mg）	289 (41)	368 (49)	326 (49)
非結合型の PK パラメータ			
Cmax（ng/mL）	0.509 (47)	0.372 (80)	0.232 (84)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	6.98 (49)	5.16 (57)	4.14 (63)
AUC(0-last)（ng•hr/mL）	9.65 (50)	7.33 (61)	4.44 (63)
DN Cmax（ng/mL/mg）	0.127 (47)	0.162 (80)	0.154 (84)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	1.75 (49)	2.24 (57)	2.76 (63)
DN AUC(0-last)（ng•hr/mL/mg）	2.41 (50)	3.19 (61)	2.96 (63)

出典：5.3.3.3-3（Table 11.b）
AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC(0-last)：本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積（パート A で 15 日目まで検体を採取した患者についてのみ算出）、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、Tmax：Cmax 到達時間
Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。
a AUC(0-168)、DN AUC(0-168)、非結合型の AUC(0-168)及び非結合型の DN AUC(0-168)については N = 12、AUC(0-last)、DN AUC(0-last)、非結合型の AUC(0-last)及び非結合型の DN AUC(0-last)については N = 10。
b AUC(0-168)、DN AUC(0-168)、非結合型の AUC(0-168)及び非結合型の DN AUC(0-168)については N = 14、AUC(0-last)、DN AUC(0-last)、非結合型の AUC(0-last)及び非結合型の DN AUC(0-last)については N = 11。

表 2.7.2.2-28　用量補正した非結合型イキサゾミブの C_{max} 及び AUC(0-last)の最小二乗幾何平均比（90% CI）（C16018 試験）

パラメータ	最小二乗幾何平均比 (90% CI) 中等度肝障害 vs 肝機能正常	重度肝障害 vs 肝機能正常	併合（中等度／重度肝障害） vs 肝機能正常
DN Cmax（ng/mL/mg）	1.27 (0.74, 2.18)	1.21 (0.74, 2.01)	1.24 (0.79, 1.95)
DN AUC(0-last) (ng•hr/mL/mg)	1.32 (0.70, 2.50)	1.23 (0.66, 2.29)	1.27 (0.75, 2.16)

出典：5.3.3.3-3（Table 11.c）
AUC(0-last)：本剤投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値

以上のとおり、本試験では、中等度又は重度肝機能障害患者では、肝機能正常患者と比較して、本剤の非結合型の全身曝露量が 27%高くなることが認められた。

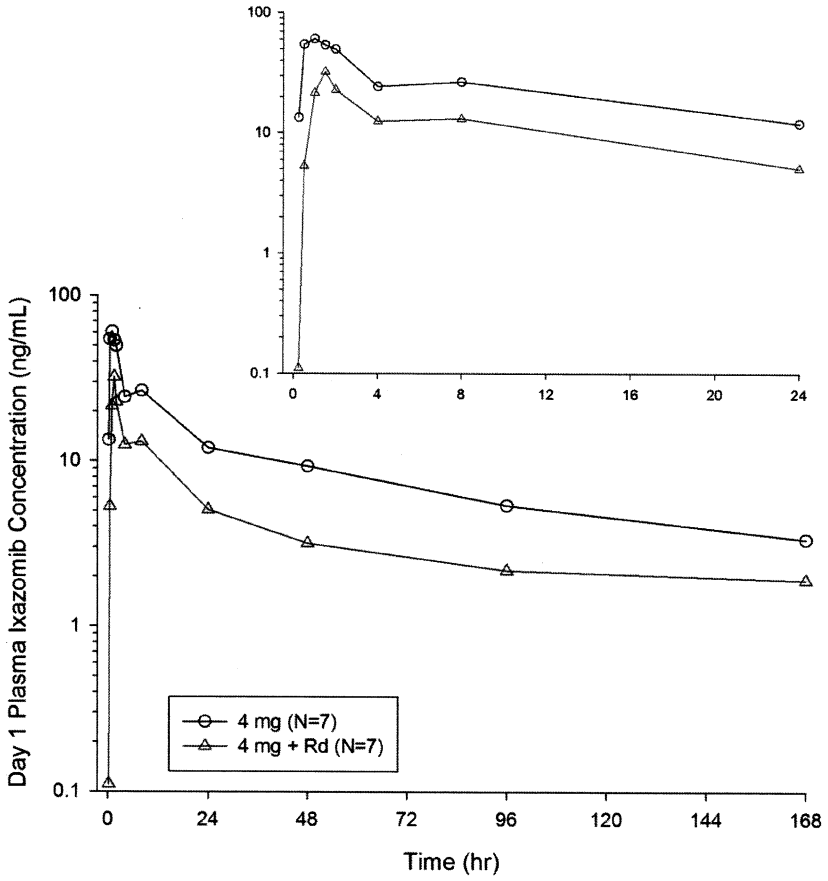
2.7.2.2.2.7 国内臨床試験

（1）TB-MC010034 試験（本剤単独又はレナリドミド／デキサメタゾンとの併用で週 1 回投与）

：添付資料番号 5.3.3.3-4

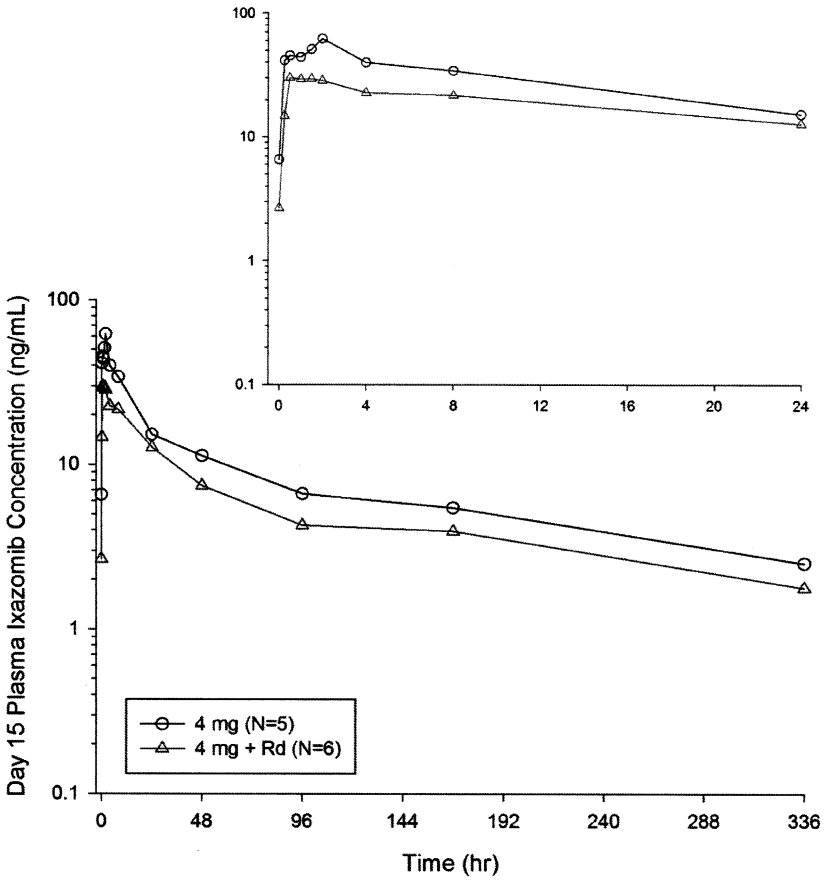
日本人 RRMM 患者を対象とした TB-MC010034 試験では、本剤 4 mg を 28 日サイクルで 3 週間にわたり週 1 回の頻度（1、8 及び 15 日目）で経口投与した。本剤を単独投与するコホートと、レナリドミド 25 mg（1～21 日目、1 日 1 回）及びデキサメタゾン 40 mg（1、8、15 及び 22 日目）と併用するコホートの 2 つのコホートを設定した。サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目に本剤投与後複数の時点で採血を行い、本剤の血漿中 PK プロファイルを検討した。

1 日目及び 15 日目の本剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-30 及び図 2.7.2.2-31 に示した。1 日目の平均血漿中濃度は本剤単独投与コホートの方が LenDex 併用投与コホートより高かったが、15 日目の血漿中濃度プロファイルは単独投与と併用投与で概ね同様であった。



出典：5.3.3.3-4（Figure 11-1 を改変）
Rd：LenDex
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-30　日本人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（単独又は LenDex 併用）1 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（TB-MC010034 試験）



出典：5.3.3.3-4（Figure 11-1 を改変）
Rd：LenDex
右上に挿入したグラフは、15 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.2.2-31　日本人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（単独又は LenDex 併用）15 日目のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（TB-MC010034 試験）

1 日目及び 15 日目の本剤の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-29 に要約した。両日共に本剤の急速な吸収が認められ、Tmax の中央値は 1～2 時間であった。Tmax 以降は、本剤の血漿中濃度は多相性の指数関数的な低下を示し、その終末相は緩徐であった（T1/2 の幾何平均は、単独投与コホートで 137 時間、併用投与コホートで 125 時間）。本剤単独及び LenDex 併用投与時の AUC(0-168)に基づく蓄積率はそれぞれ 2.09 及び 1.78 であった。

外国人患者に本剤を週 1 回単独投与（C16004 試験）及び LenDex 併用投与（C16005 試験）時に認められた本剤の Tmax の中央値は約 1 時間であり（2.7.2.2.2.2（2）及び 2.7.2.2.2.3（1））、日本人及び外国人共に、本剤は経口投与後速やかに吸収されることが示唆された。また、C16004 試験及び C16005 試験のサイクル 1 の 15 日目での T1/2 の幾何平均はそれぞれ 161 時間及び 164 時間、AUC(0-168)に基づく蓄積率の幾何平均はそれぞれ 2.03 及び 1.88 であり（2.7.2.2.2.2（2）及び 2.7.2.2.2.3（1））、本剤の血漿中濃度の消失プロファイルも日本人と外国人で類似していると推察された。国内試験と同様に、それらの海外 2 試験の 2.23 及び 2.97 mg/m^2 コホートで認められた Cmax 及び AUC(0-168)に関して顕著な被験者間変動が認められた（CV は 10～82%）。したがって、本剤 4 mg を週 1 回経口投与時における日本人及び外国人の曝露量については、母集団 PK 解析により比較考察した（2.7.2.3.1.5（3））。

表 2.7.2.2-29　日本人 RRMM 患者における本剤週 1 回経口投与（単独又は LenDex 併用）時のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（TB-MC010034 試験）

パラメータ	本剤の用量（mg）	
	4	4 + LenDex
1 日目		
N	7	7
Tmax（hr）	1.08 (0.48-7.17)	1.45 (1.00-7.17)
Cmax（ng/mL）	65.3 (61)	32.9 (52)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	1071 (79)	564 (41)
DN Cmax（ng/mL/mg）	16.4 (61)	8.2 (52)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	268 (79)	141 (41)
15 日目		
N	5	6
Tmax（hr）	1.83 (0.25-3.25)	1.38 (0.47-7.08)
Cmax（ng/mL）	68.8 (68)	34.5 (95)
AUC(0-168)（ng•hr/mL）	1588 (60)	1086 (54)
DN Cmax（ng/mL/mg）	17.2 (68)	8.62 (95)
DN AUC(0-168)（ng•hr/mL/mg）	397 (60)	272 (54)
T1/2（hr）	137 (27)	125 (3)
AUC(0-168)に基づく蓄積率	2.09 (38)	1.78 (23)

出典：5.3.3.3-4（Table 11-1）

AUC(0-168)：投与後 168 時間までのイキサゾミブの血漿中濃度－時間曲線下面積、Cmax：最高血漿中濃度、DN：用量補正値、T1/2：消失半減期、Tmax：Cmax 到達時間

Tmax は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均（% CV）で示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 本剤の薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収

本剤の経口吸収は速やかで、Tmax の中央値は投与後約 1 時間であった。各臨床試験におけるノンコンパートメント解析では、反復投与時の本剤の血漿曝露量は、0.48～3.95 mg/m^2（実際の用量は 1.4～8.9 mg）の用量範囲でほぼ用量に比例して増加することが示唆された。母集団 PK 解析でも、経口投与時の用量（0.2～10.6 mg）と見かけの CL/F との間に明確な関係は認められず、本剤の PK が用量線形性を有するというノンコンパートメント解析での考察が裏付けられた。静脈内及び経口投与時の PK データを用いた母集団 PK 解析により、本剤の絶対的経口バイオアベイラビリティ（F）は 58%と算定された（2.7.2.3.1.7）。

本剤の溶解性、膜透過性及び溶出特性について、米国 FDA の生物薬剤学的製剤分類システム（BCS）ガイダンス[4]及び欧州 EMA の生物学的同等性検討に関するガイドライン[5]に従って検討し、本剤は BCS クラス 3 の化合物（溶解性が高く、膜透過性が低い）と判定された。また、本剤のカプセル剤は速やかな溶出を示す製剤に分類された（2.7.1.3.1）。

第 3 相ピボタル試験（C16010 試験）を含め、本剤の経口投与を採用した全ての臨床試験において、本剤を食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に投与することを設定した。C16009 試験で高脂肪食が本剤の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、高脂肪食により本剤の吸収速度及び吸収量が共に低下し、空腹時と比較して食後投与では全身曝露量が 28%低下した。これは、本剤が BCS クラス 3 に分類される化合物であることから予想できる結果と考えられた。

2.7.2.3.1.2 分布

本剤の定常状態での分布容積は大きく、母集団 PK モデルに基づくと 543 L と推定された。In vitro 試験において、本剤は高い血漿蛋白結合を示した。健康被験者のプール血漿検体で得られたデータでは、本剤の血漿蛋白結合率は 94%であった。その後、腎機能又は肝機能が正常ながん患者（23 例）、血液透析を要する末期腎不全患者を含む重度の腎機能障害を有するがん患者（18 例）、並びに中等度及び重度の肝機能障害を有するがん患者（15 例及び 19 例）から得られたブランク血漿（計 75 例分）を用いて、本剤の蛋白結合率を検討した（C16015 試験及び C16018 試験）。本検討で認められた本剤の血漿蛋白結合率は約 99%であり、重度腎機能障害、中等度及び重度肝機能障害によって本剤の蛋白結合は変化しないことが示された。

In vitro 試験において、本剤は赤血球に多く分配し、その分配に濃度依存性が認められたことから、本剤はヒト赤血球へ多く分布すると考えられた。また、C16007 試験では、本剤 4 mg 又は 5.5 mg の週 1 回投与時において、投与開始から次回投与までの期間の濃度は血漿中に比べ全血中の方が高かった。本剤 4 mg の週 1 回投与時の Cmax に基づく血液－血漿分配比の幾何平均は、1 日目で 2.38、15 日目で 2.89 であった。また、AUC(0-168)に基づく血液－血漿分配比の幾何平均は 1 日目で 12.7、15 日目で 9.86 であった。これらの知見より、本剤は、20S プロテアソーム濃度が高いことが知られている赤血球に多く分配すると考えられた[6][7]。

2.7.2.3.1.3 代謝

本剤のCL/F及び全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は、それぞれ3.5%及び6.4%であったことから、本剤の主要な消失経路は代謝であると考えられた（2.7.2.3.1.4）。

rCYPを用いたin vitro試験において、本剤の代謝に大きく寄与する特定のCYP分子種はなく、CYP以外の蛋白も代謝に寄与することが示された。臨床使用時に認められる濃度よりも高い本剤の濃度（10 μmol/L）では、本剤は複数のCYP分子種により代謝され、それぞれの寄与率はCYP3A4が42.3%、1A2が26.1%、2B6が16.0%、2C8が6.0%、2D6が4.8%、2C19が4.8%及び2C9が1%未満であった。なお、本in vitro試験で使用した本剤の濃度（10 μmol/L）は、本剤4 mgを週1回経口投与時の15日目のCmaxの幾何平均〔0.11 μmol/L（C16007試験）〕よりも90倍以上高い値であった。

本剤の濃度が0.1及び0.5 μmol/L（臨床で本剤4 mgを経口投与時の血漿中濃度に比較的近い値）の場合には、in vitroにおける本剤のクリアランスではCYP以外を介した代謝経路が主要な役割を果たしていることが示された。蛋白量を同一としてコントロールミクロソーム又はrCYPでインキュベーションした試料の間で、本剤の消失速度と測定できた代謝物の生成速度は同程度であった。これらのデータより、本剤の臨床試験で認められた濃度範囲では、本剤の代謝に対して大きく寄与する特定のCYP分子種はなく、種々の代謝活性を有するCYP以外の蛋白が本剤のクリアランスに寄与していることが示唆された。したがって、本剤による治療時に、特定のCYP分子種選択的阻害剤との間でCYPを介した薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないと考えられた（2.6.4.5.4）。

2.7.2.3.1.4 排泄

母集団PK解析により推定された本剤のT1/2の幾何平均は9.5日であった。静脈内投与と経口投与のどちらでも、AUCに基づくと、週2回投与では11日目の投与後に平均で約3倍の蓄積、週1回投与では15日目の投与後に平均で約2倍の蓄積が認められた。サイクル1を通してトラフ濃度の上昇が認められ、週2回又は週1回投与の用法では1サイクルの最終投与時点までに定常状態に達しないことが示唆された。母集団PK解析により推定された本剤の血漿中での平均クリアランスは1.86 L/hrであった。AUCの血液－血漿分配比が約10であったことから、本剤は低クリアランス薬物であると推察された。絶対的経口バイオアベイラビリティ（F）として、母集団PKモデルより推定した58%を用いると、血漿中でのCL/Fは3.21 L/hrと算定された（2.7.2.3.1.2）。

本剤の尿中排泄に関する情報は、静注製剤の第1相試験（C16002試験）及び放射性標識体を用いた経口製剤のマスバランス試験（C16016試験）で得られた。C16002試験での腎クリアランスは、1日目で0.069 L/hr、15日目で0.061 L/hrであった。これらの値は、母集団PK解析で推定された全身クリアランス（1.86 L/hr）の3.5%に相当した。C16016試験では、経口製剤の腎クリアランスの幾何平均は0.119 L/hrであり、この値は全身クリアランスの6.4%に相当し、C16002試験で認められた結果と概ね一致した。したがって、腎クリアランスはヒトにおける本剤のクリアランスには大きく寄与していないと考えられた。C16016試験では、経口投与された放射能の約62%が尿中で回収され、約22%が糞中で回収された。経口投与後168時間までに尿中で回収された本剤の未変化体は投与量の約3.2%のみであり、尿中の総放射能のほとんどは代謝物に由来するものと考えられた。

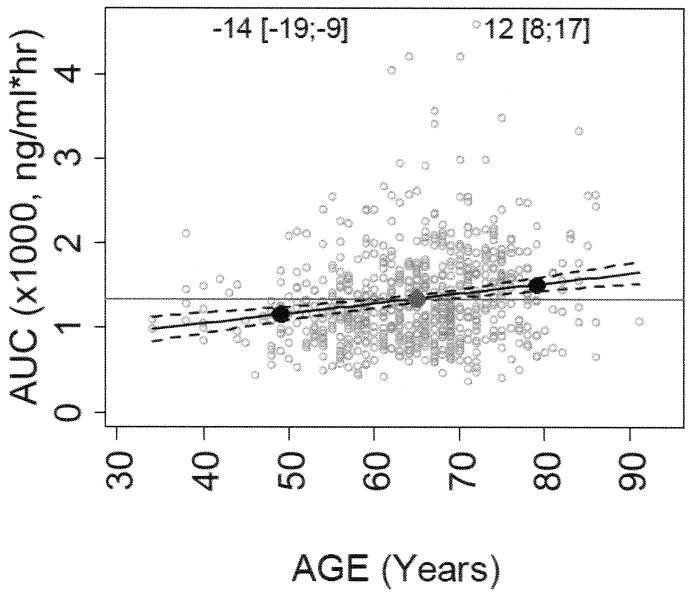
以上の臨床知見は、非臨床薬物動態試験の結果に基づき、本剤の主要な消失経路が代謝であるとした考察と一致した。

2.7.2.3.1.5 内因性要因

内因性要因が本剤の PK に及ぼす影響に関する検討として、腎機能又は肝機能障害を有する患者集団を対象とする臨床試験を実施した。他の内因性要因（年齢、性別、体の大きさ、人種など）については、母集団 PK 解析にあらかじめ規定した共変量解析を組み込み、これらの要因が本剤の PK に及ぼす影響について評価した。また、臨床試験及び疾患の相違が本剤の PK に及ぼす影響についても母集団 PK 解析で評価した。

（1）年齢

母集団 PK 解析では、年齢は統計学的に有意な共変量ではなく、検討した年齢範囲（23～91 歳）全体を通して本剤の PK は同様であることが示された。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-1）。年齢が中央値での AUC に対する年齢が 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC の相対差は 20%未満であり、これは解析対象集団内での AUC の変動（AUC(0-inf)の個別予測値の 5 及び 95 パーセンタイルは AUC(0-inf)の中央値に対してそれぞれ-50%及び+98%に相当）を大きく下回っていた。したがって、成人では年齢に応じて本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。

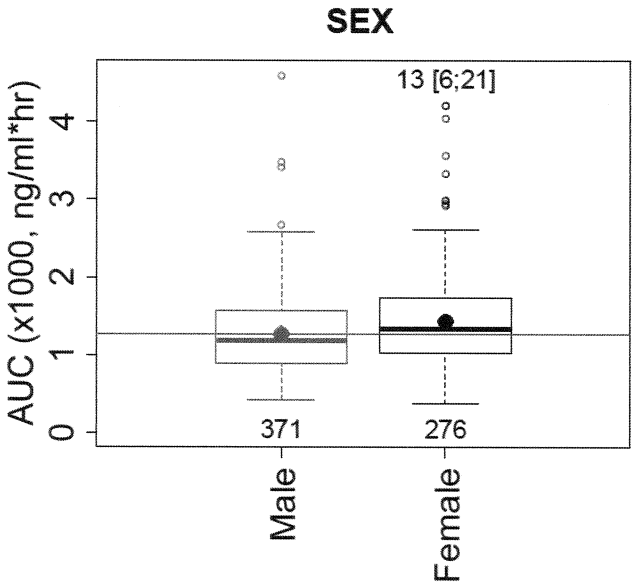


出典：5.3.3.5-2（Figure 21）
AGE (Years)：年齢
赤丸及び黒丸は、それぞれ年齢の中央値及び 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC(0-inf)を示した。図内上部及び角括弧内の数値は、図に示した線形回帰に基づく、年齢が中央値での AUC(0-inf)に対する年齢が 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

図 2.7.2.3-1　本剤 4 mg を経口投与した患者における年齢と曝露量の個別予測値との相関

(2) 性別

母集団 PK 解析では、本剤の PK に対する性別の影響は認められなかった。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-2）。女性患者と男性患者の間における AUC の相対差は 20%未満であり、これらの 2 群間で臨床的に考慮すべき曝露量の差はないことが示唆された。したがって、性別に応じて本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。

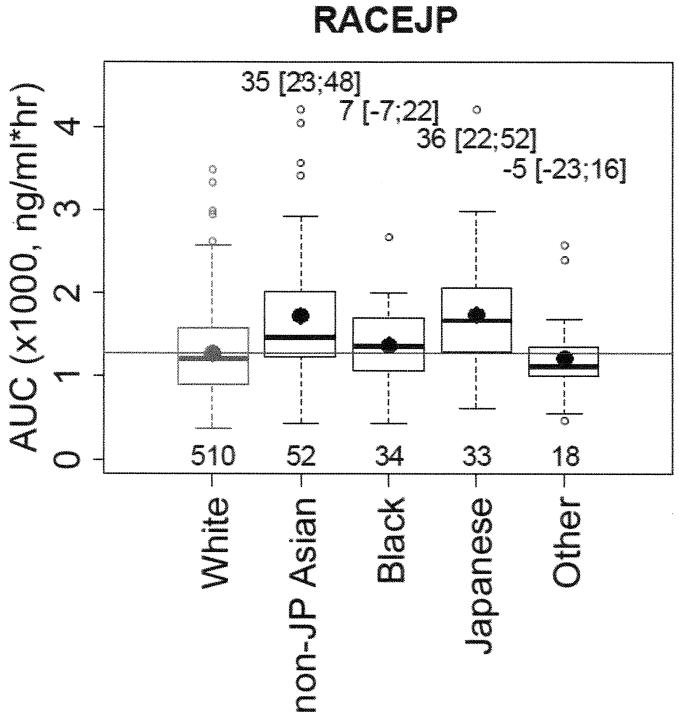


出典：5.3.3.5-2（Figure 22）
X 軸には各性別及び患者数を示した（Male：男性、Female：女性）。
赤丸及び黒丸は、それぞれ男性及び女性患者における平均曝露量を示した。図内上部及び角括弧内の数値は男性患者に対する女性患者での AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

図 2.7.2.3-2　本剤 4 mg を経口投与した男性及び女性患者における曝露量の個別予測値

(3) 人種

母集団 PK 解析により、人種は本剤の PK に対して統計学的に有意な共変量ではないことが示された。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-3）。白人と黒人の間で臨床的に考慮すべき AUC の差は認められなかった（20%未満）。日本人及びアジア人（日本人は除く）における AUC の平均値は白人より 35～36%高かったが、日本人及びアジア人における AUC の分布は白人と重複しており、本剤 4 mg の週 1 回投与時の日本人及びアジア人の AUC は欧米人より若干高くなるものの、欧米人へ MTD（5.5 mg）を投与時の AUC を超えないことが示唆された。これらの知見に加え、本剤投与時の有害事象は治験実施計画書で規定された本剤の投与ガイドラインに従うことでモニタリング可能、回復可能及び管理可能であった事実に基づき、日本人やアジア人患者に対する本剤の開始用量を調整する必要はないと考えられた。なお、C16010 試験を含めた本剤の第 3 相臨床開発プログラムでは、日本やその他のアジア諸国で登録された患者を含めて、全ての人種の患者に対して同一の用量で本剤の投与を開始している。これらの試験で得られた安全性データは 2.7.4 に示した。

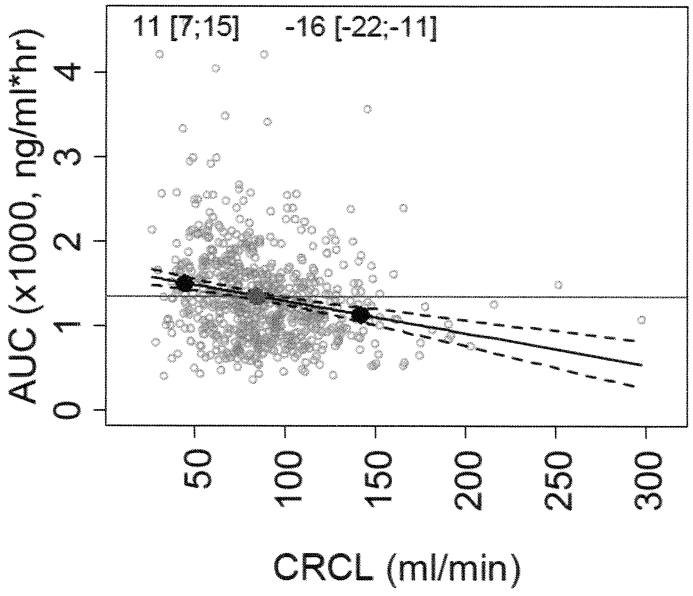


出典：5.3.3.5-2（Figure 99）
X 軸には各人種及び患者数を示した（White：白人、non-JP Asian：日本人以外のアジア人、Black：黒人、Japanese：日本人、Other：その他の人種）。
赤丸及び黒丸は、それぞれ白人及び他の人種における平均曝露量を示した。図内上部及び角括弧内の数値は白人に対する各人種における AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

図 2.7.2.3-3　本剤 4 mg を経口投与時の各人種の患者における曝露量の個別予測値

（4）腎機能障害

本剤の開発過程で実施した全ての臨床試験では、軽度又は中等度の腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 以上）を有する患者も対象に含めた。母集団 PK 解析では、CrCL（30 mL/min 以上）は本剤の PK に対して統計学的に有意な共変量ではないことが示された。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-4）。CrCL が中央値での AUC に対する CrCL が 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC の相対差は 20%未満であり、CrCL（30 mL/min 以上）は本剤の PK に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対して本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。



出典：5.3.3.5-2（Figure 21）
CRCL：CrCL（クレアチニンクリアランス）
赤丸及び黒丸は、それぞれ CrCL の中央値及び 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC(0-inf)を示した。図内上部及び角括弧内の数値は、図に示した線形回帰に基づく、CrCL が中央値での AUC(0-inf)に対する CrCL が 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

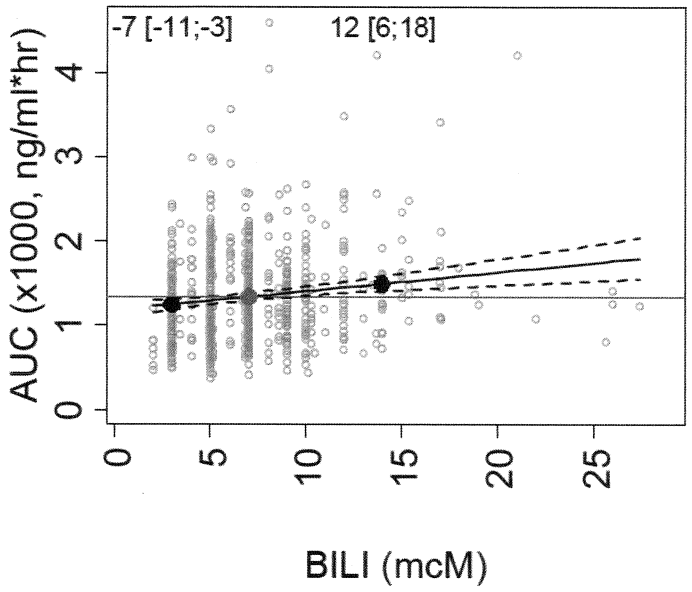
図 2.7.2.3-4　本剤 4 mg を経口投与した患者における CrCL と曝露量の個別予測値との相関

別途実施した腎機能障害に関する試験（C16015 試験）では、重度の腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 未満）を有する患者（血液透析を要する末期腎不全患者を含む）での非結合型の AUC(0-last)は、腎機能正常患者よりも 38%高かった（図 2.7.2.2-26）。したがって、重度の腎機能障害患者では本剤の用量を減量（3 mg）することが望ましいと考えられた。

C16015 試験では、本剤投与後 24～28 時間に 4 時間の血液透析を受けた末期腎不全患者において、血液透析中に透析器へ導入前後の検体中の本剤の濃度は同程度であった。本剤の血漿蛋白結合率が高い（約 99%）ことからも予想されるとおり、本剤は透析によりほとんど除去されないことが示唆された。このことから、血液透析を要する末期腎不全患者でも、透析を実施するタイミングに関係なく、本剤の推奨用量（3 mg の週 1 回投与）を投与することができると考えられた。

（5）肝機能障害

本剤の開発過程で実施した全ての臨床試験では、軽度の肝機能障害（総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下）を有する患者も対象に含めた。母集団 PK 解析では、総ビリルビン値は本剤の PK に対して統計学的に有意な共変量ではないことが示された。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-5）。総ビリルビン値が中央値での AUC に対する総ビリルビン値が 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC の相対差は 20%未満であり、総ビリルビン値（ULN の 1.5 倍以下）は本剤の PK に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、軽度の肝機能障害を有する患者に対して本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。



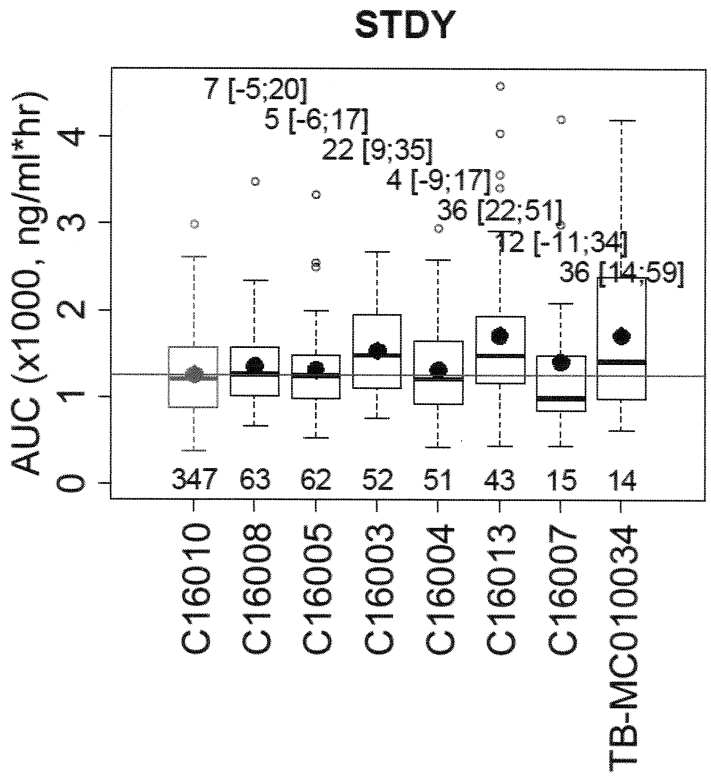
出典：5.3.3.5-2（Figure 21）
BILI：総ビリルビン値
赤丸及び黒丸は、それぞれ総ビリルビン値の中央値及び 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC(0-inf)を示した。図内上部及び角括弧内の数値は、図に示した線形回帰に基づく、総ビリルビン値が中央値での AUC(0-inf)に対する総ビリルビン値が 5 又は 95 パーセンタイルでの AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

図 2.7.2.3-5　本剤 4 mg を経口投与した患者における総ビリルビン値と曝露量の個別予測値との相関

別途実施した肝機能障害に関する試験（C16018 試験）では、中等度又は重度の肝機能障害患者での用量補正した非結合型の AUC(0-last)は、肝機能正常患者よりも 27%高かった（図 2.7.2.2-29）。したがって、中等度又は重度の肝機能障害患者では本剤の用量を減量（3 mg）することが望ましいと考えられた。

（6）疾患

母集団 PK 解析では、疾患（RRMM、NDMM 又は AL アミロイドーシス）の異なる臨床試験間で本剤の PK に対する影響は認められなかった。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-6）。外国人患者を対象とした C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験、C16007 試験、C16008 試験及び C16010 試験の間で、臨床的に考慮すべき AUC の差は認められなかった。したがって、それらの疾患によらず本剤の PK は同様であると推察された。



出典：5.3.3.5-2（Figure 99）
X 軸には各試験番号及び患者数を示した。
赤丸及び黒丸は、それぞれ C16010 試験及びその他の試験における平均曝露量を示した。図内上部及び角括弧内の数値は C16010 試験に対する各臨床試験における AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。
各試験の患者集団は、C16003 試験、C16004 試験、C16010 試験、C16013 試験及び TB-MC010034 試験は RRMM、C16005 試験及び C16008 試験は NDMM、C16007 試験は AL アミロイドーシスである。

図 2.7.2.3-6　本剤 4 mg を経口投与した各臨床試験の患者における曝露量の個別予測値

2.7.2.3.1.6 外因性要因

薬物相互作用や食事の影響などの外因性要因が本剤や併用薬の PK に及ぼす影響を検討するため、in vitro 試験及び臨床試験を実施した。

（1）チトクローム P450（CYP）を介した相互作用

1）本剤の PK に対する CYP 阻害剤の影響

本剤の主要な消失経路は代謝であると考えられた。In vitro 試験では、本剤が複数の CYP 分子種及び CYP 以外の酵素／蛋白により代謝されることが示された。また、これらのデータから、本剤の臨床使用時に認められる濃度では、本剤の代謝に大きく寄与する特定の CYP 分子種はないことが示唆された。したがって、本剤による治療時に、CYP 分子種選択的阻害剤との間で CYP を介した薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないことが予測されたが、本剤と強力な CYP3A 阻害剤を併用する臨床試験を実施した。さらに、本剤の PK に対する強力な CYP1A2 阻害剤の影響について母集団 PK 解析により検討した。これらの検討を行った CYP 分子種は、幾つかの主要なヒト CYP 分子種における本剤の濃度 10 μmol/L での代謝活性の相対順位（rCYP のうち本剤の代謝への寄与率が 25%を超える分子種）に基づいて選択した（2.7.2.2.1.6）。

C16009 試験の第 1 群では、2 期 Fixed sequence デザインを用いて、患者 16 例に本剤 2.5 mg を単回経口投与時の本剤の PK に対するケトコナゾール（400 mg を 1 日 1 回投与）の影響を検討した。第 2 期でケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）併用時に認められた本剤の総曝露量は、第 1 期で単独投与時に認められた本剤の総曝露量の約 2 倍となり、AUC(0-264)の最小二乗幾何平均比（90% CI）は 2.08（1.91, 2.27）であった。対照的に、ケトコナゾール併用時と非併用時の Cmax は同程度であり、最小二乗幾何平均比（90% CI）は 1.01（0.78, 1.30）であった。

2 期クロスオーバーデザインを採用した第 2 群及び第 3 群で得られた PK データの統計解析において、本剤の血漿曝露量に対する時期効果が明確に認められた（第 2 期の曝露量が第 1 期より統計学的に有意に高く、第 1 期に対する第 2 期の比は第 2 群で 1.63、第 3 群で 2.21 であった）。したがって、強力な CYP3A 阻害剤が本剤の PK に及ぼす影響に対して、時期効果による交絡（過大評価）が生じた可能性が考えられた。そこで、本剤の PK に対する強力な CYP3A 阻害剤の影響を明らかにするため、第 5 群を追加して、本剤の単回投与時の PK に対するクラリスロマイシンの影響を検討した。なお、第 1 群での評価終了後に FDA から薬物相互作用試験でのケトコナゾールの使用制限が勧告されたことから、第 5 群ではケトコナゾールの代わりにクラリスロマイシンを使用した。本剤とクラリスロマイシンの併用時に本剤の総曝露量の明らかな変化は認められず、最小二乗幾何平均比（90% CI）は AUC(0-264)で 1.11（0.86, 1.43）、Cmax で 0.96（0.67, 1.36）であった。

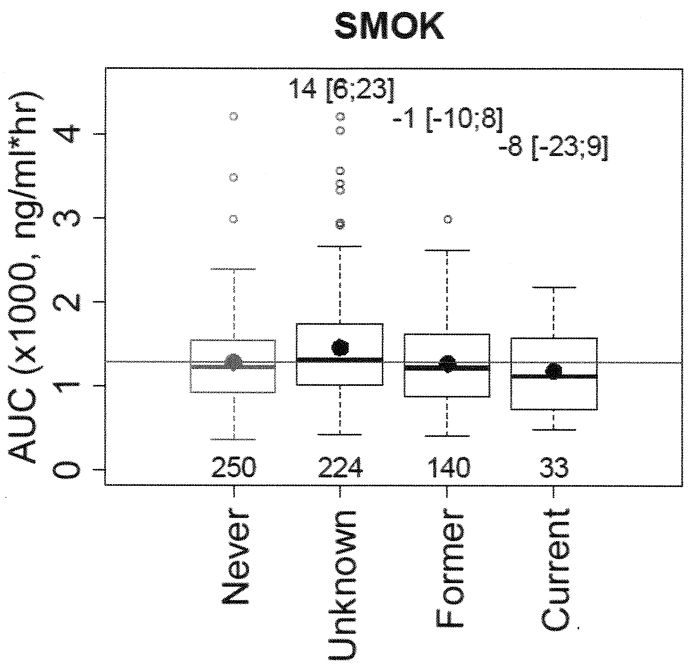
ケトコナゾールを用いた薬物相互作用試験（第 1 群）とクラリスロマイシンを用いた薬物相互作用試験（第 5 群）との間で認められた結果の相違は、Fixed sequence デザインを採用した第 1 群で生じた時期効果による交絡で説明できると考えられた。前述のとおり、時期効果の大きさは 1.63～2.21 倍であった。ケトコナゾールを用いた薬物相互作用試験で認められた AUC(0-264)の最小二乗幾何平均比（2.08）は、時期効果の大きさの範囲内であった。したがって、ケトコナゾール非併用時（第 1 期）に対する併用時（第 2 期）の本剤の AUC(0-264)の比は、実際には第 5 群で認められた比（1.11）に近似する可能性が高く、第 1 群のケトコナゾール併用時（第 2 期）に認められた全身曝露量の増加は時期効果に起因していることが示唆された。以上のとおり、本剤の PK に対して強力な CYP3A 阻害剤が及ぼす影響は、第 5 群で的確に評価することができた。第 5 群では、強力な CYP3A 阻害剤による本剤の PK の有意な変化は認められなかったことから、本剤を強力な CYP3A 阻害剤と併用する際に本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。本知見は、本剤の臨床使用時に認められる血中濃度では、本剤の代謝に優位に寄与する特定の CYP 分子種はなく、本剤の代謝には種々の活性を有する CYP 以外の蛋白が寄与することが示唆された in vitro 試験データによる考察とも一致している。

本剤の PK に対する強力な CYP1A2 阻害剤（シプロフロキサシンなど）の影響は、母集団 PK 解析において時間依存的な共変量として検討した。解析データセットには、本剤投与中にシプロフロキサシン（強力な CYP1A2 阻害剤）を併用した患者 27 例のデータを含めた。共変量解析の結果、強力な CYP1A2 阻害剤の併用が本剤の PK に及ぼす有意な影響は認められなかった。したがって、本剤を強力な CYP1A2 阻害剤と併用する際に本剤の用量を調整する必要はないと考えられた。

2）本剤の PK に対する CYP 誘導剤の影響

C16009 試験の第 4 群では、PXR を介して誘導される複数の薬物代謝酵素及びトランスポーターの誘導剤であり、強力な CYP3A 誘導剤として確立されているリファンピシンを用いて、本剤の PK に対する影響を検討した。リファンピシンとの併用により本剤の Cmax は 54%低下し、非併用時に対する最小二乗幾何平均比（90% CI）は 0.46（0.29, 0.73）であった。また、併用時に本剤の AUC(0-last)は 74%減少し、非併用時に対する最小二乗幾何平均比（90% CI）は 0.26（0.18, 0.37）であった。本知見により、リファンピシンのような強力な誘導剤が投与されている場合には、PXR を介して誘導される代謝酵素の本剤の総クリアランスに対する寄与が増大する可能性が高いことが推察された。したがって、本剤と強力な CYP3A 誘導剤との併用は避けた方が望ましいと考えられた。

CYP1A2 活性は喫煙によって誘導される。母集団 PK 解析では、本剤の PK に対して喫煙は統計学的に有意な共変量として認められず、CYP1A2 誘導剤は本剤の PK に有意な変化を及ぼさないことが示唆された。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-7）。自己申告に基づく喫煙者と非喫煙者の間における AUC の相対差は 20%未満であり、これら 2 群間で臨床的に考慮すべき曝露量の差はないことが示唆された。



出典：5.3.3.5-2（Figure 22）
X 軸には各喫煙状況及び患者数を示した（Never：非喫煙者、Unknown：喫煙状況不明者、Former：元喫煙者、Current：現喫煙者）。
赤丸及び黒丸は、それぞれ非喫煙患者及び各喫煙状況の患者における平均曝露量を示した。図内上部及び角括弧内の数値は、非喫煙患者に対する各喫煙状況の患者での AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

図 2.7.2.3-7　本剤 4 mg を経口投与した喫煙及び非喫煙患者における曝露量の個別予測値

3）併用薬の PK に対する本剤の影響

本剤は、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 に対する可逆的若しくは時間依存的な阻害剤ではないことが in vitro 試験で認められた（IC_{50} が 30 μmol/L 超、Ki が 15 μmol/L 超）。したがって、本剤の投与により CYP 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

また、典型的な誘導剤が CYP の代謝活性の亢進を引き起こす in vitro 試験条件下において、本剤は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の蛋白量や活性を誘導しないことが示された（本剤の最高濃度は 9.67 μmol/L）。本剤は AhR（CYP1A2 など）、CAR（CYP2B6 など）又は PXR（CYP3A4/5 など）を介して CYP の発現を誘導しなかったことから、本剤の投与により CYP に対する誘導を介する併用薬との薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

(2) トランスポーターを介した相互作用

薬物相互作用に関する厚生労働省のガイドライン最終案に従って、関連する薬物トランスポーターの基質、阻害剤及び誘導剤として本剤を評価した。

1) 薬物トランスポーターの基質としての評価

① 肝取込みトランスポーター

ヒト肝細胞を用いて、既知のOATP阻害剤（シクロスポリンA）存在下及び非存在下での本剤の取込み速度を比較検討した結果、本剤はOATPの基質ではないことが示された（2.7.2.2.1.7）。したがって、OATP1B1又はOATP1B3の阻害剤若しくは誘導剤や、臨床的に考慮すべきOATP1B1又はOATP1B3の遺伝子多型により、本剤のPKが影響を受ける可能性は低いと考えられた。

② 腎取込みトランスポーター

本剤に関して、OAT1、OAT3又はOCT2の基質として評価するin vitro試験は実施していない。しかしながら、本剤の未変化体の腎クリアランス〔0.119 L/hr（C16016試験）〕が本剤のCL/Fの3.5%及び全身クリアランスの6.4%程度であることから、これらの腎取込みトランスポーターは本剤のクリアランスに大きく寄与していないと考えられた。また、本剤の未変化体の腎クリアランス（0.119 L/hr）は非結合型分率と糸球体濾過量（GFR）の積（fu × GFR = 0.072 L/hr）と同程度であることから、本剤の腎排泄における主要な機序は尿細管分泌ではなく糸球体濾過であると推察された。したがって、OAT1、OAT3又はOCT2の阻害剤若しくは誘導剤と本剤との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

③ 排出トランスポーター

Caco-2細胞を用いたin vitro試験により、本剤は排出輸送体であるP-gpの基質であるが、BCRPの基質ではないことが示された（2.7.2.2.1.5）。これらの知見に加え、本剤の物理的化学的性質（低い膜透過性と高い溶解性）及び臨床試験においてP-gpの阻害剤であるクラリスロマイシンとの併用投与時に本剤のCmaxがほとんど影響を受けなかったことを考慮すると、腸管におけるP-gpを介した排出は、本剤の絶対的経口バイオアベイラビリティを規定する主要な因子ではないと考えられた。また、本剤の肝代謝に比べ、未変化体の胆汁排泄及び尿細管分泌は本剤の主要な消失経路ではないと推察された。本剤を患者へ投与時の未変化体の腎クリアランスはCL/Fの3.5%及び全身クリアランスの6.4%程度であり、能動的な尿細管分泌ではなく受動的な糸球体濾過と同程度であると考えられた。

以上のとおり、本剤のバイオアベイラビリティ及びクリアランスに対するP-gpによる寄与は小さいことから、本剤とP-gp阻害剤との間で臨床的に考慮すべき薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2) 薬物トランスポーターの阻害剤としての評価

① P-gp及びBCRPの阻害

Caco-2細胞及びトランスポーター発現細胞を用いた試験により、本剤はP-gp及びBCRPの阻害剤ではない（IC_{50}が100 μmol/L超）ことが示された（2.7.2.2.1.7）。したがって、28

日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時の最高血漿中濃度又は腸管内腔での推定濃度において、本剤は P-gp 及び BCRP を阻害しないと考えられた（表 2.7.2.3-1）。また、本剤と P-gp 及び BCRP の基質との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いことから、これらの排出トランスポーターの典型基質を用いる臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

表 2.7.2.3-1　本剤の P-gp 及び BCRP 阻害能を介した薬物相互作用リスクの評価

トランスポーター／試験系	基質	IC_{50}[a] (μmol/L)	$[I_1]/IC_{50}$[b]	$[I_2]/IC_{50}$[c]
P-gp／Caco-2 細胞	[^{3}H]-ジゴキシン 3 μmol/L	>100	0.001	0.443
BCRP／LLC-PK1 細胞	[^{3}H]-プラゾシン 0.01 μmol/L	>100	0.001	0.443

P-gp：P 糖蛋白、BCRP：breast cancer resistance protein

a Caco-2 細胞又は LLC-PK1 細胞で検討したイキサゾミブの最高濃度に基づいて推定した IC_{50} 値（2.6.4.7.3、2.6.4.7.4）。

b $[I_1]$：28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時のサイクル 1 の 15 日目におけるイキサゾミブの血漿中 Cmax の幾何平均〔0.11 μmol/L（C16007 試験）〕。薬物相互作用に関する厚生労働省のガイドライン最終案（2014 年）によると、算出した $[I_1]/IC_{50}$ 値が 0.1 未満であれば、治験薬と各トランスポーターの基質との薬物相互作用を検討する臨床試験は不要である[8]。

c $[I_2]$：4 mg 経口投与に基づいて算出したモル用量/250 mL。薬物相互作用に関する厚生労働省のガイドライン最終案（2014 年）によると、$[I_2]/IC_{50}$ 値が 10 未満であれば、治験薬と各トランスポーターの基質との薬物相互作用を検討する臨床試験は不要である[8]。

② OATP の阻害

In vitro 試験により、本剤は肝臓の OATP の阻害剤ではない（IC_{50} が 10 μmol/L 超）ことが示された（2.7.2.2.1.7）。したがって、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時の最高血漿中濃度又は門脈内での非結合型の推定最高濃度において、本剤は肝臓の OATP を阻害しないと考えられた（表 2.7.2.3-2）。また、本剤と OATP の基質との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いことから、OATP の典型基質を用いる臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

表 2.7.2.3-2　本剤の OATP 阻害能を介した薬物相互作用リスクの評価

トランスポーター／試験系	基質	IC_{50}[a] (μmol/L)	総 Cmax/IC_{50}[b]	K_i[c] (μmol/L)	R 値[d] 1+(fu × Iin,max/Ki)
OATP1B1 又は OATP1B3／HEK293 細胞	[^{3}H]- エストラジオール -17β-D-グルクロニド 50 nmol/L	>10	0.011	>5	1.0003

OATP：organic anion transporting polypeptide

a 導入 HEK293 細胞で検討したイキサゾミブの最高濃度に基づいて推定した IC_{50} 値（2.6.4.7.2）。

b 総 Cmax：28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時のサイクル 1 の 15 日目におけるイキサゾミブの血漿中 Cmax の幾何平均〔0.11 μmol/L（C16007 試験）〕。

c Ki 値は $IC_{50}/2$ として推定した。

d R 値 = 1 + (fu × Iin,max/Ki)。ここで、fu は血漿中の非結合型分率（0.01）であり、Iin,max は門脈内最高濃度で、Cmax + (ka × 用量 × FaFg/Qh) により推定した。Cmax は、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時のサイクル 1 の 15 日目における総血漿中濃度の幾何平均である。ka は吸収速度定数、FaFg は吸収された用量の割合、Qh は肝血流量である。ka には母集団 PK モデルによる推定値 0.34 hr^{-1}（0.0057 min^{-1}）を使用した。FaFg 値は 1、Qh 値は 1617 mL/min と仮定した。薬物相互作用に関する厚生労働省のガイドライン最終案（2014 年）によると、R 値（1 + (fu × Iin,max/Ki)）が 1.25 未満であれば、治験薬と各トランスポーターの基質との薬物相互作用を検討する臨床試験は不要である[8]。

③ OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害

各トランスポーター発現細胞株を用いた試験により、本剤は OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤ではない（IC_{50} が 10 μmol/L 超）ことが示された。したがって、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時の非結合型の最高血漿中濃度では、本剤は OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害しないと考えられた（表 2.7.2.3-3）。また、本剤と OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いことから、各トランスポーターの典型基質を用いる臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

表 2.7.2.3-3　本剤の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害能を介した薬物相互作用リスクの評価

トランスポーター	細胞株	基質	IC_{50}[a] (μmol/L)	1+(非結合型の Cmax/IC_{50})[b]
OAT1	S_2 トランスジェニックマウス腎細胞／OAT1	[^{3}H]-パラアミノ馬尿酸 1 μmol/L	>10	1.0001
OAT3	S_2 トランスジェニックマウス腎細胞／OAT3	[^{3}H]-エストロン-3-硫酸 50 nmol/L	>10	1.0001
OCT2	HEK293/OCT2	[^{14}C]-メトホルミン 10 μmol/L	>10	1.0001
MATE1	HEK293	[^{14}C]-メトホルミン 10 μmol/L	>10	1.0001
MATE2-K	HEK293	[^{14}C]-メトホルミン 10 μmol/L	>10	1.0001

OAT：organic anion transporter、OCT：organic cation transporter、MATE：multi-drug and toxin extrusion transporter
a 各細胞株で検討したイキサゾミブの最高濃度に基づいて推定した IC_{50} 値（2.6.4.7.5）。
b 非結合型の Cmax：28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時のサイクル 1 の 15 日目における非結合型の血漿中 Cmax の幾何平均〔C16007 試験で認められた Cmax（0.11 μmol/L）と非結合型分率 0.01 に基づき算出〕。薬物相互作用に関する厚生労働省のガイドライン最終案（2014 年）によると、1+(非結合型の Cmax/IC_{50})値が 1.25 未満であれば、治験薬と各トランスポーターの基質との薬物相互作用を検討する臨床試験は不要である[8]。

3）薬物トランスポーターの誘導剤としての評価

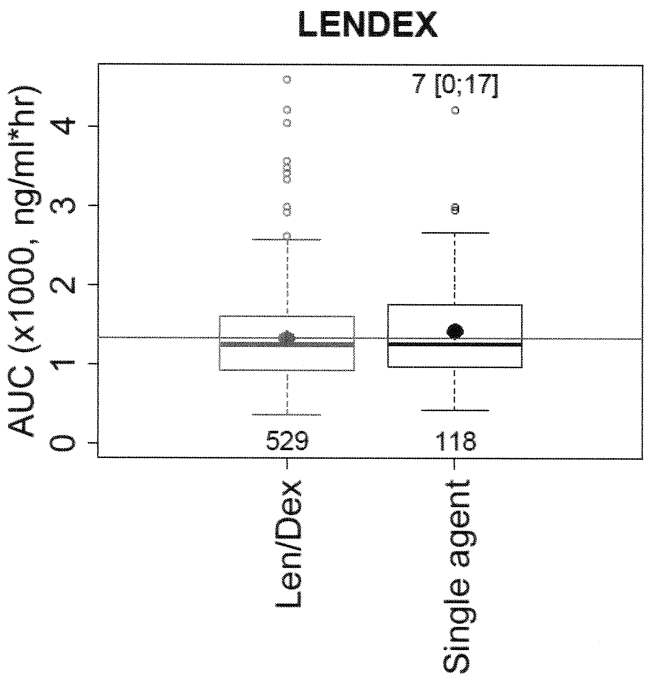
本剤に関して、薬物トランスポーターの誘導剤として評価する in vitro 試験は実施していない。しかしながら、ヒト肝細胞において、本剤の 9.67 μmol/L〔28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤 4 mg を経口投与時のサイクル 1 の 15 日目における血漿中 Cmax（0.11 μmol/L）の 88 倍〕までの濃度範囲で、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の蛋白量や活性を誘導しないことが示された（2.7.2.2.1.8）。CYP1A2 の誘導は AhR により調節され、また、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導は PXR と CAR により交差調節されることから、これらの核内受容体は本剤により活性化されないと推察された。したがって、AhR、PXR 又は CAR を介した機序を通して、本剤が薬物トランスポーターの誘導を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（3）本剤とレナリドミド／デキサメタゾン（LenDex）併用時の薬物相互作用

1）本剤の PK に対する LenDex の影響

LenDex との併用時の本剤の PK パラメータ（C16005 試験及び C16008 試験）は、本剤を単独投与時の PK パラメータ（C16003 試験及び C16004 試験）と同等であった。したがって、LenDex との併用による本剤の臨床 PK への明確な影響はないと考えられた。本考察は、

LenDex 併用は本剤の PK に対して有意な共変量ではないことが示された母集団 PK 解析の結果からも裏付けられた。また、最終モデルを用いて、本剤 4 mg を単回投与時の曝露量の個別予測値を算出した（図 2.7.2.3-8）。本剤の単独投与と LenDex との併用投与の間における AUC の相対差は 20%未満であり、これら 2 群間で臨床的に考慮すべき曝露量の差はないことが示唆された。



出典：5.3.3.5-2（Figure 22）
X 軸には各用法及び患者数を示した（Len/Dex：LenDex 併用、Single agent：単独投与）。
赤丸及び黒丸は、それぞれ LenDex 併用及び本剤単独投与時の平均曝露量を示した。図内上部及び角括弧内の数値は、LenDex 併用時に対する本剤単独投与時での AUC(0-inf)の変化率及び 95% CI を示した。

図 2.7.2.3-8　本剤 4 mg を単独投与及び LenDex 併用投与した患者における曝露量の個別予測値

2）LenDex の PK に対する本剤の影響

レナリドミド及びデキサメタゾンの PK に対する本剤の影響を検討するための試験は実施していないが、下記のとおり、本剤はレナリドミド及びデキサメタゾンの PK を変化させないと考えられた。

レナリドミドはほとんど代謝されず、主に腎臓で排泄されることが認められている[9]。また、ヒト肝ミクロソーム、rCYP 及びヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では、レナリドミドは CYP 酵素の基質ではないことが示されている[10]。その他の In vitro 試験では、レナリドミドは P-gp に対する親和性の低い基質であり、BCRP、MATE1、MRP1、MRP2、MRP3、OAT1、OAT3、OATP1B1、OCT1、OCT2、OCTN1 及び OCTN2 の基質ではないことが示されている[10]。さらに、臨床試験において、P-gp 阻害剤であるキニジンとの併用時にレナリドミドの PK に明確な変化は認められなかったことから、臨床使用時では P-gp を介した輸送はレナリドミドのクリアランスに大きく寄与していないと考察されている[11][12]。

前記のとおり、本剤はCYP及び薬物トランスポーターの阻害剤や誘導剤ではないことが認められた。また、レナリドミドも主要な薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質ではないと考えられている。これらの知見より、本剤がレナリドミドのPKを変化させる可能性は低いと考えられた。

デキサメタゾンについては、in vitro試験及び臨床試験により、主にCYP3A4によって代謝されることが示されている[13][14]。本剤はCYP3A4を阻害又は誘導しないことから、デキサメタゾンのPKに対して本剤が影響を及ぼす可能性はないと考えられた。

(4) 食事の影響

高脂肪食摂取後に本剤投与時の本剤のPKを空腹時に本剤投与時と比較した結果、本剤のCmaxは69%低下し、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は0.31（0.21, 0.45）であり、また、AUC(0-216)は28%減少し、その最小二乗幾何平均比（90% CI）は0.72（0.58, 0.89）であり、高脂肪食により本剤の吸収速度及び吸収量が低下することが示された（2.7.1.2.2）。したがって、本剤は食事の1時間以上前又は2時間以上後に投与することが妥当であると考えられた。なお、本用法は第3相C16010試験で採用したものと同一である。

2.7.2.3.1.7 母集団薬物動態

(1) BSA換算用量から固定用量への切替え

C16001試験、C16002試験、C16003試験及びC16004試験で得られた本剤単独の静脈内及び経口投与時のPKデータを用いて、母集団PK解析を実施した（5.3.3.5-1）。解析モデルのクリアランス及び分布容積のパラメータに関して、年齢、BSA、体重、性別などの共変量について検討した。単変量解析の結果、本剤のクリアランスに対する年齢、体重、BSA、性別、CrCL、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値、AST値及び総ビリルビン値による有意な影響は認められなかった（$p < 0.05$）。初期の第1相臨床試験では、BSAに基づく用量で本剤の投与が行われていたことから、体格に関連する共変量（体重又はBSA）がクリアランス又は中央コンパートメントの分布容積に対する影響について注目したが、体重又はBSAのいずれでも本剤のクリアランス又は中央コンパートメントの分布容積に対する有意な影響は認められなかった。

比較的幅広いBSAの範囲（1.3～2.6 m^2）において、BSAと本剤のクリアランスとの間に明確な関係が認められず、固定用量で投与時の全身曝露量（AUC）は患者のBSAに依存しないことが示唆された。したがって、静脈内又は経口投与時のCmax又はAUCはBSAにより影響を受けないことから、固定用量での経口投与又は静脈内投与は妥当であると考えられた。そのため、本知見が得られた以降の全ての臨床試験において、BSAに基づく用量の代わりに固定用量を採用した。第3相試験であるC16010試験での本剤の開始用量は、推奨用量と判定された2.23 mg/m^2に基づき、4 mgの固定用量を採用した〔ボルテゾミブの臨床試験で得られた多発性骨髄腫患者2,208例の平均BSA（1.86 m^2）に基づき換算〕。用量設定の根拠については、2.7.2.3.5に示した。

(2) 最終的な母集団 PK モデルの構築とシミュレーション

本母集団 PK 解析の目標は、第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で得られたデータに基づいて母集団 PK モデルを構築すること（PK パラメータ対する統計学的に有意で臨床的に考慮すべき共変量の確認も含む）、並びに曝露量－反応解析のために最終モデルを用いて C16010 試験における各患者の曝露量を予測することであった。母集団 PK 解析の詳細については、5.3.3.5-2 に示した。

本解析は、第 1 相試験 7 試験（C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験、C16004 試験、C16007 試験、C16013 試験及び TB-MC010034 試験）、第 1/2 相試験 2 試験（C16005 試験及び C16008 試験）及び第 3 相試験 1 試験（C16010 試験）で得られたデータを用いて実施した。全 10 試験で得られた患者 755 例のデータに基づき、母集団 PK 解析用の併合データセットを構築した。本剤の投与は、C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験、C16004 試験及び C16005 試験（第 1 相パート）では BSA に基づく用量、C16005 試験（第 2 相パート）、C16007 試験、C16008 試験、C16010 試験、C16013 試験及び TB-MC010034 試験では固定用量で実施した。本剤の投与は週 1 回（28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目）又は週 2 回（21 日サイクルの 1、4、8 及び 11 日目）のスケジュールで行った。母集団 PK 解析に用いた最終的なデータセットを表 2.7.2.3-4 に要約した。

表 2.7.2.3-4　母集団 PK 解析用データセットの概要

試験 ID	患者数	PK 検体数	記録された投与回数
C16001	80	1017	295
C16002	28	579	80
C16003	52	934	203
C16004	51	841	139
C16005	62	644	305
C16007	15	176	43
C16008	63	691	435
C16010	347	3871	7554
C16013	43	859	117
TB-MC010034	14	295	38
合計	755	9907	9209

出典：5.3.3.5-2（Table 10）

最終的な解析データセットに含めた患者の共変量を要約し、表 2.7.2.3-5 に示した。

表 2.7.2.3-5　母集団 PK 解析用データセットに含めた共変量の要約

共変量	中央値（範囲）又はカテゴリー（%）
年齢（歳）	65（23-91）
血清アルブミン（g/L）	39（12-55）
アラニンアミノトランスフェラーゼ（U/L）	18（5-127）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）	22（4-127）
総ビリルビン（μmol/L）	7（1.71-39.3）
体表面積（m^2）	1.88（1.23-2.67）
クレアチニンクリアランス（mL/min）	86.8（25.8-297）
血清クレアチニン濃度（μmol/L）	80（35-327）
ヘマトクリット（1 に占める割合）	0.35（0.15-0.54）
ヘモグロビン（g/L）	116（46-168）
身長（cm）	167（131-193）
投与経路	経口／静脈内：85.7／14.3
LenDex 併用	単独投与／LenDex 併用：29.9／70.1
投与レジメン	週 2 回／週 1 回：25.8／74.2
人種	白人／黒人／アジア人／その他：79.9／5.56／11.7／2.91
性別	女性／男性：42.4／57.6
喫煙状況	非喫煙者／現喫煙者／元喫煙者／不明：33.1／4.37／18.5／44
体重（kg）	75.5（36.7-151）

出典：5.3.3.5-2（Table 11）

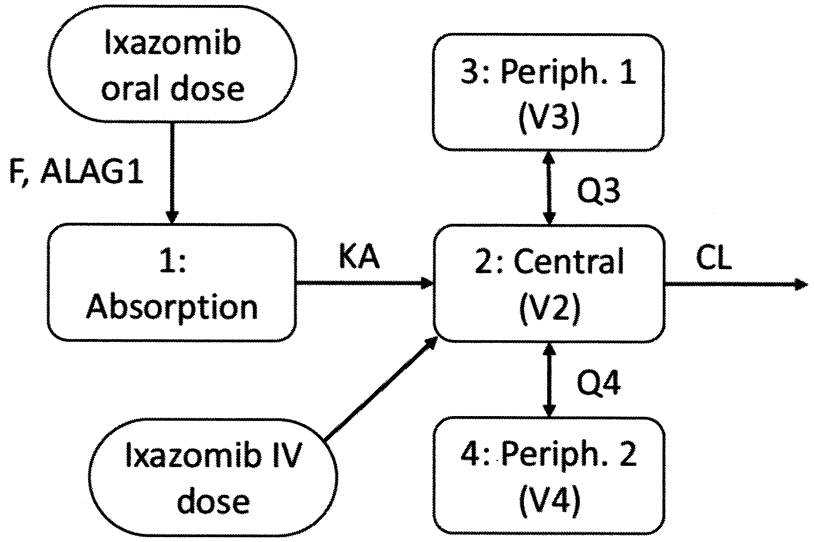
併用された CYP3A4 及び CYP1A2 の阻害剤又は誘導剤に関する時間依存性の共変量に関して、患者例数と併用日数の積（例×日）を指標として用いた（表 2.7.2.3-6）。本剤の投与期間中の患者に併用された全ての CYP 阻害剤又は誘導剤については、5.3.3.5-2 Appendix 9.5 に示した。

表 2.7.2.3-6　母集団 PK 解析用データセットに含めた CYP 阻害剤又は誘導剤併用に関する時間依存性の共変量の要約

共変量	N（例×日）	カテゴリー（%）
CYP1A2 阻害剤／誘導剤の例×日	12658	--／-／0／+／++：0.616／0.198／98.6／0.6／0
CYP3A4 阻害剤／誘導剤の例×日	12658	--／-／0／+／++：0.134／3.29／96.3／0.119／0.198

出典：5.3.3.5-2（Table 13）
カテゴリーでは、投与された併用薬が強力（--）又は中程度（-）の CYP 阻害剤、チトクローム P450 に対する影響なし（0）、中程度（+）又は強力（++）な CYP 誘導剤であることを示した。

全 755 例から得られた本剤の血漿中濃度－時間データを用いて、本剤の母集団 PK モデルを構築した。1 コンパートメントの線形固定効果モデルから開始して、ステップワイズに基本モデルを構築した。最終的に構築した基本モデルの構造を図 2.7.2.3-9 に示した。



出典：5.3.3.5-2（Figure 1）
F：絶対的経口バイオアベイラビリティ、ALAG1：吸収遅延時間、KA：吸収速度定数、CL：全身クリアランス、V2：中央コンパートメントの分布容積、V3：第1の末梢コンパートメントの分布容積、V4：第2の末梢コンパートメントの分布容積、Q3：第1のコンパートメント間クリアランス、Q4：第2のコンパートメント間クリアランス

図 2.7.2.3-9　本剤の薬物動態に関する構造モデル

2.7.2.1.4.6 に示したとおり、事前に規定した共変量（表 2.7.2.1-3）と PK パラメータとの関係に基づいて共変量モデルを構築した。最初に単変量の共変量を追加し、次いで幾つかの共変量を追加した。共変量－パラメータ関係の検討において、V4 に関しては BSA 及び体重のみがモデルの適合度を統計学的に有意に改善し、同時に変量効果の分散を 10%以上減少させ、事前に規定した選択基準を満たした（5.3.3.5-2）。BSA と体重は互いに強く相関する体格に関連する共変量であるため、モデルに組み込むのは一方のみとした。OFV の減少と変量効果の分散の減少のどちらも BSA の方がわずかに優れており、また、概して体格を説明する共変量としては体重より BSA の方が妥当であると考えられていることから、最終モデルでは V4 に対する唯一の共変量として BSA を組み込むこととした。

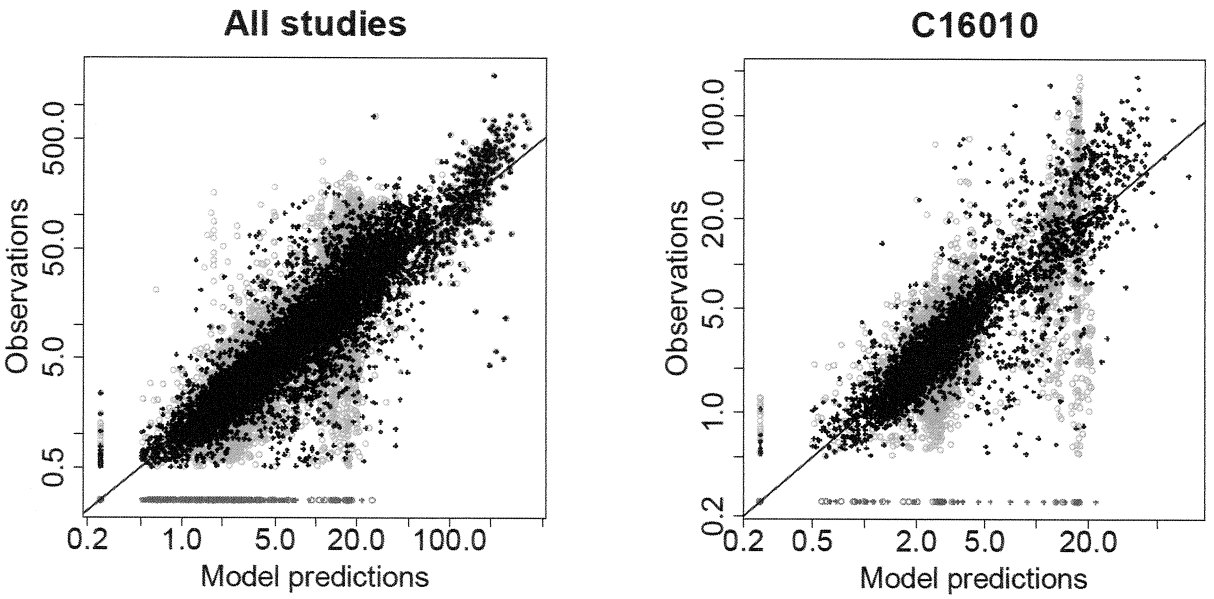
母集団 PK 解析の基本及び最終モデルに基づくパラメータ推定値を表 2.7.2.3-7 に示した。

表 2.7.2.3-7　母集団 PK 解析の基本及び最終モデルによるパラメータ推定値

モデルパラメータ	基本モデルの推定値 （個体間変動% CV）	最終モデルの推定値 （個体間変動% CV）
絶対的経口バイオアベイラビリティ（F）	58%（74）	58%（73）
吸収遅延時間（T_{LAG}）	14 分	13 分
吸収速度定数（Ka）	0.34 /hr $t_{1/2}$=124 分	0.34 /hr $t_{1/2}$=124 分
全身クリアランス（CL）	1.87 L/hr（45）	1.86 L/hr（44）
中央コンパートメントの分布容積（V2）	13.3 L	13.7 L
第 1 のコンパートメント間クリアランス（Q3）	5.40 L/hr	5.18 L/hr
第 1 の末梢コンパートメントの分布容積（V3）	315 L	309 L
第 2 のコンパートメント間クリアランス（Q4）	26.6 L/hr	26.1 L/hr
第 2 の末梢コンパートメントの分布容積（V4）	192 L（84）	205 L（79）
体表面積の中央値（1.87 m^2）と比較したときの 5 及び 95 パーセンタイル（1.5 m^2 及び 2.25 m^2）の体表面積が V4 に与える影響		-37%及び+46%

出典：5.3.3.5-2（Table 2）

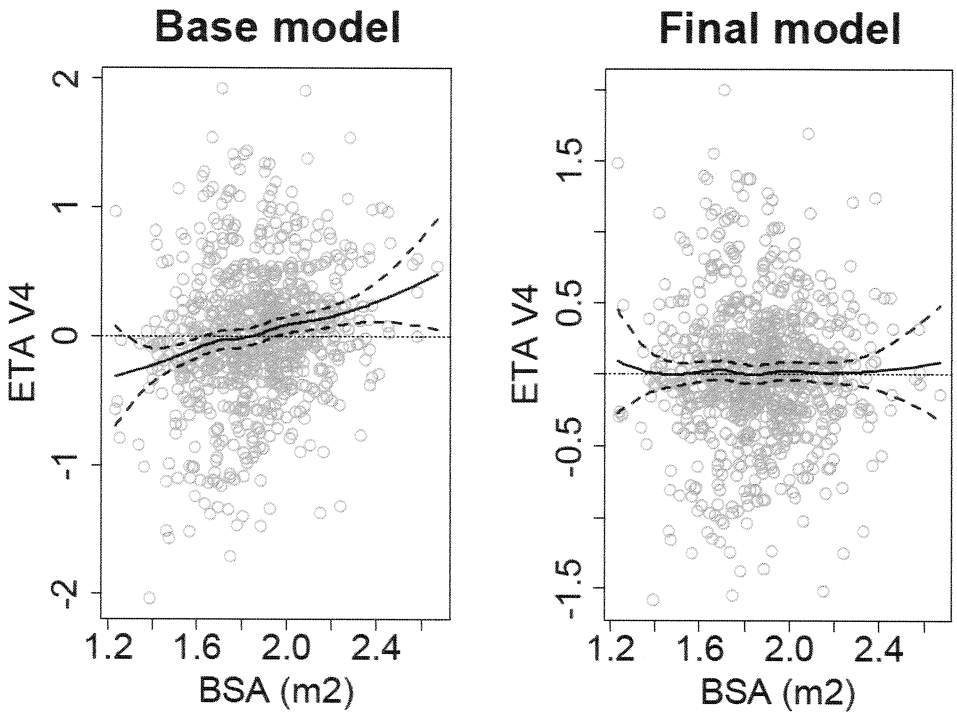
全試験で得られたデータ及び C16010 試験のデータに基づく最終モデルの適合度を図 2.7.2.3-10 に示した。これらのグラフでは、実測データに対する母集団予測値及び個別予測値の双方が、バイアスのない適合を意味する y = x の直線の周囲でランダムに分散していることが認められた。個別予測値は対応する母集団予測値よりも明らかに y = x の直線の近辺に分布しており、実測データの変動を説明するには変量効果モデルが適切であることが示唆された（図 2.7.2.3-10）。



出典：5.3.3.5-2（Figure 17）
All studies：全試験で得られたデータに基づく適合度、C16010：C16010 試験で得られたデータに基づく適合度
黒色及び灰色の点は、それぞれ個別及び母集団予測値と実測データの関係を示した。赤色の点は定量下限値未満の実測データ、実線は y = x の直線を示した。

図 2.7.2.3-10　全試験で得られたデータ及び C16010 試験で得られたデータに基づく最終モデルの適合度

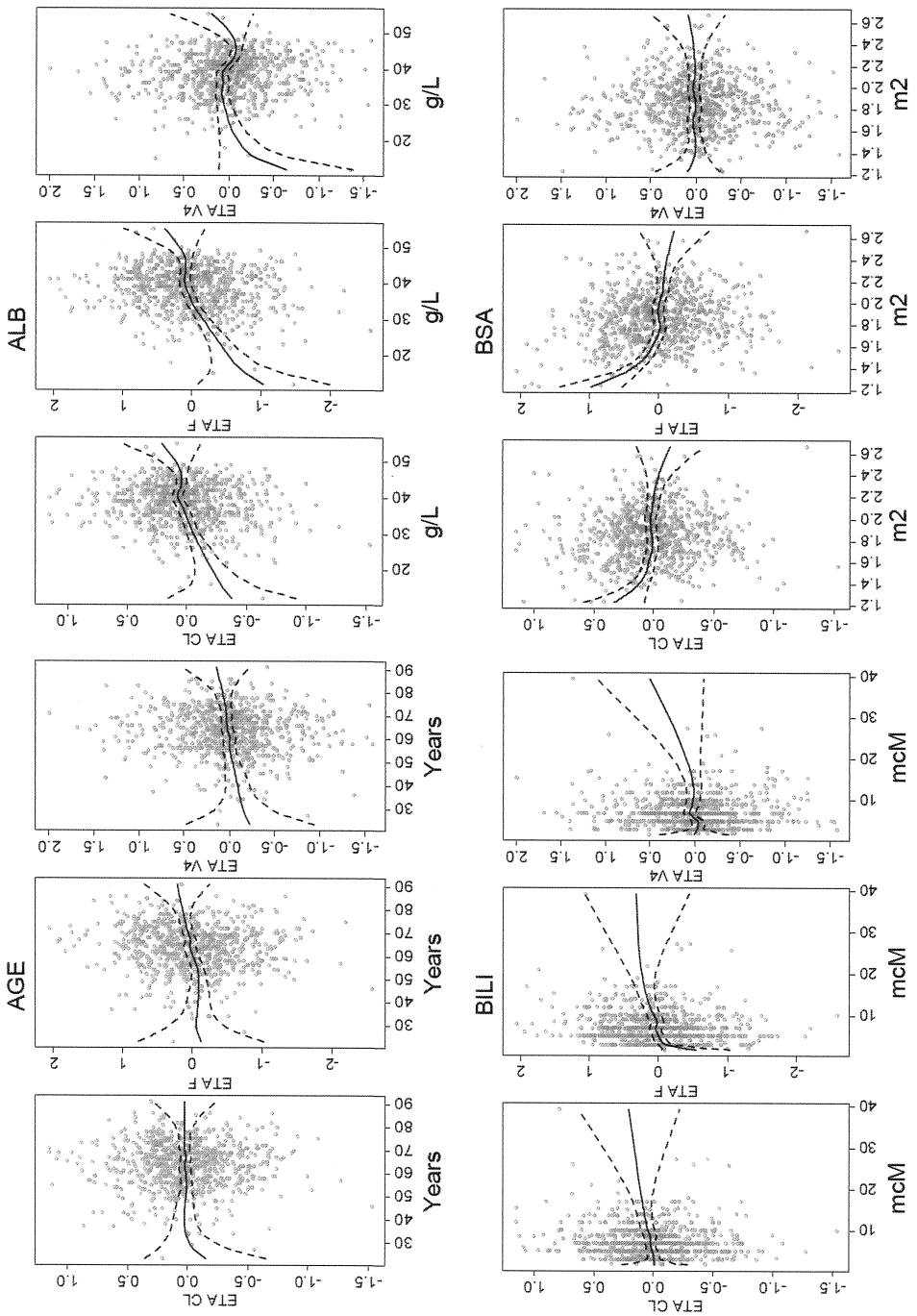
V4 に対する共変量として BSA を最終モデルに組み入れることにより、基本モデルで認められた V4 に対する変量効果と BSA の間にある傾向が認められなくなった（図 2.7.2.3-11）。



出典：5.3.3.5-2（Figure 20）
Base model：基本モデルにおける関係、Final model：最終モデルにおける関係
実線及び破線は、それぞれ LOESS 平滑化曲線及びその 95% CI を示した。

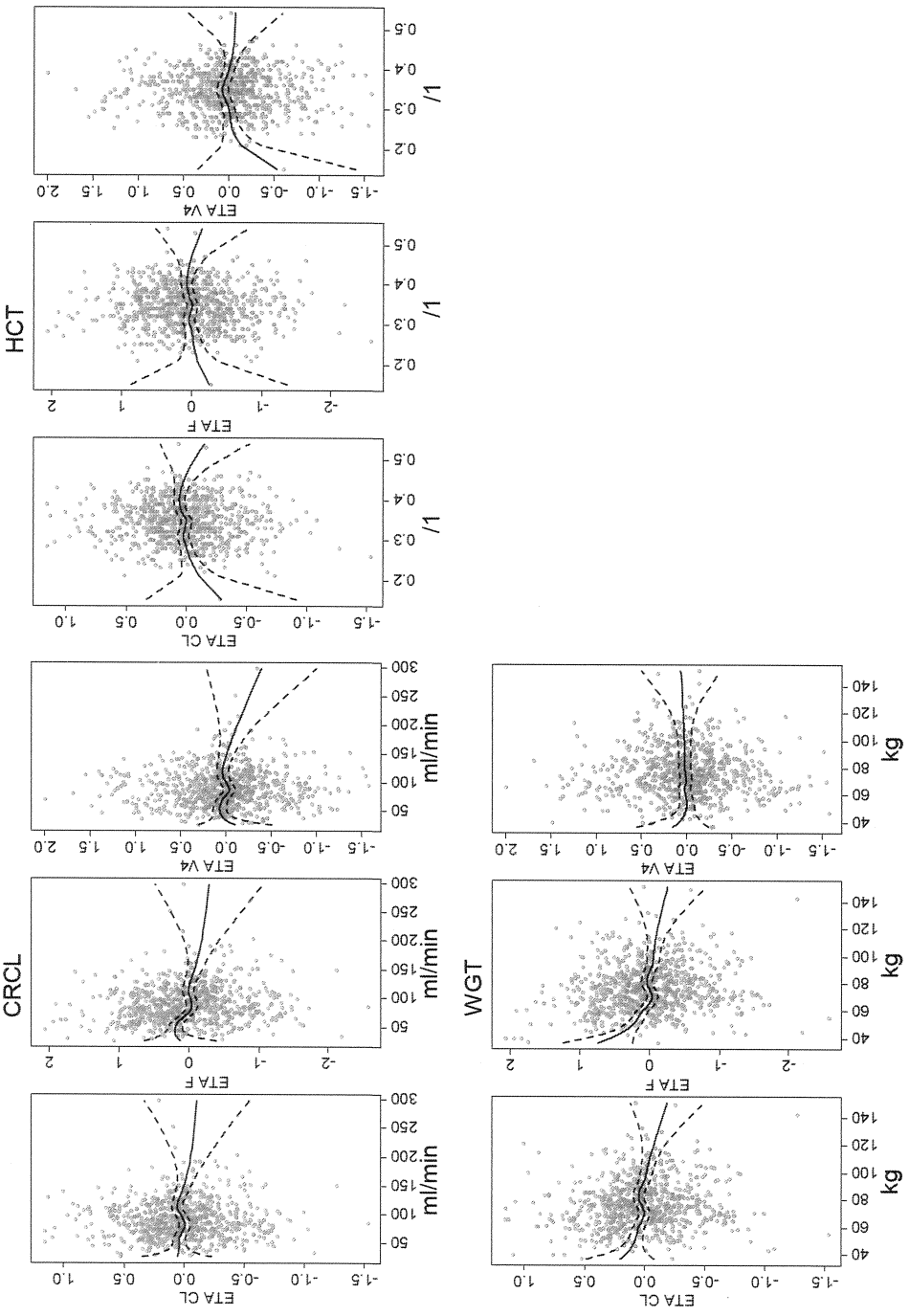
図 2.7.2.3-11　基本モデル及び最終モデルにおける V4 に対する個別の変量効果と BSA との関係

全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果と年齢、総ビリルビン値、BSA、CrCL、ヘマトクリット、体重又は血清アルブミン値との関係を図 2.7.2.3-12 に示した。いずれの共変量でも特定の傾向は認められなかったことから、最終モデルでは V4 に対する BSA の影響のみを組み入れれば、PK パラメータの変動を適切に説明できることが示唆された。



出典：5.3.3.5-2（Figure 78、79、82 及び 83）
AGE：年齢、ALB：血清アルブミン、BILI：総ビリルビン、BSA：体表面積　Y 軸の ETA CL は全身クリアランス、ETA F は F 及び ETA V4 は V4 に対する個別の変量効果を示した。
実線及び破線は、それぞれ LOESS 平滑化曲線及びその 95% CI を示した。

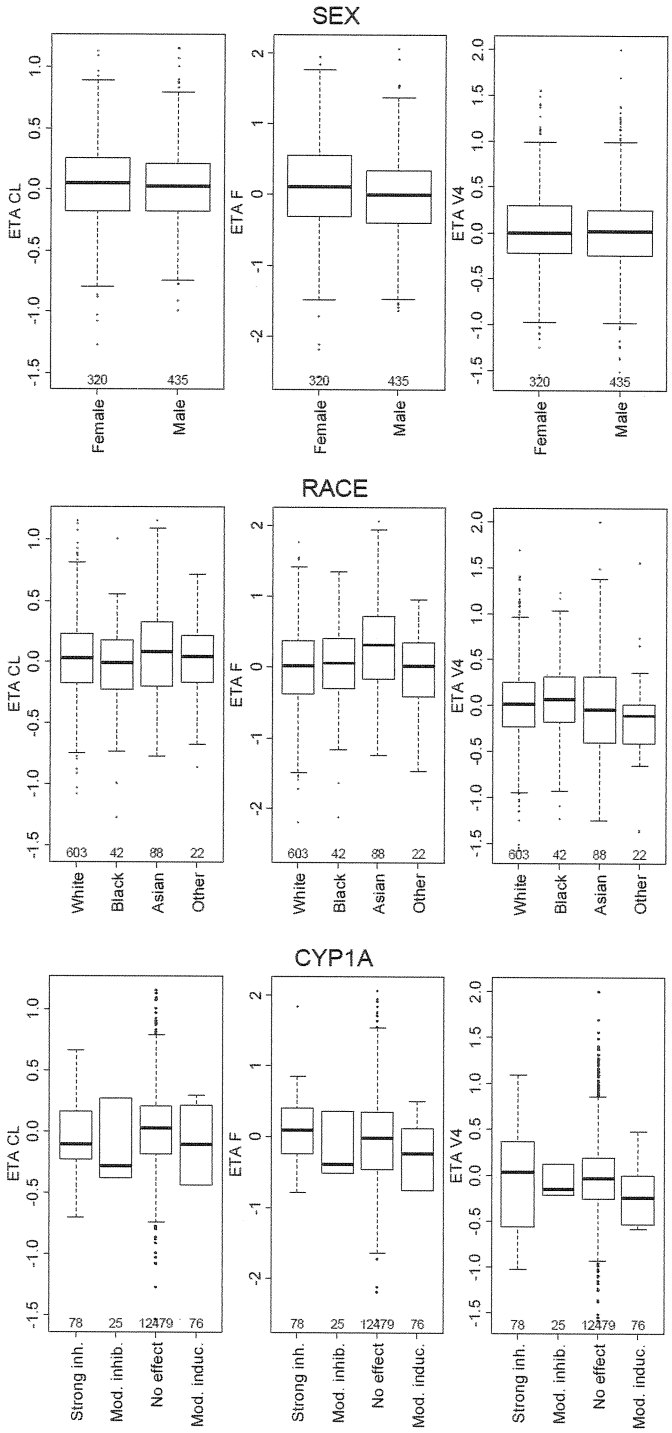
図 2.7.2.3-12　最終モデルにおける全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果と連続変数の共変量との関係



出典：5.3.3.5-2（Figure 84、86 及び 88）
CRCL：クレアチニンクリアランス、HCT：ヘマトクリット、WGT：体重　Y 軸の ETA CL は全身クリアランス、ETA F は F 及び ETA V4 は V4 に対する個別の変量効果を示した。
実線及び破線は、それぞれ LOESS 平滑化曲線及びその 95% CI を示した。

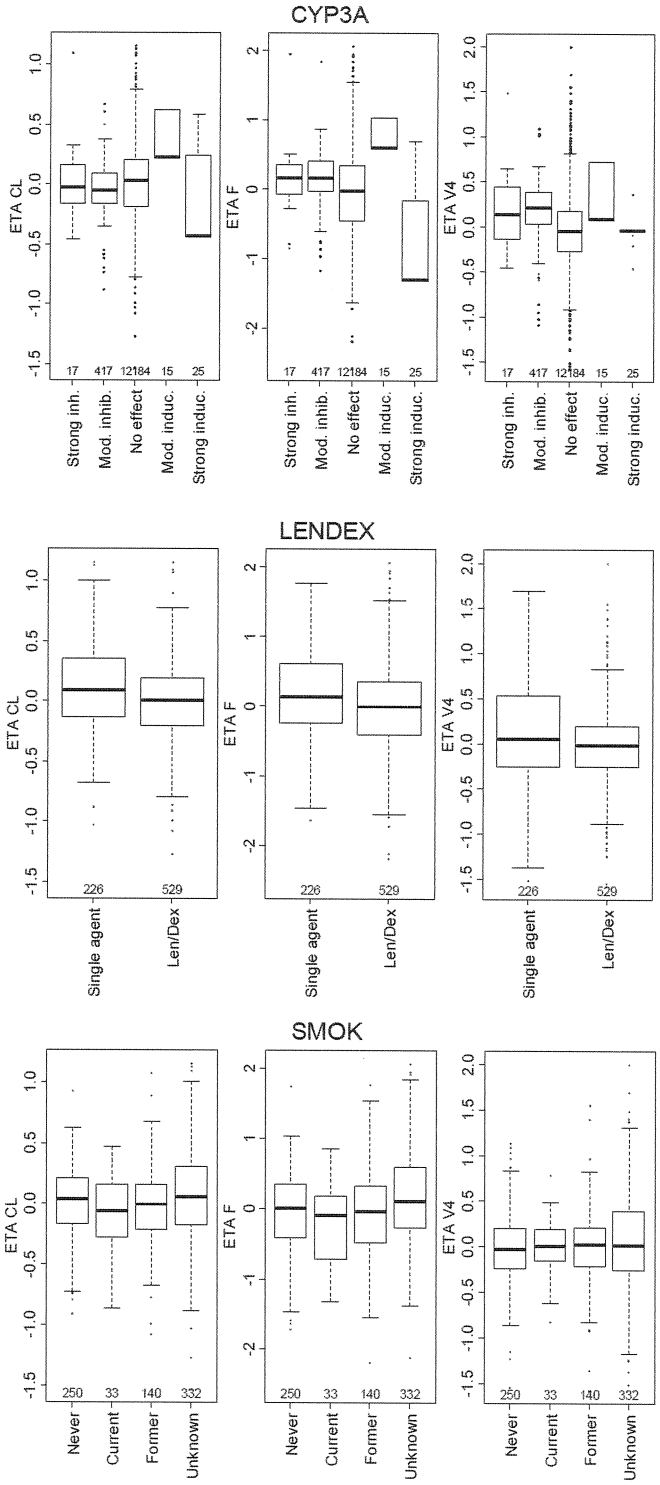
図 2.7.2.3-12　最終モデルにおける全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果と連続変数の共変量との関係（続き）

全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果と性別、人種、CYP1A2 阻害剤／誘導剤の併用、CYP3A 阻害剤／誘導剤の併用、LenDex 併用又は喫煙状況との関係を図 2.7.2.3-13 に示した。これらのグラフから、いずれのカテゴリカル変数の共変量においても、全身クリアランス、F 又は V4 に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。



出典：5.3.3.5-2（Figure 89 及び 90、Figure 93 (corrected)）
X 軸には各カテゴリカル変数の共変量及び患者例数（CYP1A は例×日）を示した〔SEX：性別（Female：女性、Male：男性）、RACE：人種（White：白人、Black：黒人、Asian：アジア人［日本人を含む］、Other：その他の人種）、CYP1A：CYP1A2 阻害剤／誘導剤の併用（Strong inh.：強い阻害剤併用、Mod. inhib.：中程度の阻害剤併用、No effect：併用なし、Mod. induc.：中程度の誘導剤併用）〕。
Y 軸の ETA CL は全身クリアランス、ETA F は F 及び ETA V4 は V4 に対する個別の変量効果を示した。

図 2.7.2.3-13　最終モデルにおける全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果とカテゴリカル変数の共変量との関係

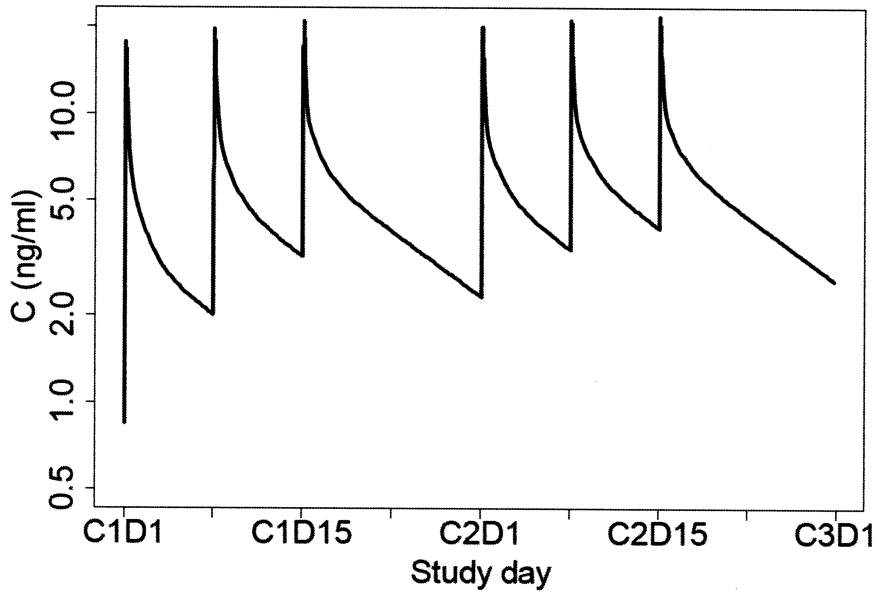


出典：5.3.3.5-2（Figure 94 (corrected)、Figure 95 及び 96）
X 軸には各カテゴリカル変数の共変量及び患者例数（CYP3A は例×日）を示した〔CYP3A：CYP3A 阻害剤／誘導剤の併用（Strong inh.：強い阻害剤併用、Mod. inhib.：中程度の阻害剤併用、No effect：併用なし、Mod. induc.：中程度の誘導剤併用、Strong induc.：強い誘導剤併用）、LENDEX：LenDex 併用（Single agent：単独投与、Len/Dex：LenDex 併用）、SMOK：喫煙状況（Never：非喫煙者、Current：現喫煙者、Former：元喫煙者、Unknown：喫煙状況不明者）〕。
Y 軸の ETA CL は全身クリアランス、ETA F は F 及び ETA V4 は V4 に対する個別の変量効果を示した。

図 2.7.2.3-13　最終モデルにおける全身クリアランス、F 及び V4 に対する個別の変量効果とカテゴリカル変数の共変量との関係（続き）

1 サイクル 28 日間の投与レジメンで本剤 4 mg を週 1 回投与時の血漿中濃度－時間プロファイルについて、最終母集団 PK モデルによるシミュレーションを行った。V4 を除く全てのモデルパラメータにそれぞれの母集団値を設定し、V4 には算出した個別値を使用した。BSA には、解析データセットで報告された個別値の中央値（1.88 m^2）を用いた。

本剤を RRMM 患者へ投与時の最初の 2 サイクルにおける血漿中濃度－時間プロファイルのシミュレーション結果を図 2.7.2.3-14 に示した。



出典：5.3.3.5-2（Figure 23）

図 2.7.2.3-14　本剤を RRMM 患者（BSA = 1.88 m^2）へ投与時の最初の 2 サイクルにおける血漿中濃度－時間プロファイルのシミュレーション

本剤 4 mg を経口投与時の個別の曝露量について、母集団での CL 及び F の推定値、並びに CL 及び F の変量効果間の相関を含む個体間変動の推定値に基づいてシミュレーションを行った。患者 10,000 例のシミュレーションに基づく各パーセンタイルにおける曝露量を表 2.7.2.3-8 に示した。95% CI はブートストラップ抽出した 1,000 セットのパラメータ値に基づいて算出した。

表 2.7.2.3-8　本剤 4 mg を経口投与時の各パーセンタイルにおける曝露量のシミュレーション結果

パーセンタイル	AUC(0-inf)（ng•hr/mL、95% CI）
2.50%	523 (488, 560)
5%	603 (563, 638)
10%	703 (666, 744)
25%	919 (883, 964)
50%	1243 (1195, 1298)
75%	1679 (1600, 1759)
90%	2181 (2071, 2326)
95%	2586 (2414, 2755)
97.5%	3006 (2751, 3188)

出典：5.3.3.5-2（Table 19）

本剤 4 mg を単回投与時の本剤の曝露量の個別予測値に対する共変量の影響についても検討した。連続変数の共変量の中央値及び 5 又は 95 パーセンタイルにおける AUC(0-inf)の変化率を表 2.7.2.3-9 に示した。同様に、カテゴリカル変数の共変量データについて、表 2.7.2.3-10 に示した。幾つかの内因性及び外因性要因の影響については、図 2.7.2.3-1（年齢）、図 2.7.2.3-2（性別）、図 2.7.2.3-3（人種）、図 2.7.2.3-4（CrCL）、図 2.7.2.3-5（ビリルビン）、図 2.7.2.3-7（喫煙状況）及び図 2.7.2.3-8（LenDex 併用）に示した。

表 2.7.2.3-9　連続変数の共変量が中央値の患者に対して同共変量が 5 又は 95 パーセンタイルの患者における AUC(0-inf)予測値の変化率

共変量 （中央値）	共変量が中央値の患者に対して同共変量が 5 パーセンタイルの患者における AUC(0-inf)予測値の変化率［95% CI］	共変量が中央値の患者に対して同共変量が 95 パーセンタイルの患者における AUC(0-inf)予測値の変化率［95% CI］
年齢（65 歳）	-14［-19, -9］（49 歳）	12［8, 17］（79 歳）
BILI（7 μmol/L）	-7［-11, -3］（3 μmol/L）	12［6, 18］（14 μmol/L）
BSA（1.87 m^2）	16［11, 21］（1.5 m^2）	-16［-21, -11］（2.25 m^2）
CRCL（83.5 mL/min）	11［7, 15］（43.8 mL/min）	-16［-22, -11］（142 mL/min）
体重（75.7 kg）	11［6, 15］（51.4 kg）	-15［-20, -9］（109 kg）

出典：5.3.3.5-2（Table 17）
BILI：総ビリルビン、BSA：体表面積、CRCL：クレアチニンクリアランス
注：丸括弧内の数値は線形モデルを評価した共変量の値を示した。角括弧内の範囲は線形回帰に基づく 95% CI を示した。本剤を経口投与した患者のデータに基づいた。

表 2.7.2.3-10　カテゴリカル変数の共変量で最も頻度が高いカテゴリーに対する各カテゴリーでの AUC(0-inf)予測値の変化率

共変量（最も頻度が高いカテゴリー）	最も頻度が高いカテゴリーに対する各カテゴリーでの AUC(0-inf)予測値の変化率［95% CI］
CYP1A2（影響なし）	強力な阻害剤：25［16, 34］ 中等度の誘導剤：-15［-25, -4］ 中等度の阻害剤：23［19, 27］
CYP3A4（影響なし）	強力な阻害剤：21［2, 40］ 強力な誘導剤：-44［-60, -30］ 中等度の誘導剤：47［24, 66］
人種（白人）	アジア人（日本人以外）：35［23, 48］ 黒人：7［-7, 22］ 日本人：36［22, 52］ その他：-5［-23, 16］
性別（男性）	女性：13［6, 21］
LenDex の併用（LenDex 併用）	単独投与：7［0, 17］ 不明：14［6, 23］
喫煙状況（非喫煙者）	元喫煙者：-1［-10, 8］ 現喫煙者：-8［-23, 9］

出典：5.3.3.5-2（Table 18 (corrected)及び Table 50）
LenDex：レナリドミド／デキサメタゾン
角括弧内の範囲は線形回帰に基づく 95% CI を示した。本剤を経口投与した患者のデータに基づいた。

母集団 PK 解析の主な結論を以下に示す。

・線形の分布及び消失、並びに経口投与時の PK プロファイルから示唆される線形の一次吸収を考慮した 3 コンパートメントモデルにより、臨床試験 10 試験（第 1 相試験 7 試験、第 1/2 相試験 2 試験、第 3 相試験 1 試験）で得られた静脈内及び経口投与時の本剤の血漿中濃度－時間データを十分に説明することができた。
・最終モデルには V4 に対する共変量として BSA を組み込んだ。BSA はクリアランスに対する共変量として同定されなかったことから、BSA は AUC には影響を及ぼさないと考えられた。
・BSA 以外には、性別、年齢、人種、軽度又は中等度腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 超）、軽度肝機能障害（総ビリルビン値が ULN の 1～1.5 倍）及び喫煙状況は、各患者で共変量として本剤の PK に影響を及ぼさないことが認められ、これらの共変量に基づく用量調整は必要ないと考えられた。また、本剤の PK に対する時間依存性の共変量としての CYP1A2 又は CYP3A 阻害剤／誘導剤による有意な影響も認められなかった。
・本剤の絶対的経口バイオアベイラビリティ（F）は 58%と推定された。
・モデルシミュレーションでは、本剤 4 mg の単回経口投与時の AUC(0-inf)の中央値（95% CI）は 1243 ng•hr/mL（1195, 1298）であったのに対し、曝露量の個別予測値の 5 及び 95 パーセンタイル（95% CI）はそれぞれ 603 ng•hr/mL（563, 638）及び 2586 ng•hr/mL（2414, 2755）であった。

2.7.2.3.2 本剤の薬力学

本剤の薬力学的作用の評価として、C16001 試験及び C16002 試験において、本剤の週 1 回及び週 2 回の急速静注時の全血中 20S プロテアソームに対する阻害活性の測定を行った。20S プロテアソーム活性の Emax は、大半の患者で 30 分以内に認められたことから、血中で標的

分子に対する作用が速やかに生じたことが示された。20S プロテアソーム活性の Emax は用量に依存していた。C16001 試験での本剤週 2 回投与時の Emax 平均値の範囲は、10%未満（0.125 mg/m^2 コホート）から約 70%（2.34 mg/m^2 コホート）までであった。本剤週 1 回投与時にも同様の結果が認められ、2.34 mg/m^2 以上の用量で約 80%の阻害が認められた。どちらの試験においても、投与後 24 時間を超える長時間の 20S プロテアソーム活性の阻害は認められなかった。この薬力学的プロファイルは、本剤のプロテアソーム阻害活性が可逆的であることから予想できるものであった。

2.7.2.3.3 QTc に対する本剤の影響

2.7.2.3.3.1 非臨床試験データ

本剤は hERG（human ether-a-go-go related gene）をわずかに阻害し（Ki =24.9 μmol/L）、IC_{50} は 59.6 μmol/L であった。hERG に対する Ki 値（Ki = 24.9 μmol/L）と週 1 回 4 mg 投与時の 15 日目に得られた非結合型の血漿中 Cmax の幾何平均（1.14 nmol/L ; 総 Cmax の幾何平均が 0.11 μmol/L、ヒト血漿中の非結合型分率が 0.01 であることに基づき算出）から、安全域は 20000 倍超と算定された。したがって、臨床用量で本剤投与時に得られる曝露量では hERG に対して顕著な阻害作用は生じないと考えられた。

イヌを用いた 1、5 及び 10 サイクル経口投与試験並びに 2 及び 5 サイクル静脈内投与試験（いずれも GLP 試験）において、心電図パラメータに対する影響は認められなかった。1 サイクル経口投与試験では 0.1 mg/kg 群の雄性イヌ（11 日目の Cmax = 159 ng/mL）で QTc 延長を示唆する徴候が認められたが、この雄性イヌと同程度以上の曝露量（Cmax）が得られた、同試験の雌性イヌと 2 サイクル静脈内投与試験の全個体では QTc の延長は認められなかった（2.6.2.4.2.2）。

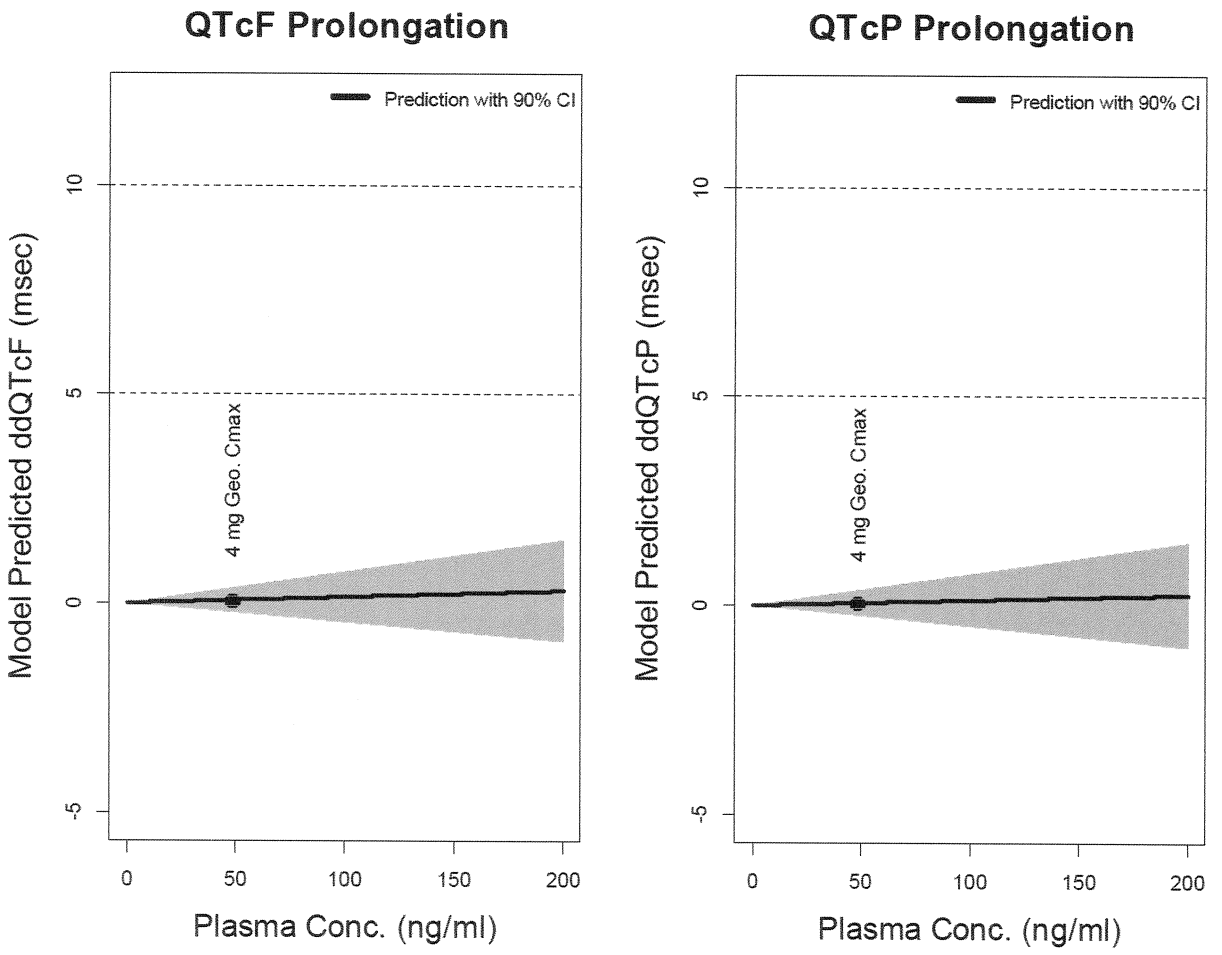
2.7.2.3.3.2 曝露量と QTc の関係

ヒトで QTc 延長が発生しないことを確認するため、第 1 相試験 4 試験で PK 評価に合わせて各 3 回の心電図測定を実施した。静脈内投与試験（C16001 試験及び C16002 試験）及び経口投与試験（C16003 試験及び C16004 試験）において、各 3 回の心電図評価を実施した時点で PK 測定用の血液検体を採取し、それらの検体から得られた本剤の血漿中濃度と QTc 間隔の関連性についてモデルを構築した（5.3.4.2-1）。

得られたデータの記述及び本剤による QTc 変化の予測には、線形混合効果モデルが適切であると考えられた。得られたモデルでは、試験、性別、試験日及び時間を固定効果とし、切片及び試験日を変量効果として組み込んだ。広範囲の血漿中濃度に対応する複数の用量で本剤を投与した計 245 例のデータ〔そのうち 26%は第 3 相試験の用量である本剤 4 mg 週 1 回投与時の Cmax の幾何平均（48 ng/mL）より高値であった〕では、モデルで予測したベースラインからの QTcF 及び QTcP の変化（ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcP）に基づくと、QTc に対する有意な影響は示唆されなかった。図 2.7.2.3-15 に示したとおり、本剤 4 mg を投与時の Cmax の幾何平均より予測される ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcP の平均（90% CI）は、それぞれ 0.0710 msec（-0.221, 0.363）及び 0.0591 msec（-0.242, 0.361）であった。モデルを用いた予測では、本剤の血漿中濃度が 200 ng/mL（本剤 4 mg 投与時における Cmax の幾何平均の約 4 倍）のときの平均 ΔΔQTcF 及び平均 ΔΔQTcP の 90% CI の上限が 5 msec を大きく下回っていた。また、

480 msec を超える QTc 値を示した事例は全体の 1%未満であり、500 msec を超える事例は認められなかった。さらに、60 msec を超える QTcP の変化（ΔQTcP）は 1 つの事例で認められたのみで、60 msec を超える QTcF の変化（ΔQTcF）を示した事例はなかった。30 msec を超える ΔQTcF 及び ΔQTcP を示した事例は全体の 2%未満であった。

本剤の血漿中濃度と RR 間隔の関係についても評価した。得られた傾きは小さく（0.016 msec/(ng/mL)、標準誤差は 0.0270）、本剤週 1 回 4 mg 投与時の Cmax では心拍数に対して臨床的に考慮すべき影響は生じないと予測された〔48 ng/mL で予測される RR 間隔の変化（ΔΔRR）の平均の 90% CI は-1.35～2.88 msec〕。以上のとおり、本剤の血漿中濃度と RR 間隔との間にも明確な関連性はないことが示唆された。



出典：5.3.4.2-1（Figure ES1）
CI：信頼区間、Cmax：最高血中濃度、ddQTcF：ΔΔQTcF〔プラセボ値で補正した心拍数補正（Fridericia の補正）後の QT 間隔のベースライン予測値からの変化量（濃度 0 での値を基準とする）〕、ddQTcP：ΔΔQTcP〔プラセボ値で補正した心拍数補正（Population correction）後の QT 間隔のベースライン予測値からの変化量〕

図 2.7.2.3-15　モデルによる平均 ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcP と 90%信頼区間の予測

なお、本解析結果は、本剤の臨床開発後期に FDA の QT Interdisciplinary Review Team（IRT）へ提出し、前記の考察と同様に、今回の申請用量では QTc への影響はないとの見解を QT IRT より受理している（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受理）。

2.7.2.3.3.3 第 3 相試験の QTc データ（C16010 試験）

C16010 試験の 1 回目の中間解析（データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）で得られたデータを用いて、本剤群 360 例及びプラセボ群 360 例について QTcF 及び QTcB（Bazett 法による補正値）の変化量を評価した。試験期間中の投与開始後の QTcF の最大値は、ほとんどの患者（本剤群 87%、プラセボ群 88%）で 450 msec 未満であった。本剤群の 3 例（1%未満）及びプラセボ群の 5 例（2%）では、投与開始後の QTcF の最大値が 500 msec 以上であった。本剤群の 6%及びプラセボ群の 3%では、ベースラインから 60 msec 以上の QTcF の延長が認められた。試験期間中の投与開始後の QTcB の最大値は、ほとんどの患者（本剤群 76%、プラセボ群 77%）で 450 msec 未満であった。本剤群の 13 例（4%）及びプラセボ群の 10 例（3%）では、投与開始後の QTcB の最大値が 500 msec 以上であった。本剤群の 5%及びプラセボ群の 7%では、ベースラインから 60 msec 以上の QTcB の延長が認められた。

最終評価時点でのベースラインからの QTcF の平均変化量に、本剤群及びプラセボ群の間で臨床的に考慮すべき差は認められなかった（それぞれ 4.97 msec 及び 4.64 msec）。以上の解析結果から、LenDex レジメンへの本剤の追加によって QTc 延長が生じる可能性はないことが示唆された。

C16010 試験で QTc に対する明らかな影響が認められなかったことは、本剤の血漿中濃度と QTc の関係を検討した前記の併合解析の結果と一致しており、これらを併せると、本剤投与に関連して催不整脈作用が生じるリスクは低いとする結論は妥当であると考えられた。

2.7.2.3.4 曝露量－反応解析

2.7.2.1.4.7 に示したとおり、第 3 相試験 C16010 試験で認められた有効性及び安全性データに基づき、曝露量－反応解析を行った。曝露量－反応解析の要約について以下に記述し、詳細は 5.3.5.3-1 に示した。

曝露量－反応解析で用いる本剤の曝露量の指標は、入手できた投与情報、母集団 PK 解析の最終モデルから得られた各患者の CL/F 値及び初回イベントまでの日数を基に、各患者で算出した時間平均全身曝露量（AUC/day）とした。曝露量－反応解析で検討したイベントは、PFS、最良臨床効果（CR、VGPR 以上、PR 以上）、Grade 3 以上の血液学的有害事象、Grade 2 以上の非血液学的有害事象、及び本剤の初回減量までの期間とした。最良臨床効果又は最悪グレードの有害事象が複数回認められた患者では、該当する臨床効果又は有害事象が最初に認められるまでの期間を曝露量－反応解析に用いた。曝露量－反応解析に用いた患者集団を表 2.7.2.3-11 に要約した。

表 2.7.2.3-11　曝露量－反応解析に用いた患者数

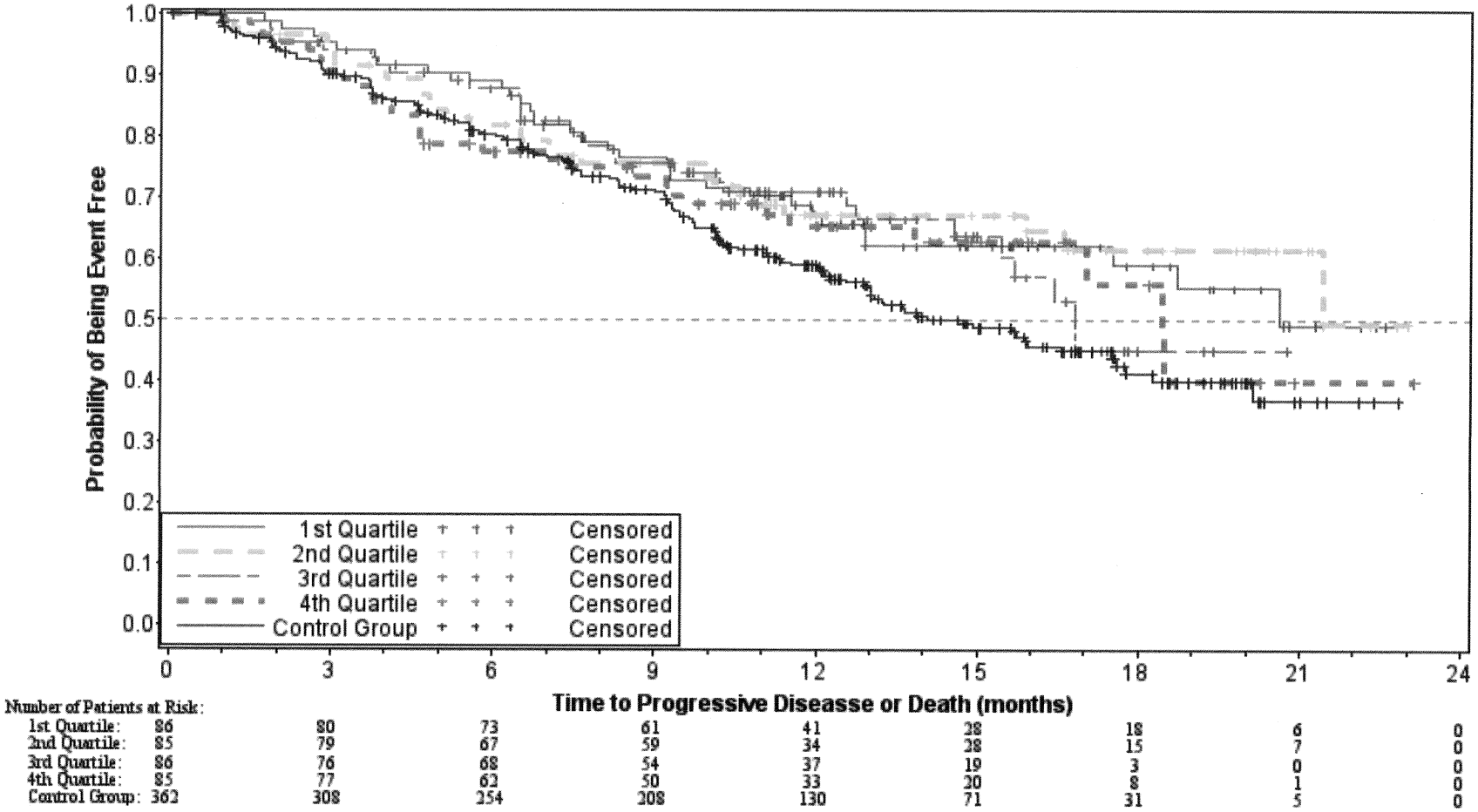
解析	E-R Analysis Population	解析対象の患者数	曝露量－反応解析から除外した患者数	曝露量－反応解析からの除外理由
曝露量と PFS	347	342	5	ランダム化時点で除外された
曝露量と臨床効果	347	338	9	効果判定が不能であった
曝露量と有害事象	347	347	－	－
曝露量と減量までの期間	347	347	－	－

出典：5.3.5.3-1（Table 4.a）

2.7.2.3.4.1 曝露量－有効性解析

（1）曝露量と PFS に関する解析

本解析では、本剤の曝露量の四分位点に基づいて層別化したうえで、本剤群における PFS の Kaplan-Meier 推定値をプラセボ群と比較した。本剤の曝露量に関する各層及びプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-16 に示した。



出典：5.3.5.3-1（Figure 4.a）
1st Quartile：本剤群第 1 層、2nd Quartile：本剤群第 2 層、3rd Quartile：本剤群第 3 層、4th Quartile：本剤群第 4 層、Control group：プラセボ群
X 軸下部には各曝露群及び各時点での患者数を示した。

図 2.7.2.3-16　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における PFS の Kaplan-Meier 曲線

本剤群の各層における推定PFSの中央値（範囲：16.8～21.4ヵ月）は、いずれもプラセボ群における推定PFSの中央値（14.7ヵ月）よりも長かった（表2.7.2.3-12）。本剤群の4つの層における曝露量とPFSに関する解析の結果、全ての層において、ハザード比が1未満（範囲：0.646～0.794）となり、本剤による治療効果を示唆する傾向が認められた。比例ハザード回帰モデルを用いた解析では、P値が0.2569、ハザード比（95% CI）が1.002（0.998, 1.006）となり、連続変数としての本剤の曝露量はPFSの有意な予測因子ではないと考えられた。したがって、その共変量解析は実施しなかった。

表2.7.2.3-12　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群におけるPFS

曝露群	N	イベント[a] N (%)	曝露量の範囲 (ng•hr/mL/day)	PFS中央値 月 (95% CI)	ハザード比[b] (95% CI)
本剤群第1層	86	32 (37)	33.5 - 84.2	20.6 (12.9, NE)	0.675 (0.461, 0.989)
本剤群第2層	85	29 (34)	84.8 – 117	21.4 (16.6, NE)	0.646 (0.434, 0.961)
本剤群第3層	86	30 (35)	117 – 148	16.8 (15.4, NE)	0.748 (0.506, 1.105)
本剤群第4層	85	31 (36)	148 – 276	18.4 (17.0, NE)	0.794 (0.540, 1.167)
プラセボ群	362	157 (43)	–	14.7 (12.9, 17.6)	–

出典：5.3.5.3-1（Table 4.b）
N：患者数、NE：推定不能
a Disease progression及び死亡のうち、先に発生した方をイベントとした。
b ハザード比は、プラセボ群を対照として、Cox比例ハザード回帰モデルに基づき算出した。

（2）曝露量と臨床効果に関する解析

プラセボ群及び本剤群の4つの層におけるCR、VGPR以上及びPR以上の最良臨床効果を表2.7.2.3-13に要約した。

表2.7.2.3-13　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における CR、VGPR以上及びPR以上の最良臨床効果

	プラセボ群 N=343	本剤群の曝露量の四分位点に基づく層（ng•hr/mL/day） 第1層 N=85	第2層 N=84	第3層 N=85	第4層 N=84	合計 N=338
CR; N (%)		4 (5)	8 (10)	16 (19)	14 (17)	42 (12)
AUC中央値	23 (7)	70.7	104	134	180	119
(範囲)		(36.0-85.5)	(86.2-119)	(119-152)	(153-344)	(36.0-344)
VGPR以上; N (%)		32 (38)	45 (54)	49 (58)	45 (54)	171 (51)
AUC中央値	135 (39)	72.1	106	134	180	121
(範囲)		(36.0-87.8)	(88.7-120)	(121-155)	(155-344)	(36.0-344)
PR以上; N (%)		71 (84)	74 (88)	65 (76)	69 (82)	279 (83)
AUC中央値	253 (74)	73.5	105	133	180	121
(範囲)		(38.4-87.8)	(89.9-120)	(121-156)	(156-344)	(38.4-344)

出典：5.3.5.3-1（Table 4.c）
N：患者数

本剤の曝露量と臨床効果に関するロジスティック回帰分析の結果を表2.7.2.3-14に要約した。検討した3つの効果カテゴリーの比較において、本剤の曝露量は臨床効果に関する統計学的に有意な予測因子ではないことが認められた。