⑤ 試験治療の変更に至った有害事象

試験治療の変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象は、31 例（72%）に認められ、主な事象（3 例以上）は、血小板減少症 7 例（16%）、好中球減少症 5 例（12%）、血中クレアチニン増加、疲労、末梢性ニューロパチー、血小板数減少及び肺炎各 3 例（7%）であった。

試験治療の中止に至った有害事象は、7 例（16%）に 8 件認められ、その内訳は、肺炎 2 例（5%）、薬物過敏症〔レナリドミドに対するアレルギー反応（斑状丘疹状皮疹）〕、末梢性ニューロパチー、頚部（気管及び甲状腺の周囲）の形質細胞腫（PD の患者）、腎機能障害、脊髄圧迫（の悪化）（PD の患者）及び血小板減少症各 1 例（2%）であった。減量に至った有害事象は、24 例（56%）に認められ、主な有害事象（2 例以上）は、血小板減少症 6 例（14%）、血中クレアチニン増加、疲労及び好中球減少症各 3 例（7%）、下痢、末梢性ニューロパチー及び血小板数減少各 2 例（5%）であった。

⑥ 臨床的に重要な有害事象

発疹関連事象は 20 例（47%）に 25 件発現した。このうち 1 例の薬物過敏症〔レナリドミドに対するアレルギー反応（斑状丘疹状皮疹）〕は、Grade 3 の重篤な有害事象であり、レナリドミドの投与中止に至った。その他の発疹関連事象はすべて Grade 2 以下であった。Grade 2 以下の発疹関連事象の多くは（18/24 件）試験治療との関連性が否定できなかったが、重篤なものはなかった。

⑦ アジア人における DLT 及び RP2D/RP3D

アジア人における RP2D/RP3D は、本試験に登録した最初の 6 例における DLT の発現に基づいて決定した。最初の 6 例（中国人及びその他各 3 例）で DLT の発現はなかったことから、治験実施計画書に従い、3 薬剤（本剤／レナリドミド／デキサメタゾン）のアジア人を対象にした RP2D/RP3D は、本剤 4 mg を 1、8 及び 15 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に、デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目にそれぞれ投与すること（28 日サイクル）とした。これは欧米人を対象とした過去の試験と同様の結果である。

薬物動態解析では、アジア人患者の代表的な人種の部分集団である中国人と韓国人で本剤の曝露量に明白な差はなかった。このことは、北アジア人と東アジア人の患者集団に対して共通の RP2D/RP3D を支持するものであった。

DLT-evaluable population の 24 例中 2 例（8%、共に韓国人）にサイクル 1 で DLT が発現した。DLT は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（いずれも Grade 2）が 1 例で、下痢（Grade 3）が 1 例で発現した。これら 2 例は本試験に登録された最初の 6 例ではなかったため、治験実施計画書に従いこれら 2 例の DLT はアジア人患者の RP2D/RP3D の確定に影響しなかった。

⑧ 臨床検査

血液学的検査値において、ベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から試験中に Grade 3 へ推移したものは、血小板減少（12 例）、リンパ球減少（9 例）、好中球減少（9 例）及びヘモグロビン減少（4 例）であった。ベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から試験中に Grade 4

へ推移したものは、好中球減少（2 例）、血小板減少（2 例）及びリンパ球減少（1 例）であった。リンパ球減少については、2 例でベースラインの Grade 3 から試験中に Grade 4 への推移が認められた。

血液生化学的検査値においては、ベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から Grade 3 へ推移したものは、グルコース増加、リン酸塩減少及びナトリウム減少（各 3 例）、カリウム減少及び ALT 増加（各 2 例）、AST 増加、カルシウム減少、クレアチニン増加、γ-GTP 増加及びカリウム増加（各 1 例）であった。ベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から Grade 4 へ推移したものはカリウム減少（2 例）、カルシウム減少及びグルコース増加（各 1 例）であった。

Grade 4 の臨床検査値に関する有害事象は、血小板減少症 4 例（9%）、低カリウム血症 2 例（5%）、貧血、低カルシウム血症、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例（2%）であった。

⑨ 12 誘導心電図、バイタルサイン、体重及び ECOG performance status

心電図検査、ECOG performance status、バイタルサインについては、安全性に対する懸念を示す結果はなかった。

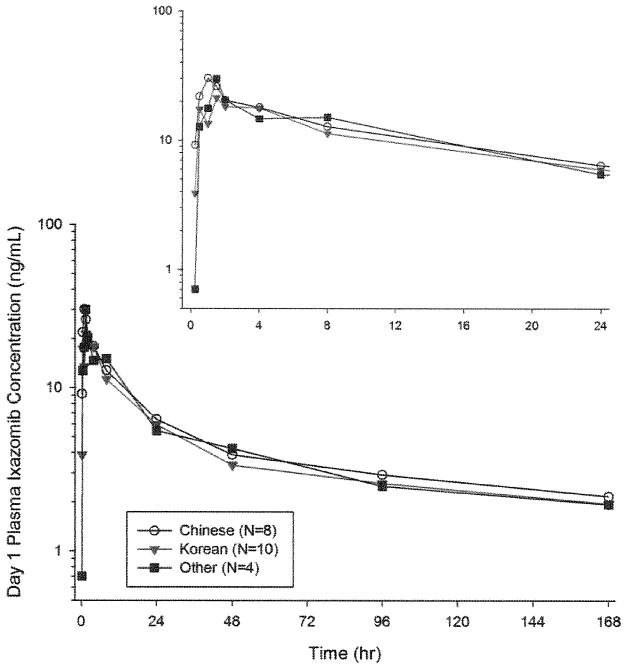
5）薬物動態

イキサゾミブの血漿中薬物動態は、PK-evaluable population を対象に、本剤投与後 1 及び 15 日目について評価した。本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.6-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-11 に示した。

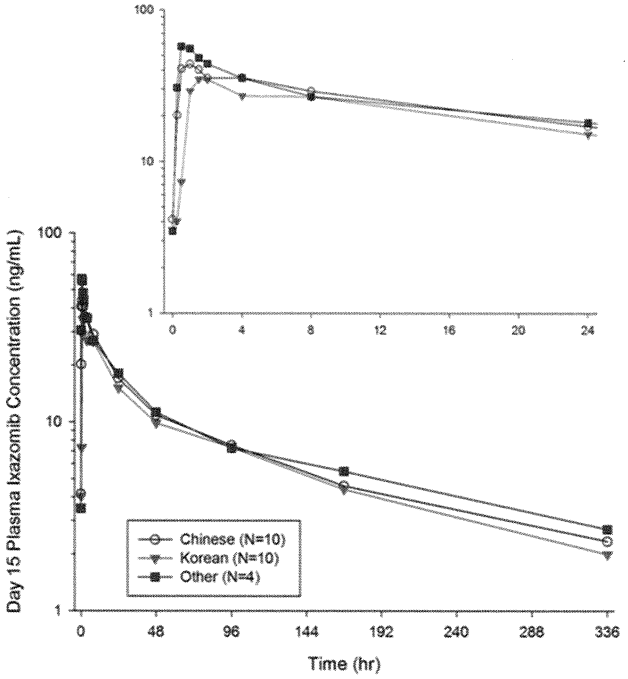
本剤投与後、イキサゾミブは速やかに吸収され、24 例の T_{max}（中央値）は、投与 1 日目で 1.5 時間、15 日目で 2 時間であった。C_{max} の幾何平均値（CV）は、投与 1 日目（22 例）で 29.0 ng/mL（84）、15 日目（24 例）で 45.3 ng/mL（67）であった。$AUC_{0\text{-}168}$ の幾何平均値（CV）は、1 日目（20 例）で 648 hr·ng/mL（36）、15 日目（24 例）で 1600 hr·ng/mL（46）であった。15 日目の本剤投与後の $t_{1/2}$ は 91.4～202 時間（3.8～8.4 日）で、幾何平均値（CV）は 144 時間（19）であった。$AUC_{0\text{-}168}$（20 例）に基づく蓄積率の幾何平均値（CV）は 2.46（31）で、本剤の投与間隔（週 1 回）と算出された $t_{1/2}$ から概ね妥当と考えられる比であった。

イキサゾミブの曝露量について、アジア民族間で明らかな違いは認められなかった。

Day 1



Day 15



Note: The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours postdose.
The PK-evaluable population includes 10 Chinese patients, 10 Korean patients, and 4 patients classified as "Other". The Other category is comprised of 3 Malaysian patients and 1 Indonesian patient.
Source：C16013 試験（Figure 11-1、Figure 11-3）

図 2.7.6.6-1　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.6-11　本剤週 1 回投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均（CV）〕（PK-Evaluable Population）

	Asian Subgroup			
Parameter	Chinese	Korean	Other[a]	Overall
Day 1				
N	8	10[b]	4	22[c]
T_{max} (hr)[d]	1.08 (0.5-7.0)	1.75 (0.5-4)	4.5 (1.5-7.0)	1.5 (0.5-7.0)
C_{max} (ng/mL)	33.0 (65)	29.7 (93)	21.1 (126)	29.0 (84)
AUC_{0-168} (hr*ng/mL)	718 (28)	609 (18)	598 (69)	648 (36)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	8.25 (65)	7.42 (93)	5.27 (126)	7.25 (84)
DN AUC_{0-168} (hr*ng/mL/mg)	179 (28)	152 (18)	149 (69)	162 (36)
Day 15				
N	10[e]	10[f]	4	24[g]
T_{max} (hr)[d]	1.25 (0.5-7.08)	2.03 (1.0-7.97)	1.25 (0.5-4)	2.0 (0.5-7.97)
C_{max} (ng/mL)	54.9 (56)	38.4 (66)	42.4 (97)	45.3 (67)
AUC_{0-168} (hr*ng/mL)	1750 (25)	1490 (49)	1530 (81)	1600 (46)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	13.7 (56)	9.61 (66)	10.6 (97)	11.3 (67)
DN AUC_{0-168} (hr*ng/mL/mg)	437 (25)	373 (49)	383 (81)	400 (46)
$t_{1/2}$ (hr)	144 (23)	141 (18)	148 (7)	144 (19)
Accumulation Ratio	2.64 (20)	2.26 (43)	2.56 (33)	2.46 (31)

Abbreviations: AUC_{0-168} = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to 168 hours postdose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; DN = dose normalized; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life of the terminal disposition phase; T_{max} = first time of C_{max}.

a　3 Malaysian patients and 1 Indonesian patient.

b　N = 8 for AUC_{0-168} and DN AUC_{0-168}.

c　N = 20 for AUC_{0-168} and DN AUC_{0-168}.

d　Values are median and range.

e　N = 8 for the accumulation ratio.

f　N = 8 for the accumulation ratio.

g　N = 20 for the accumulation ratio.

Source：C16013 試験（Table 11-1）

（3）結論

本剤は経口投与後速やかに吸収され、15 日目の投与後の $t_{1/2}$ は 3.8～8.4 日であった。本剤の曝露量はアジア民族（中国人、韓国人など）間で明らかな違いは認められなかった。本試験では、LenDex を併用した欧米人患者を対象とした第 3 相試験の用量である本剤 4 mg がアジア人 RRMM 患者で忍容性及び有効性を示すことが確認された。LenDex を併用した本剤のアジア人 RRMM 患者に対する RP2D/RP3D は 4 mg である。

2.7.6.7 海外第 1 相試験（C16009 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（評価）

A Phase 1 Study of Oral MLN9708 to Assess Relative Bioavailability; Food Effect; Drug-Drug Interaction with Ketoconazole, Clarithromycin, or Rifampin; and Safety and Tolerability in Patients with Advanced Nonhematologic Malignancies or Lymphoma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的 第 1 群：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 ・本剤（製剤 B）単回投与時のイキサゾミブの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響を検討する 第 2 群：相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験 ・本剤の製剤 A 及び製剤 B でのイキサゾミブの相対的 BA を確認する 第 3 群：食事の影響試験 ・本剤（製剤 B）単回投与時のイキサゾミブの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する 第 4 群：リファンピシンとの薬物相互作用試験 ・本剤（製剤 B）単回投与時のイキサゾミブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を検討する 第 5 群：クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験 ・本剤（製剤 B）単回投与時のイキサゾミブの薬物動態に及ぼすクラリスロマイシンの影響を検討する 副次目的 ・進行性固形がん又はリンパ腫患者を対象として本剤経口投与時の安全性及び忍容性を検討する ・進行性固形がん又はリンパ腫患者を対象として本剤経口投与時の抗腫瘍効果（治験責任医師評価）を記述する
試験デザイン	本試験は、第 1 相、オープン、多施設共同、逐次的、5 群試験であり、強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用（第 1 群）、2 つの製剤（A 及び B）の相対的 BA（第 2 群）、食事の影響（第 3 群）、強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用（第 4 群）及び強力な CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシンとの薬物相互作用（第 5 群）について検討するためにデザインされた。患者を逐次 5 つの試験群に組み入れることとした。 第 1 群、第 4 群及び第 5 群では、ランダム化せずに治験薬を投与することとし、第 2 群及び第 3 群では、1 対 1 の割付比により患者をランダム化することとした。第 2 群及び第 3 群で得られたデータを統計解析中に時期効果が認められ、また、fixed-sequence デザインを用いた第 1 群でイキサゾミブの薬物動態に及ぼす強力な CYP3A 阻害剤の影響を過大評価した可能性が示唆されたことから、第 5 群を追加した。 サイクル 1 を、薬物動態を検討するサイクルとした。すなわち、第 1 群では 1 日目に本剤を単独投与し、15 日目にケトコナゾール併用下で投与した。第 2 群及び第 3 群では 2 期クロスオーバー試験デザインを用い、1 及び 15 日目に本剤を投与した。第 4 群では 8 日目のみ、第 5 群では 6 日目のみに本剤を投与した。サイクル 2 以降の試験デザインは 5 群すべてで同一とした。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

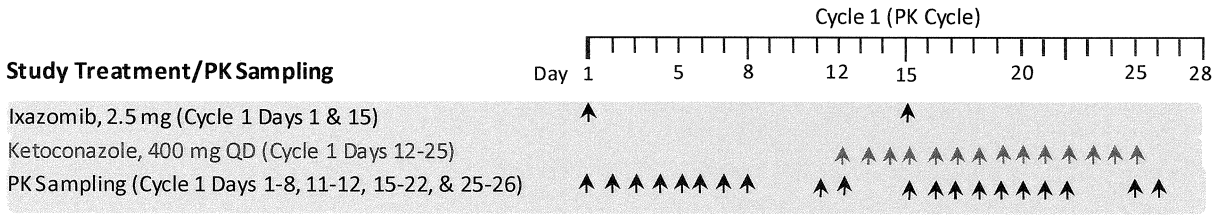
項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	第 1 群～第 3 群のサイクル 1 の 1 日目に本剤を単回投与し（第 1 群ではケトコナゾールを併用せずに製剤 B、第 2 群では製剤 A 又は B、第 3 群では食後又は空腹時に製剤 B）、薬物動態評価用採血をあらかじめ定めた時点で実施した。1 日目の後は 15 日目に他の投与法〔第 1 群では製剤 B とケトコナゾールの併用（ケトコナゾールは 12～25 日目に投与）、第 2 群では製剤 B 又は A、第 3 群では空腹時又は食後に製剤 B〕により本剤を単回投与した。第 1 群～第 3 群ではサイクル 1 を 28 日間とし、サイクル 1 期間中は本剤を 2 回投与（1 及び 15 日目）、サイクル 1 終了後は、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤を投与した。第 1 群～第 3 群の試験デザインの略図をそれぞれ図 2.7.6.7-1、図 2.7.6.7-2 及び図 2.7.6.7-3 に示した。 第 4 群のサイクル 1 の 1～14 日目にリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）を投与し、8 日目にのみ本剤（製剤 B）を単回投与し、薬物動態評価用採血をあらかじめ定めた時点で実施した。第 4 群ではサイクル 1 を 21 日間とした。サイクル 1 終了後は、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤を投与した。第 2 群のサイクル 1 第 1 期で得られた薬物動態データを、イキサゾミブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響評価で対照として使用することとした。第 4 群の試験デザインの略図を図 2.7.6.7-4 に示した。 第 5 群のサイクル 1 の 1～16 日目にクラリスロマイシン（500 mg）を 1 日 2 回投与し、6 日目にのみ本剤（製剤 B）を単回投与し、薬物動態評価用採血をあらかじめ定めた時点で実施した。第 5 群ではサイクル 1 を第 4 群と同様に 21 日間とした。サイクル 1 終了後は、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤を投与した。第 1 群のサイクル 1 第 1 期で得られた薬物動態データを、イキサゾミブの薬物動態に及ぼすクラリスロマイシンの影響評価で対照として使用することとした。第 5 群の試験デザインの略図を図 2.7.6.7-5 に示した。 第 1 群～第 5 群において、薬物動態の評価を適切に実施できなかった又は試験デザインを遵守できなかった患者は交代させることとした。 各群での治療及び製剤を表 2.7.6.7-2 に示した。
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準 18 歳以上であり、放射線画像評価又は臨床上の測定可能病変を有し、有効な標準的治療法のない、組織学的又は細胞学的に確定診断された転移性及び／又は進行性固形がん、リンパ腫又はワルデンストレームマクログロブリン血症の患者（性別不問）を適格とした。また、ECOG performance status が 0 又は 1、静脈からの採血が可能、適切な腎機能、肝機能及び血液学的機能を有し、前治療の抗腫瘍療法による副作用が回復（Grade 1 未満の毒性又はベースライン時の状態）していることとした。Grade 2 を超える末梢性ニューロパチーを有する患者及び強力な CYP1A2 阻害剤又は強力な CYP3A 阻害剤若しくは誘導剤の全身投与を受けている患者は除外した。中等度の CYP1A2 及び CYP3A 阻害剤の使用もサイクル 1（薬物動態サイクル）期間中は禁止することとした。
計画被験者数	登録予定例数（PK-evaluable population）は第 1 群、第 4 群及び第 5 群でそれぞれ約 16 例、第 2 群及び第 3 群でそれぞれ約 14 例、合計で約 76 例、最大で 125 例を登録する計画とした。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	サイクル 1 期間中、第 1 群～第 3 群では 28 日サイクルの 1 及び 15 日目に、第 4 群では 21 日サイクルの 8 日目に、第 5 群では 21 日サイクルの 6 日目に、それぞれ本剤を単回経口投与した。サイクル 1 期間中、第 1 群及び第 5 群の患者には本剤 2.5 mg を投与し、第 2 群～第 4 群の患者には本剤 4 mg を投与した。治験実施計画書初版ではサイクル 2 以降の用量を 5.5 mg とし、改訂第 1 版では開始用量を 5.5 mg から 4 mg に変更、改訂第 2 版では用量漸増での最高許容用量を 5.5 mg から 5.3 mg に変更した。サイクル 1 終了後、すべての群で本剤を 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に投与した。すべての群で、サイクル 4 以降は 5.3 mg までの増量を可能とした（治験実施計画書初版に従い 5.5 mg へ増量した患者は 5.3 mg に切り替えた）。 製剤 A は[redacted]と[redacted]で構成され、製剤 B は[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]で構成される。いずれも経口カプセル剤で製剤 A は含量 0.2、0.5 及び 2 mg を使用し、製剤 B は含量 0.2、0.5、2.0、2.3、3 及び 4 mg を使用した。 なお、第 1、2、4 及び 5 群のサイクル 1（薬物動態検討期）では、投与前 2 時間と投与後 1 時間の絶飲食下で本剤を投与した。第 3 群の空腹時投与期では約 10 時間の絶食下で本剤を投与し、投与後 4 時間も絶食とした。また、投与前後各 1 時間は絶飲とした。食後投与期は高脂肪食摂取後 1 時間以内に本剤を投与した。 治験責任医師と治験依頼者の協議の結果、12 サイクルを超えて本剤投与を継続することで患者にベネフィットが得られると判断された場合を除き、最長投与期間を薬物動態を検討するサイクル 1 完了後の 12 サイクル、合計 13 ヵ月とした。PD 又は忍容不能な毒性が認められた場合は本剤の投与を中止した。
評価項目及びその評価基準	［薬物動態の評価］ 薬物動態解析用採血（3 mL）はサイクル 1 におけるそれぞれの本剤投与後に実施した。イキサゾミブの血漿中濃度をバリデートされた LC/MS/MS 法により測定した。 第 1 群（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験）において、1 及び 15 日目に、採血を投与前及び投与後 30 分、1、1.5、2、3、4、8、24、48、72、96、120、144、168、240 及び 264 時間に実施した。 第 2 群（相対的 BA 試験）及び第 3 群（食事の影響試験）において、1 及び 15 日目に採血を投与前と投与後 30 分、1、1.5、2、3、4、8、24、48、72、96、168、192 及び 216 時間に実施した。 第 4 群（リファンピシンとの薬物相互作用試験）において、8 日目に採血を投与前及び投与後 30 分、1、1.5、2、3、4、8、24、48、72、96 及び 168 時間に実施した。 第 5 群（クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験）において、6 日目に採血を投与前及び投与後 30 分、1、1.5、2、3、4、8、24、48、72、96、168、240 及び 264 時間に実施した。 薬物動態解析をイキサゾミブの血漿中濃度に基づいて実施した。薬物動態パラメータとしてイキサゾミブの C_{max}、T_{max} 及び AUC を、全群でノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度－時間データより算出した。$t_{1/2}$ は、第 2 群及び第 3 群での 1 日目の投与後で、評価可能な場合のみ算出した。 ［有効性の評価］ 有効性を、固形がんの効果判定規準（RECIST）第 1.1 版、International Working Group（IWG）の悪性リンパ腫の治療効果判定基準又はワルデンストレームマクログロブリン血症に関する第 3 回国際ワークショップの治療効果判定基準を患者の疾患に応じ適切に用いて、奏効により評価した。奏効については、サイクル 3、5、8、11 の 1 日目及び試験終了日に、スクリーニング時の腫瘍評価をベースラインとして判定した。治験責任医師と治験依頼者との協議後にサイクル 12 を超えて治験薬の投与を継続した患者に対して、3 サイクルごとに奏効を判定した。 ［安全性の評価］ 安全性及び忍容性を有害事象、臨床検査値の変動、身体検査、バイタルサイン及び体重のモニタリングにより評価した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 4.03 版」に従って評価した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

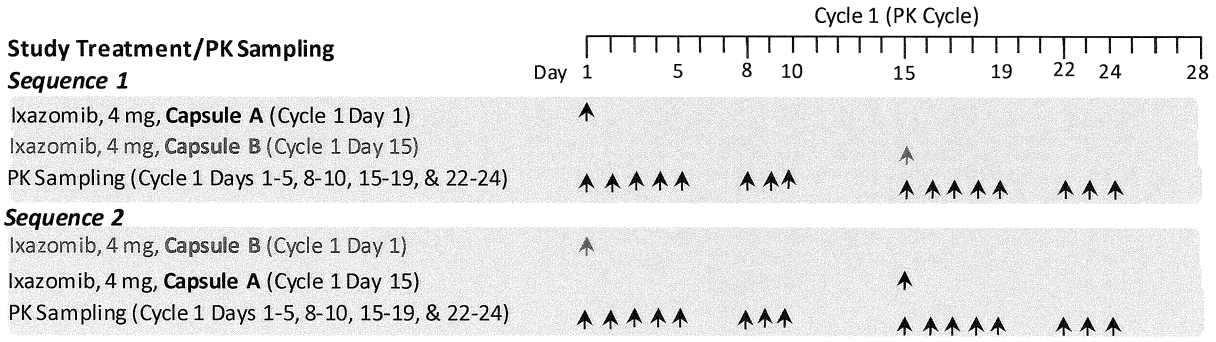
項　　目	内　　容
解析方法	［薬物動態の解析］ 各群において、各患者より得られた対照及び試験処置時の血漿中イキサゾミブ濃度－時間データを用いて、平均濃度－時間プロットを作成した。また、各患者の濃度データを基に、ノンコンパートメント解析を用いて、C_{max}、T_{max} 及び AUC などの薬物動態パラメータを算出した。それらのパラメータは、記述統計量を用いて要約した。各群でイキサゾミブの薬物動態に及ぼす試験処置の影響を評価するために、分散分析を用いて AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比及び両側 90%信頼区間を算出した。
医療機関数	4 施設（米国）
試験期間	2011 年 11 月 [redacted] 日～2014 年 8 月 4 日（第 1 群～第 4 群のデータ、データカットオフ日） なお、第 5 群のサイクル 1 のデータ（薬物動態及び安全性のみ）は、総括報告書補遺として作成し、データカットオフ時点は各患者のサイクル 1 完了日又はサイクル 1 の早期中止日とした。最終の患者がサイクル 1 を完了したのは 2015 年 4 月 [redacted] 日であった。



Arrows (↑) indicate dosing or sampling days.
In Cycle 2 and subsequent cycles (all 28-day cycles), all patients received only ixazomib, 5.5 mg QD, on Days 1, 8, and 15. Ixazomib was administered for a maximum of 12 cycles, unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. With Amendment 1, the starting dose for Cycle 2 was 4 mg (starting dose of 5.5 mg in original protocol), with the option of dose escalation to 5.3 mg at Cycle 4 and beyond.
PK=pharmacokinetics; QD=once daily.

Source：C16009 試験（Figure 9.a）

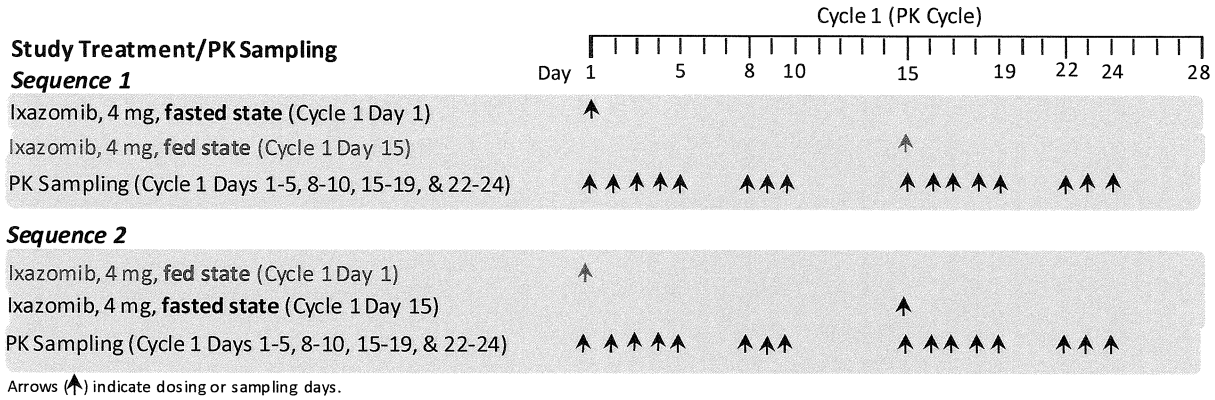
図 2.7.6.7-1　第 1 群：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験デザインの略図



Arrows (↑) indicate dosing or sampling days.
In Cycle 2 and subsequent cycles (all 28-day cycles), all patients received only ixazomib Capsule B, 4 mg QD, on Days 1, 8, and 15. The ixazomib Capsule A formulation consisted of a binary mixture of drug substance and microcrystalline cellulose, while Capsule B consisted of drug substance and microcrystalline cellulose, talc, and magnesium stearate. Ixazomib Capsule B was administered for a maximum of 12 cycles, unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. The starting dose for Cycle 2 was 4 mg, with the option of dose escalation to 5.3 mg at Cycle 4 and beyond.
PK=pharmacokinetics.

Source：C16009 試験（Figure 9.b）

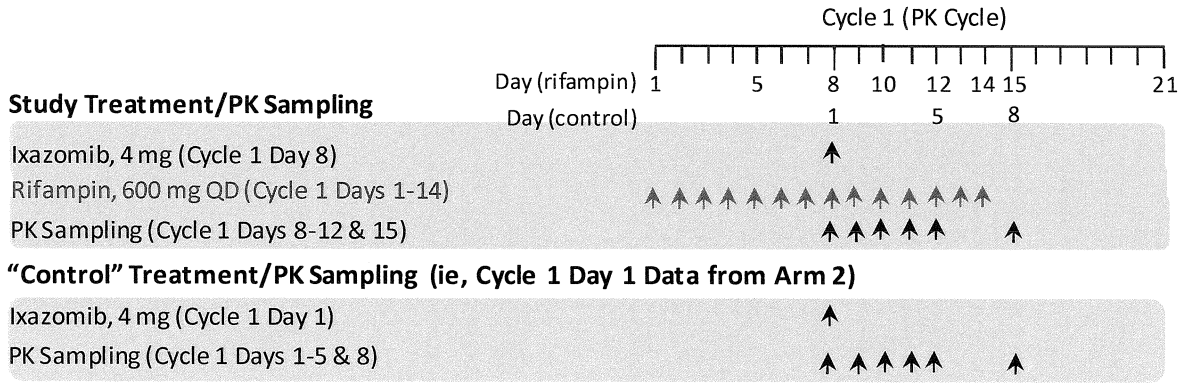
図 2.7.6.7-2　第 2 群：製剤 A 及び製剤 B の相対的バイオアベイラビリティ試験デザインの略図



Arrows (↑) indicate dosing or sampling days.
In Cycle 2 and subsequent cycles (all 28-day cycles), all patients received only ixazomib, 4 mg QD, on Days 1, 8, and 15. Ixazomib was administered for a maximum of 12 cycles, unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. The starting dose for Cycle 2 was 4 mg, with the option of dose escalation to 5.3 mg at Cycle 4 and beyond.
PK=pharmacokinetics.

Source：C16009 試験（Figure 9.c）

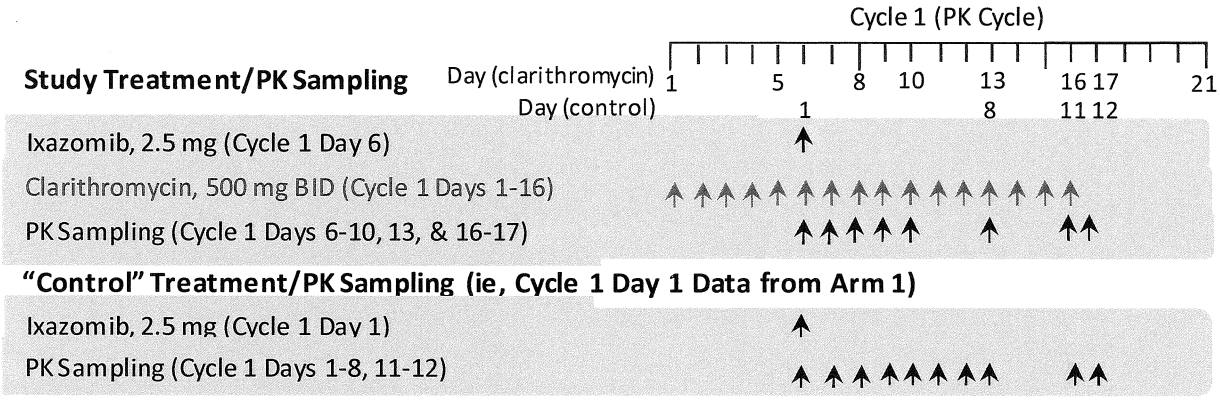
図 2.7.6.7-3　第 3 群：食事の影響試験デザインの略図



Arrows (↑) indicate dosing or sampling days.
In Cycle 2 and subsequent cycles (all 28-day cycles, rather than 21), all patients received only ixazomib, 4 mg QD, on Days 1, 8, and 15. Ixazomib was administered for a maximum of 12 cycles, unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. The starting dose for Cycle 2 was 4 mg, with the option of dose escalation to 5.3 mg at Cycle 4 and beyond.
The effect of rifampin on the PK of ixazomib was assessed by comparing the Arm 4 PK data and the Cycle 1 Day 1 PK data from the PK-evaluable patients in Arm 2, where ixazomib was administered alone (control group).
PK=pharmacokinetics; QD=once daily.

Source：C16009 試験（Figure 9.d）

図 2.7.6.7-4　第 4 群：リファンピシンとの薬物相互作用試験デザインの略図



Arrows (↑) indicate dosing or sampling days.
In Cycle 2 and subsequent cycles (all 28-day cycles, rather than 21), all patients received only ixazomib, 4 mg QD, on Days 1, 8, and 15. Ixazomib was administered for a maximum of 12 cycles, unless disease progression or unacceptable toxicity occurred. The starting dose for Cycle 2 was 4 mg, with the option of dose escalation to 5.3 mg at Cycle 4 and beyond.
The effect of clarithromycin on the PK of ixazomib was assessed by comparing the Arm 5 PK data and the Cycle 1 Day 1 PK data from the PK-evaluable patients in Arm 1, where ixazomib was administered alone (control group).
BID=twice daily; PK=pharmacokinetics.

Source：C16009 試験（Figure 9.e）

図 2.7.6.7-5　第 5 群：クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験デザインの略図

表 2.7.6.7-2　各群での治療及び製剤

群（試験内容）	対照治療	試験治療
第 1 群（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験）	本剤単独	本剤とケトコナゾールの併用
第 2 群（相対的バイオアベイラビリティ試験）	製剤 A	製剤 B
第 3 群（食事の影響試験）	本剤空腹時投与	本剤食後投与
第 4 群（リファンピシンとの薬物相互作用試験）	本剤単独 [a]	本剤とリファンピシンの併用
第 5 群（クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験）	本剤単独 [b]	本剤とクラリスロマイシンの併用

a　第 2 群のサイクル 1 の第 1 期の薬物動態を対照として使用
b　第 1 群のサイクル 1 の第 1 期の薬物動態を対照として使用

（2）試験成績

本項には第 1 群～第 4 群の成績を記載した。総括報告書補遺として作成された第 5 群サイクル 1 の試験成績は 2.7.6.7（3）項に記載した。

1）患者の内訳

本試験に登録され、本剤を 1 回以上投与された 91 例（第 1 群：29 例、第 2 群：20 例、第 3 群：24 例、第 4 群：18 例）を safety population とした。

PK-evaluable population は、試験治療を治験実施計画書に従い完了した患者（減量／投与中断をせずサイクル 1 期間中に治験実施計画書で規定された投与レジメンを受け、薬物動態解析用採血完了まで併用禁止薬を使用せず、信頼性のある薬物動態パラメータを算出するために十分な濃度－時間データが得られた患者）とした。PK-evaluable population は、登録された 91 例中 61 例（第 1 群：16 例、第 2 群：14 例、第 3 群：15 例、第 4 群：16 例）であった。

全体で試験治療を中止した主な理由は PD 48 例（53%）であった。第 2 群では PD のために試験治療を中止したのは 15 例（75%）であり、他の 3 群では 44～48%とその割合は類似し

ていた。試験治療を中止した理由が有害事象であったのは、第1群：8例（28%）、第2群：2例（10%）、第3群：7例（29%）、第4群：0%であった。データカットオフ時点で10例（第3群：1例、第4群：9例）が試験治療継続中であった。

Response-evaluable populationは、ベースライン時に測定可能病変を有し、1回以上本剤を投与され、ベースライン以降有効性の評価がある患者とし、登録された91例中57例（第1群：15例、第2群：14例、第3群：16例、第4群：12例）であった。

2）患者背景

本試験の各群における患者背景を表2.7.6.7-3に示した。第1群～第4群に合計で91例が登録された。Safety population 91例中、白人は72例（79%）、黒人は11例（12%）、スペイン系又はラテン系は12例（13%）であった。年齢の中央値は64歳（範囲：29～85歳）であった。男性が44例（48%）で、女性が47例（52%）であった。

第3群の2例を除きすべて固形がん患者であった。第3群の2例はリンパ腫（詳細不明の末梢性T細胞リンパ腫）及びワルデンストレームマクログロブリン血症患者であった。全体で主な癌腫は、結腸癌17例（19%）、卵巣癌11例（12%）及び子宮内膜癌7例（8%）であった。結腸癌の割合は4つの群で概ね類似していた。卵巣癌は主に第1群（7例、24%）と第2群（3例、15%）に登録され、子宮内膜癌は主に第3群（5例、21%）に登録された。病期IV（IVa、IVb及びIVcを含む）に分類された患者は79例（87%）であった。主な癌の浸潤部位は肺53例（58%）、肝臓48例（53%）、リンパ節42例（46%）及び骨17例（19%）であった。抗腫瘍療法による前治療を受けた患者は89例（98%）、外科的処置の既往がある患者は77例（85%）、放射線療法の既往がある患者は50例（60%）であった。初回診断から本剤初回投与までの期間の中央値は第1群で40ヵ月、第2群で41ヵ月、第3群で27ヵ月、第4群で32ヵ月（第1群～第4群すべてにおける範囲4～160ヵ月）であった。ECOG performance statusは、65例（72%）で1〔第1群～第4群すべてにおける範囲59%（第4群）～83%（第3群）〕、24例（27%）で0であった。

表 2.7.6.7-3　患者背景（Safety Population）

Demographic and Baseline Disease Characteristics	Arm 1 N = 29	Arm 2 N = 20	Arm 3 N = 24	Arm 4 N = 18	Total N = 91
Sex, n (%)					
Male	12 (41)	9 (45)	13 (54)	10 (56)	44 (48)
Female	17 (59)	11 (55)	11 (46)	8 (44)	47 (52)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	3 (10)	5 (25)	3 (13)	1 (6)	12 (13)
Not Hispanic or Latino	26 (90)	15 (75)	21 (88)	17 (94)	79 (87)
Race, n (%)					
White	22 (76)	15 (75)	18 (75)	17 (94)	72 (79)
Black or African American	5 (17)	2 (10)	4 (17)	0	11 (12)
Asian	0	0	0	1 (6)	1 (1)
Other	1 (3)	1 (5)	1 (4)	0	3 (3)
Not reported	1 (3)	2 (10)	1 (4)	0	4 (4)
Age (years)					
Mean (standard deviation)	61.8 (8.71)	60.5 (13.33)	62.3 (11.86)	61.6 (11.33)	61.6 (11.04)
Median	64.0	64.0	62.5	59.5	64.0
Minimum, maximum	48, 79	29, 76	46, 85	39, 81	29, 85
Time since initial diagnosis to first dose of ixazomib, months	(n = 29)	(n = 20)	(n = 23)	(n = 18)	(n = 90)
Median	40.0	41.0	27.0	32.0	38.0
Minimum, maximum	10, 120	4, 108	5, 81	12, 160	4, 160
Disease type					
Colon	6 (21)	4 (20)	4 (17)	3 (17)	17 (19)
Ovarian	7 (24)	3 (15)	0	1 (6)	11 (12)
Endometrial	1 (3)	1 (5)	5 (21)	0	7 (8)
Non-small cell lung cancer	1 (3)	1 (5)	2 (8)	0	4 (4)
Rectal	1 (3)	0	2 (8)	1 (6)	4 (4)
Colorectal	0	2 (10)	1 (4)	0	3 (3)
Pancreatic	0	2 (10)	0	1 (6)	3 (3)
Small cell lung cancer	0	0	1 (4)	2 (11)	3 (3)
Uterine	3 (10)	0	0	0	3 (3)
Esophageal	0	1 (5)	1 (4)	0	2 (2)
Head and neck	1 (3)	0	0	1 (6)	2 (2)
Prostate	1 (3)	0	0	1 (6)	2 (2)
Other (1 patient each)	8 (28)	6 (30)	8 (33)	8 (44)	30 (33)
Had prior antineoplastic therapy	29 (100)	20 (100)	24 (100)	16 (89)	89 (98)
Had prior radiation therapy	16 (55)	13 (65)	15 (63)	11 (61)	55 (60)
Had prior surgical procedures	25 (86)	19 (95)	19 (79)	14 (78)	77 (85)

Source：C16009 試験（Table 10.b、Table 10.c）

3）有効性

治験責任医師の評価に基づく最良効果の要約を表 2.7.6.7-4 に示した。Response-evaluable population 57 例での最良効果は、PR が 1 例（2%）、SD が 29 例（51%）、PD が 27 例（47%）であった。SD 期間の中央値は 119 日（範囲：49～546 日）であった。

最良効果が PR 又は SD であった 30 例中 6 例で本剤が 7 サイクル以上投与され、この 6 例中 1 例がサイクル 11 までに SD から PR に推移した。データカットオフ時点で、6 例中 4 例が本剤の投与を中止〔3 例が PD により中止、1 例が Grade 3 の有害事象（疲労、筋力低下、顔面腫脹）により中止〕し、2 例が投与中であった。

表 2.7.6.7-4　治験責任医師の評価に基づく最良効果の要約（Response-Evaluable Population）

	Arm 1 N = 15	Arm 2 N = 14	Arm 3 N = 16	Arm 4 N = 12	Total N = 57
	n (%) [95% CI]				
Complete response	0 [0.0, 21.8]	0 [0.0, 23.2]	0 [0.0, 20.6]	0 [0.0, 26.5]	0 [0.0, 6.3]
Partial response	0 [0.0, 21.8]	0 [0.0, 23.2]	1 (6) [0.2, 30.2][a]	0 [0.0, 26.5]	1(2) [0.0, 9.4]
Minor response	0 [0.0, 21.8]	0 [0.0, 23.2]	0 [0.0, 20.6]	0 [0.0, 26.5]	0 [0.0, 6.3]
Stable disease	10 (67) [38.4, 88.2]	7 (50) [23.0, 77.0]	6 (38) [15.2, 64.6]	6 (50) [21.1, 78.9]	29 (51) [37.3, 64.4]
Progressive disease	5 (33) [11.8, 61.6]	7 (50) [23.0, 77.0]	9 (56) [29.9, 80.2]	6 (50) [21.1, 78.9]	27 (47) [34.0, 61.0]
Overall response rate (CR + PR)	0 [0.0, 21.8]	0 [0.0, 23.2]	1(6) [0.2, 30.2]	0 [0.0, 26.5]	1(2) [0.0, 9.4]
Minor or better response rate (CR + PR + MR)	0 [0.0, 21.8]	0 [0.0, 23.2]	1(6) [0.2, 30.2]	0 [0.0, 26.5]	1(2) [0.0, 9.4]

Abbreviations: CI = confidence interval, CR = complete response, MR = minor response, PR = partial response.

a　Only 1 lymphoma patient was enrolled in this study and the patient achieved a best response of PR.

Source：C16009 試験（Table 11.f）

4）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.7-5 に示した。Safety population 91 例中 90 例（99%）で有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 46 例（51%）に認められ、試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 22 例（24%）に認められ、試験治療との関連性が否定できない Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 31 例（34%）に認められ、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は 7 例（8%）に認められた。死亡は 6 例（7%）で、すべて試験治療との関連性が否定された。投与中止に至った有害事象は 19 例（21%）に認められた。

表 2.7.6.7-5　有害事象の要約（Safety Population）

	n (%)				n (%)
	Arm 1 N = 29	Arm 2 N = 20	Arm 3 N = 24	Arm 4 N = 18	Total N = 91
Any adverse event	29 (100)	20 (100)	24 (100)	17 (94)	90 (99)
Grade 3 or higher adverse event	18 (62)	11 (55)	13 (54)	4 (22)	46 (51)
Drug-related adverse event	27 (93)	17 (85)	20 (83)	15 (83)	79 (87)
Drug-related Grade 3 or higher adverse event	10 (34)	6 (30)	5 (21)	1 (6)	22 (24)
Serious adverse event	12 (41)	5 (25)	12 (50)	2 (11)	31 (34)
Drug-related serious adverse event	3 (10)	1 (5)	2 (8)	1 (6)	7 (8)
Adverse event resulting in study drug discontinuation	8 (28)	3 (15)	7 (29)	1 (6)	19 (21)
On-study deaths	2 (7)	1 (5)	3 (13)	0	6 (7)

Source：C16009 試験（Table 12.d）

全体で 10%以上に認められた有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.7-6 に、全体で 5%以上に認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-7 に示した。すべての有害事象及びすべての関連性が否定できない有害事象については、C16009 試験　総括報告書 Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.6 に示した。主な有害事象（30%以上）は、悪心 52 例（57%）、嘔吐 45 例（49%）、疲労 43 例（47%）、下痢 35 例（38%）及び食欲減退 29 例（32%）

であった。また、主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（30%以上）は、悪心47例（52%）、嘔吐40例（44%）、疲労31例（34%）及び下痢28例（31%）であった。

表 2.7.6.7-6　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	n (%)								n (%)	
	Arm 1 N = 29		Arm 2 N = 20		Arm 3 N = 24		Arm 4 N = 18		Total N = 91	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 Adverse Event[a]	29 (100)	18 (62)	20 (100)	11 (55)	24 (100)	13 (54)	17 (94)	4 (22)	90 (99)	46 (51)
悪心 Nausea	21 (72)	1 (3)	11 (55)	3 (15)	12 (50)	0	8 (44)	0	52 (57)	4 (4)
嘔吐 Vomiting	18 (62)	1 (3)	8 (40)	2 (10)	15 (63)	1 (4)	4 (22)	0	45 (49)	4 (4)
疲労 Fatigue	20 (69)	7 (24)	7 (35)	3 (15)	9 (38)	1 (4)	7 (39)	1 (6)	43 (47)	12 (13)
下痢 Diarrhoea	19 (66)	2 (7)	7 (35)	0	5 (21)	0	4 (22)	1 (6)	35 (38)	3 (3)
食欲減退 Decreased appetite	13 (45)	2 (7)	7 (35)	0	5 (21)	0	4 (22)	0	29 (32)	2 (2)
便秘 Constipation	12 (41)	1 (3)	6 (30)	0	5 (21)	0	1 (6)	0	24 (26)	1 (1)
脱水 Dehydration	10 (34)	2 (7)	5 (25)	0	5 (21)	1 (4)	2 (11)	0	22 (24)	3 (3)
無力症 Asthenia	11 (38)	1 (3)	4 (20)	1 (5)	5 (21)	0	1 (6)	1 (6)	21 (23)	3 (3)
腹痛 Abdominal pain	6 (21)	1 (3)	4 (20)	0	6 (25)	1 (4)	3 (17)	1 (6)	19 (21)	3 (3)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	6 (21)	1 (3)	2 (10)	0	8 (33)	2 (8)	2 (11)	0	18 (20)	3 (3)
貧血 Anaemia	7 (24)	0	4 (20)	1 (5)	6 (25)	4 (17)	0	0	17 (19)	5 (5)
発熱 Pyrexia	8 (28)	1 (3)	5 (25)	0	4 (17)	1 (4)	0	0	17 (19)	2 (2)
背部痛 Back pain	3 (10)	1 (3)	3 (15)	1 (5)	2 (8)	0	3 (17)	1 (6)	11 (12)	3 (3)
悪寒 Chills	5 (17)	0	2 (10)	0	2 (8)	0	2 (11)	0	11 (12)	0
呼吸困難 Dyspnoea	2 (7)	1 (3)	3 (15)	0	4 (17)	0	2 (11)	0	11 (12)	1 (1)
血小板減少症 Thrombocytopenia	6 (21)	2 (7)	2 (10)	1 (5)	2 (8)	0	1 (6)	0	11 (12)	3 (3)
体重減少 Weight decreased	2 (7)	0	2 (10)	0	5 (21)	0	2 (11)	0	11 (12)	0
不安 Anxiety	5 (17)	0	2 (10)	0	2 (8)	0	1 (6)	0	10 (11)	0
咳嗽 Cough	2 (7)	0	2 (10)	0	5 (21)	1 (4)	1 (6)	0	10 (11)	1 (1)
口内乾燥 Dry mouth	4 (14)	0	2 (10)	0	4 (17)	0	0	0	10 (11)	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	3 (10)	3 (10)	3 (15)	2 (10)	3 (13)	3 (13)	1 (6)	1 (6)	10 (11)	9 (10)
尿路感染 Urinary tract infection	4 (14)	1 (3)	0	0	3 (13)	0	3 (17)	0	10 (11)	1 (1)
腹部膨満 Abdominal distension	5 (17)	2 (7)	1 (5)	0	2 (8)	0	1 (6)	0	9 (10)	2 (2)
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	2 (7)	0	3 (15)	0	2 (8)	0	2 (11)	0	9 (10)	0
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	2 (7)	0	2 (10)	0	5 (21)	3 (13)	0	0	9 (10)	3 (3)
不眠症 Insomnia	4 (14)	0	1 (5)	0	2 (8)	0	2 (11)	0	9 (10)	0
疼痛 Pain	3 (10)	1 (3)	2 (10)	0	3 (13)	0	1 (6)	1 (6)	9 (10)	2 (2)

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

a　Patient Incidence: A patient counts once for each preferred term, high level term and system organ class.　Percentages use the number of treated patients as the denominator.

Source：C16009 試験（Table 12.d、Table 12.f、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.7-7　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）
（Safety Population）

	n (%)				n (%)
Preferred Term	Arm 1 N = 29	Arm 2 N = 20	Arm 3 N = 24	Arm 4 N = 18	Total N = 91
Patients with at Least 1 Related AE[a]	27 (93)	17 (85)	20 (83)	15 (83)	79 (87)
悪心 Nausea	18 (62)	10 (50)	12 (50)	7 (39)	47 (52)
嘔吐 Vomiting	17 (59)	6 (30)	14 (58)	3 (17)	40 (44)
疲労 Fatigue	13 (45)	7 (35)	6 (25)	5 (28)	31 (34)
下痢 Diarrhoea	15 (52)	7 (35)	3 (13)	3 (17)	28 (31)
食欲減退 Decreased appetite	6 (21)	4 (20)	3 (13)	2 (11)	15 (16)
無力症 Asthenia	7 (24)	3 (15)	2 (8)	1 (6)	13 (14)
脱水 Dehydration	6 (21)	3 (15)	1 (4)	2 (11)	12 (13)
体重減少 Weight decreased	1 (3)	2 (10)	4 (17)	2 (11)	9 (10)
貧血 Anaemia	4 (14)	0	4 (17)	0	8 (9)
血小板減少症 Thrombocytopenia	4 (14)	2 (10)	2 (8)	0	8 (9)
悪寒 Chills	1 (3)	2 (10)	2 (8)	1 (6)	6 (7)
便秘 Constipation	2 (7)	2 (10)	2 (8)	0	6 (7)
そう痒症 Pruritus	2 (7)	2 (10)	1 (4)	1 (6)	6 (7)
腹痛 Abdominal pain	5 (17)	0	0	0	5 (5)
関節痛 Arthralgia	4 (14)	0	1 (4)	0	5 (5)
発熱 Pyrexia	2 (7)	3 (15)	0	0	5 (5)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (10)	1 (5)	1 (4)	0	5 (5)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.
Treatment-emergent adverse event was defined as any adverse event that occurred after administration of the first dose of any study drug and through 30 days after the last dose of study drug.
a　A patient reporting the same event more than once had that event counted only once within each system organ class, once within each high level term, and once within each preferred term using the highest intensity.
Source：C16009 試験（Table 12.i）

② Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 の有害事象は 45 例（49%）に認められ、Grade 4 の有害事象は 4 例（4%）に認められた。主な Grade 3 の有害事象（5%以上）は、疲労 12 例（13%）、低ナトリウム血症 8 例（9%）及び貧血 5 例（5%）であった。Grade 4 の有害事象は、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、低ナトリウム血症、敗血症、血小板減少症及び尿路性敗血症各 1 例（1%）であった。

試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は 22 例（24%）に認められ、主な事象（5%以上）は疲労 10 例（11%）であった。試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は認められなかった。

③ 死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.7-8 に示した。データベースロック時点において 6 例の死亡が認められた。内訳は、子宮内膜癌が 2 例（　09-D*　及び　09-F*　）、遠隔転移を伴う肺癌が 1 例（　09-A*　）、遠隔転移を伴う卵巣癌が 1 例（　09-B*　）、腹膜の悪性新生物が 1 例（　09-C*　）及び直腸癌が 1 例（　09-E*　）であった。いずれも試験治療との関連性は否定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-8　試験期間中の死亡（Safety Population）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	Date of Death	Cycle Day	Treatment Related
Arm 1	09-A*	[redacted] Male	White	遠隔転移を伴う肺癌 Lung cancer metastatic	[redacted]	C1D19	No
Arm 1	09-B*	[redacted] Female	White	遠隔転移を伴う卵巣癌 Ovarian cancer metastatic	[redacted]	C2D19	No
Arm 2	09-C*	[redacted] Female	White	腹膜の悪性新生物 Malignant peritoneal neoplasm	[redacted]	C2D40	No
Arm 3	09-D*	[redacted] Female	White	子宮内膜癌 Endometrial cancer	[redacted]	C2D14	No
Arm 3	09-E*	[redacted] Male	White	直腸癌 Rectal cancer	[redacted]	C1D45	No
Arm 3	09-F*	[redacted] Female	Black or African American	子宮内膜癌 Endometrial cancer	[redacted]	C2D22	No

On-study deaths are defined as deaths that occur within 30 days of the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.7-9 に示した。重篤な有害事象は safety population 91 例中 31 例（34%）に認められた。主な重篤な有害事象（2 例以上）は脱水 5 例（5%）、大腸炎、小腸閉塞、腹痛、子宮内膜癌、発熱及び急性腎不全各 2 例（2%）であった。重篤な有害事象が認められた 31 例中 12 例において合計 15 事象がサイクル 1 の期間中に認められた。

試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は 7 例（8%）に認められた。最も多く認められた試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は脱水 3 例（3%）であった。

表 2.7.6.7-9　重篤な有害事象（Safety Population）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Outcome	Intensity	Treatment Related	Action Taken
Arm 1	[redacted]	7[redacted] Female	Not Reported	腸炎 Enterocolitis	09DEC2[redacted]	13DEC2[redacted]	C2D1	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	NAT
				大腸炎 Colitis	14JAN2[redacted]	17JAN2[redacted]	C3D2	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM, CP
				脱水 Dehydration	05FEB2[redacted]	10FEB2[redacted]	C4D3	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	NAT
Arm 1	[redacted]	6[redacted] Male	White	胆石症 Cholelithiasis	14MAR2[redacted]		C2D3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2	Not related	NAT
Arm 1	09-A*	7[redacted] Male	White	遠隔転移を伴う肺癌 Lung cancer metastatic	18MAY2[redacted]	18MAY2[redacted]	C1D19	FATAL	5	Not related	NAT
Arm 1	[redacted]	5[redacted] Female	White	敗血症 Sepsis	28MAY2[redacted]	01JUN2[redacted]	C1D14	RECOVERED/ RESOLVED	4	Not related	DH, CM, CP
Arm 1	09-B*	6[redacted] Female	White	遠隔転移を伴う卵巣癌 Ovarian cancer metastatic	07JUL2[redacted]	07JUL2[redacted]	C2D19	FATAL	5	Not related	NAT
Arm 1	[redacted]	5[redacted] Male	Black or African American	腹痛 Abdominal pain	30MAR2[redacted]	04APR2[redacted]	C2D16	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM
				発熱 Pyrexia	30MAR2[redacted]	04APR2[redacted]	C2D16	RECOVERED/ RESOLVED	1	Not related	NAT
Arm 1	09-G*	5[redacted] Male	White	敗血症症候群 Sepsis syndrome	17MAR2[redacted]	03APR2[redacted]	C2D3	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	DIS, CM

1/6

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DI = dose interrupted; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; NAT = no action taken.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Outcome	Intensity	Treatment Related	Action Taken
Arm 1	09-H *	[redacted] Female	White	肛門直腸感染 Anorectal infection	APR2[redacted]	08MAY2[redacted]	C1D25	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	NAT
				脱水 Dehydration	25APR2[redacted]		C2D21	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Related	DS
				下痢 Diarrhoea	25APR2[redacted]		C2D21	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Related	DS
				急性腎不全 Renal failure acute	14MAY2[redacted]	18MAY2[redacted]	C2D40	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	NAT
Arm 1	09-I *	[redacted] Female	White	起立性低血圧 Orthostatic hypotension	23APR2[redacted]		C2D8	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Related	DH, CM
				脱水 Dehydration	23APR2[redacted]	24APR2[redacted]	C2D8	RECOVERED/ RESOLVED	2	Related	DH, CM
				可逆性後白質脳症症候群 Posterior reversible encephalopathy syndrome	25APR2[redacted]	18MAY2[redacted]	C2D10	RECOVERED/ RESOLVED	3	Related	DIS
Arm 1	[redacted]	[redacted] Female	White	背部痛 Back pain	28APR2[redacted]		C1D27	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Not related	CM, CP
Arm 1	09-J *	[redacted] Female	White	間質性肉芽腫性皮膚炎 Interstitial granulomatous dermatitis	16OCT2[redacted]	05NOV2[redacted]	C4D9	RECOVERED/ RESOLVED	2	Related	DH, DIS, CM

2/6

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DI = dose interrupted; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; NAT = no action taken.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Outcome	Intensity	Treatment Related	Action Taken
Arm 1	[redacted]	7[redacted] Male	White	尿路感染 Urinary tract infection	13JUN2[redacted]	22JUN2[redacted]	C1D16	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM
Arm 2	[redacted]	7[redacted] Female	White	悪心 Nausea	18SEP2[redacted]	28SEP2[redacted]	C2D9	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM
				嘔吐 Vomiting	18SEP2[redacted]	28SEP2[redacted]	C2D9	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM
Arm 2	[redacted]	6[redacted] Female	White	小腸閉塞 Small intestinal obstruction	20DEC2[redacted]	24DEC2[redacted]	C4D11	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CP
Arm 2	[redacted]	5[redacted] Female	Black or African American	大腸炎 Colitis	16SEP2[redacted]	30SEP2[redacted]	C1D6	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	NAT
Arm 2	09-C *	7[redacted] Female	White	小腸閉塞 Small intestinal obstruction	15DEC2[redacted]	20DEC2[redacted]	C2D33	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	NAT
				腹膜の悪性新生物 Malignant peritoneal neoplasm	22DEC2[redacted]	22DEC2[redacted]	C2D40	FATAL	5	Not related	NAT
Arm 2	09-K *	7[redacted] Male	White	急性熱性好中球性皮膚症 Acute febrile neutrophilic dermatosis	10OCT2[redacted]	12NOV2[redacted]	C2D17	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	3	Related	DS, CM
Arm 3	[redacted]	7[redacted] Male	White	発熱 Pyrexia	13JUL2[redacted]	22JUL2[redacted]	C3D13	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	DH, CM
				上大静脈症候群 Superior vena cava syndrome	17APR2[redacted]	19APR2[redacted]	C13D9	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	NAT
Arm 3	[redacted]	8[redacted] Female	White	脱水 Dehydration	14NOV2[redacted]	17NOV2[redacted]	C2D11	RECOVERED/ RESOLVED	3	Related	DH, CM

3/6

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DI = dose interrupted; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; NAT = no action taken.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Outcome	Intensity	Treatment Related	Action Taken
Arm 3	09-D*	6[redacted] Female	White	子宮内膜癌 Endometrial cancer	09MAR2[redacted]	17MAR2[redacted]	C2D6	FATAL	5	Not related	DS
Arm 3	09-L*	5[redacted] Female	White	肝不全 Hepatic failure	06MAR2[redacted]		C1D17	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3	Not related	DS
Arm 3	09-E*	4[redacted] Male	White	精神状態変化 Mental status changes	05MAY2[redacted]	09MAY2[redacted]	C1D28	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	CM
				急性腎不全 Renal failure acute	05MAY2[redacted]	09MAY2[redacted]	C1D28	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM
				直腸癌 Rectal cancer	09MAY2[redacted]	22MAY2[redacted]	C1D32	FATAL	5	Not related	DS
Arm 3	09-F*	4[redacted] Female	Black or African American	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 Hypercalcaemia of malignancy	11JUN2[redacted]	14JUN2[redacted]	C1D29	RECOVERED/ RESOLVED	4	Not related	DH, CM
				尿路性敗血症 Urosepsis	01JUL2[redacted]	05JUL2[redacted]	C2D14	RECOVERED/ RESOLVED	4	Not related	NAT
				子宮内膜癌 Endometrial cancer	09JUL2[redacted]	09JUL2[redacted]	C2D22	FATAL	5	Not related	DS
Arm 3	[redacted]	5[redacted] Female	Black or African American	腹痛 Abdominal pain	22FEB2[redacted]	24FEB2[redacted]	C10D27	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	DD, CM
				便秘 Constipation	22FEB2[redacted]	24FEB2[redacted]	C10D27	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	DD, CM
Arm 3	[redacted]	6[redacted] Male	White	胆管炎 Cholangitis	19JUL2[redacted]	19JUL2[redacted]	C1D12	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	CM
				胆管閉塞 Bile duct obstruction	19JUL2[redacted]	20JUL2[redacted]	C1D12	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	DI, CM, CP

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DI = dose interrupted; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; NAT = no action taken.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Outcome	Intensity	Treatment Related	Action Taken
Arm 3	09-N*	[redacted] Male	White	心房細動 Atrial fibrillation	10SEP2[redacted]	13SEP2[redacted]	C2D23	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	CM, CP
				気管支閉塞 Bronchial obstruction	13SEP2[redacted]	14SEP2[redacted]	C2D26	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CP
Arm 3	[redacted]	[redacted] Male	White	末梢性浮腫 Oedema peripheral	17AUG2[redacted]	19AUG2[redacted]	C1D26	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	CM
				脱水 Dehydration	26AUG2[redacted]	29AUG2[redacted]	C2D7	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	DH, CM
				低ナトリウム血症 Hyponatraemia	26AUG2[redacted]	29AUG2[redacted]	C2D7	RECOVERED/ RESOLVED	3	Not related	DH, CM
				慢性呼吸不全 Chronic respiratory failure	09SEP2[redacted]	11SEP2[redacted]	C2D21	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	CM
Arm 3	09-M*	[redacted] Male	Other/White; American Indian or Alaskan Native	皮膚炎 Dermatitis	27AUG2[redacted]	12SEP2[redacted]	C2D23	RECOVERED/ RESOLVED	1	Related	DD, CM
				顔面浮腫 Face oedema	26OCT2[redacted]	06NOV2[redacted]	C4D10	RECOVERED/ RESOLVED	2	Related	DS, CM
Arm 3	[redacted]	[redacted] Male	White	肺炎 Pneumonia	30DEC2[redacted]		C2D29	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2	Not related	CM
				吐血 Haematemesis	30DEC2[redacted]	※ 01JAN2[redacted]	C2D29	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	NAT

5/6

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DI = dose interrupted; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; NAT = no action taken.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-9　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	Preferred Term	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Outcome	Intensity	Treatment Related	Action Taken
Arm 4	[redacted]	8[redacted] Male	White	失神 Syncope	20MAY2[redacted]	23MAY2[redacted]	C3D9	RECOVERED/ RESOLVED	1	Related	DR
Arm 4	[redacted]	7[redacted] Male	White	非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	28JUN2[redacted]	29JUN2[redacted]	C1D13	RECOVERED/ RESOLVED	2	Not related	CM

6/6

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DI = dose interrupted; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; NAT = no action taken.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

⑤ 投与変更に至った有害事象

投与変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象は、safety population 91 例中 28 例（31%）に認められ、このうち減量に至った有害事象は 9 例（10%）に認められた。主な投与変更に至った有害事象は疲労であり 6 例（7%）に認められた。

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.7-10 に示した。投与中止に至った有害事象は 19 例（21%）に認められ、第 1 群で 8 例（28%）、第 2 群で 3 例（15%）、第 3 群で 7 例（29%）、第 4 群で 1 例（6%）であった。投与中止に至った有害事象のうち、子宮内膜癌、食欲減退、脱水及び疲労が各 2 例に認められた。その他の投与中止に至った有害事象はすべて各 1 例に認められた。

表 2.7.6.7-10　投与中止に至った有害事象

Arm	Patient ID	Preferred Term	Treatment Related	Intensity
Arm 1	[redacted]	食欲減退 Decreased appetite	No	Grade 3
		疲労 Fatigue	No	Grade 3
	09-G *	敗血症症候群 Sepsis syndrome	No	Grade 3
	09-H *	脱水 Dehydration	Yes	Grade 3
		下痢 Diarrhoea	Yes	Grade 3
	09-I *	可逆性後白質脳症症候群 Posterior reversible encephalopathy syndrome	Yes	Grade 3
	[redacted]	疲労 Fatigue	Yes	Grade 3
		筋力低下 Muscular weakness	Yes	Grade 3
		顔面腫脹 Swelling face	Yes	Grade 3
	[redacted]	斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	Yes	Grade 2
	[redacted]	高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	Yes	Grade 3
	09-J*	間質性肉芽腫性皮膚炎 Interstitial granulomatous dermatitis	Yes	Grade 2

1/2

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.
Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.
Source：C16009 試験（Table 14.4.2.3）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.7-10　投与中止に至った有害事象（続き）

Arm	Patient ID	Preferred Term	Treatment Related	Intensity
Arm 2	[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	No	Grade 3
		血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	No	Grade 3
	[redacted]	斑状皮疹 Rash macular	Yes	Grade 2
		口内炎 Stomatitis	Yes	Grade 2
	09-K *	食欲減退 Decreased appetite	Yes	Grade 1
		発熱 Pyrexia	Yes	Grade 1
		急性熱性好中球性皮膚症 Acute febrile neutrophilic dermatosis	Yes	Grade 3
		脱水 Dehydration	Yes	Grade 2
		汎血球減少症 Pancytopenia	Yes	Grade 3
		胸水 Pleural effusion	No	Grade 2
		血中アルブミン減少 Blood albumin decreased	Yes	Grade 2
Arm 3	[redacted]	子宮内膜癌 Endometrial cancer	No	Grade 5
	09-L *	肝不全 Hepatic failure	No	Grade 3
	[redacted]	直腸癌 Rectal cancer	No	Grade 5
	[redacted]	子宮内膜癌 Endometrial cancer	No	Grade 5
	[redacted]	肺転移 Metastases to lung	No	Grade 3
	09-M *	顔面浮腫 Face oedema	Yes	Grade 2
	[redacted]	血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	No	Grade 3
Arm 4	[redacted]	背部痛 Back pain	No	Grade 3
		疼痛 Pain	No	Grade 3
		四肢痛 Pain in extremity	No	Grade 3

2/2

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug.
Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.
Source：C16009 試験（Table 14.4.2.3）

⑥ 臨床的に重要な有害事象

対象となる患者背景、本剤の臨床試験において多く認められた有害事象（胃腸障害、発疹、及び血小板減少症）、及び市販されている PI であるボルテゾミブで報告されている事象（血

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

小板減少症及び末梢性ニューロパチー）を考慮し、胃腸障害、発疹関連事象、血小板減少症及び末梢性ニューロパチーを臨床的に重要な有害事象とした。

Safety populationにおいて、器官別大分類が胃腸障害である有害事象は74例（81%）に認められ、Grade 3の胃腸障害の有害事象は14例（15%）に認められた。試験治療との関連性が否定できないGrade 3の胃腸障害は7例（8%）に認められ、悪心が3例（3%）、嘔吐が3例（3%）及び下痢が3例（3%）であった。Grade 4又はGrade 5の胃腸障害は認められなかった。

末梢性ニューロパチーが3例（3%）で認められ、いずれの患者もベースライン時に末梢性ニューロパチーの既往は認められなかった。すべてGrade 1で、重篤な有害事象又は投与中止に至ったニューロパチーは認められなかった。総括報告書作成時点で、3例中1例が回復していた。

発疹関連事象は多様な特性を示したが、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、斑状皮疹、丘疹性皮疹、発疹、そう痒性皮疹及び毛孔性皮疹として報告された自己限定的な発疹関連事象が、全体で23例（25%）に認められた。発疹関連事象の大多数（36件中33件）はGrade 1又はGrade 2で、Grade 3が3件認められ、Grade 4は認められなかった。最も多く認められた発疹関連事象はそう痒症8例（9%）であった。

血小板減少症は頻度の高い有害事象であり、11例（12%）に認められ、その大多数は試験治療との関連性が否定できないと判断された。関連性を問わないGrade 3の血小板減少症は2例（2%）、Grade 4の血小板減少症は1例（1%）に認められた。Grade 4の血小板減少症が認められた患者は、退院時には化学療法／播種性血管内凝固に伴う血小板減少症と診断された。当該事象は連続4日間の血小板輸血を要し、その後回復した。関連する出血イベントは認められなかった。

⑦ 臨床検査

血液学的検査値において、試験中にGrade 3への推移が認められた。ベースライン時のGrade 0、1又は2から試験中にGrade 3へ推移したものは、血小板で第2群の18例中1例（6%）及び第4群の21例中1例（5%）、ヘモグロビンで第1群の27例中1例（4%）及び第3群の21例中4例（19%）、好中球で第2群の18例中1例（6%）及び第4群の17例中1例（6%）、白血球で第2群の18例中1例（6%）及び第3群の21例中1例（5%）であった。血液学的検査項目で、試験中にGrade 4への推移は認められなかった。

ベースライン時のGrade 0、1又は2から試験中にGrade 3又は4へ推移した患者が5%以上であった生化学的検査項目は、第1群ではアルブミン及びナトリウム（減少）、第2群ではAST、アルカリホスファターゼ、グルコース（増加）、リン酸及びナトリウム（減少）、第3群ではナトリウム（減少）、リン酸、AST、アルブミン、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、カリウム（減少）、マグネシウム（減少）及びカルシウム（増加）、第4群ではグルコース（増加）及びカルシウム（減少）であった。生化学的検査項目においてその他の臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

器官別大分類が臨床検査であるGrade 3の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加4例（4%）のみであった。器官別大分類が代謝および栄養障害である主なGrade 3の有害事象（2%を超える）は、低ナトリウム血症8例（9%）及び低アルブミン血症3例（3%）であっ

た。器官別大分類が臨床検査であるGrade 4の有害事象は認められず、器官別大分類が代謝および栄養障害であるGrade 4の有害事象は第4群の1例に認められた低ナトリウム血症1例（1%）のみであった。

⑧ バイタルサイン

バイタルサイン、身長及び体重の測定値に特定の傾向は認められなかった。

⑨ 12誘導心電図

12誘導心電図の臨床的に意義のある異常が試験終了時に2例認められた。

第1群の患者[redacted]は、スクリーニング及びサイクル1の1日目において洞性頻脈、右軸偏位及び右脚ブロックが認められ、試験終了時には心筋虚血が原因と考えられるST-T異常が更に認められた。また、第3群の患者　09-N* は、サイクル1の1日目において非特異的横方向ST-T変化が認められ、試験終了時には頻拍性心房細動、左軸偏位及び発症時期不明の下壁梗塞が認められた。

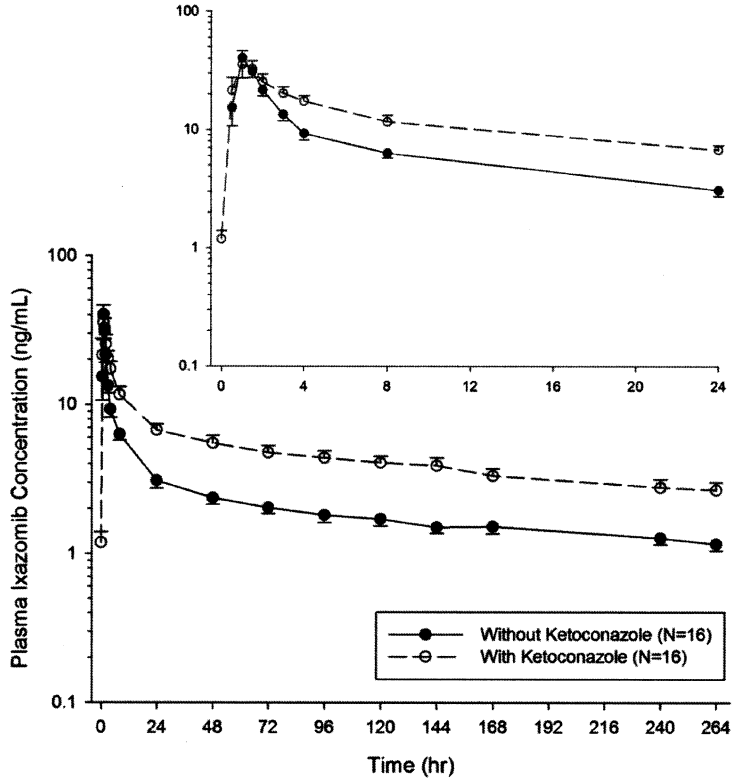
5）薬物動態

① ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（第1群）

本剤2.5 mg単独投与後とケトコナゾール併用投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイルを図2.7.6.7-6、イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータを表2.7.6.7-11に示した。

本剤投与後のイキサゾミブのC_{max}（16例）の幾何平均値（CV）は、第2期のケトコナゾールとの併用投与後〔39.3 ng/mL（61）〕と第1期の単独投与後〔39.0 ng/mL（48）〕で類似していた。本剤とケトコナゾールとの併用によりイキサゾミブのAUC_{0-264}（16例）における幾何平均値（CV）は552 hr*ng/mL（33）から1150 hr*ng/mL（46）へ増加した。ケトコナゾールとの併用投与後の本剤単独投与後に対するイキサゾミブのC_{max}の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は1.01（0.78～1.30）、AUC_{0-264}は2.08（1.91～2.27）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。



Abbreviation: SE = standard error.
The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours after dosing.
Source：C16009 試験（Figure 11.a）

図 2.7.6.7-6　本剤単独投与後とケトコナゾール併用投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.7-11　本剤単独投与後とケトコナゾール併用投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（PK-Evaluable Popupation）

Parameter[a]	Without Ketoconazole (Reference)	With Ketoconazole (Test)	Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) (Test / Reference)
N	16	16	-
T_{max} (hr)	1.09 (0.47-2.07)	1.50 (0.50-4.17)	-
C_{max} (ng/mL)	39.0 (48)	39.3 (61)	1.01 (0.78-1.30)
AUC_{0-264} (hr*ng/mL)	552 (33)	1150 (46)	2.08 (1.91-2.27)

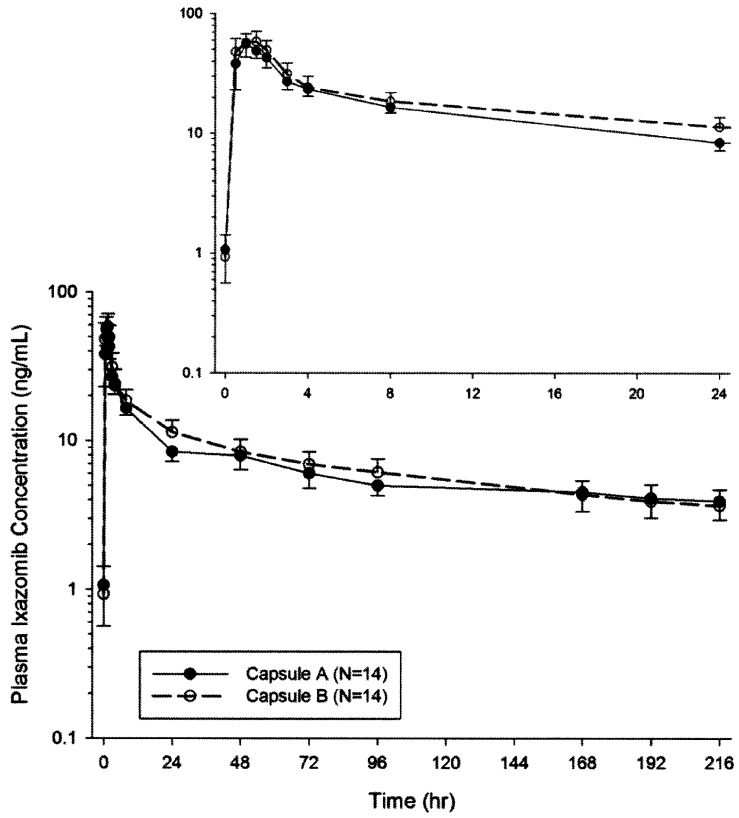
Abbreviations: AUC_{0-264} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 264 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; T_{max} = time of first C_{max}.
a　Values are geometric mean (%CV) for AUC_{0-264} and C_{max}.　Median and range are reported for T_{max}.
Source：C16009 試験（Table 11.b）

② 相対的 BA 試験（第 2 群）

製剤 A 及び製剤 B 投与（いずれも 4 mg）後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイルを図 2.7.6.7-7、イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-12 に示した。

製剤 A 投与後のイキサゾミブの C_{max}（14 例）及び AUC_{0-216}（14 例）の幾何平均値（CV）は、それぞれ 61.9 ng/mL（64）及び 1280 hr*ng/mL（62）であった。製剤 B 投与後のイキサゾミブの C_{max}（14 例）及び AUC_{0-216}（14 例）の幾何平均値（CV）は、それぞれ 71.9 ng/mL

（52）及び 1330 hr*ng/mL（77）であり、製剤 A と類似していた。イキサゾミブの T_{max} の中央値は両製剤ともに約 1.3 時間であった。製剤 B の製剤 A に対するイキサゾミブの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.16（0.84～1.61）、AUC_{0-216} は 1.04（0.91～1.18）であった。



Abbreviation: SE = standard error.
The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours after dosing
Source：C16009 試験（Figure 11.b）

図 2.7.6.7-7　本剤の製剤 A 及び B 投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.7-12　本剤の製剤 A 及び B 投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（PK-Evaluable Population）

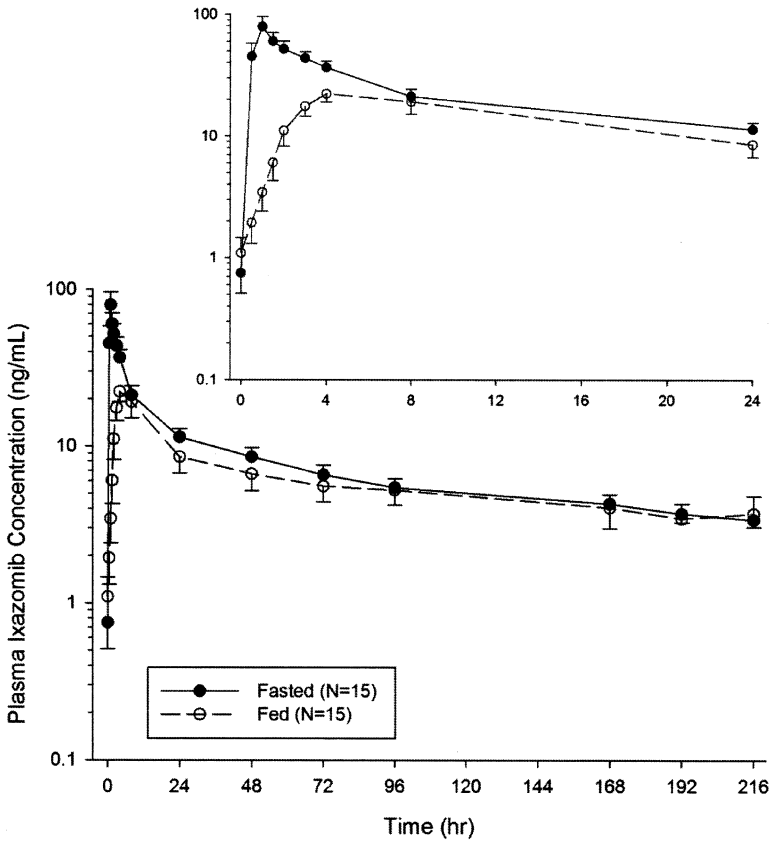
Parameter[a]	Capsule A (Reference)	Capsule B (Test)	Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) (Test / Reference)
N	14	14	-
T_{max} (hr)	1.29 (0.52-3.0)	1.25 (0.50-7.5)	-
C_{max} (ng/mL)	61.9 (64)	71.9 (52)	1.16 (0.84-1.61)
AUC_{0-216} (hr*ng/mL)	1280 (62)	1330 (77)	1.04 (0.91-1.18)

Abbreviations: AUC_{0-216} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 216 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; T_{max} = time of first C_{max}.
a　Values are geometric mean (%CV) for AUC_{0-216} and C_{max}. Median and range are reported for T_{max}.
Source：C16009 試験（Table 11.c）

③ 食事の影響試験（第 3 群）

本剤（4 mg）の空腹時及び高脂肪食摂取後（食後）のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間曲線を図 2.7.6.7-8、イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-13 に示した。

イキサゾミブの T_{max} の中央値は、空腹時投与（15 例）では 1.02 時間であり、食後投与（15 例）では 4.0 時間に延長した。空腹時投与（15 例）におけるイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{0-216} の幾何平均値（CV）は、それぞれ 77.0 ng/mL（57）及び 1470 hr*ng/mL（50）であった。食後投与（15 例）におけるイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{0-216} の幾何平均値（CV）は、それぞれ 22.8 ng/mL（54）及び 999 hr*ng/mL（79）に低下した。食後投与の空腹時投与に対するイキサゾミブの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.31（0.21～0.45）、AUC_{0-216} は 0.72（0.58～0.89）であった。



Abbreviation: SE = standard error.
Note: The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours after dosing.
Source：C16009 試験（Figure 11.c）

図 2.7.6.7-8　本剤の空腹時及び食後投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.7-13　本剤の空腹時及び食後投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（PK-Evaluable Population）

Parameter[a]	Fasted (Reference)	Fed (Test)	Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) (Test / Reference)
N	15	15	-
T_{max} (hr)	1.02 (0.48-4.0)	4.0 (1.93-8.03)	-
C_{max} (ng/mL)	77.0 (57)	22.8 (54)	0.31 (0.21-0.45)
AUC_{0-216} (hr*ng/mL)	1470 (50)	999 (79)	0.72 (0.58-0.89)

Abbreviations: AUC_{0-216} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 216 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time of first C_{max}

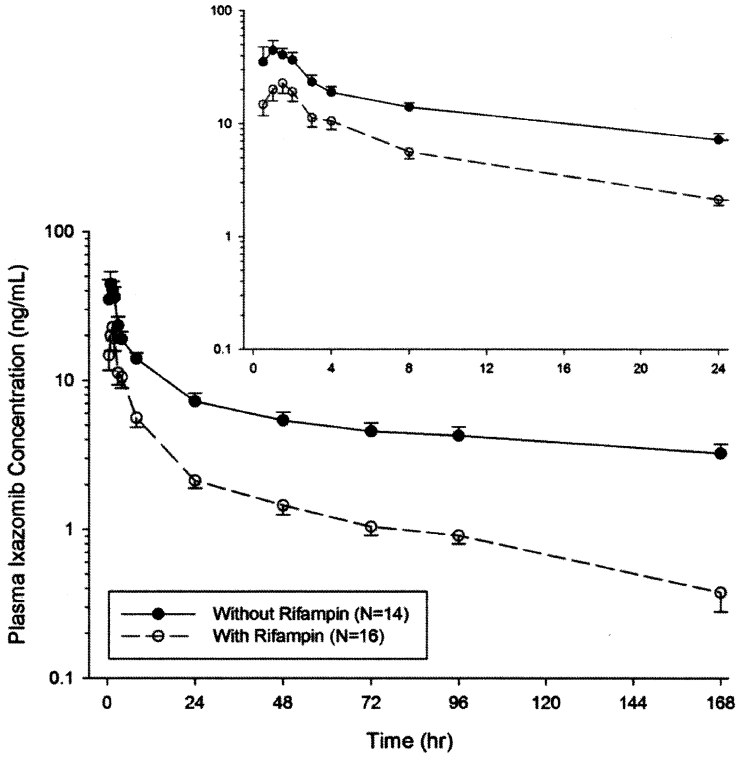
a　Values are geometric mean (%CV) for AUC_{0-216} and C_{max}.　Median and range are reported for T_{max}.

Source：C16009 試験（Table 11.d）

④ リファンピシンとの薬物相互作用試験（第 4 群）

本剤（4 mg）単独投与後とリファンピシン併用投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間曲線を図 2.7.6.7-9、イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-14 に示した。

リファンピシン存在下での本剤投与後のイキサゾミブの C_{max}（16 例）及び投与後 0 時間から定量可能な濃度が得られた最後の時点までの AUC（AUC_{0-last}）（16 例）の幾何平均値（CV）は、それぞれ 25.7 ng/mL（50）及び 232 hr*ng/mL（50）であった。対照となる本剤単独投与後では、イキサゾミブの C_{max}（14 例）及び AUC_{0-last}（14 例）の幾何平均値（CV）は、それぞれ 55.8 ng/mL（57）及び 907 hr*ng/mL（44）であった。リファンピシンとの併用投与後の本剤単独投与後に対するイキサゾミブの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.46（0.29～0.73）、AUC_{0-last} は 0.26（0.18～0.37）であった。



Abbreviation: SE = standard error.
The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours after dosing.
Source：C16009 試験（Table 11.d）

図 2.7.6.7-9　本剤単独投与後とリファンピシン併用投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.7-14　本剤単独投与後とリファンピシン併用投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（PK-Evaluable Population）

Parameter[a]	Without Rifampin (Reference)	With Rifampin (Test)	Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) (Test / Reference)
N	14	16	-
T_{max} (hr)	1.49 (0.5-7.5)	1.45 (0.5-4.12)	-
C_{max} (ng/mL)	55.8 (57)	25.7 (50)	0.46 (0.29-0.73)
$AUC_{0\text{-last}}$ (hr*ng/mL)	907 (44)	232 (50)	0.26 (0.18-0.37)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time of first C_{max}
a　Values are geometric mean (%CV) for $AUC_{0\text{-last}}$ and C_{max}. Median and range are reported for T_{max}.
Source：C16009 試験（Table 11.e）

イキサゾミブの血漿中濃度に及ぼす時期効果（1 期より 2 期の方が曝露量が高い）が、2 期クロスオーバーデザインを用いた第 2 群（2 期に対する 1 期の AUC で 1.63 倍）及び第 3 群（2 期に対する 1 期の AUC で 2.21 倍）から得られた薬物動態データでの統計解析実施中に認められた。したがって、第 1 群で示唆された強力な CYP3A 阻害剤のイキサゾミブの薬物動態に及ぼす真の治療効果の交絡因子は時期効果であり、その結果、イキサゾミブの AUC に及ぼすケトコナゾールの影響を過大評価した可能性が考えられた。そこで、強力な CYP3A

阻害剤がイキサゾミブの薬物動態に及ぼす真の影響を確認するため、第5群を本試験に追加した。さらに、第4群でのfixed-sequenceデザインをsingle-periodデザインに変更した。

6）結論

Fixed-sequence試験デザインに基づく本剤と強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾールとの併用の結果、イキサゾミブの血漿中曝露量（AUC）の増加が示された。しかしながら、クロスオーバーデザインを用いた第2群及び第3群で得られた薬物動態データでの統計解析を実施中にAUCに及ぼす時期効果が認められた。したがって、イキサゾミブの薬物動態に及ぼす強力なCYP3A阻害剤（ケトコナゾール）の真の治療効果の交絡因子は潜在的時期効果であり、その結果、第1群におけるAUCの最小二乗幾何平均値の比を過大評価した可能性が考えられた。そこで、イキサゾミブの薬物動態に強力なCYP3A阻害剤が及ぼす真の影響を確認するため、第5群を本試験に追加し、強力なCYP3A4阻害剤との潜在的薬物相互作用に関する管理計画のために十分な情報を提供できるように対処した。なお、第1群での評価実施後に、FDAより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CYP3A阻害剤としてクラリスロマイシンを使用した。

製剤Aに対する製剤Bのイキサゾミブの$AUC_{0\text{-}216}$及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、両パラメータ共に1.0の近似値で、その90%信頼区間も1.0を含んだ。したがって、臨床開発時に用いた2製剤である製剤A及び製剤Bを投与時のイキサゾミブの薬物動態は同様であると考えられた。

本剤を食後投与した結果、吸収速度及び吸収量は共に減少した。空腹時投与でのイキサゾミブのT_{max}の中央値は1.02時間で、食後投与では4時間に延長した。食後投与でのイキサゾミブのC_{max}の幾何平均値は、空腹時投与に対して69%減少し、$AUC_{0\text{-}216}$も28%減少することが認められた。最小二乗幾何平均値の比（食後対空腹時）はC_{max}が0.31、$AUC_{0\text{-}216}$が0.72と共に1.0未満で、その90%信頼区間は1.0を含まなかった。これらのデータより、空腹時（投与前2時間及び投与後1時間の絶食）での本剤投与の継続が支持されると考えられた。

強力なCYP3A誘導剤のリファンピシンとの併用投与後、イキサゾミブのC_{max}の幾何平均値は54%減少し、$AUC_{0\text{-}last}$も74%減少した。本剤単独投与に対するリファンピシンとの併用時のイキサゾミブのC_{max}の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は0.46（0.29～0.73）、$AUC_{0\text{-}last}$は0.26（0.18～0.37）であった。したがって、本剤を投与している患者では、強力なCYP3A誘導剤による全身治療は回避すべきであると考えられた。

Response-evaluable population 57例中29例（51%）に最良効果としてSD以上が見られ、PDが27例（47%）に見られた。末梢性T細胞リンパ腫の1例でPRが認められた。

4つの投与群における患者で、本剤の忍容性は概ね良好であった。胃腸障害の有害事象が多く、患者の81%で認められた。全体で、主な有害事象（30%以上）は悪心、嘔吐、疲労、下痢及び食欲減退であった。これらの有害事象はいずれも投与変更及び支持療法により管理可能であった。認められた有害事象は、治験薬概要書に記載されている安全性プロファイルと一致していた。

（3）試験成績（第5群）

1）患者の内訳

第5群に登録され、試験治療を1回以上投与された21例をsafety populationとした。

PK-evaluable populationは試験治療を治験実施計画書に従い完了した患者（すなわち、減量／投与中断をせずサイクル1期間中に治験実施計画書で規定された投与レジメンを受け、薬物動態解析用採血完了まで併用禁止薬を使用せず、ノンコンパートメント解析により信頼性のある薬物動態パラメータを算出するために十分な濃度－時間データが得られた患者）とし、15例であった。

サイクル1の期間中に2例が試験を中止し、19例がサイクル1終了後も本剤の投与を継続した。サイクル1の期間中に試験を中止した2例のうち1例は1～5日目までクラリスロマイシンが投与されたが、6日目は本剤及びクラリスロマイシンのいずれも投与されずGrade 4の重篤な有害事象である血中ビリルビン増加のために中止した。もう1例はサイクル1の2日目にGrade 2の重篤な有害事象である大静脈血栓症のためにクラリスロマイシンの投与を中断され、3日目に患者の同意撤回により試験を中止した。

2）患者背景

第5群の患者背景を表2.7.6.7-15に示した。男性は21例中15例（71%）、白人は19例（90%）、非スペイン系又はラテン系は17例（81%）であった。年齢の平均値及び中央値は60歳であった。主な癌腫（10%以上）は大腸癌4例（19%）、非小細胞肺癌（NSCLC）2例（10%）及び結腸癌2例（10%）であった。すべての患者が抗腫瘍療法による前治療を受けており、放射線療法の既往がある患者は11例（52%）、外科的処置の既往がある患者は18例（86%）であった。初回診断から本剤初回投与までの期間の中央値は33ヵ月であった。

表 2.7.6.7-15　患者背景（Safety Population）

Demographic and Baseline Disease Characteristics	Arm 5 N = 21
Sex, n (%)	
Male	15 (71)
Female	6 (29)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	4 (19)
Not Hispanic or Latino	17 (81)
Race, n (%)	
White	19 (90)
Asian	1 (5)
Other	1 (5)
Age (years)[a]	
Mean (SD)	60.0 (11.04)
Median	60.0
Minimum, maximum	40, 78
Time since initial diagnosis to the first dose of ixazomib, months	
Median	33.0
Minimum, maximum	3, 219
Disease type, n (%)	
Colon	4 (19)
Non-small cell lung cancer	2 (10)
Rectal	2 (10)
Cervical	1 (5)
Colorectal	1 (5)
Gastric	1 (5)
Intestinal	1 (5)
Liver	1 (5)
Lung	1 (5)
Neuroendocrine carcinoma	1 (5)
Pancreatic	1 (5)
Recurrent pleomorphic adenoma, right submandibular gland	1 (5)
Right parotid mucoepidermoid carcinoma	1 (5)
Thymus	1 (5)
Urethral mass	1 (5)
Urothelial carcinoma metastasis to lung	1 (5)
Had prior antineoplastic therapy	21 (100)
Had prior radiation therapy	11 (52)
Had prior surgical procedures	18 (86)

a　Age at date of informed consent.

Source：C16009 試験（Addendum Table 2.a、Table 2.b）

3）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.7-16 に示した。

サイクル 1 の期間中 safety population 21 例中 16 例（76%）で有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 2 例（10%）に認められ、1 例に Grade 4 の血中ビリルビン増加、他の 1 例に Grade 3 の不眠症が認められた。2 例以上で認められた有害事象は、悪心 3 例（14%）、食欲減退 2 例（10%）、下痢 2 例（10%）、味覚異常 2 例（10%）、疲労 2 例（10%）及び頭痛 2 例（10%）であった。

試験治療との関連性が否定できない有害事象は 21 例中 4 例（19%）に認められた。悪心 2 例（10%）、疲労 1 例（5%）及び体重減少 1 例（5%）であった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.7-17 に示した。重篤な有害事象は 21 例中 2 例（10%）に認められ、いずれも試験治療との関連性が否定された。この 2 例はいずれも試験治療としてクラリスロマイシンは投与されたが、本剤は投与されることなく試験を中止した。死亡例はなかった。

表 2.7.6.7-16　有害事象の要約（Safety Population）

	Arm 5: N = 21, n (%)
Experienced at least 1 TEAE	16 (76)
Grade 3 or higher TEAE	2 (10)
Drug-related TEAE	4 (19)
Drug-related Grade 3 or higher TEAE	0
SAE	2 (10)
Drug-related SAE	0
TEAE resulting in study drug discontinuation	1 (5)
On-study deaths	0

TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of any study drug and through 30 days after the last dose of study drug.

Source：C16009 試験（Addendum Table 2.f）

表 2.7.6.7-17　重篤な有害事象（Safety Population）

Arm	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Arm5	[redacted]	5[redacted] Female	White	08SEP20[redacted]	01OCT20[redacted]	C1D6	血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	DISCONTINUED FROM STUDY	No	Grade 4	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted] Male	Asian	21NOV20[redacted]	24NOV20[redacted]	C1D2	大静脈血栓症 Vena cava thrombosis	DOSE HELD, CONCOMITANT MEDICATION ADMINISTERED	No	Grade 2	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

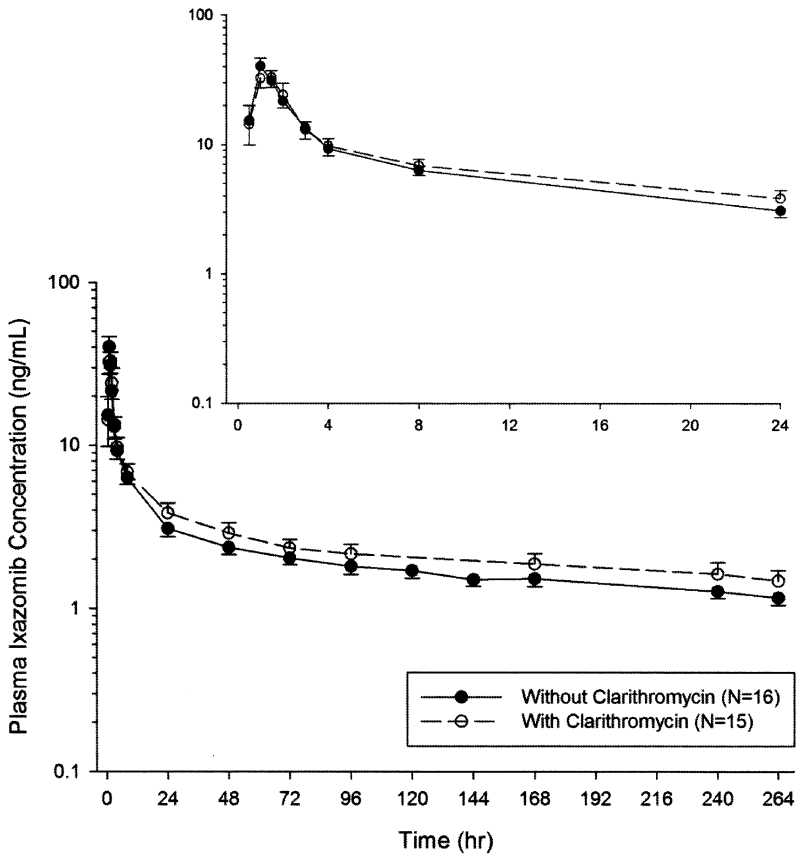
Adverse events are coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16009 試験（Addendum Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

4）薬物動態

本剤2.5 mg単独投与後とクラリスロマイシン併用投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイルを図2.7.6.7-10、イキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータを表2.7.6.7-18に示した。

クラリスロマイシン併用投与後のイキサゾミブの血漿中濃度は、イキサゾミブ単独投与後と類似していた。イキサゾミブのC_{max}の幾何平均値（CV）は、本剤単独投与後では39.0 ng/mL（48）、クラリスロマイシンとの併用投与後では37.2 ng/mL（50）であった。C_{max}の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は0.96（0.67～1.36）であった。また、イキサゾミブの$AUC_{0\text{-}264}$の幾何平均値（CV）は本剤単独投与後では552 hr*ng/mL（33）、クラリスロマイシンとの併用投与後では613 hr*ng/mL（54）であり類似していた。$AUC_{0\text{-}264}$の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は1.11（0.86～1.43）であった。T_{max}の中央値はクラリスロマイシンの併用の有無にかかわらず約1時間であった。以上の結果より、クラリスロマイシンの併用投与はイキサゾミブの薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。



Abbreviation: SE = standard error.
The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours after dosing.
Source：C16009 試験（Addendum Figure 2.a）

図 2.7.6.7-10　本剤単独投与後とクラリスロマイシン併用投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間曲線（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.7-18　本剤単独投与後とクラリスロマイシン併用投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ（PK-Evaluable Population）

Parameter[a]	Without Clarithromycin (Reference)	With Clarithromycin (Test)	Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI) (Test / Reference)
N	16	15	-
T_{max} (hr)	1.09 (0.47-2.07)	1 (0.42-7.18)	-
C_{max} (ng/mL)	39.0 (48)	37.2 (50)	0.96 (0.67-1.36)
AUC_{0-264} (hr*ng/mL)	552 (33)	613 (54)	1.11 (0.86-1.43)

Abbreviations: AUC_{0-264} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 264 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time of first C_{max}

a　Values are geometric mean (%CV) for AUC_{0-264} and C_{max}. Median and range are reported for T_{max}.

Source：C16009 試験（Addendum Table 2.e）

5）結論

強力な CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシンの本剤との併用投与は、イキサゾミブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、ヒトの生体内におけるイキサゾミブのクリアランスに関与している CYP3A による代謝に対して考慮すべき影響を与えないと考えられた。本剤単独投与に対するクラリスロマイシンとの併用でのイキサゾミブの C_{max} 及び AUC_{0-264} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.96（0.67～1.36）及び 1.11（0.86～1.43）であった。また、本剤投与後の忍容性はサイクル 1 の期間中概ね良好で、安全性に関する新たな懸念はなかった。

2.7.6.8 海外第 1/1b 相試験（C16015 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（評価）

Phase 1/1b Pharmacokinetics Study of Oral MLN9708 in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： 腎機能正常（第 1 群）又は血液透析を要する末期腎不全を含む重度腎機能障害（第 2 群）を有するがん患者におけるイキサゾミブの単回投与時の薬物動態パラメータを検討する。 副次目的： ・本剤の経口投与時の安全性及び忍容性を検討する ・RRMM 患者を対象として、PR、VGPR 及び CR を含む全奏効率を求める ・RRMM 患者を対象として、奏効期間を求める
試験デザイン	本試験は、Cockcroft-Gault 式で算出された腎機能が正常又は重度腎機能障害（血液透析を要する腎不全と定義する末期腎不全患者を含む）を有する多発性骨髄腫又は進行性固形がん患者におけるイキサゾミブの薬物動態及び安全性を検討することを目的とした、本剤の経口剤の第 1/1b 相、オープン、多施設共同試験である。本試験は 2 パートで実施した。パート A では、1 日目に本剤 3 mg の経口カプセル剤を単回投与し、15 日目まで薬物動態解析用検体を採取した。パート A で本剤に対する忍容性を示した患者は、パート A の 15 日目以後に開始するパート B に任意で参加できることとした。 パート B では、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤を経口投与した。パート B における本剤の初回用量は、パート A での投与に対して忍容性を示した患者では 4 mg、又はパート A での忍容性の程度及び治験実施計画書の用量調節ガイドラインにより、3 mg 若しくは 2.3 mg とした。 治験責任医師の判断により、RRMM 患者に対しては、デキサメタゾン（40 mg 又は 75 歳を超える患者に対しては 20 mg）もパート B の 1、8、15 及び 22 日目に投与可能とした。
試験の種類	第 1/1b 相試験
対象	診断及び主な選択基準 すべての患者が次の基準を満たすものとした。 ・18 歳以上の患者（性別不問） ・1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者（IMWG の基準に基づき診断）又は標準治療、根治療法若しくは延命的治療が存在しない又は奏効が期待できない進行性固形がん患者 ・Cockcroft-Gault 式で算出した CrCL 値が 90 mL/min 以上の腎機能正常患者（第 1 群）又は 30 mL/min 未満の重度腎機能障害患者（第 2 群）、第 2 群には血液透析を要する末期腎不全患者を 6 例以上含める ・ECOG の performance status スコアが、0 から 2 であること ・適切な静脈採血ルートが確保できること ・適切な肝機能及び血液学的機能を有すること ・前化学療法の臨床上重要な毒性から完全に回復（Grade 1 以下の毒性又はベースライン時の状態）していること また、中等度若しくは強力な CYP1A2 又は CYP3A 阻害剤又は臨床上重要な CYP3A 誘導剤の全身投与を受けている患者は除外した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	第 1 群で 12 例の PK-evaluable population 及び第 2 群で 16 例（末期腎不全患者 6 例を含む）の PK-evaluable population を得るために、28 例の PK-evaluable population を本試験に組み入れることとした。
投与方法・投与量及び投与期間	パート A では、1 日目に 3 mg の本剤経口カプセル剤を単回投与した。 パート B では、本剤を 28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に経口投与した。パート B での本剤の初回用量は、パート A での投与で忍容性を示した患者に対しては 4 mg、パート A の投与に忍容性を示さなかった患者には、パート A での忍容性の程度又は治験実施計画書の用量調節ガイドラインに応じ、3 mg 又は 2.3 mg とした。 本剤の最長投与期間は、12 サイクルを超える治療を継続することで患者に臨床上のベネフィットが得られると判断されない限り、パート A 完了後の 12 サイクル（合計 13 サイクルを最長とする）とした。 PD 又は忍容不能な毒性が認められた患者は投与中止した。
評価項目及びその評価基準	［薬物動態の評価］ 本試験のパート A 及び B において、イキサゾミブの血漿中濃度測定のための薬物動態解析用の採血（3 mL）を行った。イキサゾミブの血漿中濃度をバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。 パート A において、採血を投与前並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、8、24、29（末期腎不全患者のみ）、30（末期腎不全患者のみ）、48、72、96、120、144、168、240、264 及び 336 時間の時点で行った。さらに末期腎不全患者においては、本剤投与後約 24～28 時間に開始する 4 時間の透析中に、1 時間ごとに透析器へ導入前後で薬物動態解析用血液検体を採取した。 また、パート A の 1 日目に、イキサゾミブの血漿蛋白結合率（in vitro）測定のために、本剤投与前に採血を行った。これらの血液検体を、イキサゾミブの非結合型分率及び結合型分率の算出のために使用した。 本試験のパート B において、サイクル 1 の 1、8 及び 15 日目の投与前並びにサイクル 2、3 及び 4 の 1 日目の投与前に薬物動態解析用採血を行った。 薬物動態解析は、本剤の完全加水分解物であるイキサゾミブの血漿中濃度に基づいて行った。次の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いてイキサゾミブの濃度－時間データより算出した：C_{max}、用量補正後の C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}168}$、用量補正後の $AUC_{0\text{-}168}$、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び用量補正後の $AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$ 各患者について、in vitro で測定された非結合型分率を用いて、非結合型 C_{max} 及び AUC パラメータを算出した。 ［有効性の評価］ RRMM 患者に対し、全奏効率、奏効期間、無増悪期間、PFS 及び腎奏効期間を IMWG の治療効果判定統一基準に従って評価した。Complete renal response（CRrenal）は、CrCL 値が 60 mL/min 以上に改善した状態が維持（2 ヵ月以上）されることと定義した。Partial renal response（PRrenal）は、CrCL 値がベースライン時点の 15 mL/min 未満から 30～59 mL/min まで改善した状態が維持されることと定義した。Minimal renal response（MRrenal）は、CrCL 値がベースライン時の 15 mL/min 未満から 15～29 mL/min まで、又はベースライン時 15～29 mL/min の場合は 30～59 mL/min まで改善した状態が維持されることと定義した。 病勢の評価は、スクリーニング時、投与期間中の 2 サイクルごと、試験終了時及び進行又は奏効が認められた場合の必要性に応じて実施するものとした。 ［安全性の評価］ 安全性は、有害事象及び重篤な有害事象の発現率、種類及び重症度、臨床検査値、並びにバイタルサイン及び体重の変化に基づいて評価した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 4.03 版」に従って評価した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	［薬物動態の解析］ パート A の 1 日目の本剤投与後、各患者の血漿中濃度－時間データを用いて、腎機能群ごとにイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間データのプロットを作成した。 さらに、末期腎不全患者について、血液透析実施中に採取された透析器導入前後の検体中のイキサゾミブの平均濃度－時間データのプロットを作成した。 各患者から得られたデータの範囲で、ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した。各腎機能群で各パラメータの記述統計量を算出した。 重度腎機能障害又は末期腎不全によるイキサゾミブの薬物動態への影響を分散分析モデルを用いて、非結合型 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の最小二乗幾何平均値の比及びその両側 90%信頼区間の算出により、解析した。 ［有効性の解析］ パート B において本剤を 1 サイクル以上投与され、投与後の奏効の評価が実施された RRMM 患者について、有効性の解析を行った。奏効は IMWG の治療効果判定統一基準に従って評価した。 ［安全性の解析］ 有害事象の発現率、重症度及び種類を「MedDRA 第 16.0 版」を用いて、本剤を投与されたすべての患者について要約した。 計画された時点における臨床検査値、体重及びバイタルサイン測定値及び／又はベースラインからの変化の記述統計量について要約した。
医療機関数	6 施設（米国及びカナダ）
試験期間	2013 年 9 月 24 日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験に 41 例（腎機能正常患者：20 例、重度腎機能障害患者：14 例、末期腎不全患者：7 例）が組み入れられ、本剤を投与された。37 例が多発性骨髄腫患者であり、4 例が進行性固形がんを有し、固形がん患者 4 例すべてが腎機能正常患者であった。Safety population は 41 例全例、PK-evaluable population は 38 例（93%）であった〔腎機能正常患者：18 例、重度腎機能障害患者：20 例（末期腎不全患者 6 例を含む）〕。PK-evaluable population は、パート A において治験実施計画書の規定どおりに本剤を投与され、薬物動態用採血終了時まで併用禁止薬の投与がなく、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出するために十分な血漿中濃度－時間データがある患者と定義した。Response-evaluable population は、パート B で本剤を 1 サイクル以上投与され、投与後に奏効の評価が実施された多発性骨髄腫患者と定義し、26 例（63%）であった。

14 例（34%）がデータカットオフ時点で、試験治療を継続していた。27 例（66%）は試験治療を中止し、その主な理由は、PD が末期腎不全患者 6 例を含む 17 例（41%）、有害事象が 6 例（15%）であった。

2）患者背景

Safety population における患者背景を表 2.7.6.8-2 に示した。

年齢の中央値は、61 歳（範囲：40～82 歳）であった。41 例中 25 例（61%）は女性で、27 例（66%）が白人であった。人種構成は、腎機能正常患者及び重度腎機能障害／末期腎不全患者において、類似していた。全体として、腎機能正常患者（年齢の中央値：55 歳、範囲：42～70 歳）は重度腎機能障害／末期腎不全患者（年齢の中央値：68 歳、範囲：40～82 歳）

よりも若干若く、男性の割合は、重度腎機能障害／末期腎不全患者（29%）より腎機能正常患者（50%）で高かった。

表 2.7.6.8-2　患者背景（Safety Population）

	Renal Function Group			Severe RI/	
Category	Normal N = 20	Severe RI N = 14	ESRD N = 7	ESRD N = 21	Total N = 41
Sex, n (%)					
Male	10 (50)	2 (14)	4 (57)	6 (29)	16 (39)
Female	10 (50)	12 (86)	3 (43)	15 (71)	25 (61)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	1 (5)	2 (14)	1 (14)	3 (14)	4 (10)
Not Hispanic or Latino	19 (95)	10 (71)	6 (86)	16 (76)	35 (85)
Not Reported	0	2 (14)	0	2 (10)	2 (5)
Race, n (%)					
White	13 (65)	11 (79)	3 (43)	14 (67)	27 (66)
Black or African American	6 (30)	3 (21)	3 (43)	6 (29)	12 (29)
Asian	0	0	1 (14)	1 (5)	1 (2)
Not Reported	1 (5)	0	0	0	1 (2)
Age (years) [a]					
Mean (StDev)	54.5 (9.01)	72.1 (7.35)	61.3 (12.65)	68.5 (10.51)	61.7 (12.01)
Median (min, max)	55.0 (42, 70)	74.5 (58, 82)	61.0 (40, 82)	68.0 (40, 82)	61.0 (40, 82)
Height at Baseline (cm)					
n	20	14	5	19	39
Mean (StDev)	173.2 (11.28)	160.8 (8.49)	160.3 (9.61)	160.7 (8.52)	167.1 (11.76)
Median	173.4	159.5	159.0	159.0	163.5
(min, max)	(159, 198)	(150, 182)	(150, 175)	(150, 182)	(150, 198)
Weight at Baseline (kg)					
Mean (StDev)	98.1 (27.66)	60.7 (14.70)	86.0 (27.11)	69.1 (22.57)	83.3 (28.85)
Median	87.3	54.3	82.3	61.7	74.7
(min, max)	(62, 147)	(46, 100)	(48, 128)	(46, 128)	(46, 147)

Abbreviations: ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis); Max = maximum; Min = minimum; Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); StDev = standard deviation.

Percentages were based on non-missing values.

a　Age at date of informed consent.

Source：C16015 試験（Table 10-b）

3）有効性

抗腫瘍効果が評価可能な多発性骨髄腫患者（Response-evaluable population）は 26 例であった。パート B における治験責任医師の評価に基づく多発性骨髄腫での抗腫瘍効果の要約を表 2.7.6.8-3 に示した。

確定のみでは、CR が 1 例（腎機能正常患者）、VGPR が 1 例（腎機能正常患者）、PR が 3 例（腎機能正常患者：2 例、重度腎機能障害患者：1 例）、SD が 10 例（腎機能正常患者：8 例、重度腎機能障害患者：2 例）及び PD が 8 例（腎機能正常患者：2 例、重度腎機能障害患者：2 例、末期腎不全患者：4 例）であった。全奏効は 5 例（腎機能正常患者：4 例、重度腎機能障害患者：1 例）に見られ、2 例で CR 又は VGPR となった。VGPR と評価された 1 例は、ベースライン時に測定可能病変はなく、VGPR は臨床データに基づくものではなかった。これら 5 例中 4 例（腎機能正常患者：3 例、重度腎機能障害患者：1 例）にパート B でデキサメタゾンが投与され、1 例（腎機能正常患者）にはデキサメタゾンは投与されなかった。

腎機能正常患者4例の奏効期間は、72～233日（10.3～33.3週、データカットオフ時点で打ち切り）の範囲であり、重度腎機能障害患者1例の奏効期間は、225日（32.1週）であった。

未確定を含む場合では、CRが1例、VGPRが3例、PRが7例、SDが14例及びPDが4例であった。26例中8例（腎機能正常患者：5例、重度腎機能障害患者：3例）に奏効が見られた。未確定のVGPR 3例中の1例は、カルフィルゾミブに不応性であった。

いずれの患者にも、CRrenal、PRrenal、renal PDは認められなかった。MRrenalは重度腎機能障害患者（末期腎不全患者を除く）8例中3例（38%）に認められ、その期間は1～96日（0.1～13.7週、打ち切り）であった。

表 2.7.6.8-3　パートBにおける治験責任医師の評価に基づく多発性骨髄腫での抗腫瘍効果の要約

（Response-Evaluable Population）

	Renal Function Group			Severe RI/
	Normal	Severe RI	ESRD	ESRD
	N = 14	N = 8	N = 4	N = 12
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Category	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
Best response (confirmed)				
CR	1 (7)	0	0	0
	(0, 34)			
sCR	0	0	0	0
PR	3 (21)	1 (13)	0	1 (8)
	(5, 51)	(0, 53)		(0, 38)
VGPR	1 (7)[a]	0	0	0
	(0, 34)			
MR	0	0	0	0
SD	8 (57)	2 (25)	0	2 (17)
	(29, 82)	(3, 65)		(2, 48)
PD	2 (14)	2 (25)	4 (100)	6 (50)
	(2, 43)	(3, 65)	(40, 100)	(21, 79)
ORR (CR + PR + VGPR)	4 (29)	1 (13)	0	1 (8)
	(8, 58)	(0, 53)		(0, 38)
Best response (confirmed or unconfirmed)				
CR	1 (7)	0	0	0
	(0, 34)			
sCR	0	0	0	0
PR	4 (29)	3 (38)	0	3 (25)
	(8, 58)	(9, 76)		(5, 57)
VGPR	1 (7)[a]	2 (25)	0	2 (17)
	(0, 34)	(3, 65)		(2, 48)
MR	0	0	0	0
SD	8 (57)	4 (50)	2 (50)	6 (50)
	(29, 82)	(16, 84)	(7, 93)	(21, 79)
PD	1 (7)	1 (13)	2 (50)	3 (25)
	(0, 34)	(0, 53)	(7, 93)	(5, 57)
Unable to assess	0	0	0	0
ORR (CR + PR + VGPR)	5 (36)	3 (38)	0	3 (25)
	(13, 65)	(9, 76)		(5, 57)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis); MR = minimal response; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); VGPR = very good partial response.

The 95% confidence intervals are based on exact binomial distributions.

Confirmed best response was defined as 2 consecutive responses with the exception of PD as the last available assessment.

Not all patients in the response-evaluable population had a confirmed assessment; however, all are included in the denominators.

a　Note that the patient listed as having a VGPR as assessed by investigator did not have measurable disease at Baseline, and a VGPR is not supported by available laboratory evaluations.

Source：C16015 試験（Table 11-d）

4）安全性

① 曝露

パートAでは、3 mg製剤を誤って3カプセル服用した1例を除き、すべての患者に本剤3 mgが単回投与された。パートAに組み入れられた41例中36例が本剤3 mgに忍容性を示し、パートBに組み入れられた。パートBに組み入れられなかった5例中、4例はPD又は病状悪化が認められたため、1例は治験責任医師の判断により中止した。

パートBでは、組入れ時に腎機能正常患者17例全例に本剤4 mgが投与され、11例（65%）にデキサメタゾン（40 mg：10例、20 mg：1例）が併用投与された。重度腎機能障害患者13例全例に本剤4 mgが投与され、12例（92%）にデキサメタゾン（40 mg：8例、20 mg：4例）が併用投与された。末期腎不全患者6例中4例（67%）に本剤4 mgが投与され、2例（33%）に3 mgが投与された。末期腎不全患者6例全例にデキサメタゾン（40 mg：5例、20 mg：1例）が投与された。パートBの期間中、23例（64%）で本剤の投与変更があり、22例（76%）でデキサメタゾンの投与変更があった。本剤の主な投与変更は、投与延期13例（36%）、投与中止11例（31%）、減量7例（19%）及び休薬6例（17%）であった。腎機能正常患者と比較して、重度腎機能障害／末期腎不全患者では本剤の休薬（腎機能正常患者：12%、重度腎機能障害／末期腎不全患者：21%）及び投与中止（腎機能正常患者：12%、重度腎機能障害／末期腎不全患者：47%）の割合が高かった。さらに、重度腎機能障害患者における減量の割合は、他の群より高かった（腎機能正常患者：18%、重度腎機能障害患者：31%、末期腎不全患者：0%）。

② 有害事象

有害事象の要約を表2.7.6.8-4に示した。Safety populationの41例中39例（95%）に有害事象が認められた。このうちGrade 3以上の有害事象は21例（51%）で認められた。試験治療との関連性が否定できない有害事象が32例（78%）に認められた。このうちGrade 3以上の試験治療との関連性が否定できない有害事象は14例（34%）に認められた。投与中止に至った有害事象は6例（15%）に認められた。有害事象の発現割合は、3群間で類似していたが、Grade 3以上の有害事象は腎機能正常患者に比べ重度腎機能障害／末期腎不全患者で多く認められた（腎機能正常患者：35%、重度腎機能障害／末期腎不全患者：67%）。重篤な有害事象についても腎機能正常患者に比べ重度腎機能障害／末期腎不全患者で多く認められた（腎機能正常患者：10%、重度腎機能障害／末期腎不全患者：48%）。試験期間中に死亡した3例のうち2例は重度腎機能障害患者で、1例は血液透析を要する末期腎不全患者であった。

表 2.7.6.8-4　有害事象の要約（Safety Population）

	Renal Function Group				
	Normal N = 20 n (%)	Severe RI N = 14 n (%)	ESRD N = 7 n (%)	Severe RI/ ESRD N = 21 n (%)	Total N = 41 n (%)
Any TEAE	19 (95)	14 (100)	6 (86)	20 (95)	39 (95)
TEAE of ≥ Grade 3 intensity	7 (35)	11 (79)	3 (43)	14 (67)	21 (51)
Study drug-related TEAE	16 (80)	12 (86)	4 (57)	16 (76)	32 (78)
Study drug-related TEAE of ≥ Grade 3 intensity	6 (30)	7 (50)	1 (14)	8 (38)	14 (34)
SAE[a]	2 (10)	6 (43)	4 (57)	10 (48)	12 (29)
Drug-related SAE[a]	1 (5)	2 (14)	1 (14)	3 (14)	4 (10)
TEAE resulting in study drug discontinuation	2 (10)	4 (29)	0	4 (19)	6 (15)
TEAE resulting in dose reduction	5 (25)	5 (36)	0	5 (24)	10 (24)
TEAE resulting in dose modification	8 (40)	11 (79)	0	11 (52)	19 (46)
On-study deaths[b]	0	2 (14)	1 (14)	3 (14)	3 (7)

Abbreviations: AE = adverse event; ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis); SAE = serious adverse event; StDev = standard deviation; Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); TEAE = treatment-emergent adverse event.

A patient was counted once for each type of event. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug.

Dose modification includes dose reduction, increase, delay or permanent discontinuation.

a　Note that after database lock, 1 drug-related SAE (an event of vomiting in Patient 15-A* , ESRD renal function group) was subsequently found not to have met the criteria for an SAE; however, neither the clinical database nor this table have been revised to reflect this change.

b　On-study deaths were defined as deaths that occurred between the first dose of study drug and 30 days of the last dose of study drug.

Source：C16015 試験（Table 12-d）

10%以上に認められた有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.8-5 に、試験治療との関連性が否定できない有害事象を表 2.7.6.8-6 に示した。すべての有害事象及びすべての試験治療との関連性が否定できない有害事象については、C16015 試験　総括報告書 Table14.4.1.2 及び Table14.4.1.3 に示した。41 例中 39 例（95%）に有害事象が認められ、主な有害事象（20%以上）は、下痢 15 例（37%）、悪心 13 例（32%）、疲労及び嘔吐各 12 例（29%）、並びに貧血 8 例（20%）であった。

主な有害事象の発現率は、貧血を除き腎機能が異なる患者間で概ね類似していた。貧血は重度腎機能障害／末期腎不全患者において、腎機能正常患者より発現率が高かった（腎機能正常患者：5%、重度腎機能障害／末期腎不全患者：33%）。貧血は、慢性腎障害によるエリスロポエチン産生能の欠乏及び／又は骨髄腫浸潤及び出血等の他の要因を含む複数の原因によるものであると考えられる。

主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（20%以上）は、下痢 12 例（29%）、悪心 11 例（27%）、嘔吐 10 例（24%）であった。これらの事象の発現率が腎機能が異なる患者間で明らかに異なる傾向はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.8-5　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Renal Function Group									
	Normal N = 20 n (%)		Severe RI N = 14 n (%)		ESRD N = 7 n (%)		Severe RI/ ESRD N = 21 n (%)		Total N = 41 n (%)	
Preferred term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 Adverse Event	19 (95)	7 (35)	14 (100)	11 (79)	6 (86)	3 (43)	20 (95)	14 (67)	39 (95)	21 (51)
下痢 Diarrhoea	8 (40)	1 (5)	6 (43)	1 (7)	1 (14)	0	7 (33)	1 (5)	15 (37)	2 (5)
悪心 Nausea	7 (35)	0	5 (36)	1 (7)	1 (14)	0	6 (29)	1 (5)	13 (32)	1 (2)
疲労 Fatigue	5 (25)	1 (5)	6 (43)	1 (7)	1 (14)	0	7 (33)	1 (5)	12 (29)	2 (5)
嘔吐 Vomiting	5 (25)	0	5 (36)	0	2 (29)	0	7 (33)	0	12 (29)	0
貧血 Anaemia	1 (5)	1 (5)	5 (36)	4 (29)	2 (29)	1 (14)	7 (33)	5 (24)	8 (20)	6 (15)
便秘 Constipation	4 (20)	0	2 (14)	0	1 (14)	0	3 (14)	0	7 (17)	0
呼吸困難 Dyspnoea	2 (10)	0	3 (21)	1 (7)	1 (14)	1(14)	4 (19)	2 (10)	6 (15)	2 (5)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (10)	0	4 (29)	0	0	0	4 (19)	0	6 (15)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	4 (20)	0	1 (7)	0	1 (14)	0	2 (10)	0	6 (15)	0
浮動性めまい Dizziness	1 (5)	0	3 (21)	0	1 (14)	0	4 (19)	0	5 (12)	0
低血圧 Hypotension	1 (5)	0	3 (21)	2 (14)	1 (14)	1 (14)	4 (19)	3 (14)	5 (12)	3 (7)

Abbreviations: AE = adverse event; ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); TEAE = treatment-emergent adverse event.

AEs were coded using MedDRA Version 16.0. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug.

A patient was counted once for each preferred term. Percentages used the number of treated patients as the denominator.

Source：C16015 試験（Table 12-f、Table 14.4.1.2、Table 14.4.1.6）

表 2.7.6.8-6　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（10%以上：全 Grade）
（Safety Population）

	Renal Function Group				
Preferred Term	Normal N = 20 n (%)	Severe RI N = 14 n (%)	ESRD N = 7 n (%)	Severe RI/ ESRD N = 21 n (%)	Total N = 41 n (%)
Patients with ≥1 drug-related TEAE[a]	16 (80)	12 (86)	4 (57)	16 (76)	32 (78)
下痢 Diarrhoea	6 (30)	5 (36)	1 (14)	6 (29)	12 (29)
悪心 Nausea	7 (35)	3 (21)	1 (14)	4 (19)	11 (27)
嘔吐 Vomiting	5 (25)	3 (21)	2 (29)	5 (24)	10 (24)
疲労 Fatigue	4 (20)	3 (21)	0	3 (14)	7 (17)
貧血 Anaemia	1 (5)	3 (21)	0	3 (14)	4 (10)
血小板数減少 Platelet count decreased	1 (5)	3 (21)	0	3 (14)	4 (10)

Abbreviations: AE = adverse event; ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); TEAE = treatment-emergent adverse event.

AEs were coded using MedDRA Version 16.0. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug. Percentages used the number of treated patients as the denominator.

a　Patients were counted once for each preferred term.

Source：C16015 試験（Table 12-g）

③ Grade 3 以上の有害事象

41 例中 21 例（51%）に Grade 3 以上の有害事象が認められた〔腎機能正常患者：20 例中 7 例（35%）、重度腎機能障害／末期腎不全患者：21 例中 14 例（67%）〕。

主な Grade 3 以上の有害事象（5%以上）は、貧血 6 例（15%）、低血圧及び血小板数減少各 3 例（7%）であった。Grade 4 の有害事象は 7 例（17%）に認められ、複数の患者に認められた事象は、血小板減少症及び呼吸不全が各 2 例（5%）であった。

41 例中 14 例（34%）に試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象が認められた。主な Grade 3 以上の有害事象（5%以上）は、貧血及び血小板数減少各 3 例（7%）であった。Grade 4 の試験治療との関連性が否定できない有害事象は 4 例（10%）に認められ、複数の患者に認められた事象は、血小板減少症が 2 例（5%）であった。

④ 死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.8-7 に示した。試験治療の最終投与から 30 日以内に 3 例の死亡が認められた。重度腎機能障害患者の 1 例が呼吸不全で死亡し、試験治療との関連性が否定できないと判断された。その他の 2 例（肺炎及び呼吸困難）は、いずれも試験治療との関連性は否定された。本剤との関連性が否定できないと判断された死亡の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

表 2.7.6.8-7　試験期間中の死亡（Safety Population）

Renal Function Group	Patient ID	Age Sex	Race	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Related to disease under study or complications thereof	Treatment Related
Severe RI (Non-ESRD)	15-B*	[redacted] Female	White	[redacted]	C1D12	呼吸不全 Respiratory failure		Yes
	15-C*	[redacted] Female	White	[redacted]	C1D15	肺炎 Pneumonia	Yes	No
Severe RI (ESRD)	15-D*	[redacted] Male	Black or African American	[redacted]	C1D11	呼吸困難 Dyspnoea	Yes	No

Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis).

On-study deaths are defined as the death that occurs between the first dose of study drug and 30 days of the last dose of study drug.

AEs are coded using MedDRA Version 16.0.

Source：C16015 試験（Table 14.4.2.1、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑤ 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.8-8 に示した。重篤な有害事象は 12 例（29%）に認められた。重度腎機能障害／末期腎不全患者の重篤な有害事象の発現率は、腎機能正常患者より高かった（腎機能正常患者：10%、重度腎機能障害／末期腎不全患者：48%）。複数の患者に認められた重篤な有害事象は呼吸困難（2 例、5%）のみであった。

試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は 4 例（10%）に認められ、腎機能正常患者が 1 例（5%）、重度腎機能障害／末期腎不全患者が 3 例（14%）であった。複数の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.8-8　重篤な有害事象（Safety Population）

Renal Function Group	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related	Intensity	Outcome
Normal	[redacted]	4[redacted] Male	White	16SEP2[redacted]	17SEP2[redacted]	C0D8	低血糖症 Hypoglycaemia	8	N	4	Resolved
				16SEP2[redacted]	02OCT2[redacted]	C0D8	急性腎不全 Renal failure acute	8, 9	Y	3	Resolved
	[redacted]	4[redacted] Male	White	22AUG2[redacted]	27AUG2[redacted]	C1D24	発熱 Pyrexia	6	N	2	Resolved
				30SEP2[redacted]	13OCT2[redacted]	C2D27	菌血症 Bacteraemia	6	N	3	Resolved
				02JAN2[redacted]	05JAN2[redacted]	C5D25	気管支炎 Bronchitis	6, 8, 9	N	3	Resolved
Severe RI (Non-ESRD)	[redacted]	7[redacted] Female	White	18OCT2[redacted]	16DEC2[redacted]	C2D13	胃食道癌 Gastrooesophageal cancer	2, 7, 9	N	3	Resolved
	[redacted]	8[redacted] Female	White	21JUN2[redacted]	Ongoing	C0D11	呼吸困難 Dyspnoea	9	N	3	Unresolved
	15-B *	6[redacted] Female	White	12FEB2[redacted]	13FEB2[redacted]	C1D9	脱水 Dehydration	1	Y	3	Resolved
				12FEB2[redacted]	Ongoing	C1D9	急性膵炎 Pancreatitis acute	7	Y	3	Unresolved
				13FEB2[redacted]	14FEB2[redacted]	C1D10	呼吸不全 Respiratory failure	10	Y	4	Resolved
				13FEB2[redacted]	Ongoing	C1D10	敗血症 Sepsis	1	Y	4	Unresolved
				15FEB2[redacted]	15FEB2[redacted]	C1D12	呼吸不全 Respiratory failure	1	Y	5	Death
	[redacted]	6[redacted] Female	White	28DEC2[redacted]	31DEC2[redacted]	C1D11	肺炎 Pneumonia	2, 7	N	4	Resolved
				01JAN2[redacted]	01JAN2[redacted]	C1D15	肺炎 Pneumonia	2	N	5	Death

1/2

Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis).

AEs are coded using MedDRA Version 16.0.

Treatment emergent AE is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug.

a　Action Taken: 1 = No Action Taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered , 9 = Concomitant procedure performed , 10 = Discontinued from study.

Source：C16015 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.8-8　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Renal Function Group	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related	Intensity	Outcome
Severe RI (Non-ESRD)	[redacted]	[redacted] Male	White	14JAN20[redacted]	15JAN20[redacted]	C4D16	高カリウム血症 Hyperkalaemia	1	N	3	Resolved
				01APR20[redacted]	02APR20[redacted]	C7D9	高カリウム血症 Hyperkalaemia	8	N	2	Resolved
				25JUL20[redacted]	04AUG20[redacted]	C11D12	皮膚感染 Skin infection	8	N	3	Resolved
				20AUG20[redacted]	25AUG20[redacted]	C11D38	貧血 Anaemia	8	N	3	Resolved
	[redacted]	[redacted] Female	Black or African American	19AUG20[redacted]	27AUG20[redacted]	C1D21	錯乱状態 Confusional state	2, 6	N	3	Resolved
				19AUG20[redacted]	27AUG20[redacted]	C1D21	低血圧 Hypotension	2, 6	N	3	Resolved
				19AUG20[redacted]	27AUG20[redacted]	C1D21	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2, 6	Y	2	Resolved
Severe RI (ESRD)	[redacted]	[redacted] Male	White	03MAY20[redacted]	01JUN20[redacted]	C0D26	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	1	N	3	Resolved
	15-A*	[redacted] Female	Black or African American	03MAR20[redacted]	Unknown	C1D1	嘔吐 Vomiting	1	Y	1	Resolved
	15-D*	[redacted] Male	Black or African American	01JUN20[redacted]	07JUN20[redacted]	C1D4	呼吸困難 Dyspnoea	2	N	4	Resolved
				08JUN20[redacted]	08JUN20[redacted]	C1D11	呼吸困難 Dyspnoea	1	N	5	Death
	[redacted]	[redacted] Male	Asian	20JUN20[redacted]	07JUL20[redacted]	C1D18	胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	9	N	4	Resolved

2/2

Severe RI = severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min); ESRD = end-stage renal disease (renal failure requiring hemodialysis).
AEs are coded using MedDRA Version 16.0.
Treatment emergent AE is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug.
a　Action Taken: 1 = No Action Taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered , 9 = Concomitant procedure performed , 10 = Discontinued from study.
Source：C16015 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑥ 試験治療の投与変更に至った有害事象

パートBの期間中、試験治療の投与変更に至った有害事象は全体で19例（46%）に認められた。重度腎機能障害患者において他の群より発現率が高く、腎機能正常患者が8例（40%）、重度腎機能障害患者が11例（79%）であり、末期腎不全患者には認められなかった。同様に、試験治療の中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象についても、重度腎機能障害患者において他の群より発現率が高かった。中止に至った有害事象は腎機能正常患者で2例（10%）及び重度腎機能障害患者で4例（29%）であり、末期腎不全患者には認められなかった。減量に至った有害事象は腎機能正常患者で5例（25%）、重度腎機能障害患者で5例（36%）であり、末期腎不全患者には認められなかった。

投与変更に至った有害事象で3例以上に認められたものはなく、2例（5%）に認められた事象は、体重増加、血小板数減少、下痢、末梢性感覚ニューロパチー及び錯乱状態であった。投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、急性膵炎、倦怠感、肺炎及び胃食道癌各1例であった。減量に至った有害事象で、2例（5%）に認められた事象は体重増加、血小板数減少及び末梢性感覚ニューロパチーであった。

⑦ 臨床的に重要な有害事象

皮膚および皮下組織障害の器官別大分類に含まれる有害事象（発疹を含む）が8例（20%）に10件認められた〔腎機能正常患者：7例（35%）、重度腎機能障害患者：1例（7%）、末期腎不全患者には認められなかった〕。これらのうち5例7件は、試験治療との関連性が否定できないと判断され、いずれも非重篤であった。多発性骨髄腫患者1例のサイクル2において、二次発がん（胃食道癌）が認められたが、治験責任医師により試験治療との関連性が否定された。

⑧ 臨床検査

血液学的検査においてベースライン時Grade 0、1又は2からGrade 3又は4への推移（減少）が認められたのは、血小板（腎機能正常患者：1例、重度腎機能障害／末期腎不全患者：4例）、リンパ球（腎機能正常患者：1例、重度腎機能障害／末期腎不全患者：3例）、好中球（重度腎機能障害患者：1例）、白血球（腎機能正常患者：1例、重度腎機能障害／末期腎不全患者：1例）及びヘモグロビン（腎機能正常患者：1例、重度腎機能障害／末期腎不全患者：5例）であった。ヘモグロビン、リンパ球及び血小板減少は、重度腎機能障害患者に多く認められた。

血液生化学的検査においてベースライン時Grade 0、1又は2からGrade 3へ推移が認められたのは、クレアチニンの増加（腎機能正常患者：1例、末期腎不全患者：1例）、グルコースの増加（腎機能正常患者：1例、重度腎機能障害患者：1例）、カリウムの増加（末期腎不全患者:1例）及びナトリウムの減少（腎機能正常患者:1例）であった。ベースライン時Grade 0、1又は2からGrade 4へ推移が認められたのは、ビリルビンの増加（腎機能正常患者：1例）、カリウムの増加（重度腎機能障害患者：1例）、カルシウムの減少（重度腎機能障害患者：1例）、グルコースの減少（腎機能正常患者：1例）及びマグネシウムの減少（重度腎機能障害患者：1例）であった。

Grade 4 の臨床検査値に関する有害事象として、血小板減少症（2 例）、血小板数減少（1 例）及び低血糖症（1 例）が認められた。

⑨ バイタルサイン、ECOG performance status 及び 12 誘導心電図

バイタルサイン、ECOG performance status 及び 12 誘導心電図に安全性上の懸念は特に認められなかった。

5）薬物動態

① 血漿蛋白結合率

各腎機能カテゴリーの患者から得られた血漿検体により測定されたイキサゾミブの血漿蛋白結合率を表 2.7.6.8-9 に示した。

すべての腎機能カテゴリーにおいて、イキサゾミブは血漿蛋白に対して高い結合性を示し、結合型分率の平均値がいずれも約 99%であったことから、イキサゾミブの血漿蛋白結合率は腎機能障害により変化しないと考えられた。

表 2.7.6.8-9　腎機能カテゴリー別のイキサゾミブの血漿蛋白結合率（平均値 ± 標準偏差）
（PK-Evaluable Population）

	Renal Function Group		
Parameter	Normal Function	Severe RI	ESRD
N	11	13	5
Fraction unbound (f_u, %)	1.32 ± 0.760	1.20 ± 0.682	1.28 ± 0.553
Fraction bound (f_b, %)	98.7 ± 0.760	98.8 ± 0.675	98.7 ± 0.567

Abbreviations: ESRD = end-stage renal disease requiring dialysis.
Data are summarized only for patients with reportable fu values.
Source：C16015 試験（Table 11-a）

② 血漿中薬物動態

本剤 3 mg 経口投与時のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.8-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-10 に示した。

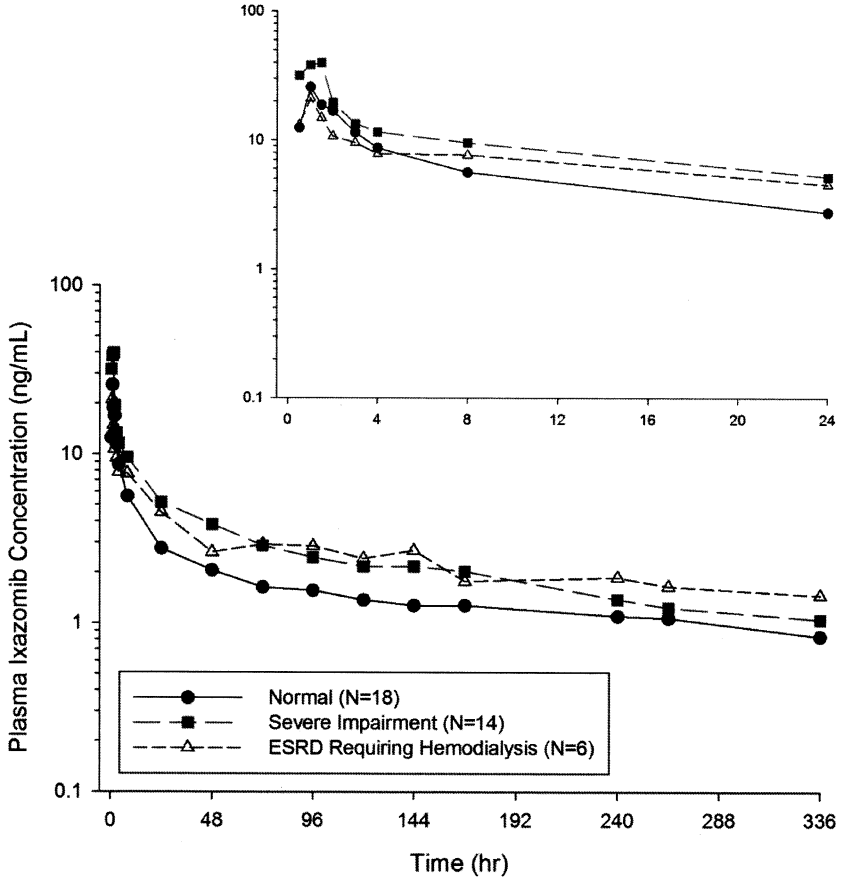
イキサゾミブは速やかに吸収され、T_{max} の中央値は腎機能正常患者で 1.04 時間、重度腎機能障害患者で 1.00 時間、末期腎不全患者で 1.25 時間であった。全体（非結合型＋結合型）の C_{max} の幾何平均値（CV）は、腎機能正常患者で 25.8 ng/mL（56）、重度腎機能障害患者で 45.3 ng/mL（81）、末期腎不全患者で 18.7 ng/mL（82）であった。全体の $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値（CV）は、腎機能正常患者で 575 hr•ng/mL（38）、重度腎機能障害患者で 813 hr•ng/mL（51）、末期腎不全患者で 783 hr•ng/mL（35）であった。

非結合型 C_{max} の幾何平均値（CV）は、腎機能正常患者で 0.30 ng/mL（66）、重度腎機能障害患者で 0.478 ng/mL（86）、末期腎不全患者で 0.213 ng/mL（57）であった。また、非結合型 $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値（CV）は、腎機能正常患者で 6.64 hr•ng/mL（61）、重度腎機能障害患者で 9.25 hr•ng/mL（55）、末期腎不全患者で 8.93 hr•ng/mL（55）であった。

非結合型 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間：腎機能正常患者に対する重度腎機能障害患者、腎機能正常患者に対する末期腎不全患者）を表 2.7.6.8-11 に示した。

腎機能正常患者に対する重度腎機能障害患者の非結合型 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.60（0.99～2.58）、非結合型 $AUC_{0\text{-last}}$ は 1.39（0.88～2.20）であった。また、腎機能正常患者に対する末期腎不全患者の非結合型 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.71（0.38～1.34）、非結合型 $AUC_{0\text{-last}}$ は 1.34（0.78～2.31）であった。これらの結果より、重度腎機能障害又は末期腎不全による非結合型イキサゾミブの全身曝露量（AUC）への影響は類似していることが示唆された。そこで、重度腎機能障害と末期腎不全を併合（重度腎機能障害／末期腎不全併合群）して解析し、腎機能正常患者群に対する併合群の最小二乗幾何平均値の比を推定した。その結果、非結合型 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.25（0.79～1.98）、非結合型 $AUC_{0\text{-last}}$ の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.38（0.93～2.04）であった。

透析中に採取した透析器導入前後の検体におけるイキサゾミブの濃度は類似しており、イキサゾミブは透析で容易に除去されないことが示唆された。



The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours post-dose.
Source：C16015 試験（Figure 11-a）

図 2.7.6.8-1　腎機能正常患者及び腎機能障害患者における本剤 3 mg 経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.8-10　腎機能正常患者及び腎機能障害患者における本剤経口投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均（CV）〕（PK-Evaluable Population）

	Renal Function Category		
Parameter	Normal Function	Severe RI	ESRD
Total PK Parameters			
N	18[a]	14[b]	6
T_{max} (hr)[c]	1.04 (0.467-4)	1 (0.45-1.5)	1.25 (0.983-7)
C_{max} (ng/mL)	25.8 (56)	45.3 (81)	18.7 (82)
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr•ng/mL)	347 (42)	578 (51)	537 (30)
$AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL)	575 (38)	813 (51)	783 (35)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	8.60 (56)	15.1 (80)	6.23 (82)
DN $AUC_{0\text{-}168}$ (hr•ng/mL/mg)	116 (42)	193 (51)	179 (30)
DN $AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL/mg)	192 (38)	271 (51)	261 (35)
Unbound PK Parameters			
C_{max} (ng/mL)	0.30 (66)	0.478 (86)	0.213 (57)
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr•ng/mL)	4.03 (62)	6.11 (58)	6.12 (50)
$AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL)	6.64 (61)	9.25 (55)	8.93 (55)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	0.10 (66)	0.159 (86)	0.071 (57)
DN $AUC_{0\text{-}168}$ (hr•ng/mL/mg)	1.34 (62)	2.04 (58)	2.04 (50)
DN $AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL/mg)	2.21 (61)	3.08 (55)	2.97 (55)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168}$ = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to 168 hours post-dose; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration (only calculated for patients with samples collected through Day 15 of Part A); C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; DN = dose normalized; ESRD = end-stage renal disease requiring dialysis; PK = pharmacokinetic; RI = renal impairment; T_{max} = first time of Cmax.

a　N = 15 for $AUC_{0\text{-}last}$, dose-normalized $AUC_{0\text{-}last}$, unbound $AUC_{0\text{-}last}$, and unbound dose-normalized $AUC_{0\text{-}last}$.

b　N = 10 for $AUC_{0\text{-}last}$, dose-normalized $AUC_{0\text{-}last}$, unbound $AUC_{0\text{-}last}$, and unbound dose-normalized $AUC_{0\text{-}last}$.

c　Median and range

Source：C16015 試験（Table 11-b）

表 2.7.6.8-11　非結合型イキサゾミブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間（PK-Evaluable Population）

	Geometric Least Squares Mean Ratio (90% CI)		
Parameter	Severe RI vs Normal Function	ESRD vs Normal Function	Combined (Severe RI/ESRD) vs Normal Function
Unbound C_{max} (ng/mL)	1.60 (0.99-2.58)	0.71 (0.38-1.34)	1.25 (0.79-1.98)
Unbound $AUC_{0\text{-}last}$ (hr•ng/mL)	1.39 (0.88-2.20)	1.34 (0.78-2.31)	1.38 (0.93-2.04)

Abbreviations:　$AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; ESRD = end-stage renal disease requiring dialysis; RI = renal impairment.

Source：C16015 試験（Table 11-c）

（3）結論

本試験で検討された腎機能が異なる3つの群において、本剤経口投与後、イキサゾミブは速やかに吸収され、T_{max}の中央値は1～1.25時間であった。イキサゾミブの血漿蛋白結合率は高く、腎機能正常患者、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で約99%であった。したがって、重度腎機能障害又は末期腎不全によって、イキサゾミブの血漿蛋白結合率は変化しないと考えられた。非結合型イキサゾミブの$AUC_{0\text{-last}}$の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、重度腎機能障害患者対腎機能正常患者では1.39（0.88～2.20）、末期腎不全患者対腎機能正常患者では1.34（0.78～2.31）であった。このことから、重度腎機能障害又は末期腎不全によるイキサゾミブの全身曝露量（AUC）への影響は、類似していることが示唆された。重度腎機能障害／末期腎不全併合群対腎機能正常患者群の非結合型$AUC_{0\text{-last}}$の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、1.38（0.93～2.04）であった。したがって、非結合型イキサゾミブの全身曝露量（AUC）は、腎機能正常患者と比較して、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者において38%増加した。

主な有害事象の発現率は異なる腎機能の患者群間で類似していたが、Grade 3又は4の有害事象、重篤な有害事象及び試験治療の中止に至った有害事象の発現率は、腎機能正常患者と比較して、重度腎機能障害／末期腎不全患者のほうが高かった。

薬物動態の結果から、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者における本剤3 mg投与後の非結合型イキサゾミブの全身曝露量（AUC）は、腎機能正常患者における本剤4 mg投与後の非結合型イキサゾミブのAUCと同程度であることが推察された。4時間の血液透析実施中の末期腎不全患者から採取された透析器導入前後の検体中のイキサゾミブ濃度は類似しており、本剤の蛋白結合率が高いことからも予想されるとおり、イキサゾミブは透析によって容易には除去されず、本剤は透析実施のタイミングを考慮することなく投与可能であることが示唆された。本試験で得られた薬物動態及び安全性の結果に基づき、重度腎機能障害患者又は末期腎不全患者においては本剤の減量を考慮するべきであると考えられた。

2.7.6.9 海外第 1 相試験（C16016 試験）

：添付資料番号 5.3.2.3-1（評価）

A Phase 1 Study of [^{14}C]-ixazomib to Assess Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： ・パート A において、進行性固形がん又はリンパ腫患者を対象とした、総放射能約 500 nCi が含まれる[^{14}C]-イキサゾミブ経口液 4 mg 単回投与後の、イキサゾミブのマスバランス（尿中又は糞中総放射能の累積排泄量）を検討する。 ・パート A において、[^{14}C]-イキサゾミブ 4 mg 単回投与後の血漿中及び尿中のイキサゾミブの薬物動態並びに血漿中及び血液中の総放射能を分析する。 副次目的： ・パート A において、[^{14}C]-イキサゾミブ 4 mg 単回投与後の血漿中、尿中及び糞中のイキサゾミブの代謝プロファイルを特定するための検体を採取する。 ・進行性固形がん又はリンパ腫患者での本剤の反復投与時の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験はイキサゾミブを経口投与時のマスバランス、薬物動態、代謝及び排泄を検討するための第 1 相、2 パート、オープン試験である。本試験のすべての患者にイキサゾミブを投与した。 パート A は、マスバランス、代謝及び排泄を含む薬物動態評価のための期間として計画した。すべての選択基準に適合した患者は、初期の拘束期間（1～8 日目）の 1 日目の朝に治験実施医療機関に入院した。1 日目のベースライン時の検体採取後に、総放射能約 500 nCi を含む[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg の経口液を患者に単回投与した。 イキサゾミブの血漿中薬物動態解析のために 14 日間、イキサゾミブの尿中薬物動態及び排泄解析のために 7 日間、血漿及び血液中総放射能並びに代謝プロファイル解析のために 35 日間にわたって、あらかじめ計画した時点で採血した。初期の拘束期間（1～8 日目）中、総放射能及び代謝物を解析するための尿及び糞便の検体が継続的に採取された。 14 及び 21 日目に、本剤 4 mg（カプセル剤）を患者に投与した。14、21、28 及び 35 日目については、患者は前日の夜に治験実施医療機関に来院し 1 泊入院した。各入院時、投与前に血液検体を 1 検体採取した。1 泊入院の間に尿及び糞便の検体を採取した。来院前の 1 日（24 時間）に糞便があれば採取するよう患者に指示した。 35 日目の評価が完了し、PD 又は忍容不能な毒性が認められなかった患者は、パート B での本剤の投与を継続できることとした。 パート B においては、本剤 4 mg を、28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に、週 1 回経口投与することとした。増量は許容しなかったが、毒性が認められた患者については、最大 2 回の減量を許容することとした。患者は、PD 又は「CTCAE 第 4.03 版」に従って評価された忍容不能な毒性が認められない限り、本試験を継続することとした。 パート A 及びパート B の統計解析は主として記述統計量を算出した。本試験において、中間解析の計画はない。
試験の種類	第 1 相試験

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	標準治療、根治療法若しくは延命的治療が存在しない又は奏効が期待できない進行性若しくは転移性固形がん又はリンパ腫と組織学的又は細胞学的に診断された 18 歳以上の患者（性別不問）で、ECOG performance status が 0、1 又は 2 である患者を適格とした。また、承認された避妊方法を実行することに同意し、適切な静脈血の採血ルートがとれ、CrCL 値が 30 mL/min 以上、ベースライン時に Grade 1 を超える前治療による毒性を認めない患者とした。 以下に該当する患者は除外した： 試験治療の完了を妨げる重篤な内科疾患又は精神疾患、イキサゾミブの初回投与前 21 日以内の治験薬投与又は放射線治療、Grade 2 を超える末梢性ニューロパチー、禁止薬（強力又は中等度の CYP1A2 及び CYP3A 阻害剤及び強力な CYP3A 誘導剤）の全身投与、イキサゾミブ投与前 14 日以内の大手術、脳転移、及び／又は大小便の失禁。さらに、カプセルが嚥下困難である等イキサゾミブの経口吸収又は忍容性に影響を及ぼす可能性のある消化器疾患又は消化器への処置、及び／又は支持療法でコントロールできない Grade 1 を超える下痢。
計画被験者数	PK-evaluable population を 4～6 例とするために、約 10 例の組入れを計画した。
投与方法・投与量及び投与期間	パート A の 1 日目に約 500 nCi の[^{14}C]-イキサゾミブを含むイキサゾミブ 4.1 mg の経口液 10 mL を投与し、パート A の 14、21 日目及びパート B（28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目）に本剤 4.0 mg をカプセル剤として投与した。 パート A の期間は 35 日間とした。パート B では PD 又は忍容不能な毒性が認められない限り、本試験を継続することとした。
評価項目及びその評価基準	［薬物動態の評価］ イキサゾミブの薬物動態、マスバランス、代謝及び排泄を評価するために、血漿、血液、尿及び糞便の検体をパート A の計画した時点で採取した。PK-evaluable population の患者について濃度－時間及び総放射能－時間プロファイルを算出し、薬物動態及びマスバランスのパラメータを推定した。薬物動態パラメータ解析は、イキサゾミブの血漿中濃度及び尿中排泄量の時間推移に基づいた。経口投与された標識体イキサゾミブのマスバランスは、[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg の経口液投与後 7 日間の持続的に採取した糞中及び尿中の累積排泄量、及び投与後 35 日間の週ごとに間欠的に採取した糞中及び尿中の排泄量からの推定値により検討した。 ［安全性の評価］ 安全性は主に有害事象の件数、発現率、重症度及び重篤度に加え、当該有害事象が本剤投与後に発現したか否か、本剤との関連性及び／又は本剤の投与中止、減量若しくは延期に至ったかを評価した。また、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び ECOG performance status に基づき評価した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 4.03 版」に従って評価した。
解析方法	統計解析は主に記述統計量を算出した。有効性及び安全性に関して得られたすべてのデータを一覧にした。有効性及び安全性の欠測データの補完は行わなかった。患者背景を要約し、付随する疾患及び臨床検査パラメータを示した。また、ECOG performance status、病期分類、骨髄浸潤及び節外病変を含むベースライン時の疾患特性をすべての患者について要約した。 イキサゾミブの平均血漿中濃度並びに血漿中及び血液中の総放射能濃度－時間プロットを、各患者の濃度－時間データを用いて作成した。薬物動態及びマスバランスパラメータの算出にはイキサゾミブ投与後の実際の検体採取時間を用いた。薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析によって算出し（Phoenix WinNonlin version 6.2, Certara, Princeton NJ）、各患者について一覧表にした。本試験のパート A のイキサゾミブ濃度、総放射能－時間データ、薬物動態パラメータ及びマスバランスパラメータの要約には記述統計量を用いた。
医療機関数	1 施設（米国）
試験期間	2014 年 3 月[redacted]日～2014 年 12 月[redacted]日（Part A）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験では、[^{14}C]-イキサゾミブが 7 例に投与され、7 例すべてが safety population に含まれた。7 例中 5 例は治験実施計画書に規定した治療を完了し、PK-evaluable population に含まれた。2 例が PK-evaluable population から除外され、その理由は、1 例は尿検体に糞便が混入し、その後の検体が破棄されたため、もう 1 例は本試験のパート A を完了しなかったためであった。4 例が PD のため投与中止した。他の 3 例は、データカットオフ時点で継続中であった。

2）患者背景

Safety population における患者背景を表 2.7.6.9-2 に示した。

Safety population では、女性及び白人が大部分を占め、いずれも 7 例中 5 例であった。Safety population の年齢の平均値（± 標準偏差）は、64.6（± 9.95）歳であった。身長及び体重の平均値（± 標準偏差）は、それぞれ 164.4（± 8.64） cm 及び 82.16（± 16.77） kg であった。すべての患者が固形がんを有し、1 例に原発巣不明の転移性腺がんが認められた。初回診断からイキサゾミブ投与までの期間の平均値（± 標準偏差）は 52.0（± 61.95）ヵ月であり、範囲は 7～181 ヵ月であった。すべての患者が、本試験への参加前に抗腫瘍療法を受けていた。2 例に放射線治療歴、3 例に手術歴があった。骨髄又は幹細胞の移植歴のある患者はいなかった。

PK-evaluable population の 5 例中 3 例は女性、2 例は男性であった。4 例はヒスパニック又はラテン民族でない白人であり、他の 1 例は、人種不明なヒスパニック又はラテン民族であった。PK-evaluable population の年齢の平均値（± 標準偏差）は、67.8（± 9.63）歳であった。この集団の平均身長（165.4 cm）及び体重（78.9 kg）は、safety population と類似していた。

表 2.7.6.9-2　患者背景（Safety Population）

		Overall N = 7
Sex　n (%)		
	Male	2 (29)
	Female	5 (71)
Ethnicity　n (%)		
	Hispanic or Latino	1 (14)
	Not Hispanic or Latino	6 (86)
Race　n (%)		
	White	5 (71)
	Black or African American	1 (14)
	Not reported	1 (14)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	Asian	0
	American Indian or Alaska Native	0
	Other	0
Age (yrs)[a]		
	n	7
	Mean (Std Dev)	64.6 (9.95)
	Median	61.0
	Min, Max	52, 76
Height　(cm)[b]		
	n	7
	Mean (Std Dev)	164.4 (8.64)
	Median	162.6
	Min, Max	154, 181
Weight (kg)[b]		
	n	7
	Mean (Std Dev)	82.16 (16.772)
	Median	79.80
	Min, Max	57.4, 101.0

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; Std Dev = standard deviation.
Percentages are based on non-missing values.
a　Age at date of informed consent.
b　Height and weight were measured at baseline.
Source：C16016 試験（Table 10.c）

3）安全性

データカットオフ時点において、本試験のパート B における投与期間の中央値は 42.0 日であり、範囲は、1～127 日であった。

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.9-3 に示した。7 例すべてに有害事象が認められ、7 例中 6 例に本剤との関連性が否定できない有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 2 例、Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が 1 例に認められた。重篤な有害事象は 1 例認められた。死亡、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象及び投与中止、減量、変更に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-3　有害事象の要約（Safety Population）

	Overall N = 7 n (%)
Patients with at least 1 TEAE	7 (100)
Grade 3 or higher TEAE	2 (29)
Ixazomib-related TEAE	6 (86)
Grade 3 or higher ixazomib-related TEAE	1 (14)
SAE	1 (14)
Ixazomib-related SAE	0
TEAE resulting in ixazomib discontinuation	0
TEAE resulting in dose reduction	0
TEAE resulting in dose modification	0
On-study deaths	0

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A patient was counted once for each type of event. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of ixazomib through 30 days after the last dose of ixazomib.
Source：C16016 試験（Table 12.c）

有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.9-4 に、本剤との関連性が否定できない有害事象を表 2.7.6.9-5 に示した。すべての有害事象が本剤投与後に発現し、7 例すべてに有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は下痢（4 例）であり、次いで頭痛（3 例）であった。

Safety population の大部分の患者（7 例中 6 例）に本剤との関連性が否定できない有害事象が認められた。最も多く認められた本剤との関連性が否定できない有害事象は下痢及び頭痛（各 3 例）で、次いで食欲減退及びそう痒症（各 2 例）であった。

表 2.7.6.9-4　有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

SOC Preferred Term	Overall (N = 7) n (%) Any	 >= Grade 3
Patients with at least 1 TEAE	7 (100)	2 (29)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	7 (100)	0
下痢 Diarrhoea	4 (57)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (29)	0
腹痛 Abdominal pain	1 (14)	0
嘔吐 Vomiting	2 (29)	0
悪心 Nausea	1 (14)	0
便秘 Constipation	2 (29)	0
口内乾燥 Dry mouth	1 (14)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (57)	0
背部痛 Back pain	2 (29)	0
頚部痛 Neck pain	1 (14)	0
筋痙縮 Muscle spasms	1 (14)	0
神経系障害 Nervous system disorders	4 (57)	0
頭痛 Headache	3 (43)	0
浮動性めまい Dizziness	2 (29)	0
味覚異常 Dysgeusia	1 (14)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	3 (43)	0
疲労 Fatigue	1 (14)	0
医療機器合併症 Medical device complication	1 (14)	0
歩行障害 Gait disturbance	1 (14)	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (14)	0
カテーテル留置部位紅斑 Catheter site erythema	1 (14)	0
臨床検査 Investigations	3 (43)	1 (14)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	1 (14)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	1 (14)	1 (14)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	1 (14)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	3 (43)	0
食欲減退 Decreased appetite	2 (29)	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (14)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (43)	0
そう痒症 Pruritus	2 (29)	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (29)	0
皮膚変色 Skin discolouration	1 (14)	0
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	2 (29)	1 (14)
インフルエンザ Influenza	1 (14)	1 (14)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (14)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (29)	0
労作性呼吸困難 Dyspnoea exertional	1 (14)	0
咳嗽 Cough	1 (14)	0

1/2

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

AEs were coded using MedDRA Version 16.0. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of ixazomib through 30 days after the last dose of ixazomib. If a patient had the same event reported more than once, the event was counted only once for each system organ class and preferred term. Percentages are based on the total number of patients in the safety population.

Source：C16016 試験（Table12.d、Table 14.4.1.2、Table 14.4.1.4）

表 2.7.6.9-4　有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

SOC Preferred Term	Overall (N = 7) n (%) Any	 >= Grade 3
免疫系障害 Immune system disorders	1 (14)	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	1 (14)	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	1 (14)	0
膀胱痙縮 Bladder spasm	1 (14)	0

2/2

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

AEs were coded using MedDRA Version 16.0. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of ixazomib through 30 days after the last dose of ixazomib. If a patient had the same event reported more than once, the event was counted only once for each system organ class and preferred term. Percentages are based on the total number of patients in the safety population.

Source：C16016 試験（Table12.d、Table 14.4.1.2、Table 14.4.1.4）

表 2.7.6.9-5　本剤との関連性が否定できない有害事象（Safety Population）

SOC Preferred Term	Overall N = 7 n (%)
Patients with at least 1 ixazomib-related TEAE	6 (86)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	5 (71)
下痢 Diarrhoea	3 (43)
上部腹痛 Abdominal pain upper	1 (14)
嘔吐 Vomiting	1 (14)
悪心 Nausea	1 (14)
便秘 Constipation	1 (14)
口内乾燥 Dry mouth	1 (14)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	3 (43)
食欲減退 Decreased appetite	2 (29)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (14)
神経系障害 Nervous system disorders	3 (43)
頭痛 Headache	3 (43)
浮動性めまい Dizziness	1 (14)
味覚異常 Dysgeusia	1 (14)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (29)
歩行障害 Gait disturbance	1 (14)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	1 (14)
臨床検査 Investigations	2 (29)
血小板数減少 Platelet count decreased	1 (14)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	1 (14)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (29)
頚部痛 Neck pain	1 (14)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (14)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (29)
そう痒症 Pruritus	2 (29)
皮膚変色 Skin discolouration	1 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (14)
咳嗽 Cough	1 (14)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

AEs were coded using MedDRA Version 16.0. A TEAE was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of ixazomib through 30 days after the last dose of ixazomib. If a patient had the same event reported more than once, the event was counted only once for each system organ class and preferred term. Percentages are based on the total number of patients in the safety population.

Source：C16016 試験（Table12.e）

② Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象が 2 例に認められた。これらは、Grade 3 のインフルエンザ（1 例）及び Grade 3 の血小板数減少（1 例）であり、血小板数減少は本剤との関連性が否定できないと判断された。

③ 死亡

データカットオフ時点までに、死亡は認められなかった。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.9-6 に示した。本試験中に重篤な有害事象としてインフルエンザが 1 例認められ、治験責任医師により本事象は本剤との関連性は否定された。

表 2.7.6.9-6　重篤な有害事象（Safety Population）

Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
[redacted]	5[redacted] Female	Black or African American	15DEC2[redacted]	Ongoing	C4D13	インフルエンザ Influenza	Dose Held/Concomitant Medication Administered	No	Grade 3	UNRESOLVED

AEs are coded using MedDRA Version 16.0

Source：C16016 試験（Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

⑤ 本剤の投与変更に至った有害事象

本剤の投与中止、減量又は投与変更に至った有害事象は認められなかった。

⑥ 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な有害事象として、下痢（Grade 1）が 4 例、発疹（Grade 1）が 3 例、嘔吐（Grade 1）が 2 例、悪心（Grade 1）及び血小板数減少（Grade 3）が各 1 例に認められた。

⑦ 臨床検査

生化学的検査値の本剤投与後の推移の大部分は、ベースライン時の Grade 0 から Grade 1 への推移であった（増加及び減少）。グルコースについて、ベースライン時の Grade 2 から Grade 3 への推移（増加）が 1 例で認められた。この 1 例は、合併症として 2 型糖尿病を有しており、インスリン治療を受けていた。

血液学的検査値の本剤投与後の推移の大部分は、ベースライン時の Grade 0 又は 1 から、Grade 2 への推移（減少）であった。1 例で、本剤の初回投与から 28 日後に血小板数の Grade 0 から Grade 3 への推移（減少）が認められ、本剤との関連性が否定できない有害事象として血小板数減少が報告された。

⑧ バイタルサイン、ECOG performance status 及び 12 誘導心電図

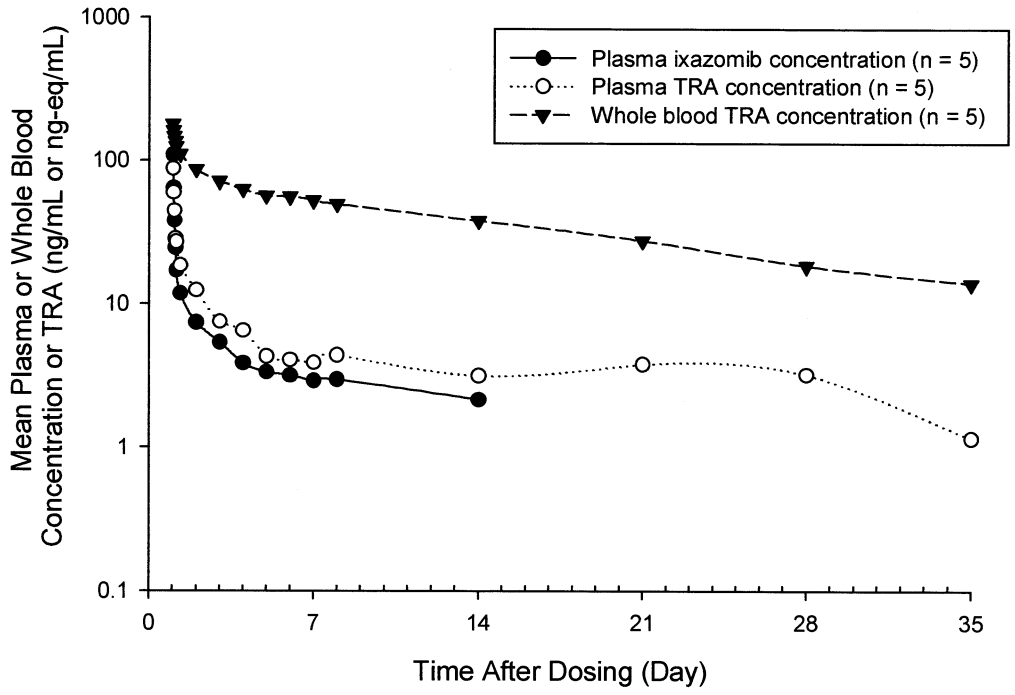
試験を通してバイタルサイン及び ECOG performance status の経時的変化は概ね小さく、一定の傾向は認められなかった。1 例で心電図異常が認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。

4）薬物動態

[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg 単回経口投与後のイキサゾミブの血漿中濃度－時間プロファイル並びに総放射能の血漿中及び血液中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.9-1、イキサゾミブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-7 に示した。また、[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg 単回経口投与後の未変化体及びイキサゾミブ由来の総放射能の累積尿中回収率を図 2.7.6.9-2、[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg 単回経口投与後の尿中、糞中及び全体のイキサゾミブ由来の総放射能の累積回収率－時間プロファイルを図 2.7.6.9-3 に示した。

固形がんを有する 5 例において、イキサゾミブ経口投与後のパート A の 35 日までの投与量に対する総放射能の平均回収率は 83.9%であり、尿中で 62.1%、糞中で 21.8%であった。総放射能の尿中回収率から、経口投与されたイキサゾミブの少なくとも 62.1%が吸収されたと考えられた。

未変化体の平均尿中回収率は投与量の 3.23%であった。経口液剤として投与されたイキサゾミブの T_{max} の中央値は 0.5 時間であり、急速に全身循環血中に吸収されることが示唆された。総放射能に対するイキサゾミブの $AUC_{0\text{-}312}$ 比率（平均値 ± 標準偏差：70.0 ± 14.2%）から、全身曝露量の大部分はイキサゾミブによるものと考えられた。



Abbreviation: TRA = total radioactivity.
Source：C16016 試験（Figure 11.a）

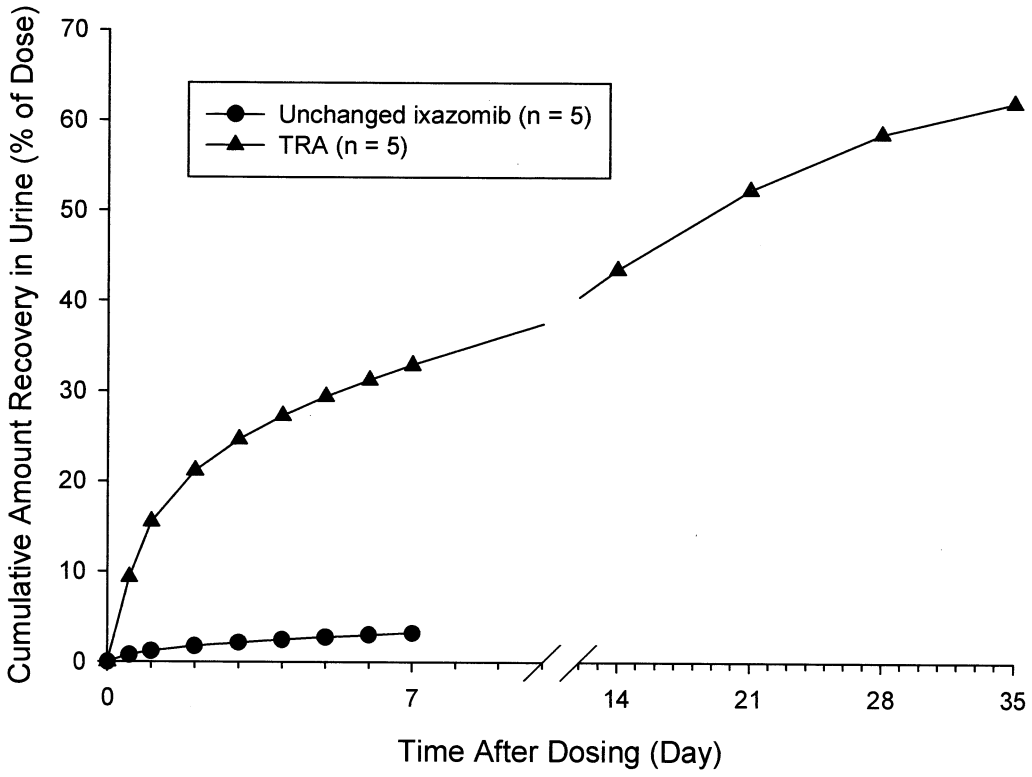
図 2.7.6.9-1　[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg の経口液を単回投与後のイキサゾミブ並びに総放射能の平均血漿中及び血液中濃度－時間プロファイル
（PK-Evaluable Population）

表 2.7.6.9-7　血漿中及び尿中イキサゾミブの薬物動態パラメータ
（PK-Evaluable Population）

Parameter (unit) Statistic	Overall N = 5
Plasma	
T_{max} (h)	
Median	0.5
Min, Max	0.5, 0.6
C_{max} (ng/mL)	
Geometric Mean	89.1
CV	62.3
AUC_{0-168} (ng•h/mL)	
Geometric Mean	847
CV	46.8
AUC_{0-312} (ng•h/mL)	
Geometric Mean	1180
CV	46.0
Urine	
CLR (L/h)	
Geometric Mean	0.119
CV	52.0
% urinary recovery	
Mean	3.23
Std Dev	2.13

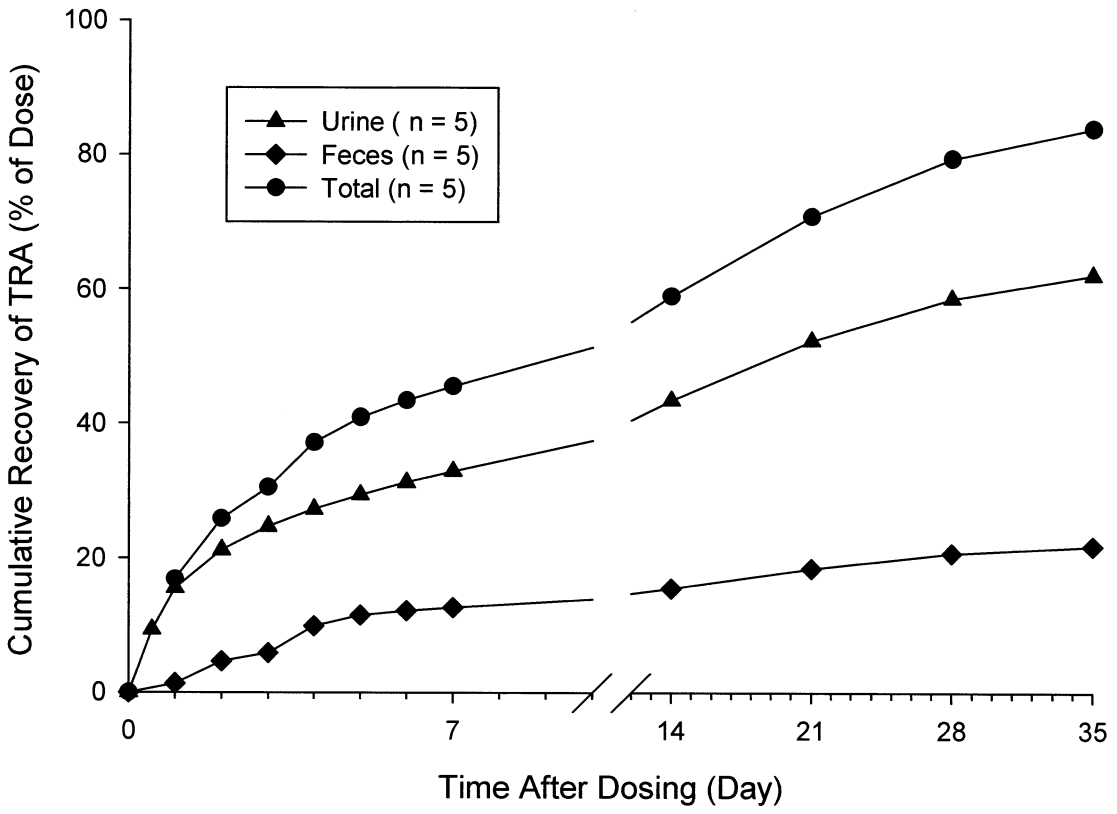
Abbreviations: AUC_{0-168} = area under the drug concentration-time curve from time zero to 168 hours postdose; AUC_{0-312} = area under the drug concentration-time curve from time zero to 312 hours postdose; C_{max} = maximum observed ixazomib plasma concentration; CLR = renal clearance; CV = coefficient of variation; Std Dev = standard deviation; T_{max} = first time to achieve observed maximum concentration.

Source：C16016 試験（Table 11.a）



Abbreviation: TRA = total radioactivity.
Source：C16016 試験（Figure 11.b）

図 2.7.6.9-2　[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg 単回経口投与後の
イキサゾミブ未変化体及びイキサゾミブ由来総放射能の平均累積尿中回収率の推移
（PK-Evaluable Population）



Abbreviations: TRA = total radioactivity.
Source：C16016 試験（Figure 11.c）

図 2.7.6.9-3　[^{14}C]-イキサゾミブ 4.1 mg 単回経口投与後の尿中、糞中及び全体のイキサゾミブ由来総放射能の平均累積回収率の推移
（PK-Evaluable Population）

（3）結論

本試験では、[^{14}C]-イキサゾミブ経口液の単回投与後における、イキサゾミブ由来の総放射能の 8 日間にわたる持続的な検体採取と、続いて実施された 35 日間の週単位の間欠的な検体採取により、[^{14}C]-イキサゾミブの体内動態及び排泄について検討した。

イキサゾミブは、未変化体及び総放射能のいずれにおいても、T_{max} の中央値は 0.5 時間と、急速に全身循環血中に吸収された。イキサゾミブ由来の放射能の全身曝露量の多くは、未変化体によるものであった（総放射能に対する未変化体の血漿中 $AUC_{0\text{-}312}$ 比率は 70.0%）。

投与量に対する総放射能の平均回収率は 83.9%であり、糞中で回収されたイキサゾミブに由来する放射能は比較的少量（21.8%）で、投与された放射能の多くが尿中で回収された（62.1%）。投与量のうち、少量（約 3%）が未変化体として尿中で回収された。

これらの知見を総合すると、イキサゾミブはヒトにおいてその大部分が代謝され、これら薬物由来物質の主たる消失経路が尿中排泄であることが示唆された。また、本試験から得られた結果は、進行性固形がん患者に対する忍容可能な安全性プロファイルを示唆するものであると考えられた。

2.7.6.10 海外第 I 相試験（C16018 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-3（評価）

A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral MLN9708 in Patients With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies With Varying Degrees of Liver Dysfunction

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的 ・がん患者を対象として、中等度又は重度の肝機能障害が本剤の薬物動態に与える影響を検討する。 ・中等度又は重度の肝機能障害を有するがん患者を対象として、本剤の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は、様々な程度の肝機能障害を有する進行性固形がん又は血液腫瘍患者を対象とした、オープン、多施設共同、2 パート、3 群の試験である。 患者は、総ビリルビン及び AST の値に基づき、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group によって定義された肝機能正常群、中等度肝機能障害群又は重度肝機能障害群の 3 群のいずれかに分類された。 パート A では、1 日目に本剤（肝機能正常群 4 mg、中等度肝機能障害群 2.3 mg、重度肝機能障害群 1.5 mg）を単回経口投与し、イキサゾミブの薬物動態解析のために、1～15 日目のあらかじめ規定した時点で採血を行った。パート A 完了後、患者はパート B へ任意で参加できることとした。 パート B では、安全性、忍容性又は肝機能の変化によって用量調節が必要とならない限り、パート A と同じ用量で、本剤を 1、8 及び 15 日目（28 日サイクル）に投与した。中等度及び重度の肝機能障害患者の用量漸増は、治験実施計画書に従い検討した。血液腫瘍患者への本剤とステロイドの併用投与は、治験責任医師及び治験依頼者の判断により、当該薬剤が肝機能障害患者に適切に処方される場合に限り可能とした。推定された組入れ期間は約 15 ヵ月であった。
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準 標準治療、根治療法若しくは延命的治療が存在しない又は奏効が期待できない、進行性固形がん又は血液腫瘍と診断された 18 歳以上の患者（性別不問）を適格とした。 すべての患者が以下の基準に該当した。 肝機能正常：総ビリルビン及び AST が ULN 以下 中等度肝機能障害：総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍及び AST の数値は問わない 重度肝機能障害：総ビリルビンが ULN の 3 倍超及び AST の数値は問わない ECOG performance status が 0 又は 1。適切な静脈採血ルートが確保されていること。血液学的状態が適切であること。CrCL の測定値又は算出値が 30 mL/min を超えること。 また、パート A の本剤投与前 14 日以内に、次のいずれかの薬剤による全身投与を受けた患者は除外した：CYP1A2 又は CYP3A の強力な又は中等度の阻害剤、臨床的に意味のある CYP3A の誘導剤、イチョウ葉、セント・ジョーンズ・ワート又はニコチンを含むすべての薬剤 治験実施計画書で規定したとおり他の抗腫瘍療法又はモノクローナル抗体投与を受けた患者又は中枢神経系浸潤のある患者若しくは重度の疾病に罹患している患者は除外した。
計画被験者数	第 1 群（肝機能正常）、第 2 群（中等度肝機能障害）及び第 3 群（重度肝機能障害）の各群について PK-evaluable population 12 例を得るために、PK-evaluable population 約 36 例の組入れを計画した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	本試験では 0.5、2.3、3.0 及び 4.0 mg のイキサゾミブを含有するカプセル剤を使用した。 パート A では肝機能の状態に基づき、肝機能正常患者では 4.0 mg、中等度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者では、それぞれ 2.3 及び 1.5 mg を単回経口投与した。 パート B では、臨床症状及び臨床検査値の所見に基づき用量調節が必要となった場合を除き、パート A と同じ用量を開始用量として、本剤を 1、8 及び 15 日目（28 日サイクル）に投与した。中等度又は重度肝機能障害患者が、それぞれの開始用量について、パート B の少なくとも 1 サイクルで忍容性を示した場合、本剤を増量することができた。投与後に生じる可能性がある毒性について定期的に評価し、治験実施計画書に従って投与変更を行うこととした。 本剤の投与期間は、治験責任医師及び治験依頼者により、12 サイクルを超えて投与を継続することで臨床的ベネフィットが得られると判断される場合を除き、パート A 完了後最長 12 サイクルとした。忍容不能な毒性が認められた場合は、本剤の投与を中止した。
評価項目及びその評価基準	［薬物動態の評価］ 本試験のパート A で、イキサゾミブの血漿中濃度を測定するための薬物動態解析用の採血（3 mL）を行った。採血は、本剤投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、8、24、48、72、96、120、144、168、240、264 及び 336 時間の時点で行った。 イキサゾミブの血漿中濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。パート A の 1 日目に、イキサゾミブの血漿蛋白結合を評価するために投与前に採血を行った。これらの検体は、イキサゾミブの非結合型分率及び結合型分率の算出に用いた。 薬物動態解析は、本剤の完全加水分解物であるイキサゾミブの血漿中濃度に基づいて実施した。ノンコンパートメント解析を用いて、血漿中濃度－時間データより以下の薬物動態パラメータを算出した： C_{max}、用量補正後の C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}168}$、用量補正後の $AUC_{0\text{-}168}$、$AUC_{0\text{-}last}$、用量補正後の $AUC_{0\text{-}last}$、$t_{1/2}$ 非結合型 C_{max} 及び AUC のパラメータは、各患者について試験から算出した非結合型分率を用いて算出した。用量補正後の非結合型 C_{max} 及び AUC のパラメータも同様に算出した。 ［有効性の評価］ 本試験では有効性の評価項目は設定しなかった。しかし、パート B の期間中に、治験責任医師が治療によりベネフィットを得られると考えた患者に対しては、治療継続を可能とした。 ［安全性の評価］ 安全性及び忍容性は有害事象の発現率、種類及び重症度、臨床検査値、身体検査、心電図、ECOG performance status、バイタルサイン及び体重の変化について評価した。これらの評価はあらかじめ規定した時点に実施した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 4.03 版」に従って評価した。 妊娠可能な女性に対しては、スクリーニング期間中及び必要に応じ試験期間中に、治験実施計画書の規定どおり血清又は尿の妊娠検査を実施した。
解析方法	［薬物動態の解析］ パート A の 1 日目に本剤投与後、平均血漿中濃度－時間データのプロットは、各患者の採血時間及び濃度データを用いて作成した。また、用量補正後の平均濃度－時間プロットを作成した。各患者で得られたデータに基づき、ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータの記述統計量は、肝機能群ごとに要約した。 肝機能正常群に対する中等度肝機能障害群及び重度肝機能障害群の薬物動態への影響は、分散分析モデルを用いて、用量補正後の非結合型 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ について幾何平均値（最小二乗）の比とその両側 90%信頼区間を算出し、解析した。 ［安全性の解析］ 有害事象の発現率、種類及び重症度は、本剤の投与を受けたすべての患者について「MedDRA 第 16.0 版」を用いて要約した。臨床検査値、体重及びバイタルサイン実測値及び／又はベースラインからの変化量について計画された時点の記述統計量を要約した。
医療機関数	4 施設（米国）

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験期間	2013 年 8 月 27 日～2015 年 3 月[redacted]日（最終の患者の試験終了日） なお、総括報告書初版のデータカットオフは 2015 年 2 月 5 日であり、この時点で試験継続中であった 2 例が 2015 年 3 月[redacted]日までに試験終了したため、この 2 例の安全性データ（データベースロック：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を総括報告書補遺として作成した。

（2）試験成績

本項は総括報告書初版に基づいて記載し、総括報告書補遺に基づく安全性データは 2.7.6.10（4）に記載した。

1）患者の内訳

本試験に 48 例（肝機能正常患者：13 例、中等度肝機能障害患者：15 例、重度肝機能障害患者：20 例）が組み入れられた。Safety Population には 48 例全例が、PK-evaluable population には 43 例（肝機能正常患者：12 例、中等度肝機能障害患者：13 例、重度肝機能障害患者：18 例）が組み込まれた。

46 例（96%）が試験治療を中止し、その理由は PD が 36 例、有害事象が 5 例、同意撤回が 5 例であった。データカットオフ時点で 2 例が試験治療継続中であった。

2）患者背景

Safety population における患者背景を表 2.7.6.10-2 に示した。年齢の中央値は、56.5 歳であり、範囲は、24～83 歳であった。28 例（58%）が男性で、20 例（42%）が女性であった。白人が 32 例（67%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 10 例（21%）、アジア人が 2 例（4%）、その他が 4 例（8%）であった。人口統計学的特性は 3 群間で類似していた。

表 2.7.6.10-2　患者背景（Safety Population）

	Hepatic Function Group			
	Normal N = 13 n (%)	Moderate Impairment N = 15 n (%)	Severe Impairment N = 20 n (%)	Total N = 48 n (%)
Sex, n (%)				
Male	6 (46)	8 (53)	14 (70)	28 (58)
Female	7 (54)	7 (47)	6 (30)	20 (42)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	10 (77)	9 (60)	20 (100)	39 (81)
Not reported	3 (23)	2 (13)	0	5 (10)
Hispanic or Latino	0	4 (27)	0	4 (8)
Race, n (%)				
White	11 (85)	8 (53)	13 (65)	32 (67)
Black or African American	2 (15)	2 (13)	6 (30)	10 (21)
Other	0	4 (27)	0	4 (8)
Asian	0	1 (7)	1 (5)	2 (4)
Age (years)[a]				
Mean (std dev)	58.8 (15.19)	56.2 (15.26)	54.5 (13.84)	56.2 (14.45)
Median (min, max)	62.0 (24, 83)	55.0 (28, 79)	56.0 (25, 74)	56.5 (24, 83)
Height (cm)[b]				
Mean (std dev)	168.6 (6.79)	168.6 (12.56)	169.6 (27.54)	169.0 (19.01)
Median (min, max)	165.0 (160, 181)	169.0 (148, 189)	175.0 (63, 188)[c]	170.0 (63, 189)
Weight (kg)[b]				
Mean (std dev)	74.42 (16.788)	76.97 (12.050)	76.94 (23.498)	76.27 (18.431)
Median (min, max)	74.90 (52.3, 95.0)	75.70 (51.6, 93.3)	74.30 (42.9, 127.3)	75.10 (42.9, 127.3)

Abbreviations: std dev = standard deviation.

a　Age at date of informed consent.

b　Height and weight were measured at baseline.

c　The entry of 63 cm was interpreted to be an error in data entry.

Source：C16018 試験（Table 10.b）

すべての患者（100%）が固形がんと診断され、42 例（88%）があらかじめ規定したカテゴリーに分類される固形がんを有し、6 例（13%）がそれ以外の固形がんと診断されたため「その他」に分類した。診断上の主な固形がんの種類は、原発性肝癌（10 例、21%）及び結腸直腸癌（5 例、10%）であった。

3）有効性

本試験では有効性の評価項目は設定しなかった。しかし、パート B の期間中に、治験責任医師が治療によりベネフィットを得られると考えた患者に対しては、治療継続を可能とした。肝機能正常群に組み入れられた 1 例のみ、本剤を 3 サイクル以上（10 サイクル）投与された。

4）安全性

① 曝露及び投与変更

パート A では safety population 48 例全例に本剤が単回投与された。

パート B の safety population 32 例（肝機能正常患者：12 例、中等度肝機能障害患者：10 例、重度肝機能障害患者：10 例）でのサイクル数の中央値は 1.00（範囲：1.0～10.0）であり、全投与期間の中央値は 15.0 日（範囲：1～273 日）であった。相対用量強度（予定していたサイ

クルの全投与量に対する実際に投与した総投与量の割合）の中央値は86.11%（範囲：33.3～126.7%）であり、3群間で類似していた。また、20例（63%）で本剤の投与変更が行われ、そのほとんどがパートBのサイクル1の期間中であった。主な投与変更は、休薬が11例(34%)、投与中止が7例（22%）であった。重度肝機能障害患者の3例（9%）で治験実施計画書に従って増量が行われ、うち1例では2段階増量された。

② 有害事象

有害事象の要約を表2.7.6.10-3に示した。有害事象はsafety population全例で認められ、Grade 3以上の有害事象は37例（77%）に認められた。本剤との関連性が否定できない有害事象は約半数の22例（46%）に認められ、Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象は7例（15%）に認められた。重篤な有害事象は31例（65%）に認められ、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は4例（8%）に認められた。投与中止に至った有害事象は6例（13%）に認められた。死亡は14例（29%）に認められたが、本剤との関連性はすべて否定された。

表 2.7.6.10-3　有害事象の要約（Safety Population）

	Hepatic Function Group			
	Normal N = 13 n (%)	Moderate Impairment N = 15 n (%)	Severe Impairment N = 20 n (%)	Total N = 48 n (%)
Any adverse event	13 (100)	15 (100)	20 (100)	48 (100)
Grade 3 or higher adverse event	6 (46)	13 (87)	18 (90)	37 (77)
Drug-related adverse event	10 (77)	7 (47)	5 (25)	22 (46)
Grade 3 or higher drug-related adverse event	3 (23)	3 (20)	1 (5)	7 (15)
Serious adverse event	6 (46)	10 (67)	15 (75)	31 (65)
Drug-related serious adverse event	1 (8)	2 (13)	1 (5)	4 (8)
Adverse event resulting in study drug discontinuation	2 (15)	1 (7)	3 (15)	6 (13)
Adverse event resulting in dose reduction	0	0	0	0
Adverse event resulting in dose modification[a]	4 (31)	2 (13)	3 (15)	9 (19)
On-study deaths[b]	0	6 (40)	8 (40)	14 (29)

a　Dose modification included dose reduction, delay, or permanent discontinuation.

b　On-study deaths were defined as the death that occurs between the first dose of study drug and 30 days of the last dose of study drug.

Source：C16018 試験（Table 12.c）

10%以上に認められた有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.10-4 に、5%以上に認められた主な本剤との関連性が否定できない有害事象を表 2.7.6.10-5 に示した。すべての有害事象及びすべての本剤との関連性が否定できない有害事象については、C16018 試験　総括報告書 Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.6 に示した。主な有害事象（20%以上）は、悪心 18 例（38%）、疲労及び末梢性浮腫各 15 例（31%）、嘔吐 13 例（27%）、呼吸困難 11 例（23%）、食欲減退及び高ビリルビン血症各 10 例（21%）であった。また、本剤との関連性が否定できない有害事象は 22 例（46%）に認められた。主な本剤との関連性が否定できない有害事象（10%以上）は、悪心 8 例（17%）、嘔吐 5 例（10%）であった。

表 2.7.6.10-4　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Hepatic Function Group							
	Normal N = 13 n (%)		Moderate Impairment N = 15 n (%)		Severe Impairment N = 20 n (%)		Total N = 48 n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 Adverse Event	13 (100)	6 (46)	15 (100)	13 (87)	20 (100)	18 (90)	48 (100)	37 (77)
悪心 Nausea	9 (69)	0	4 (27)	1 (7)	5 (25)	1 (5)	18 (38)	2 (4)
疲労 Fatigue	6 (46)	2 (15)	4 (27)	1 (7)	5 (25)	1 (5)	15 (31)	4 (8)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (15)	0	9 (60)	0	4 (20)	0	15 (31)	0
嘔吐 Vomiting	7 (54)	0	2 (13)	0	4 (20)	1 (5)	13 (27)	1 (2)
呼吸困難 Dyspnoea	4 (31)	0	3 (20)	0	4 (20)	0	11 (23)	0
食欲減退 Decreased appetite	7 (54)	0	2 (13)	0	1 (5)	0	10 (21)	0
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	5 (33)	5 (33)	5 (25)	5 (25)	10 (21)	10 (21)
脱水 Dehydration	3 (23)	0	2 (13)	2 (13)	3 (15)	2 (10)	8 (17)	4 (8)
貧血 Anaemia	2 (15)	1 (8)	3 (20)	1 (7)	3 (15)	2 (10)	8 (17)	4 (8)
発熱 Pyrexia	1 (8)	0	2 (13)	0	4 (20)	0	7 (15)	0
急性腎不全 Renal failure acute	0	0	1 (7)	1 (7)	6 (30)	5 (25)	7 (15)	6 (13)
腹痛 Abdominal pain	2 (15)	0	2 (13)	1 (7)	2 (10)	0	6 (13)	1 (2)
腹水 Ascites	0	0	3 (20)	2 (13)	3 (15)	2 (10)	6 (13)	4 (8)
咳嗽 Cough	1 (8)	0	2 (13)	0	3 (15)	0	6 (13)	0
下痢 Diarrhoea	4 (31)	0	1 (7)	0	1 (5)	1 (5)	6 (13)	1 (2)
不眠症 Insomnia	3 (23)	0	2 (13)	0	1 (5)	0	6 (13)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (15)	0	1 (7)	1 (7)	2 (10)	1 (5)	5 (10)	2 (4)
高カリウム血症 Hyperkalaemia	1 (8)	0	2 (13)	0	2 (10)	1 (5)	5 (10)	1 (2)
背部痛 Back pain	2 (15)	0	0	0	3 (15)	0	5 (10)	0
低血圧 Hypotension	0	0	1 (7)	1 (7)	4 (20)	2 (10)	5 (10)	3 (6)

A patient was counted once for each preferred term. Percentages used the number of treated patients as the denominator.
Adverse events were coded using the MedDRA Version 16.0.
Treatment-emergent adverse event was defined as any adverse event that occurred after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug.
Source：C16018 試験（Table 12.e、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.10-5　主な本剤との関連性が否定できない有害事象（5%以上）（Safety Population）

	Hepatic Function Group			
Preferred Term	Normal N = 13 n (%)	Moderate Impairment N = 15 n (%)	Severe Impairment N = 20 n (%)	Total N = 48 n (%)
Patients with at Least 1 Drug-related Adverse Event	10 (77)	7 (47)	5 (25)	22 (46)
悪心 Nausea	4 (31)	3 (20)	1 (5)	8 (17)
嘔吐 Vomiting	4 (31)	0	1 (5)	5 (10)
食欲減退 Decreased appetite	3 (23)	0	1 (5)	4 (8)
疲労 Fatigue	2 (15)	0	2 (10)	4 (8)
下痢 Diarrhoea	2 (15)	1 (7)	0	3 (6)
脱水 Dehydration	0	2 (13)	1 (5)	3 (6)

A patient was counted once for each preferred term, high level term, and system organ class.
Adverse events were coded using the MedDRA Version 16.0.
Treatment-emergent adverse event was defined as any adverse event that occurred after administration of the first dose of study treatment through 30 days after the last dose of study drug.
Source：C16018 試験（Table12.f、Table 14.4.1.6）

③ Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は全体で 37 例（77%）に認められた。主な Grade 3 以上の有害事象（10%以上）は、高ビリルビン血症 10 例（21%）及び急性腎不全 6 例（13%）であった。これらの有害事象は肝機能正常群では認められなかった。肝機能正常群で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は疲労〔肝機能正常群 2 例(15%)、中等度肝機能障害群 1 例(7%)、重度肝機能障害群 1 例（5%）〕のみであった。

Grade 4 の有害事象は全体で 8 例（17%）に認められたが、肝機能正常群では Grade 4 の有害事象は認められなかった。主な Grade 4 の有害事象(5%以上)は高ビリルビン血症 4 例(8%)で、いずれも重度肝機能障害群で認められた。

本剤との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 7 例（15%）に認められ、脱水 3 例（6%）、疲労 2 例（4%）、貧血及び転倒各 1 例（2%）であった。本剤との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は認められなかった。

④ 死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.10-6 に示した。本剤最終投与後 30 日以内の死亡が全体で 14 例（29%）に認められた。中等度肝機能障害群では 6 例、重度肝機能障害群では 8 例に認められた。これらの死亡はいずれも本剤との関連性が否定され、原疾患又は合併症が原因と考えられた。肝機能正常群では死亡は認められなかった。

表 2.7.6.10-6　試験期間中の死亡（Safety Population）

Hepatic Function Group	Patient ID	Age Sex	Race	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Related to disease under study or complications thereof	Treatment Related
Moderate Impairment	18-A *	4[redacted] Female	White	[redacted]	C0D8	肝不全 Hepatic failure	Yes	No
	18-B *	7[redacted] Male	Other	[redacted]	C0D13	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Yes	No
	18-C *	3[redacted] Male	White	[redacted]	C1D14	敗血症性ショック Septic shock	Yes	No
	18-D *	7[redacted] Female	White	[redacted]	C0D26	胆嚢癌 Gallbladder cancer	Yes	No
	18-E *	5[redacted] Female	Black or African American	[redacted]	C0D27	腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	Yes	No
	18-F *	5[redacted] Female	White	[redacted]	C1D18	急性腎不全 Renal failure acute	Yes	No
Severe Impairment	18-G *	4[redacted] Male	White	[redacted]	C1D22	急性腎不全 Renal failure acute	Yes	No
	18-H *	5[redacted] Male	Black or African American	[redacted]	C0D19	急性腎不全 Renal failure acute	Yes	No
	18-I *	4[redacted] Male	Asian	[redacted]	C0D11	急性肝不全 Acute hepatic failure	Yes	No
	18-J *	6[redacted] Male	White	[redacted]	C1D13	急性腎不全 Renal failure acute	Yes	No
	18-K *	6[redacted] Male	Black or African American	[redacted]	C0D13	肝不全 Hepatic failure	Yes	No
	18-L *	4[redacted] Male	Black or African American	[redacted]	C0D28	膵癌 Pancreatic carcinoma	Yes	No
	18-M *	6[redacted] Female	Black or African American	[redacted]	C0D17	肝内胆管癌 Cholangiocarcinoma	Yes	No
	18-N *	5[redacted] Male	Black or African American	[redacted]	C0D17	小細胞肺癌 Small cell lung cancer	Yes	No

On-study deaths are defined as the death that occurs between the first dose of study drug and 30 days of the last dose of study drug.

Adverse events are coded using MedDRA Version 16.0.

Source：C16018 試験（Table 14.4.2.1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

⑤ 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表2.7.6.10-7に示した。重篤な有害事象は31例（65%）に認められた。急性腎不全が7例（15%）に認められ〔中等度肝機能障害群で1例（7%）、重度肝機能障害群で6例（30%）に認められ、肝機能正常群では認められなかった〕、その他の重篤な有害事象は2例以下であった。本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は4例（8%）に認められ、脱水2例（4%）及び食道潰瘍、転倒、呼吸困難各1例（2%）であった。

表 2.7.6.10-7　重篤な有害事象（Safety Population）

Hepatic Function Group	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related	Intensity[b]	Outcome
Normal	[redacted]	[redacted] Female	Black or African American	17JAN2[redacted]	Ongoing	C0D15	錯乱状態 Confusional state	7	N	3	Unresolved
				22JAN2[redacted]	22JAN2[redacted]	C0D20	嘔吐 Vomiting	8	N	1	Resolved
				22JAN2[redacted]	23JAN2[redacted]	C0D20	悪心 Nausea	8	N	1	Resolved
	[redacted]	[redacted] Male	White	31OCT2[redacted]	07NOV2[redacted]	C1D8	腋窩痛 Axillary pain	7, 8	N	3	Resolved
				31OCT2[redacted]	07NOV2[redacted]	C1D8	鼠径部痛 Groin pain	7, 8	N	3	Resolved
	[redacted]	[redacted] Female	White	22NOV2[redacted]	27NOV2[redacted]	C1D29	肺炎 Pneumonia	8, 9	N	3	Resolved
				30OCT2[redacted]	31OCT2[redacted]	C1D6	肺炎 Pneumonia	8	N	3	Resolved
	[redacted]	[redacted] Female	White	28OCT2[redacted]	03NOV2[redacted]	C1D15	腸閉塞 Intestinal obstruction	2	N	3	Resolved
	[redacted]	[redacted] Male	White	08FEB2[redacted]	11FEB2[redacted]	C2D20	医療機器関連感染 Device related infection	8	N	2	Resolved
				15FEB2[redacted]	21FEB2[redacted]	C2D27	呼吸困難 Dyspnoea	8, 9	N	2	Resolved with Sequelae
				15FEB2[redacted]	25FEB2[redacted]	C2D27	上大静脈症候群 Superior vena cava syndrome	9	N	2	Resolved
	[redacted]	[redacted] Female	White	29JUL2[redacted]	29JUL2[redacted]	C2D16	転倒 Fall	6	Y	3	Resolved
				31JUL2[redacted]	04AUG2[redacted]	C2D18	食道潰瘍 Oesophageal ulcer	6, 8	Y	2	Resolved with Sequelae

1/6

Adverse events are coded using MedDRA Version 16.0.

a　Action Taken: 1 = No Action Taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered, 9 = Concomitant procedure performed, 10 = Discontinued from study.

b　Intensity: Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Source：C16018 試験（Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

表 2.7.6.10-7　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Hepatic Function Group	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken[a]	Treatment Related	Intensity[b]	Outcome
Moderate Impairment	18-A*	4[redacted] Female	White	11JAN20[redacted]	14JAN20[redacted]	C0D4	肝不全 Hepatic failure	9	N	3	Resolved with Sequelae
				15JAN20[redacted]	15JAN20[redacted]	C0D8	肝不全 Hepatic failure	1	N	5	Death
	18-B*	7[redacted] Male	Other	16JAN20[redacted]	22JAN20[redacted]	C0D7	脱水 Dehydration	8	Y	3	Resolved
				22JAN20[redacted]	22JAN20[redacted]	C0D13	肺塞栓症 Pulmonary embolism	1	N	5	Death
	18-C*	3[redacted] Male	White	06MAR20[redacted]	06MAR20[redacted]	C1D14	敗血症性ショック Septic shock	8	N	5	Death
				08FEB20[redacted]	06MAR20[redacted]	C0D2	肺塞栓症 Pulmonary embolism	8, 9	N	3	Resolved
	[redacted]	3[redacted] Female	Other	11APR20[redacted]	Ongoing	C1D16	腹水 Ascites	8, 9	N	3	Unresolved
	18-D*	7[redacted] Female	White	07JUN20[redacted]	07JUN20[redacted]	C0D26	胆嚢癌 Gallbladder cancer	1	N	5	Death
				20MAY20[redacted]	24MAY20[redacted]	C0D8	腹痛 Abdominal pain	8	N	3	Resolved
	[redacted]	5[redacted] Male	Black or African American	13AUG20[redacted]	22AUG20[redacted]	C0D16	脳血管発作 Cerebrovascular accident	1	N	3	Resolved with Sequelae
	[redacted]	7[redacted] Female	White	22SEP20[redacted]	Ongoing	C1D28	無力症 Asthenia	1	N	3	Unresolved
	[redacted]	7[redacted] Female	Asian	26SEP20[redacted]	29SEP20[redacted]	C1D8	脱水 Dehydration	2	Y	3	Resolved with Sequelae

2/6

Adverse events are coded using MedDRA Version 16.0.

a　Action Taken: 1 = No Action Taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered, 9 = Concomitant procedure performed, 10 = Discontinued from study.

b　Intensity: Found by using grading from NCI CTCAE version 4.03.

Source：C16018 試験（Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。