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-E*	[redacted] Female	Black or African American	11NOV20[redacted]	11NOV20[redacted]	C0D26	腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	7	N	4	Resolved with Sequelae
				12NOV20[redacted]	12NOV20[redacted]	C0D27	腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	7	N	5	Death
				31OCT20[redacted]	Ongoing	C0D15	高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	2	N	3	Unresolved
				31OCT20[redacted]	02NOV20[redacted]	C0D15	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2	N	3	Resolved
	18-F*	[redacted] Female	White	05JAN20[redacted]	07JAN20[redacted]	C1D15	急性腎不全 Renal failure acute	1	N	3	Resolved with Sequelae
				05JAN20[redacted]	08JAN20[redacted]	C1D15	疲労 Fatigue	8, 9	N	3	Resolved with Sequelae
				08JAN20[redacted]	08JAN20[redacted]	C1D18	急性腎不全 Renal failure acute	1	N	5	Death
				11DEC20[redacted]	14DEC20[redacted]	C0D4	疲労 Fatigue	8, 9	N	3	Resolved
Severe Impairment	18-G*	[redacted] Male	White	09MAY20[redacted]	Ongoing	C1D15	低血圧 Hypotension	8	N	3	Unresolved
				09MAY20[redacted]	14MAY20[redacted]	C1D15	悪心 Nausea	8	N	2	Resolved
				09MAY20[redacted]	15MAY20[redacted]	C1D15	急性腎不全 Renal failure acute	8	N	3	Resolved with Sequelae

3/6

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。

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
Severe Impairment	[redacted]	4[redacted] Male	White	12APR20[redacted]	Ongoing	C0D2	腹水 Ascites	8, 9	N	3	Unresolved
				16MAY20[redacted]	16MAY20[redacted]	C1D22	急性腎不全 Renal failure acute	1	N	5	Death
	18-H *	5[redacted] Male	Black or African American	02JUN20[redacted]	02JUN20[redacted]	C0D19	急性腎不全 Renal failure acute	1	N	5	Death
				24MAY20[redacted]	01JUN20[redacted]	C0D10	急性腎不全 Renal failure acute	1	N	3	Resolved with Sequelae
	[redacted]	4[redacted] Female	White	06JUL20[redacted]	08JUL20[redacted]	C1D32	疼痛 Pain	8	N	3	Resolved
				19JUN20[redacted]	20JUN20[redacted]	C1D15	精神状態変化 Mental status changes	1	N	2	Resolved
				19JUN20[redacted]	21JUN20[redacted]	C1D15	胆管炎 Cholangitis	2, 8, 9	N	2	Resolved
				19JUN20[redacted]	24JUN20[redacted]	C1D15	急性腎不全 Renal failure acute	2, 8	N	3	Resolved
	[redacted]	2[redacted] Female	White	08JUN20[redacted]	Ongoing	C0D10	頚部痛 Neck pain	8	N	3	Unresolved
				08JUN20[redacted]	Ongoing	C0D10	上腹部痛 Abdominal pain upper	8	N	3	Unresolved
				10JUN20[redacted]	15JUN20[redacted]	C0D12	発熱 Pyrexia	8, 9	N	2	Resolved
				13JUN20[redacted]	Ongoing	C0D15	中枢神経系転移 Metastases to central nervous system	8	N	2	Unresolved

4/6

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。

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
Severe Impairment	[redacted]	7[redacted] Male	White	04AUG2[redacted]	12AUG2[redacted]	C1D27	直腸出血 Rectal haemorrhage	8, 9	N	3	Resolved
	[redacted]	3[redacted] Female	Black or African American	27SEP2[redacted]	01OCT2[redacted]	C3D6	腹膜出血 Peritoneal haemorrhage	8, 9	N	3	Resolved
				27SEP2[redacted]	29SEP2[redacted]	C3D6	転倒 Fall	2, 9	N	3	Resolved with Sequelae
				30SEP2[redacted]	02OCT2[redacted]	C3D9	急性腎不全 Renal failure acute	8	N	2	Resolved
	[redacted]	7[redacted] Male	White	28JUL2[redacted]	Ongoing	C0D8	急性腎不全 Renal failure acute	9	N	3	Unresolved
	[redacted]	6[redacted] Male	White	25AUG2[redacted]	04SEP2[redacted]	C0D8	高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	9	N	3	Resolved with Sequelae
	18-I *	4[redacted] Male	Asian	15NOV2[redacted]	22NOV2[redacted]	C0D3	急性肝不全 Acute hepatic failure	7	N	4	Resolved with Sequelae
				23NOV2[redacted]	23NOV2[redacted]	C0D11	急性肝不全 Acute hepatic failure	7	N	5	Death

5/6

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。

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
Severe Impairment	[redacted]	5[redacted] Female	White	08DEC2[redacted]	10DEC2[redacted]	C0D15	精神状態変化 Mental status changes	1	N	3	Resolved
	18-J*	6[redacted] Male	White	19JAN2[redacted]	23JAN2[redacted]	C1D8	急性腎不全 Renal failure acute	2, 7	N	3	Resolved with Sequelae
				24JAN2[redacted]	24JAN2[redacted]	C1D13	急性腎不全 Renal failure acute	7	N	5	Death
	18-K*	6[redacted] Male	Black or African American	04FEB2[redacted]	Ongoing	C0D7	呼吸困難 Dyspnoea	9	Y	2	Unresolved
				10FEB2[redacted]	10FEB2[redacted]	C0D13	肝不全 Hepatic failure	1	N	5	Death
	18-L*	4[redacted] Male	Black or African American	10SEP2[redacted]	22SEP2[redacted]	C0D15	膵癌 Pancreatic carcinoma	7	N	4	Resolved with Sequelae
				23SEP2[redacted]	23SEP2[redacted]	C0D28	膵癌 Pancreatic carcinoma		N	5	Death
	18-M*	6[redacted] Female	Black or African American	10OCT2[redacted]	10OCT2[redacted]	C0D17	肝内胆管癌 Cholangiocarcinoma	1	N	5	Death
	18-N*	5[redacted] Male	Black or African American	16OCT2[redacted]	17OCT2[redacted]	C0D15	小細胞肺癌 Small cell lung cancer	9	N	4	Resolved
				18OCT2[redacted]	18OCT2[redacted]	C0D17	小細胞肺癌 Small cell lung cancer	1	N	5	Death

6/6

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。

⑥ 本剤の投与変更に至った有害事象

本剤の投与変更に至った有害事象は9例（19%）に認められたが、複数の患者に認められた事象はなかった。6例（13%）が有害事象により本剤投与を中止した。投与中止に至った有害事象は、腹膜出血、腋窩痛及び鼠径部痛（同一症例に発現）、急性肝不全、膵癌、錯乱状態、急性腎不全各1例（2%）であった。

⑦ 臨床的に重要な有害事象

発疹関連の有害事象は5例（10%）に7件認められた。すべての事象はGrade 1又は2で、重篤と判断されたものはなかった。3例に認められた5件の発疹は処置することなく回復した。3例は本剤との関連性が否定できない有害事象であった。

血小板減少症は2例（4%）に認められた。これらの事象はGrade 2以下であり重篤なものはなく、血小板輸血を必要としなかった。1件が本剤との関連性が否定できないと判断された。

末梢性ニューロパチーは1例（2%）に認められた。この事象はGrade 2であり、スピロノラクトン、temazepam及びガバペンチンによって治療された。この患者は末梢性ニューロパチーの既往歴があり、この有害事象は本剤との関連性が否定できないと判断された。

⑧ 臨床検査

血液学的検査において、ベースライン時のGrade 0、1又は2から投与後にGrade 3への推移が認められたのは、リンパ球の減少（肝機能正常群：2例、中等度肝機能障害群：1例、重度肝機能障害群：5例）、ヘモグロビンの減少（肝機能正常群：2例、中等度肝機能障害群：1例、重度肝機能障害群：1例）及び白血球の減少（中等度肝機能障害群：1例）であった。ベースライン時のGrade 0、1又は2から投与後にGrade 4への推移が認められたのは、リンパ球の減少（中等度肝機能障害群：1例）であった。

血液生化学的検査において、ベースライン時のGrade 0、1又は2から投与後にGrade 3への推移が認められたのは、ビリルビンの増加（中等度肝機能障害群：10例）、ナトリウムの減少（肝機能正常群：2例、中等度肝機能障害群：1例、重度肝機能障害群：4例）、アルカリホスファターゼの増加（中等度肝機能障害群：1例、重度肝機能障害群：3例）、ASTの増加（中等度肝機能障害群：1例、重度肝機能障害群：3例）、リン酸塩の減少（肝機能正常群：2例）、カリウムの減少（肝機能正常群：1例、重度肝機能障害群：1例）、アルブミンの減少（肝機能正常群：1例、重度肝機能障害群：1例）、グルコースの増加（重度肝機能障害群：1例）、カルシウムの減少（肝機能正常群：1例）、グルコースの減少（中等度肝機能障害群：1例）、ALTの増加（重度肝機能障害群：1例）、クレアチニンの増加（重度肝機能障害群：1例）、マグネシウムの増加（重度肝機能障害群：1例）であった。ベースライン時のGrade 0、1又は2から投与後にGrade 4への推移が認められたのは、グルコースの減少（重度肝機能障害群：1例）であった。

Grade 4の臨床検査に関する有害事象は高ビリルビン血症のみであり、重度肝機能障害患者4例に認められた。4例とも投与前にGrade 3の高ビリルビン血症を有していた。

⑨ バイタルサイン、心電図他

心電図、ECOG performance status、バイタルサインにおいて安全性に関する懸念は認められなかった。

5）薬物動態

① 血漿蛋白結合率

各肝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 2.7.6.10-8 に示した。

イキサゾミブは肝機能の異なる 3 群すべてにおいて、血漿蛋白に対し約 99%の結合率を示した。したがって、イキサゾミブの血漿蛋白結合率は肝機能障害により変化しないと考えられた。

表 2.7.6.10-8　肝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）

	Hepatic Function Category		
Parameter	Normal Function	Moderate Impairment	Severe Impairment
N	12	15	19
Fraction unbound (%)	0.841 ± 0.346	0.926 ± 0.371	0.975 ± 0.462
Fraction bound (%)	99.2 ± 0.342	99.1 ± 0.372	99.0 ± 0.454

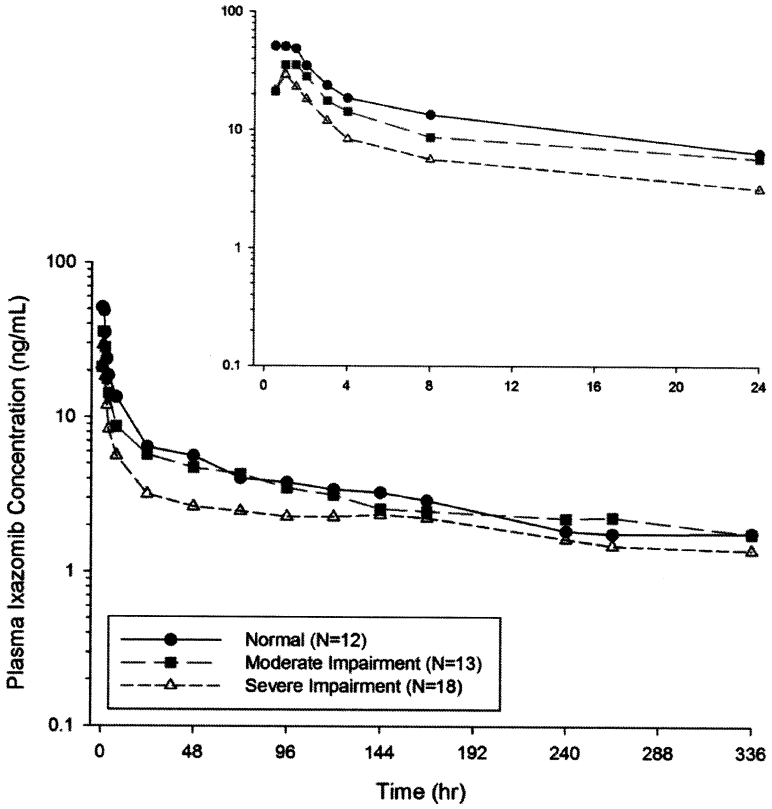
Note: Data are summarized only for patients with reportable unbound fraction values.
Source：C16018 試験（Table 11.a）

② 血漿中薬物動態

肝機能群別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 2.7.6.10-1 に、用量補正した平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.6.10-2 に示した。また、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-9 に示した。

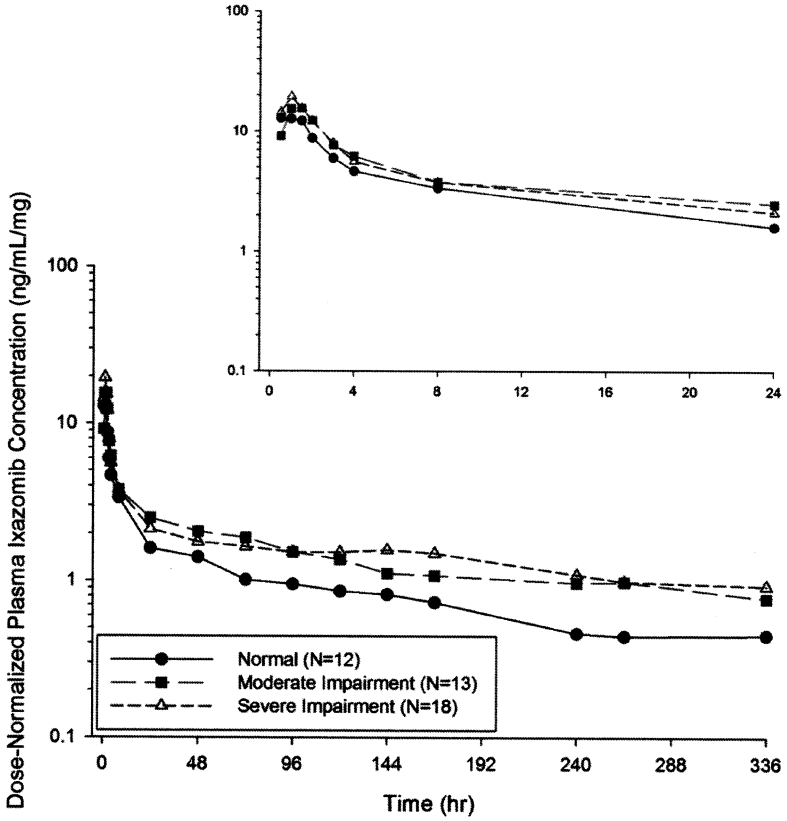
イキサゾミブはいずれの群においても速やかに吸収され、T_{max} の中央値は肝機能正常群では 0.95 時間、中等度肝機能障害群では 1.5 時間、重度肝機能障害群では 1.21 時間であった。全体（非結合型 + 結合型）の C_{max} の幾何平均値（CV）は、肝機能正常群（4 mg 投与）では 61.0 ng/mL（54）、中等度肝機能障害群（2.3 mg 投与）では 42.5 ng/mL（63）、重度肝機能障害群（1.5 mg 投与）では 26.1 ng/mL（70）であり、全体の $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値（CV）は、肝機能正常群では 1,160 hr·ng/mL（41）、中等度肝機能障害群では 846 hr·ng/mL（49）及び重度肝機能障害群では 489 hr·ng/mL（50）であった。

また、用量補正後の非結合型 C_{max} の幾何平均値（CV）は、肝機能正常群では 0.127 ng/mL/mg（47）、中等度肝機能障害群では 0.162 ng/mL/mg（80）、重度肝機能障害群では 0.154 ng/mL/mg（84）であった。用量補正後の非結合型 $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値（CV）は、肝機能正常群では 2.41 hr·ng/mL/mg（50）、中等度肝機能障害群では 3.19 hr·ng/mL/mg（61）、重度肝機能障害群では 2.96 hr·ng/mL/mg（63）であった。用量補正後の非結合型 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は中等度肝機能障害群及び重度肝機能障害群では類似し、肝機能正常群よりもやや高値であった。



The inset shows the mean plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours postdose. The ixazomib dose for patients with normal hepatic function, moderate hepatic impairment, or severe hepatic impairment was 4 mg, 2.3 mg, or 1.5 mg, respectively.
Source：C16018 試験（Figure 11.a）

図 2.7.6.10-1　肝機能正常患者、中等度及び重度肝機能障害患者における本剤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）



The inset shows the mean dose-normalized plasma ixazomib concentrations over the first 24 hours postdose. The ixazomib dose for patients with normal hepatic function, moderate hepatic impairment, or severe hepatic impairment was 4 mg, 2.3 mg, or 1.5 mg, respectively.

Source：C16018 試験（Figure 11.b）

図 2.7.6.10-2　肝機能正常患者、中等度及び重度肝機能障害患者における本剤経口投与後の用量補正した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 2.7.6.10-9　肝機能正常患者、中等度及び重度肝機能障害患者における本剤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）

	Hepatic Function Category		
Parameter	Normal Function 4 mg	Moderate Impairment 2.3 mg	Severe Impairment 1.5 mg
Total PK Parameters			
N	12	13[a]	18[b]
T_{max} (hr)[c]	0.95 (0.48-4)	1.5 (0.5-2.5)	1.21 (0.5-4)
C_{max} (ng/mL)	61.0 (54)	42.5 (63)	26.1 (70)
AUC_{0-168} (hr·ng/mL)	836 (44)	576 (44)	464 (54)
AUC_{0-last} (hr·ng/mL)	1160 (41)	846 (49)	489 (50)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	15.3 (54)	18.5 (63)	17.4 (70)
DN AUC_{0-168} (hr·ng/mL/mg)	209 (44)	250 (44)	310 (54)
DN AUC_{0-last} (hr·ng/mL/mg)	289 (41)	368 (49)	326 (49)
Unbound PK Parameters			
C_{max} (ng/mL)	0.509 (47)	0.372 (80)	0.232 (84)
AUC_{0-168} (hr·ng/mL)	6.98 (49)	5.16 (57)	4.14 (63)
AUC_{0-last} (hr·ng/mL)	9.65 (50)	7.33 (61)	4.44 (63)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	0.127 (47)	0.162 (80)	0.154 (84)
DN AUC_{0-168} (hr·ng/mL/mg)	1.75 (49)	2.24 (57)	2.76 (63)
DN AUC_{0-last} (hr·ng/mL/mg)	2.41 (50)	3.19 (61)	2.96 (63)

Abbreviations: AUC_{0-168} = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to 168 hours postdose; AUC_{0-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; DN = dose-normalized; N = number of patients; T_{max} = first time of C_{max}.

a　N = 12 for AUC_{0-168}, dose-normalized AUC_{0-168}, unbound AUC_{0-168}, unbound dose-normalized AUC_{0-168} and 10 for AUC_{0-last}, dose-normalized AUC_{0-last}, unbound AUC_{0-last}, and unbound dose-normalized AUC_{0-last}.

b　N = 14 for AUC_{0-168}, dose-normalized AUC_{0-168}, unbound AUC_{0-168}, unbound dose-normalized AUC_{0-168} and 11 for AUC_{0-last}, dose-normalized AUC_{0-last}, unbound AUC_{0-last}, and unbound dose-normalized AUC_{0-last}.

c　Values are median and range.

Source：C16018 試験（Table 11.b）

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用量補正後の非結合型 C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.10-10 に示した。肝機能正常群に対する中等度及び重度肝機能障害群の用量補正後の非結合型 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.27（0.74 - 2.18）及び 1.21（0.74 - 2.01）であった。同様に用量補正後の非結合型 AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.32（0.70 - 2.50）及び 1.23（0.66 - 2.29）であった。

中等度肝機能障害群及び重度肝機能障害群の結果が類似していたことから、この 2 群を併合し、肝機能正常群と比較した。肝機能正常群に対する中等度肝機能障害及び重度肝機能障害併合群の用量補正後の非結合型 C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.24（0.79 - 1.95）及び 1.27（0.75 - 2.16）であった。

表 2.7.6.10-10　用量補正後の非結合型 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	Moderate Impairment vs Normal Function	Severe Impairment vs Normal Function	Combined (Moderate/Severe Impairment) vs Normal Function
Unbound DN C_{max} (ng/mL/mg)	1.27 (0.74-2.18)	1.21 (0.74-2.01)	1.24 (0.79-1.95)
Unbound DN $AUC_{0\text{-last}}$ (hr·ng/mL/mg)	1.32 (0.70-2.50)	1.23 (0.66-2.29)	1.27 (0.75-2.16)

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; DN = dose-normalized.
Source：C16018 試験（Table 11.c）

（3）結論

肝機能正常、中等度及び重度肝機能障害群において、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 0.95～1.5 時間であった。イキサゾミブは血漿蛋白に対して高い結合率を示し、3 群いずれも約 99%であり、肝機能障害による変化は認められなかった。肝機能正常群に対する中等度肝機能障害及び重度肝機能障害併合群の用量補正後の非結合型 $AUC_{0\text{-last}}$ の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.27（0.75～2.16）であり、中等度又は重度肝機能障害群では肝機能正常群に比較し、イキサゾミブの非結合型の曝露量は 27%高いことが示された。したがって、中等度肝機能障害患者又は重度肝機能障害患者に本剤 3 mg を投与したときのイキサゾミブの非結合型の全身曝露量（AUC）は、肝機能正常患者に本剤 4 mg を投与したときの非結合型の全身曝露量（AUC）と同程度であると考えられた。

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、本剤の投与を 3 サイクル以上（10 サイクル）受けた。

パート B において、ほとんどの患者は本剤を 1 又は 2 サイクル投与され、サイクル数の中央値は 1 であった。パート B での本剤の総投与量は肝機能正常患者が最も多く（中央値：12.00 mg）、続いて中等度肝機能障害患者（5.75 mg）及び重度肝機能障害患者（3.75 mg）であった。認められた有害事象の種類は概ね本剤の他の臨床試験から予測されたものであった。

すべての患者に有害事象が認められた。主な有害事象は悪心、疲労、末梢性浮腫、嘔吐、呼吸困難、食欲減退、高ビリルビン血症であった。概して、肝機能障害患者では、肝機能正常患者と比較し有害事象の発現率が低かった。肝機能障害患者には低用量が投与されたことが、これらの群での有害事象の発現率が低かったことに寄与した可能性がある。

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、中等度肝機能障害群で 6 例、重度肝機能障害群で 8 例であった。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。中等度及び重度肝機能障害群に組み入れられたすべての患者が、原発性肝癌又は肝転移により肝機能障害を発症しており、一般的に臨床試験に組み入れられる患者より、予後が悪いことは留意すべきである。死亡率が高いことは、

原発性肝癌又は肝転移のいずれかの結果として肝機能障害を発症している本患者集団において予測されることであり、病態の急速な悪化によるものと考えられた。

（4）追加の安全性データ（総括報告書補遺に基づく情報）

総括報告書初版のデータカットオフ時点で試験継続中であった2例について、初版のデータカットオフから補遺のデータベースロックまでの間に認められた重篤な有害事象を表2.7.6.10-11に示した。

患者番号[redacted]は肝細胞癌、患者番号[redacted]は遠隔転移を伴う結腸癌によって死亡したが、いずれも本剤との関連性は否定されており、これらの安全性データは総括報告書初版における結論に影響を与えないと考えられた。

表 2.7.6.10-11　重篤な有害事象

Hepatic Function Group/ Patient ID	Age, Sex, Race	AE Start Date/AE Stop Date/ Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Moderate Impairment [redacted]	[redacted] Male, Other	20[redacted]03-21/ 20[redacted]03-28/ C2D23	急性肝不全 Acute hepatic failure	Drug (or Dose) discontinued permanently, Concomitant procedure performed	No	Grade 3	Resolved with Sequelae
		20[redacted]03-29/ 20[redacted]03-29/ C2D31	肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma	No Action Taken	No	Grade 5	Death[a]
Severe Impairment [redacted]	[redacted] Female, White	20[redacted]02-12/ 20[redacted]03-04/ C1D8	末梢性浮腫 Oedema peripheral	Concomitant medication administered	No	Grade 2	Resolved with Sequelae
		20[redacted]02-26/ 20[redacted]03-04/ C1D22	呼吸困難 Dyspnoea	No Action Taken	No	Grade 2	Resolved with Sequelae
		20[redacted]03-14/ 20[redacted]03-14/ C1D38	遠隔転移を伴う結腸癌 Colon cancer metastatic	No Action Taken	No	Grade 5	Death[a]

Adverse events are coded using MedDRA Version 16.0.

a　Death related to disease under study or complications.

Source：C16018 試験（Listing 16.2.4.1、Addendum Listing 16.2.7.1）

2.7.6.11 海外第 1 相試験（C16001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（参考）

An Open-Label, Dose Escalation, Phase 1 Study of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients with Advanced Nonhematologic Malignancies

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： 固形がん患者を対象として本剤を静脈内投与したときの安全性のプロファイルを検討し、MTD を決定し、RP2D に関する情報を得る。 副次目的： ・本剤を静脈内投与したときの血中での薬物動態及び薬力学的作用を明確にする。 ・本剤の投与による抗腫瘍効果を検討する。 ・本剤を静脈内投与したときの腫瘍組織での薬物動態及び薬力学的作用を明確にする。
試験デザイン	本試験は、成人固形がん患者を対象とした第 1 相、オープン、多施設共同、用量漸増試験であり、ヒトでの最初の試験である。本剤を急速静注により投与した。1、4、8 及び 11 日目に本剤を投与後、10 日間の休薬期間を設定した（21 日サイクル）。本剤の開始用量は、1 回あたり 0.125 mg/m^2 とした。本剤の MTD を決定するために、modified accelerated titration design を用いた。本剤の初回用量は 0.125 mg/m^2 とした。まず 1 例を 0.125 mg/m^2 にて組み入れ、0.25、0.5、1.0 mg/m^2 の順に、以下のいずれかが発現するまで 1 例に対し倍量で増量することとした。 ・サイクル 1 で 1 例に DLT が発現 ・サイクル 1 で 2 例に本剤との関連性が否定できない Grade 2 以上の毒性が発現 1.0 mg/m^2 の用量レベルまで増量を完了した後は、従来の 3 + 3 増量計画に従い、前の用量から 33%ずつ増量することとした。MTD を、サイクル 1 で 3 例中 0 例又は 6 例中 1 例で DLT が認められた最高用量と定義した。MTD 決定後、NSCLC、頭頸部癌（H&N）、軟部組織肉腫（STS）又は前立腺癌（PC）患者を MTD 拡大コホートに組み入れることとした。更に治験実施計画書を改訂し、がん薬力学的作用拡大コホート（TPEC）を追加し、本剤の投与前後の組織分析用生検が実施可能なあらゆる種類の固形がん患者を組み入れることとした。 4サイクル以上の治療を受けた場合又はサイクル1を終了後にPDが認められた場合に、試験を完了したとみなした。
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準： 有効な標準治療法がない、治癒不能又は延命不能の固形がんと診断された 18 歳以上の ECOG performance status が 0～2 の患者を適格とした。本試験の用量漸増コホートでは、放射線画像評価又は臨床的に評価可能な腫瘍を必須としたが、RECIST による測定可能病変は必須としなかった。NSCLC、H&N 及び STS を対象とした MTD 拡大パート及び TPEC では RECIST による測定可能病変を必須とした。ただし、PC のコホートでは、前立腺特異抗原（PSA）のみも評価可能とした。
計画被験者数	本試験では約 101 例の登録を計画し、その内訳は用量漸増コホートに 21 例、MTD 拡大コホートに response-evaluable population として 64 例（1 コホート当たり 16 例）及び TPEC に 16 例を組み入れることとした。

表 2.7.6.11-1　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	本剤を 5～10 秒で急速静注した。本剤の用量漸増コホートにおける開始用量は 0.125 mg/m^2 として、以降の用量は 0.25、0.5、1.0、1.33、1.76 及び 2.34 mg/m^2 とした。本剤を 1、4、8 及び 11 日目に投与し、その後 10 日間の休薬期間を設けた（21 日サイクル）。 12 サイクルを超えて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る場合を除き、投与期間は最長で 12 サイクルまでとした。PD 又は忍容不能な毒性を認めた場合は、投与を中止することとした。
評価基準	［血漿中薬物動態の評価］ イキサゾミブの血漿中濃度をサイクル 1 の 1 及び 11 日目の本剤投与後に測定した。単回投与及び反復投与でのデータについてイキサゾミブの急速静注後 0 時間の濃度（推定値）（C_0）と AUC_{0-72} を算出した。また、反復投与後の $t_{1/2}$ と蓄積率を算出した。 ［薬力学的作用（血液）の評価］ 20S プロテアソーム活性測定用の採血を、サイクル 1 の 1 及び 11 日目の本剤投与後に実施した。得られたデータの範囲で、20S プロテアソーム活性に対する最大効果（E_{max}）及び 20S プロテアソームの阻害効果－時間曲線下面積（AUE）を測定した。 ［薬物動態／薬力学的作用（腫瘍）の評価］ TPEC に組み入れられた患者は、本剤の投与前及びサイクル 1 の 1 又は 4 日目の本剤投与後 4～20 時間の時点で腫瘍生検を実施することとした。本コホートの目的は腫瘍組織内におけるイキサゾミブの存在量と腫瘍内の治療標的分子への薬剤適合性を評価することである。これらの目的のため投与前後の腫瘍検体をペアにして、薬物の存在量を分析（LC/MS/MS 法にて測定）すると共に、シグナル伝達経路変化のバイオマーカーとして ATF-3 の発現量を免疫組織化学法により測定した。 ［有効性の評価］ 治験責任医師が RECIST ガイドライン第 1.0 版に従い抗腫瘍効果を評価することとした。抗腫瘍効果の評価はサイクル 2 及びその後 2 サイクルごとの 18～21 日目に実施した。測定記録と原資料との整合性の確認は行ったが、第三者による画像評価は実施しなかった。 すべての腫瘍部位について CT スキャン又は MRI を実施し、腫瘍病変を分類及び測定した。さらに、MTD 拡大コホートに組み入れられた NSCLC、H&N 及び STS を有する患者と TPEC に組み入れられた患者は、全身を一度に調べることができる PET スキャンを実施することとした。MTD 拡大コホートに組み入れられた患者では、スクリーニング時の PET スキャンで陽性を示した場合は、以降の 2 回の抗腫瘍効果の評価（サイクル 2 及びサイクル 4）で PET スキャンを実施することとした。TPEC に組み入れられた患者では、スクリーニング時の PET スキャンで陽性を示した場合は、3 サイクル以上治療を受けた患者に対し PET スキャンを実施することとした。PC 患者はスクリーニング時に PSA を測定した。これらの患者では、スクリーニング時に測定可能病変がなかった場合、以降の抗腫瘍効果を PSA のみで評価することも可とした。 ［安全性の評価］ 安全性は、有害事象、DLT、臨床検査値、12 誘導心電図及びバイタルサイン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 3.0 版」に従って評価した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	［血漿中薬物動態］ イキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイルは、各患者の採血時間及び濃度データを用いて作成した。各患者で得られたデータに基づき、イキサゾミブの薬物動態パラメータ（C_0、$AUC_{0\text{-}72}$、$t_{1/2}$及び蓄積率）を算出した。本剤の各用量コホートで、各パラメータの記述統計量を算出した。用量比例性の解析では、パワーモデルを用いて$AUC_{0\text{-}72}$と用量（mg）との相関性を評価した。 ［薬力学的作用（血液）］ 20S プロテアソームの阻害効果対時間の平均値のプロットは、各患者のデータを用いて作成した。20S プロテアソーム活性に対するE_{max}及び AUE を各患者について測定した。必要に応じて、各薬力学的パラメータの平均値を、本剤の各用量コホートについて算出した。 ［薬物動態／薬力学的作用（腫瘍）］ 投与前後の腫瘍検体を評価し、腫瘍組織内のイキサゾミブの量を測定した。腫瘍検体の不均一性の存在下においても信頼できる推定値を得るため、各検体について 6 部位を使用して、ATF-3 陽性部位の割合を測定した。投与前後の検体の各ペアについて、2 標本 t 検定を用いて、投与後の 6 回の測定値と投与前の 6 回の測定値を比較した。具体的には、p 値を得るための 2 標本 t 検定に ATF-3 陽性部位の割合の対数変換値を用いた。投与前後の検体の各平均値（対数）の差を ATF-3 陽性部位の割合の投与前値に対する比に変換した。また、投与前後の検体の各平均値の差の 90%信頼区間を得るために、平均値（対数）の差の 90%信頼区間も ATF-3 陽性部位の割合の投与前値に対する比に変換した。 ［有効性］ 有効性の解析を response-evaluable population で実施した。Response-evaluable population は本剤を 1 サイクル以上投与され、ベースライン時に測定可能病変を有し、投与後に 1 回以上抗腫瘍効果が評価された患者とした。ただし、PC の評価では PSA のみも許容した。RECIST ガイドラインに従った治験責任医師による抗腫瘍効果の評価を、抗腫瘍活性の一つの指標として要約した。各奏効のカテゴリー（PR など）に該当する患者数及び割合を示した。各患者について、標的病変の最長径の和におけるベースラインからの最大の変化率を算出し、Waterfall プロットで表示した。PC 患者については、PSA におけるベースラインからの最大の変化率も算出し、Waterfall プロットで示した。 ［安全性］ 本剤の投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象を器官別大分類、高位語及び基本語別に要約した。また、本剤との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象を要約した。Grade 4 の有害事象についても、Grade 3 以上のグループと別に集計した。サイクル 1 で発現した患者ごとの DLT の一覧を作成した。血液学的検査及び生化学的検査項目については、ベースラインからベースライン後の最悪 Grade までの変化（「CTCAE 第 3.0 版」で規定された Grade）の推移表を作成した。臨床検査値及びバイタルサインの検査項目の経時的変化を示すために図を作成した。予定した各時点での心電図パラメータ及び投与後の各時点でのベースラインからの変化量について要約統計量（平均値など）を算出した。安全性の評価項目については統計的検定を実施しなかった。
医療機関数	米国（6 施設）及びカナダ（1 施設）
試験期間	2009 年 3 月 2 日～2012 年 4 月[redacted]日（最終の患者の試験終了日）

（2）試験成績

1）患者の内訳

MTD 拡大コホート及び併合したすべての患者の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した。本試験に組み入れられた患者は 116 例で、全例が本剤を投与された（safety population）。

用量漸増コホートに組み入れられた患者は 23 例で、各用量の患者数は、本剤 0.125 mg/m^2 が 1 例、0.25 mg/m^2 が 1 例、0.5 mg/m^2 が 1 例、1.0 mg/m^2 が 7 例、1.33 mg/m^2 が 4 例、1.76 mg/m^2 が 6 例及び 2.34 mg/m^2 が 3 例であった。

MTD 拡大コホートに 73 例、TPEC に 20 例が組み入れられ、MTD である 1.76 mg/m^2 にて本剤を投与された。これら 93 例にコホート用量漸増コホートで 1.76 mg/m^2 を投与された 6 例を加えた計 99 例を併合 MTD 群とした。

本剤を投与された 116 例中、本試験を完了した患者は 82 例（71%）であった。このうち 4 サイクル以上投与された患者は 18 例（16%）、サイクル 1 完了後に PD を認めた患者は 64 例（55%）であった。本剤を投与中止した主な理由は、PD が 77 例（66%）、次いで病状悪化が 17 例（15%）、有害事象が 13 例（11%）、同意撤回が 6 例（5%）、治験実施計画書からの逸脱が 2 例（2%）、その他（治験責任医師の判断）が 1 例（1%未満）であった。

全体の投与期間の中央値は 2 サイクルであり、患者によってばらつきがあった（範囲：1～12 サイクル）。

Plasma PK analysis population 及び blood pharmacodynamic analysis population は各 35 例であった。また、tumor PK analysis population は 10 例、tumor pharmacodynamic analysis population は 7 例であった。

表 2.7.6.11-2　MTD 拡大コホート及び併合したすべての患者の内訳（Safety Population）

	MTD Disease Expansion Cohorts							
	NSCLC	H&N	STS	PC	Total	TPEC	MTD[a]	Total[b]
	N = 20	N = 22	N = 20	N = 11	N = 73	N = 20	N = 99	N = 116
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients Completing Study	15 (75)	12 (55)	14 (70)	7 (64)	48 (66)	16 (80)	69 (70)	82 (71)
PD after Completion of Cycle 1	10 (50)	11 (50)	8 (40)	6 (55)	35 (48)	14 (70)	52 (53)	64 (55)
Received at Least 4 Cycles of Therapy	5 (25)	1 (5)	6 (30)	1 (9)	13 (18)	2 (10)	17 (17)	18 (16)
Primary Reason for Discontinuing Study Drug								
PD	14 (70)	11 (50)	12 (60)	8 (73)	45 (62)	15 (75)	64 (65)	77 (66)
Symptomatic Deterioration	0	6 (27)	3 (15)	1 (9)	10 (14)	4 (20)	15 (15)	17 (15)
Occurrence of AE	4 (20)	3 (14)	2 (10)	2 (18)	11 (15)	0	12 (12)	13 (11)
Withdrawal by Patient	1 (5)	2 (9)	1 (5)	0	4 (5)	1 (5)	5 (5)	6 (5)
Protocol Violation	1 (5)	0	1 (5)	0	2 (3)	0	2 (2)	2 (2)
Other	0	0	1 (5)	0	1 (1)	0	1 (1)	1 (<1)

Abbreviations: AE = adverse event; H&N = head and neck (cancer); MTD = maximum tolerated dose; NSCLC = non-small cell lung cancer; PC = prostate cancer; PD = progressive disease; STS = soft tissue sarcoma; TPEC = tumor pharmacodynamics expansion cohort.

a The combined MTD group (N = 99) includes patients from the MTD disease expansion cohorts (N = 73), TPEC (N = 20), and those treated at the MTD of 1.76 mg/m2 (N = 6) during the dose escalation portion of the study.

b This column represents all treated patients (N = 116), including the dose escalation cohorts (N = 23), the MTD disease expansion cohorts (N = 73), and the TPEC (N = 20).

Source：C16001 試験（Synopsis）

2）患者背景

Safety population 116 例中、男性は 66 例（57%）であった。白人が 95 例（82%）、黒人が 14 例（12%）、アジア人が 6 例（5%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民は 1 例（1%未満）であった。年齢の中央値は 58 歳（範囲：29～80 歳）であった。

ECOG performance status は 0 が 48 例（41%）、1 が 60 例（52%）及び 2 が 8 例（7%）であった。初回診断における主な疾患は、H&N 及び STS が各 23 例（20%）、次いで NSCLC が 20 例（17%）、PC が 13 例（11%）、結腸癌が 10 例（9%）であった。初回診断のその他のがん腫はすべて 5 例（4%）以下であった。初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値

は30.5ヵ月（範囲3～238ヵ月）であった。前治療のライン数の中央値は3ライン（範囲1～9ライン）であった。

3）血漿中薬物動態

イキサゾミブは急速静注後に三相性の体内動態プロファイルを示した。投与後初期にイキサゾミブの血漿中濃度の急速な二相性の指数関数的低下が認められ、概ね投与後8時間までに完了した。この急速な低下に続き、緩徐な消失相が認められ、0.5 mg/m^{2}以上の用量では、次回の投与時まで継続した。MTDである1.76 mg/m^{2}において、1日目のイキサゾミブのC_0及び$AUC_{0\text{-}72}$の幾何平均値（CV）は、C_0（19例）が582 ng/mL（29）、$AUC_{0\text{-}72}$（18例）が429 ng/mL*hr（28）であり、11日目では、C_0（15例）が556 ng/mL（58）、$AUC_{0\text{-}72}$（15例）が1280 ng/mL*hr（35）であった。本剤の用量範囲0.5～2.34 mg/m^{2}において、イキサゾミブの$AUC_{0\text{-}72}$に用量比例性が認められた。$t_{1/2}$の平均値は、各用量コホートで同程度であり、その範囲は91～175時間（3.8日～7.3日）であった。11日目の$AUC_{0\text{-}72}$に基づく蓄積率は約3倍であった。この蓄積率は、本剤の投与間隔（週2回）と算出された$t_{1/2}$から妥当と考えられる比であった。

4）薬力学的作用（血液）

20Sプロテアソーム活性に対するE_{max}は用量に依存した。MTDである1.76 mg/m^{2}において、1及び11日目のE_{max}の平均は約60%であった。すべての用量コホートで、20Sプロテアソーム活性の平均値は投与後48時間以内にベースライン値まで回復した。

5）薬物動態／薬力学的作用（腫瘍）

1又は4日目に本剤を投与された20例中10例の患者から、本剤の薬物動態／薬力学的作用評価用の投与前及び投与後（投与後4～20時間）の腫瘍検体を入手した。これらの検体の分析の結果、本剤投与後のすべての検体中にイキサゾミブが存在することが明らかになった。一方、本剤投与前の検体からは、混入源を確認できなかった2例を除きイキサゾミブは検出されなかった。腫瘍検体の品質管理分析により、10例中7例で投与前後の検体が免疫組織化学分析に適切な状態であることが判明した。ATF-3の発現量を各検体につき6部位で評価し、その統計学的解析の結果、7例中6例で統計学的に有意なATF-3発現量の増加が示された。これはイキサゾミブの投与によるシグナル伝達経路の変化を示唆するものと考えられる。

6）安全性

① DLT及びMTD

MTDを1.76 mg/m^{2}と決定した。検討した最高用量は2.34 mg/m^{2}であった。このMTDを超える用量である2.34 mg/m^{2}を投与された3例すべてでDLTが認められた。すべての用量を通してのDLTの内訳は、そう痒性皮疹（Grade 3）（1 mg/m^2、[redacted]、そう痒性皮疹（Grade 3）（1.76 mg/m^2、 01-A*）、血小板減少症（Grade 4）（2.34 mg/m^2、 01-B*）、急性腎不全（Grade 3）（2.34 mg/m^2、 01-C*）及び血小板減少症（Grade 3）と直腸出血（Grade 1）（2.34 mg/m^2、 01-F*）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

② 有害事象

10%以上で認められた有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.11-3 に示した。併合 MTD 群（99 例）において、有害事象は 98 例（99%）に認められ、本剤との関連性が否定できない有害事象は 92 例（93%）に認められた。主な有害事象（30%以上）は、疲労 62 例（63%）、血小板減少症 50 例（51%）、嘔吐 44 例（44%）、食欲減退 42 例（42%）、悪心 42 例（42%）、発熱 34 例（34%）及び下痢 30 例（30%）であった。併合 MTD 群（99 例）において、Grade 3 の有害事象は 51 例（52%）で認められ、本剤との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は 45 例（45%）で認められた。主な Grade 3 の有害事象（5%以上）は、血小板減少症 15 例（15%）、疲労 13 例（13%）、斑状丘疹状皮疹 8 例（8%）、呼吸困難 7 例（7%）、脱水 6 例（6%）、低ナトリウム血症 6 例（6%）及びリンパ球減少症 5 例（5%）であった。Grade 4 の有害事象が 19 例（19%）で認められ、本剤との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象が 16 例（16%）で認められた。主な Grade 4 の有害事象（2%以上）は、血小板減少症 10 例（10%）、リンパ球減少症 3 例（3%）及び血小板数減少 2 例（2%）であった。

表 2.7.6.11-3　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Dose escalation cohorts Total N = 23		MTD disease expansion cohorts Total N = 73		TPEC N = 20		MTD[a] N = 99		Total N = 116	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1 adverse event	23 (100)	15 (65)	72 (99)	55 (75)	20 (100)	14 (70)	98 (99)	74 (75)	115 (99)	84 (72)
疲労 Fatigue	15 (65)	3 (13)	43 (59)	10 (14)	13 (65)	3 (15)	62 (63)	14 (14)	71 (61)	16 (14)
血小板減少症 Thrombocytopenia	7 (30)	5 (22)	34 (47)	16 (22)	14 (70)	8 (40)	50 (51)	25 (25)	55 (47)	29 (25)
嘔吐 Vomiting	9 (39)	1 (4)	30 (41)	1 (1)	11 (55)	2 (10)	44 (44)	3 (3)	50 (43)	4 (3)
食欲減退 Decreased appetite	9 (39)	1 (4)	26 (36)	2 (3)	13 (65)	1 (5)	42 (42)	3 (3)	48 (41)	4 (3)
悪心 Nausea	9 (39)	1 (4)	29 (40)	1 (1)	9 (45)	1 (5)	42 (42)	2 (2)	47 (41)	3 (3)
発熱 Pyrexia	5 (22)	0	28 (38)	1 (1)	5 (25)	0	34 (34)	1 (1)	38 (33)	1 (<1)
下痢 Diarrhoea	10 (43)	0	22 (30)	1 (1)	5 (25)	0	30 (30)	1 (1)	37 (32)	1 (<1)
便秘 Constipation	7 (30)	0	15 (21)	0	6 (30)	0	24 (24)	0	28 (24)	0
貧血 Anaemia	8 (35)	4 (17)	13 (18)	4 (5)	4 (20)	1 (5)	18 (18)	5 (5)	25 (22)	9 (8)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (9)	2 (9)	19 (26)	8 (11)	3 (15)	0	22 (22)	8 (8)	24 (21)	10 (9)
脱水 Dehydration	4 (17)	1 (4)	14 (19)	4 (5)	5 (25)	2 (10)	20 (20)	6 (6)	23 (20)	7 (6)
咳嗽 Cough	3 (13)	0	16 (22)	1 (1)	3 (15)	0	21 (21)	1 (1)	22 (19)	1 (<1)
浮動性めまい Dizziness	1 (4)	0	19 (26)	0	2 (10)	0	22 (22)	0	22 (19)	0
頭痛 Headache	3 (13)	0	16 (22)	0	3 (15)	0	19 (19)	0	22 (19)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	5 (22)	0	14 (19)	0	3 (15)	0	18 (18)	0	22 (19)	0
背部痛 Back pain	2 (9)	0	13 (18)	2 (3)	6 (30)	0	20 (20)	2 (2)	21 (18)	2 (2)
腹痛 Abdominal pain	6 (26)	0	9 (12)	0	5 (25)	0	16 (16)	0	20 (17)	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	18 (25)	7 (10)	2 (10)	1 (5)	20 (20)	8 (8)	20 (17)	8 (7)
悪寒 Chills	2 (9)	0	14 (19)	0	3 (15)	0	18 (18)	0	19 (16)	0

1/2

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Subject Incidence: A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects as the denominator.

a　MTD group includes patients from both the MTD disease expansion cohorts, TPEC and those treated at the MTD during dose escalation portion.　Count patient only once for those both in MTD disease expansion cohort and TPEC.

Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.

Source：C16001 試験（Table 14.4.1.2、Table 14.4.1.3、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.11-3　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

Preferred Term	Dose escalation cohorts Total N = 23		MTD disease expansion cohorts Total N = 73		TPEC N = 20		MTD[a] N = 99		Total N = 116	
	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
口内炎 Stomatitis	0	0	14 (19)	0	4 (20)	0	18 (18)	0	18 (16)	0
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (4)	0	12 (16)	5 (7)	3 (15)	2 (10)	15 (15)	7 (7)	16 (14)	7 (6)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	14 (19)	3 (4)	1 (5)	0	15 (15)	3 (3)	15 (13)	3 (3)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	3 (13)	2 (9)	9 (12)	2 (3)	3 (15)	0	13 (13)	3 (3)	15 (13)	4 (3)
体重減少 Weight decreased	3 (13)	0	9 (12)	0	3 (15)	0	13 (13)	0	15 (13)	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (9)	0	10 (14)	0	2 (10)	0	13 (13)	0	14 (12)	0
鼻出血 Epistaxis	3 (13)	0	9 (12)	1 (1)	1 (5)	0	10 (10)	1 (1)	13 (11)	1 (<1)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	2 (9)	0	8 (11)	1 (1)	3 (15)	1 (5)	12 (12)	2 (2)	13 (11)	2 (2)
関節痛 Arthralgia	0	0	11 (15)	2 (3)	1 (5)	0	12 (12)	2 (2)	12 (10)	2 (2)
低血圧 Hypotension	3 (13)	1 (4)	8 (11)	1 (1)	1 (5)	1 (5)	11 (11)	2 (2)	12 (10)	3 (3)
不眠症 Insomnia	4 (17)	0	6 (8)	0	2 (10)	0	9 (9)	0	12 (10)	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	1 (4)	0	4 (5)	4 (5)	7 (35)	4 (20)	11 (11)	8 (8)	12 (10)	8 (7)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1 (4)	0	11 (15)	2 (3)	0	0	11 (11)	2 (2)	12 (10)	2 (2)
丘疹 Rash papular	1 (4)	0	8 (11)	1 (1)	3 (15)	0	11 (11)	1 (1)	12 (10)	1 (<1)

2/2

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Subject Incidence: A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects as the denominator.

a　MTD group includes patients from both the MTD disease expansion cohorts, TPEC and those treated at the MTD during dose escalation portion.　Count patient only once for those both in MTD disease expansion cohort and TPEC.

Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.

Source：C16001 試験（Table 14.4.1.2、Table 14.4.1.3、Table 14.4.1.5）

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

試験期間中の死亡を表 2.7.6.11-4 に、重篤な有害事象を表 2.7.6.11-5 に示した。試験期間中の死亡は、safety population の 116 例中 7 例（6%）に認められた。5 例は原疾患の悪化によるものであった。1 例（TPEC　01-J* ）は急性腎不全に至った進行転移性癌に伴う低血圧により死亡した。進行転移性扁平上皮癌（原発巣：舌根）を有する 1 例（H&N　01-G* ）は頭頸部コホートに組み入れられたが、癌の進行に伴う閉塞性肺炎により死亡した。

重篤な有害事象は 116 例中 54 例（47%）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 32 例（28%）に認められた。主な重篤な有害事象（4%以上）は、肺炎及び血小板減少症各 7 例（6%）、発熱及び呼吸困難各 5 例（4%）であった。主な本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象（3%以上）は、血小板減少症 7 例（6%）、脱水、悪心及び嘔吐各 4 例（3%）、疲労 3 例（3%）であった。

併合 MTD 群（99 例）においては、重篤な有害事象は 47 例（47%）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 29 例（29%）に認められた。主な重篤な有害事象（4%以上）は、肺炎 6 例（6%）、発熱及び血小板減少症各 5 例（5%）、呼吸困難及び脱水各 4 例（4%）であった。主な本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象（3%以上）は、血小板減少症 5 例（5%）、脱水 4 例（4%）、疲労、悪心及び嘔吐各 3 例（3%）であった。

併合 MTD 群（99 例）において、有害事象により本剤の投与を中止したのは 15 例（15%）であった。主な本剤の投与中止に至った有害事象（2%以上）は、末梢性ニューロパチー、肺炎、肺臓炎及びそう痒性皮疹各 2 例（2%）であった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.11-4　試験期間中の死亡（Safety Population）

Cohort	Patient ID	Age Sex	Race	Cause of Death [Verbatim Text]	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Treatment Related
1 mg/m^2	01-D*	[redacted] F	White	Progressive disease	[redacted]	C2D26	疾患進行 Disease progression	NOT RELATED
1.33 mg/m^2	01-E*	[redacted] M	White	Progressive Disease due to Thyroid Cancer	[redacted]	C1D14	甲状腺癌 Thyroid cancer	NOT RELATED
2.34 mg/m^2	01-F*	[redacted] M	Black or African American	Disease progression	[redacted]	C1D33	疾患進行 Disease progression	NOT RELATED
H&N	01-G*	[redacted] M	White	Obstructive Pneumonia Secondary to Progressive Cancer	[redacted]	C1D18	肺炎 Pneumonia	NOT RELATED
H&N	01-H*	[redacted] F	White	Disease Progression of Invasive Squamous Cell Carcinoma	[redacted]	C1D14	扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	NOT RELATED
STC	01-I*	[redacted] M	White	Malignant hemangiopericytoma (disease progression)	[redacted]	C1D17	悪性血管周囲細胞腫 Malignant haemangiopericytoma	NOT RELATED
TPEC[a]	01-J*	[redacted] F	Black or African American	Acute Renal Insufficiency	[redacted]	C1D17	急性腎不全 Renal failure acute	NOT RELATED
				Hypotension	[redacted]	C1D17	低血圧 Hypotension	NOT RELATED

H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort

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

a　This patient was diagnosed with colorectal adenocarcinoma.

Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.

Source：C16001 試験（Table12-13、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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
0.125 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	White	20[redacted]-03-27	Ongoing	C2D5	胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
0.25 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	White	20[redacted]-05-07	Ongoing	C2D4	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Dose delayed, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Unresolved
				20[redacted]-05-23	Ongoing	C2D20	呼吸困難 Dyspnoea	Dose delayed, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved

1/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
1 mg/m²	01-D *	[redacted] F	White	2[redacted]-09-11	2[redacted]-09-18	C2D19	疾患進行 Disease progression	Drug (or dose) discontinued permanently, Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Resolved
				2[redacted]-09-18	2[redacted]-09-18	C2D26	疾患進行 Disease progression	No action taken	NOT RELATED	5	Death
1.33 mg/m²	01-E *	[redacted] M	White	2[redacted]-09-14	2[redacted]-09-14	C1D14	甲状腺癌 Thyroid cancer	No action taken	NOT RELATED	5	Death
1.76 mg/m²	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-12-13	Ongoing	C2D35	低酸素症 Hypoxia	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
1.76 mg/m²	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-10-26	2[redacted]-10-28	C1D15	発熱 Pyrexia	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	1	Resolved
				2[redacted]-10-27	2[redacted]-10-27	C1D16	心房細動 Atrial fibrillation	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
1.76 mg/m²	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-02-06	2[redacted]-02-10	C2D6	失神 Syncope	Dose held, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved

2/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
1.76 mg/m²	[redacted]	4[redacted] F	White	2[redacted]-03-26	2[redacted]-03-29	C4D4	便秘 Constipation	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
2.34 mg/m²	01-B *	7[redacted] M	White	2[redacted]-12-14	2[redacted]-12-19	C1D14	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	Dose reduced, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-12-14	2[redacted]-12-20	C1D14	血小板減少症 Thrombocytopenia	Dose reduced, Dose delayed, Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	4	Resolved
				2[redacted]-12-14	2[redacted]-12-23	C1D14	悪心 Nausea	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

3/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
2.34 mg/m²	01-B *	[redacted] M	White	2[redacted]-12-14	2[redacted]-12-23	C1D14	嘔吐 Vomiting	Dose reduced, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-01-25	2[redacted]-02-02	C2D21	肺炎 Pneumonia	Dose held, Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
2.34 mg/m²	01-C *	[redacted] M	White	2[redacted]-12-11	2[redacted]-12-22	C1D12	急性腎不全 Renal failure acute	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

4/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 試験（Table 14.4.2.2、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。

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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
2.34 mg/m²	01-F *	[redacted] M	Black or African American	2[redacted]-12-12	2[redacted]-12-19	C1D13	血小板減少症 Thrombocytopenia	Patient hospitalized	RELATED	4	Resolved
				2[redacted]-12-12	2[redacted]-12-19	C1D13	低血圧 Hypotension	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-01-01	2[redacted]-01-01	C1D33	疾患進行 Disease progression	No action taken	NOT RELATED	5	Death
NSCLC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-02-13	2[redacted]-02-16	C2D14	肺炎 Pneumonia	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
NSCLC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-06-07	2[redacted]-06-07	C3D15	鼻出血 Epistaxis	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-06-07	2[redacted]-06-07	C3D15	血小板減少症 Thrombocytopenia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	4	Resolved

5/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
NSCLC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-06-06	2[redacted]-06	C2D18	肺炎 Pneumonia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
NSCLC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-06-09	2[redacted]-06-10	C2D21	貧血 Anaemia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
NSCLC	[redacted]	[redacted] M	Asian	2[redacted]-11-22	2[redacted]-11-25	C2D15	脱水 Dehydration	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
NSCLC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-08-05	2[redacted]-11-29	C2D7	帯状疱疹 Herpes zoster	Dose reduced, Dose held, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed	RELATED	2	Resolved

6/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
NSCLC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-02-07	2[redacted]-02-14	C1D15	低血圧 Hypotension	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-02-07	2[redacted]-02-14	C1D15	血小板数減少 Platelet count decreased	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	4	Resolved
				2[redacted]-02-07	2[redacted]-02-14	C1D15	肺炎 Pneumonia	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved

7/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.

Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
NSCLC	[redacted]	[redacted] F	Asian	20[redacted]-07-23	20[redacted]-07-23	C1D9	失神 Syncope	Dose held, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-07-29	20[redacted]-09-14	C1D15	肺臓炎 Pneumonitis	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered	RELATED	3	Resolved
NSCLC	01-K *	[redacted] F	White	20[redacted]-05-28	20[redacted]-06-05	C1D4	肺水腫 Pulmonary oedema	Dose held, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-06-22	Ongoing	C2D8	急性腎不全 Renal failure acute	Drug (or dose) discontinued permanently, Patient hospitalized	RELATED	3	Unresolved

8/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
H&N	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-08-02	2[redacted]-08-09	C1D15	脱水 Dehydration	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-08-10	2[redacted]-08-13	C1D23	肺炎 Pneumonia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
H&N	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-10-18	2[redacted]-10-19	C1D1	呼吸困難 Dyspnoea	Drug (or dose) discontinued permanently, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
H&N	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-04-13	2[redacted]-04-15	C1D9	意識レベルの低下 Depressed level of consciousness	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

9/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
H&N	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-07-22	2[redacted]-08-02	C1D17	食欲減退 Decreased appetite	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-07-31	2[redacted]-08-02	C2D5	発熱 Pyrexia	Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-07-31	2[redacted]-08-06	C2D5	斑状皮疹 Rash macular	Patient hospitalized	RELATED	2	Resolved
H&N	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-11-13	2[redacted]-11-17	C1D13	嘔吐 Vomiting	Dose reduced, Patient hospitalized	RELATED	1	Resolved
				2[redacted]-11-13	2[redacted]-11-17	C1D13	脱水 Dehydration	Dose reduced, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-11-13	2[redacted]-11-17	C1D13	悪心 Nausea	Dose reduced, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-11-13	2[redacted]-11-17	C1D13	便秘 Constipation	Dose reduced, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved

10/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
H&N	01-G *	[redacted] M	White	2[redacted]-06-24	2[redacted]-06-28	C1D14	肺炎 Pneumonia	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	5	Death
				2[redacted]-06-24	Ongoing	C1D14	脱水 Dehydration	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Unresolved
H&N	01-H *	[redacted] F	White	2[redacted]-06-29	Ongoing	C1D5	嚥下性肺炎 Pneumonia aspiration	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
				2[redacted]-06-29	Ongoing	C1D5	低酸素症 Hypoxia	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
				2[redacted]-06-30	2[redacted]-07-08	C1D6	扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma	Drug (or dose) discontinued permanently	NOT RELATED	5	Death

11/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
H&N	01-H*	[redacted] F	White	2[redacted]-06-30	Ongoing	C1D6	嚥下障害 Dysphagia	Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
H&N	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-04-13	2[redacted]-04-14	C2D2	発熱 Pyrexia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	1	Resolved
H&N	[redacted]	[redacted] M	Black or African American	2[redacted]-09-15	2[redacted]-09-17	C1D17	失神 Syncope	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
H&N	[redacted]	[redacted] M	Black or African American	2[redacted]-11-04	Ongoing	C2D25	呼吸困難 Dyspnoea	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
STC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-05-10	2[redacted]-05-15	C1D7	胸水 Pleural effusion	Dose held, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved

12/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
STC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-06-01	2[redacted]-06-02	C1D8	腰椎骨折 Lumbar vertebral fracture	Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
STC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-07-16	Ongoing	C1D19	疲労 Fatigue	Drug (or dose) discontinued permanently, Patient hospitalized	RELATED	3	Unresolved
STC	01-I*	[redacted] M	White	2[redacted]-05-09	Ongoing	C1D7	病的骨折 Pathological fracture	Dose held, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
				2[redacted]-05-19	2[redacted]-05-19	C1D17	悪性血管周囲細胞腫 Malignant haemangiopericytoma	Concomitant medication administered	NOT RELATED	5	Death

13/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
STC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-09-13	2[redacted]-09-16	C2D15	肺炎 Pneumonia	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
STC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-06-01	2[redacted]-06-25	C2D15	低酸素症 Hypoxia	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

14/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
STC	[redacted]	3[redacted] M	White	2[redacted]-06-01	Ongoing	C2D15	肺臓炎 Pneumonitis	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Unresolved
STC	[redacted]	4[redacted] F	White	2[redacted]-03-05	2[redacted]-03-11	C7D19	筋力低下 Muscular weakness	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
PC	[redacted]	6[redacted] M	White	2[redacted]-05-10	2[redacted]-05-17	C2D8	菌血症 Bacteraemia	Dose held, Dose delayed, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved

15/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
PC	[redacted]	5[redacted] M	White	20[redacted]-04-26	20[redacted]-04-27	C1D8	失神寸前の状態 Presyncope	Dose held, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-06-08	20[redacted]-06-18	C2D30	関節痛 Arthralgia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
PC	[redacted]	6[redacted] M	Black or African American	20[redacted]-05-17	20[redacted]-05-28	C1D14	イレウス Ileus	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-06-09	20[redacted]-06-12	C1D37	神経痛 Neuralgia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

16/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
PC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-04-10	2[redacted]-04-13	C1D17	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-05-17	2[redacted]-05-18	C3D12	ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-06-14	2[redacted]-06-15	C4D19	呼吸困難 Dyspnoea	Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
PC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-11-25	2[redacted]-11-30	C2D11	小腸閉塞 Small intestinal obstruction	Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

17/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
PC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-05-03	2[redacted]-05-20	C1D15	末梢性浮腫 Oedema peripheral	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-05-03	Ongoing	C1D15	陰嚢浮腫 Scrotal oedema	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
				2[redacted]-05-07	2[redacted]-05-18	C1D19	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	Patient hospitalized	RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-05-07	2[redacted]-06-01	C1D19	呼吸困難 Dyspnoea	Dose reduced, Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Resolved
				2[redacted]-05-07	Ongoing	C1D19	疲労 Fatigue	Dose reduced, Patient hospitalized	RELATED	3	Unresolved
				2[redacted]-05-10	2[redacted]-05-13	C1D22	抗利尿ホルモン不適合分泌 Inappropriate antidiuretic hormone secretion	Patient hospitalized	RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-05-10	2[redacted]-05-24	C1D22	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	Dose reduced, Dose delayed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
PC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]-05-11	Ongoing	C1D23	拡張機能障害 Diastolic dysfunction	Patient hospitalized	RELATED	2	Unresolved
TPEC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-02-08	2[redacted]-02-17	C1D8	血小板減少症 Thrombocytopenia	Dose held	RELATED	4	Resolved
				2[redacted]-02-10	2[redacted]-02-10	C1D10	失神寸前の状態 Presyncope	No action taken	NOT RELATED	3	Resolved
TPEC	[redacted]	[redacted] F	White	2[redacted]-03-22	2[redacted]-03-25	C2D16	食欲減退 Decreased appetite	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-03-22	2[redacted]-03-25	C2D16	悪心 Nausea	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-03-22	2[redacted]-03-25	C2D16	嘔吐 Vomiting	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	2	Resolved
TPEC	[redacted]	[redacted] M	Black or African American	2[redacted]-08-19	2[redacted]-08-22	C4D5	気管支炎 Bronchitis	Dose held, Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
				2[redacted]-08-19	2[redacted]-08-22	C4D5	尿路感染 Urinary tract infection	Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				2[redacted]-08-20	2[redacted]-08-22	C4D6	発熱 Pyrexia	Patient hospitalized	RELATED	1	Resolved

19/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
TPEC	[redacted]	[redacted] M	White	2[redacted]09-26	2[redacted]10-04	C2D15	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	Patient hospitalized	RELATED	4	Resolved
TPEC	[redacted]	[redacted] F	Black or African American	2[redacted]12-25	Ongoing	C1D20	中枢神経系転移 Metastases to central nervous system	Drug (or dose) discontinued permanently, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Unresolved
				2[redacted]01-13	Ongoing	C1D39	痙攣 Convulsion	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
TPEC	[redacted]	[redacted] F	Asian	2[redacted]11-16	2[redacted]11-18	C1D15	血小板減少症 Thrombocytopenia	Concomitant medication administered	RELATED	4	Resolved
				2[redacted]11-17	2[redacted]11-18	C1D16	貧血 Anaemia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	4	Resolved
				2[redacted]11-17	2[redacted]11-18	C1D16	疲労 Fatigue	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

表 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
TPEC	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-07-18	20[redacted]-07-21	C2D22	貧血 Anaemia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	2	Resolved
				20[redacted]-07-22	20[redacted]-07-29	C2D26	発熱 Pyrexia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	1	Resolved
TPEC	01-J *	[redacted] F	Black or African American	20[redacted]-02-10	20[redacted]-02-14	C1D11	低カリウム血症 Hypokalaemia	Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Resolved
				20[redacted]-02-10	20[redacted]-02-16	C1D11	低血圧 Hypotension	Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Resolved
				20[redacted]-02-10	Ongoing	C1D11	敗血症 Sepsis	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
				20[redacted]-02-13	Ongoing	C1D14	代謝性アシドーシス Metabolic acidosis	Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved
				20[redacted]-02-14	20[redacted]-02-16	C1D15	急性腎不全 Renal failure acute	Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				20[redacted]-02-15	20[redacted]-02-16	C1D16	血小板減少症 Thrombocytopenia	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-02-16	20[redacted]-02-16	C1D17	低血圧 Hypotension	Patient hospitalized	NOT RELATED	5	Death

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.

Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
TPEC	01-J *	4[redacted] F	Black or African American	20[redacted]-02-16	20[redacted]-02-16	C1D17	急性腎不全 Renal failure acute	Patient hospitalized	NOT RELATED	5	Death
TPEC	[redacted]	5[redacted] F	Black or African American	20[redacted]-02-14	20[redacted]-02-26	C1D11	血小板減少症 Thrombocytopenia	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-02-16	20[redacted]-02-17	C1D13	失神寸前の状態 Presyncope	Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	1	Resolved
				20[redacted]-02-16	20[redacted]-02-17	C1D13	嘔吐 Vomiting	Patient hospitalized	RELATED	1	Resolved
				20[redacted]-02-16	20[redacted]-03-08	C1D13	悪心 Nausea	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	1	Resolved
				20[redacted]-02-26	20[redacted]-03-04	C1D23	小腸閉塞 Small intestinal obstruction	Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
TPEC	[redacted]	4[redacted] M	Black or African American	20[redacted]-06-16	Ongoing	C3D3	急性心不全 Cardiac failure acute	Dose held, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Unresolved

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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 2.7.6.11-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
TPEC	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-07-19	20[redacted]-07-28	C2D22	末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved with Sequelae
				20[redacted]-07-19	Ongoing	C2D22	末梢性浮腫 Oedema peripheral	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	1	Unresolved

23/23

NSCLC = non-small cell lung cancer, H&N = head & neck cancer, STC = soft tissue sarcoma, PC = prostate cancer, TPEC = tumor pharmacodynamic expansion cohort
Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.
Adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source：C16001 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。

④ 臨床的に重要な事象

116 例中 55 例（47%）で本剤投与後に血小板減少症が認められ、Grade 3 以上の血小板減少症は 29 例（25%）、Grade 3 の血小板減少症（血小板数が 50,000/mm^3 未満～25,000/mm^3 と規定する）は 16 例（14%）、Grade 4 の血小板減少症（血小板数が 25,000/mm^3 未満と規定する）は 13 例（11%）、重篤な血小板減少症は 7 例（6%）で、血小板減少症により本剤投与を中止した患者は 1 例であった。Grade 4 の血小板減少症が認められた 13 例中 4 例には出血の有害事象も認められた。また、Grade 1 の点状出血が 1 例、Grade 1 の直腸出血及び鼻出血が 1 例、Grade 1（1 件）及び Grade 3（2 件）の複数の鼻出血のイベントが 1 例、Grade 1 の挫傷及び鼻出血が 1 例で認められた。Grade 4 の血小板減少症が認められた 13 例中 5 例が血小板輸血を受けた。Grade 3 の血小板減少症が認められた 1 例が血小板輸血を受けたが Grade 4 の血小板減少症に悪化した。

116 例中 3 例（腎臓癌、NSCLC、結腸直腸癌の各 1 例）で急性腎不全が認められた（ 01-C*、01-K* [redacted] 01-J*）。用量は 1.76 mg/m^2（MTD）が 2 例、2.34 mg/m^2 が 1 例であった。各患者は急性腎不全発現前に本剤を 4 回投与された。これらの急性腎不全はすべて重篤と分類され、このうち 2 例は本剤の投与中止に至った。これら急性腎不全の症例は、血小板減少症の併発（3 例）、下痢又は嘔吐及び／又は経口摂取不良及び脱水（2 例）、合併症としての腎疾患（2 例）又は高血圧（1 例）、腎毒性を伴う他の抗悪性腫瘍薬曝露の既往（3 例）、非ステロイド性抗炎症薬の併用（2 例）の複数に該当した。1 例では短期間の透析を要し、他の 1 例では乏尿が認められた。3 例ともクレアチニン上昇が認められ、 01-K* の最悪値は 106.1 μmol/L、 01-J* の最悪値は 247.5 μmol/L であり、 01-C* ではベースライン時にクレアチニン上昇（114.9 μmol/L）が認められ、試験中に悪化し最悪値が 380.1 μmol/L となった。2 例（ 01-C* [redacted] 01-K*）での急性腎不全は本剤との関連性が否定できないと治験責任医師により判断された。急性腎不全を発症した他の 1 例（ 01-J*）は進行転移性癌に伴う低血圧が認められ死亡に至ったが、本剤との関連性はないと判断された。

併合 MTD 群（99 例）における 20 例（20%）で、末梢性ニューロパチーNEC（高位語）の有害事象が認められ、報告された基本語は末梢性ニューロパチー（12%）と末梢性感覚ニューロパチー（8%）であった。Grade 3 の末梢性ニューロパチーNEC が 3 例（3%）に認められた（末梢性ニューロパチー：2 例、末梢性感覚ニューロパチー：1 例）。これらのうち 1 例がベースライン時にニューロパチー（Grade 1）を有しており、3 例のいずれも糖尿病を有していなかった。Grade 4 の末梢性ニューロパチーNEC は認められなかった。重篤な末梢性ニューロパチーは 1 例（1%）で、末梢性ニューロパチーにより本剤の投与を中止したのは 2 例（2%）であった。

併合 MTD 群の 99 例中 63 例（64%）で皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）の有害事象が認められた。このうち Grade 3 の事象が 17 例（17%）で認められ、Grade 4 の事象は認められなかった。重篤な事象は 1 例（1%）で認められ、本剤の投与中止に至った事象は 2 例（2%）に認められた。

治験責任医師により本剤との関連性が否定できないと判断された Grade 3 の発疹は 17 例（17%）で 21 件認められた。11 例の患者が発疹の治療として、ステロイド剤の静脈内又は経口投与及び／又は局所ヒドロコルチゾンの投与を受け（抗ヒスタミン剤の投与あり又はなし）、3 例が抗ヒスタミン剤の静脈内又は経口投与のみを受け、3 例が発疹に対する治療を行

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

わなかった。発疹及び眼窩周囲浮腫が認められた1例では本剤の投与を中止したが、薬剤による支持療法により回復した。2例を除くすべての患者で試験終了時までに発疹は回復した。Grade 4の発疹は認められなかった。

⑤ 臨床検査

MTDでは、血小板、白血球、リンパ球及び好中球のベースライン値からの減少がサイクル中の投与期間（10日間）で認められ、休薬期間にベースラインまで回復した。併合MTD群において、ベースライン時に血小板の値がGrade 0、1又は2であった98例中21例（21%）は、試験中にGrade 3（50,000/mm^3未満～25,000/mm^3）まで推移し、また10例（10%）は試験中にGrade 4（25,000/mm^3未満）まで推移した。ベースライン時にリンパ球がGrade 0、1又は2であった89例中32例（36%）は、試験中にGrade 3（500/mm^3未満～200/mm^3）まで推移し、また4例（4%）は試験中にGrade 4（200/mm^3未満）まで推移した。好中球がベースライン時にGrade 0、1又は2であった98例中1例（1%）は、試験中にGrade 3（1000/mm^3未満～500/mm^3）まで推移し、また別の1例（1%）はGrade 4（500/mm^3未満）まで推移した。好中球がGrade 4に推移した患者はSTSコホートに組み入れられていた。MTDを投与されなかった患者では、好中球が試験中にGrade 3又はGrade 4に推移した患者は認められなかった。

併合MTD群（99例）で認められたGrade 4の臨床検査値異常の有害事象は、血小板減少症（血小板25,000/mm^3未満）10例（10%）、リンパ球減少症（500/mm^3未満～200/mm^3）3例（3%）、血小板数減少2例（2%）、貧血、低カリウム血症（2.5 mmol/L未満）、低ナトリウム血症（120 mmol/L未満）、好中球減少症（500 mm^3未満）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（施設ULNの20倍超）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（施設ULNの20倍超）各1例（1%）であった。

⑥ その他の安全性

併合MTD群（99例）において、低血圧が11例（11%）に認められた。Grade 3の低血圧は1例（1%）に認められ、Grade 4の低血圧は認められず、重篤な低血圧が2例（2%）に認められた。1例は急性腎不全に至った進行転移性癌に伴う低血圧により死亡した。すべてのGrade 3以上の低血圧は、悪心、嘔吐、下痢及び／又は脱水が認められた患者で発現した。低血圧により本剤の投与を中止した患者はいなかった。1例（1%）で高血圧（Grade 1）が認められた。

1例（1.76 mg/m^2　01-A*）で試験中（サイクル1の1日目の急速静注5分後）に頻拍性の心房細動と軽微なST低下による、臨床的に意義のある心電図異常が見られた。本患者ではQRS-T狭角異常及びQT間隔の短縮も認められていた。また、心房細動を合併症としても有していた。本患者で他の心電図評価は本試験中に実施しなかった。治験責任医師は、この事象はベースライン時の頻脈が本剤投与中に増加したもので、血行動態の悪化は見られなかったと報告した。また、治験責任医師によると、ベースライン時の心電図測定（3回測定）で心拍数は94、99及び90 bpm、静脈内投与後5分後の心電図測定（3回測定）での心拍数は130、106及び188 bpmであり、心電図計の出力コメントとして「軽微なST低下、おそらくジギタリス効果と考える」とされていたが、本患者はジギタリスを投与されていなかった。治験責任医師は、上記の心電図異常を臨床的に意義のある事象と判断しなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

7）有効性

有効性の評価は本試験の主目的ではなかったが、RECIST ガイドラインに従う治験責任医師の判定による最良総合効果の要約を、本剤の抗腫瘍活性の一つの指標として示した。併合 MTD 群のうち、上咽頭癌（H&N コホート）の 1 例で PR となり、放射線画像評価により、肝臓と肺への転移病変のサイズ及び数の減少が認められた。この奏効は 4 サイクルの試験治療後に達成され、8 サイクルを完了するまで持続した。本患者は前治療を 9 ライン以上受けていた。併合 MTD 群における response-evaluable population の 78 例中、SD と判定されたのは 26 例（33%）、PD と判定されたのは 50 例（64%）であり、1 例（1%）が判定不能であった。

本試験全体で SD 又は PR と判定された 31 例における SD 以上の期間の中央値は 2.76 ヵ月（範囲 1.28～9.30 ヵ月）であった。

（3）結論

強力な前治療を受けた固形がんの患者集団（化学療法の前治療のライン数の中央値が 3 ライン）を対象としたヒトでの最初の試験の用量漸増コホートにおいて、1、4、8 及び 11 日目（21 日サイクル）の静脈内投与による本剤の MTD を 1.76 mg/m^2 と決定した。本試験で認められた DLT は、1 mg/m^2 でそう痒性皮疹（Grade 3）、1.76 mg/m^2 でそう痒性皮疹（Grade 3）、2.34 mg/m^2 で直腸出血（Grade 1）、血小板減少症（Grade 3）、血小板減少症（Grade 4）及び急性腎不全（Grade 3）であった。本試験での本剤の MTD までの投与は概ね安全で忍容性も良好であった。主な有害事象（併合 MTD 群の 25%超）は疲労、血小板減少症、嘔吐、食欲減退、悪心、発熱及び下痢であった。主な重篤な有害事象（併合 MTD 群の 5%超）は、肺炎、発熱及び血小板減少症であった。

イキサゾミブの $AUC_{0\text{-}72}$ における用量比例性が本剤の用量範囲 0.5～2.34 mg/m^2 で認められた。イキサゾミブの $t_{1/2}$ の平均は 3.8～7.3 日であった。20S プロテアソーム活性に対する E_{max} は用量に依存することが示され、MTD では約 60%であった。11 日目の投与後の $AUC_{0\text{-}72}$ による蓄積率は約 3 倍であった。この蓄積率、本剤の投与間隔（週 2 回）と算出された $t_{1/2}$ から妥当と考えられる比であった。

腫瘍検体を得ることができた 57 例の患者における発現レベルの分析では、11 例の腫瘍で p65 がハイスコアの 200 超（高度の発現レベル）にて発現していることが示された。これらの患者は上咽頭癌（H&N コホート）の 3 例中 1 例、NSCLC の 11 例中 2 例、PC の 6 例中 1 例、STS の 13 例中 3 例、結腸癌の 6 例中 2 例及び用量漸増コホートの腫瘍の 2 例であった。p65 を高度に発現している腫瘍検体数が少なかったため、このマーカーと本剤の効果との関係を明確にすることはできなかった。

有効性の評価は本試験の主目的ではなかった。患者は短期間（中央値で 2 サイクル）しか治療を受けておらず、また主に原疾患の進行により試験を中止した。上咽頭癌で、NF-κB が上昇していた 1 例で、持続的な PR が認められた。SD 又は PR が認められた 31 例における SD 以上の期間の範囲は 1.28～9.30 ヵ月であった。

2.7.6.12 海外第 1 相試験（C16002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（参考）

An Open-Label, Dose Escalation, Phase 1 Study of MLN9708, A Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients With Lymphoma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： ・リンパ腫患者に本剤を静脈内投与した場合の安全性プロファイル及び MTD について検討する。 ・リンパ腫患者における本剤の RP2D を検討する。 副次目的： ・本剤を静脈内投与した場合の血漿中及び尿中薬物動態を明確にする。 ・本剤を静脈内投与した場合の血液中 20S プロテアソーム活性に及ぼす薬力学的作用を明確にする。 ・本剤を投与した場合の治験責任医師評価による抗腫瘍効果について検討する。 探索的目的： ・CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果の関連性について評価する。 ・治療に対する腫瘍の反応性に関するバイオマーカー候補と本剤の抗腫瘍活性の関係について腫瘍標本を用いて検討する。 ・本剤と心電図パラメータの関連性について検討する。
試験デザイン	本試験は、リンパ腫と診断され、前化学療法 2 ライン以上後に再発した治療選択肢がない成人患者を対象とした本剤のオープン、多施設共同、第 1 相、用量漸増試験である。治験実施計画書は実施期間中に 3 回改訂した。 本試験に登録された患者に対し、28 日サイクルで 1、8 及び 15 日目に本剤を急速静注により投与した（週 1 回投与を 3 回実施後 13 日間の休薬期間を設けた）。本剤の初回用量は 0.125 mg/m^2 とした。まず 1 例を開始用量 0.125 mg/m^2 にて組み入れ、0.25、0.5、1.0 mg/m^2 の順に、以下のいずれかが発現するまで 1 例に対し倍量で増量することとした。 ・サイクル 1 で 1 例に DLT が発現 ・サイクル 1 で 2 例に本剤との関連性が否定できない Grade 2 以上の毒性が発現 1.0 mg/m^2 の用量レベルまで増量を完了した後は、従来の 3 + 3 増量計画に従い、前の用量 1.0 mg/m^2 から 1.4 mg/m^2 への 40%の増量、次に 1.4 mg/m^2 から 1.76 mg/m^2 への 26%の増量、その後は前の用量から次の用量への 33%の増量を行うこととした。 サイクル 1 で発現した DLT のみを、増量の決定に用いた。MTD をサイクル 1 で 3 例中 0 例又は 6 例中 1 例で DLT が認められた最高用量と定義した。MTD 決定後、計画された 16 例（用量漸増期間中に MTD を投与された患者を含む）について MTD における本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び抗腫瘍効果について評価することとした。 毒性を「CTCAE 第 3.0 版」に従い評価し、神経毒性の評価を FACT/GOG Ntx 質問票による 11 の質問項目に従い行った。本剤の安全性及び忍容性を検討するため、有害事象について評価を行い、臨床検査値とバイタルサインの値を測定した。
試験の種類	第 1 相試験

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	診断及び主な選択基準： リンパ腫と確定診断され、放射線画像評価による臨床上の測定可能病変〔IWG の「悪性リンパ腫の治療効果判定基準（2007 年版）」の定義に従う〕を有し、2 ライン以上の標準的化学療法後に再発した治療選択肢のない 18 歳以上の成人患者を本試験参加に適格とした。また、登録時に ECOG performance status が 0～2、適切な腎機能、肝機能及び血液学的機能を有する Grade 2 以上の神経毒性が認められない者とした。
計画被験者数	Modified accelerated titration dose escalation scheme に基づき、約 34 例の登録が計画され、その内訳は用量漸増コホートに 22 例、MTD 拡大コホートに 12 例であった。
投与方法・投与量及び投与期間	28 日サイクルで 1、8 及び 15 日目に、本剤を開始用量 0.125 mg/mg^2 として 5～10 秒で急速静注した。以降の用量は 0.25、0.5、1.0、1.4、1.76、2.34 及び 3.11 mg/m^2 であった。患者の BSA に基づき投与量を決定し、mg 単位の小数第 1 位で切り捨てた。12 ヵ月を超えて投与を継続することでベネフィットが得られると判断される場合を除き、投与期間を最長 12 ヵ月とした。PD 又は忍容不能な毒性が認められた場合は投与を中止した。本剤の投与中止後、患者は試験終了時を、本剤の最終投与後 30 日又は新たな抗腫瘍療法の開始直前のいずれか早い方の時点とした。
評価項目及びその評価基準	［安全性評価］ 安全性の評価には、有害事象の発現率、重症度及び種類、サイクル 1 の期間中に認められた DLT、バイタルサイン、臨床検査値、心電図パラメータ並びに神経毒性の検査を含めた。 有害事象は「MedDRA 第 16.0 版」に従い以下のとおり集計した。 ・本剤の投与後に発現した有害事象（10%以上の患者で認められた事象の集計を含む） ・本剤との関連性が否定できない有害事象 ・Grade 3 以上の有害事象 ・Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象 ・重篤な有害事象 ［薬物動態評価］ 本剤を週 1 回投与した際の薬物動態解析用及び薬力学的解析用（血液中 20S プロテアソーム阻害活性）の採血を実施した。本剤の血漿中濃度測定用の採血は、サイクル 1 の 1 及び 15 日目とサイクル 2 の 1 日目の投与前（投与の 1 時間前以内）に実施した。本剤投与後の採血はサイクル 1 の 1 及び 15 日目の次の時点に実施した：5、15、30 分、1、2、4、8、24、48、96 及び 168 時間。イキサゾミブの血漿中濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法により測定した。推定の C_0 及び $AUC_{0\text{-}168}$ を 1 及び 15 日目の投与後に算出した。$t_{1/2}$ 及び蓄積率も 15 日目の投与後に算出した。 尿検体 10 mL をサイクル 1 の 1 及び 15 日目の本剤の投与前に採取した。また、イキサゾミブの尿中薬物動態特性を明確にするため、1 及び 15 日目の投与後 4 時間までの尿検体を採取した。イキサゾミブの尿中濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。イキサゾミブの尿中排泄量、投与量に対する尿中排泄率及び腎クリアランスを算出した。 ［薬力学的評価］ 血液中 20S プロテアソーム活性測定用の採血を薬物動態解析用採血と同時に実施した。この血液中 20S プロテアソーム活性は蛍光法を用いて測定した。E_{max}、E_{max} までの時間及び投与後 168 時間までの 20S プロテアソーム阻害効果－時間曲線下面積（$AUE_{0\text{-}168}$）を 1 及び 15 日目の投与後に算出した。 ・5 例の血液検体を第三者検査機関で測定した。しかし、第三者検査機関で実施した 20S プロテアソーム活性試験のデータの正確性を裏付けできないという問題が確認されたことから、この 5 例の 20S プロテアソーム活性のデータは解析対象から除外した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準 （続き）	［薬理遺伝学的及びその他の探索的評価］ 臨床効果とプロテアソーム伝達経路阻害作用に対する腫瘍の感受性に関与する p65 などの蛋白質のバイオマーカー発現／変異状態における関係について、探索的検討を行うために記述法及び図式法を用いることとした。 ［DNA 多型解析］ CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果の関連性を評価するために、スクリーニング期間又はサイクル 1 の 1 日目の本剤の初回投与前に採血を実施した。採血は実施したが、本試験でこれらの検体を用いた解析は実施しなかった。実施中の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験の結果が出た段階で、解析の要否を判断することとした。 ［血漿中濃度と心電図パラメータ］ イキサゾミブの血漿中濃度と心電図パラメータ（QTc 及び心拍数など）の潜在的関係を評価するため、心電図をサイクル 1 の 1 及び 15 日目の投与前及び投与 5 分後に、測定（それぞれ 3 回測定）した。本試験で得られた心電図データを他の試験から得られた心電図データと併合することとした。 ［有効性の評価］ 本患者集団における本剤の有効性を、主に抗腫瘍効果の評価により判定した。治験責任医師が腫瘍の状態をサイクル 2 終了時、その後サイクル 12 までは 2 サイクルごと、サイクル 13 以降は 4 サイクルごと、及び試験終了時に評価した。奏効については IWG の「悪性リンパ腫の治療効果判定基準（2007 年版）」により評価し、CR、PR、SD 及び PD を含めた。この評価には症状の評価も含めた。ベースライン時の疾患の評価及びサイクル 2 終了時の抗腫瘍効果の評価のために、スクリーニング時にすべての患者が胸部、腹部、骨盤及び頸部（必要に応じて）の CT スキャンを実施した。これらの CT スキャンは各実施施設で評価した。頸部から大腿部中央までの範囲に及ぶ fluorodeoxyglucose（FDG）-PET もベースライン時の疾患評価並びにサイクル 2 及びサイクル 4 の終了時の抗腫瘍効果の評価を行うために実施した。しかし、スクリーニング時の FDG-PET で陰性を示した場合は、サイクル 2 とサイクル 4 で FDG-PET を実施しなかった。サイクル 4 終了後の CT スキャンは患者の疾患を追跡する目的のみで実施した。PET スキャンを各実施施設で評価した。本試験では画像中央判定は実施しなかった。CR を患者が達成した場合、その後の評価において、PET スキャンは実施不要とした。
解析方法	統計解析は主として記述統計量を算出し、グラフと共に表示した。正式な統計的仮説検定は実施しなかった。 ［安全性の解析］ 有害事象を「MedDRA 第 16.0 版」に従いコード化した。有害事象を MedDRA 器官別大分類、高位語及び基本語により集計した。集計は次の分類で実施した：有害事象、本剤との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、本剤との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象、投与変更（減量、延期、投与中止）に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象。 本試験の特に注目すべき有害事象は、発疹、末梢性ニューロパチー及び血小板減少症、器官別大分類が胃腸障害の基本語及び腎毒性を示唆する有害事象とした。用量漸増コホートに組み入れられたすべての患者において、試験期間中の死亡及びサイクル 1 に発現した DLT について、用量レベル別に集計した。後に減量した場合は、最初に割り当てられた用量レベル別に集計した。DLT-evaluable population には MTD 拡大コホートに組み入れられた患者を含めなかった。用量コホートを問わず、患者の 10%以上で認められた有害事象を要約し、基本語別に示した。重篤な有害事象が認められた患者数及び発現率、本剤の投与中止に至った有害事象が認められた患者数及び発現率を MedDRA 器官別大分類により要約した。安全性解析には各時点での心電図所見、ECOG performance status 及び FACT/GOG Ntx スコアも含めた。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	ECOG performance status のベースラインから投与後の変化及びベースラインから投与後の最悪値までの変化を用量コホート別に集計した。PR 間隔、心拍数及び QTc 等を規定した各時点で要約し、投与後の各時点におけるベースラインからの平均変化量を算出した。「CTCAE 第 3.0 版」により判定した有害事象の重症度におけるベースラインから投与後の最悪 Grade（「CTCAE 第 3.0 版」に従う）までの変化について推移表を作成した。図を用いて各患者の臨床検査値の経時的変化を示した。各患者の検査結果は線グラフで経時的変化を表し、ベースライン値と投与後の最悪値の比較は散布図で表した。また、体温、心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧を含むバイタルサインにおける経時的変化も図示した。 ［薬物動態解析］ 薬物動態解析は、イキサゾミブの濃度に基づいて実施した。平均血漿中濃度－時間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。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法を用いて、C_0、$AUC_{0\text{-}168}$、$t_{1/2}$ 及び蓄積率などの薬物動態パラメータを算出した。必要に応じ、各用量コホートについて記述統計量を算出した。用量比例性の解析では、パワーモデルを用いて $AUC_{0\text{-}168}$ と実際の投与量（mg 単位）との相関性を評価した。 尿中薬物動態パラメータとして、各患者で得られたデータに基づき、イキサゾミブの尿中排泄量、投与量に対する尿中排泄率及び腎クリアランスを算出した。各用量コホートについて記述統計量を算出した。 ［薬力学的解析］ 血液中 20S プロテアソーム平均阻害率－時間のプロットは、各患者のデータを用いて作成された。各患者について、ノンコンパートメント法を用いて薬力学的作用パラメータ（E_{max}、E_{max} までの時間、$AUE_{0\text{-}168}$）を算出した。必要に応じ、各用量コホートについて各薬力学的作用パラメータの記述統計量を算出した。 ［有効性の解析］ 本剤を 1 回以上投与され、ベースライン時に測定可能病変を有し、投与後の腫瘍評価を 1 回以上実施した患者を、response-evaluable population に含め、有効性の解析対象とした。リンパ腫における本剤の抗腫瘍効果として、IWG の「悪性リンパ腫の治療効果判定基準（2007 年版）」に従った治験責任医師による評価により判定し、最良総合効果の要約として示した。抗腫瘍効果のカテゴリーとして CR、PR、SD 及び PD それぞれについての患者数とその割合を、また開始用量を問わず、各用量レベルごと及びすべての患者での CR 及び PR（CR + PR）を達成した患者の割合と定義する全奏効率についても要約を示した。 各患者での測定可能病変の最長径の和におけるベースラインからの最大変化率も算出、図示（Waterfall プロット）し、本試験の用量漸増コホートに組み入れられた患者、MTD 拡大コホートに組み入れられた患者及びすべての患者について、開始用量を問わず奏効の分布を示した。 奏効期間は、CR 又は PR が認められた各患者について、患者別の一覧により示した。奏効期間は、奏効（CR 又は PR のいずれか）が最初に確認された時点から PD が認められるまでの期間と定義した。CR 又は PR が確認されてから、PD が認められなかった患者については、奏効の最終の評価を実施した時点でデータを打ち切りとした。SD が認められた患者についても同様に一覧を作成した。抗腫瘍効果として SD が認められた患者における SD 期間を、本剤の初回投与時点から PD までの期間と定義した。 ［探索的解析］ イキサゾミブの血漿中濃度と心電図パラメータ（QTc 及び心拍数）との潜在的関係について評価するために心電図を、サイクル 1 の 1 及び 15 日目の投与前及び投与 5 分後に測定（それぞれ 3 回測定）した。本試験で得られた心電図データを他の本剤の試験から得られた心電図データと併合することとした。 ［腫瘍バイオマーカー解析］ 本腫瘍バイオマーカー試験の目的は、プロテアソームシグナル伝達経路の阻害作用に対する腫瘍の感受性に関与する p65 などの蛋白質のバイオマーカー発現／変異状態に及ぼす本剤投与の影響及び臨床効果に及ぼす本剤投与の影響について探索的検討を行うことであった。これらの評価は、本剤による抗腫瘍効果の分子マーカーを検出するためにデザインした。解析は実施しなかった。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
医療機関数	7 施設（米国：6 施設、カナダ 1 施設）
試験期間	2009 年 8 月 20 日～2014 年 10 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ベースロック時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 1 例が本剤投与継続中であった（本患者のデータベースロック時点から試験終了までのデータは総括報告書補遺 1 に記載した）。

(2) 試験成績

1) 患者の内訳

本試験には 31 例を登録した。治験実施計画書初版にて 14 例、改訂第 1 版にて 7 例、改訂第 2 版にて 6 例、改訂第 3 版にて 4 例を登録した。改訂第 3 版に従い登録された 4 例中 1 例は本剤を投与されなかった。本患者は MTD 拡大コホートに組み入れられたが、投与前に有害事象を認め、本剤の投与前に試験を中止した。データベースロック時点で、1 例は本剤投与中であった。

本試験で 30 例が 8 つの用量コホートに組み入れられ、本剤を投与された。safety population には 7 つの用量漸増コホートに組み入れられた 20 例及び 2.34 mg/m^2 の MTD 拡大コホートに組み入れられた 10 例を含めた。MTD 拡大コホートの 10 例中 6 例は用量漸増コホートで組み入れられた。

Dose Cohorts	Number of patients
0.125 mg/m^2	1
0.25 mg/m^2	1
0.50 mg/m^2	1
1.0 mg/m^2	1
1.4 mg/m^2	4
1.76 mg/m^2	7
2.34 mg/m^2 (MTD cohort)	11*
3.11 mg/m^2	5

*1 例は投与前の有害事象が認められ、本剤の投与前に本試験を中止した。

Safety population 及び PK analysis population には 30 例（97%）、pharmacodynamic analysis population には 23 例（74%）、DLT-evaluable population には 28 例（90%）、response-evaluable population には 26 例（84%）を含めた。

治験実施計画書の規定に従い 26 例（84%）が本試験を完了した。最も多く報告された本剤投与中止の理由は PD（21 例、68%）であった。その他の理由として、有害事象が 4 例（13%）、病状悪化が 3 例（10%）であった。2 例（6%）では本剤の投与中止の理由が報告されなかった。本剤投与中止の理由が有害事象であった 4 例中 2 例は最高用量である 3.11 mg/m^2 コホート（MTD より 1 レベル高い用量）に組み入れられ、1 例は 1.76 mg/m^2 用量コホートに、もう 1 例は 2.34 mg/m^2 又は MTD 拡大コホートに組み入れられていた。

2) 患者背景

Safety population の患者の年齢の中央値は 57 歳（範囲：23～78 歳）であった。男性が 19 例（63%）、女性が 11 例（37%）であった。また、白人が 24 例（83%）、黒人が 3 例（10%）、その他の人種が 2 例（7%）であった。1 例で人種が不明又は報告されていなかった。本試験

では、BSA に基づき本剤の投与を行った。BSA の平均値は 1.92 m^2（範囲：1.44～2.58 m^2）であった。

Safety population における主な組織分類は、濾胞性リンパ腫であった。濾胞性リンパ腫が 11 例（37%）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 5 例（17%）、末梢性 T 細胞リンパ腫が 4 例（13%）、ホジキンリンパ腫及びその他のリンパ腫が各 3 例（10%）、皮膚 T 細胞リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫が各 2 例（7%）であった。Ann Arbor 病期分類 IV は 10 例（33%）、病期 III が 4 例（13%）、病期 II が 6 例（20%）であった。8 例は病期が不明であった。骨髄病変は試験登録時に 5 例に報告された。節外病変は 17 例に報告された（範囲：1～6 部位）。試験登録時に、ECOG performance status が 0 であったのは 13 例（43%）、1 であったのは 17 例（57%）であった。

前治療のライン数の中央値は 5 ライン（範囲：2～11 ライン）であった。11 例（37%）が、6 ライン以上の前治療を受けていた。リンパ腫の初回診断から本剤の初回投与までの期間は中央値で 49.5 ヵ月（範囲：8～254 ヵ月）であった。また、前治療での最終投与から本剤の初回投与までの期間の中央値は 2.8 ヵ月（範囲：0.5～16.9 ヵ月）であった。

3）薬物動態

本剤は急速静注後に多相性の消失プロファイルを示し、特に終末相では緩徐な消失が認められた。MTD の 2.34 mg/m^2 における投与 1 日目の C_0（10 例）の幾何平均値（CV）は 898 ng/mL（39）、$AUC_{0\text{-}168}$（7 例）の幾何平均値（CV）は 1,060 hr*ng/mL（37）であった。15 日目の C_0（7 例）幾何平均値（CV）は 803 ng/mL（119）、$AUC_{0\text{-}168}$（7 例）の幾何平均値（CV）は 2,110 hr*ng/mL（41）であった。$AUC_{0\text{-}168}$ における用量比例性が、用量範囲 0.5～3.11 mg/m^2（実際の投与量の範囲：1.2～6.8 mg）で認められた。15 日目の $t_{1/2}$ の範囲は、75.7～292 時間（3.2～12.2 日）であった。$AUC_{0\text{-}168}$ に基づく蓄積率（12 例）の幾何平均値（CV）は 2.21（11）で、これは、本剤の投与間隔（週 1 回）と算出された $t_{1/2}$ から妥当と考えられる比であった。

1 及び 15 日目の投与後 4 時間までに尿中に排泄された未変化体は、すべての用量コホートで投与量の 1%未満（幾何平均値）であった。本剤の腎クリアランスの幾何平均値（CV）は、1 日目（24 例）で 0.069 L/hr（105）、15 日目（17 例）で 0.061 L/hr（87）であり、類似していた。

4）薬力学的作用

血液中 20S プロテアソーム活性阻害に対する E_{max} は用量に依存した。MTD を投与された患者における E_{max} の平均値（± 標準偏差）は、1 日目（5 例）で 82（± 3）%、15 日目（4 例）で 80（± 5）%であった。すべての患者で E_{max} は 30 分以内に観察された。

5）薬理遺伝学的解析

本治験実施計画書に記載してある薬理遺伝子の評価は実施しなかった。

6）有効性

Response-evaluable population の 26 例中 5 例が本剤に対する客観的奏効（CR 又は PR）を達成した。最良効果として CR が 1 例、PR が 4 例に認められた。4 例（CR が 1 例、PR が 3 例）

は濾胞性リンパ腫患者であり、1例（PR）が末梢性T細胞リンパ腫患者であった。奏効期間の中央値は3.7ヵ月（範囲：2.0～37.1ヵ月）で、2例に4ヵ月以上の持続的効果が見られ、このうちPRを達成した1例では24.1ヵ月の持続、CRを達成した1例では37.1ヵ月の持続が認められた。さらに、6例に最良効果としてSDが見られ、その期間の中央値は4.78ヵ月（範囲:3.51～20.3ヵ月）で、2.34 mg/m^{2}用量コホートの2例では4ヵ月以上SDが持続した。

7）安全性

① DLT及びMTD

サイクル1におけるDLTは、1.76 mg/m^{2}用量コホート及び2.34 mg/m^{2}用量コホートで各1例、3.11 mg/m^{2}用量コホートで2例に認められた。1.76 mg/m^{2}用量コホートの1例において、サイクル1の30日目、本剤の最終投与から15日後に認められた好中球減少症（Grade 4）がDLTと報告された。2.34 mg/m^{2}用量コホートの1例において、サイクル1の31日目、本剤の最終投与から16日後に認められた好中球減少症（Grade 3）がDLTと報告された。本患者は、この好中球減少症（Grade 3）によって本剤の投与を中止した。3.11 mg/m^{2}用量コホートで認められたDLTは、1例で下痢（Grade 3）、悪心、嘔吐及び疲労（いずれもGrade 2）、他の1例で腎不全（Grade 3）であった。下痢（Grade 3）及び嘔吐（Grade 2）は5日間持続し、悪心と疲労（いずれもGrade 2）は20日間持続した。腎不全（Grade 3）は重篤な有害事象として報告され、下痢、嘔吐、悪心、脱水、血中クレアチニン増加、糸球体ろ過率減少、低血圧、低カリウム血症、疲労及び洞性頻脈（いずれもGrade 3）を伴い、これらの事象すべてがサイクル1の10日目に認められた。本患者は重篤な有害事象によって本剤を減量し、サイクル1の15日目に本剤2.34 mg/m^{2}を投与された。

3.11 mg/m^{2}用量コホートで2例にDLTが認められたことから、本試験の用量漸増計画に従い、MTDを2.34 mg/m^{2}と決定した。2.34 mg/m^{2}用量コホートをMTD拡大コホートとした。

② 有害事象

発現率10%以上の有害事象（全Grade/Grade 3以上）を表2.7.6.12-2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、C16002試験　総括報告書Table 14.4.1.4及びTable 14.4.1.6に示した。

Safety populationの30例（100%）すべてで、有害事象及び本剤との関連性が否定できない有害事象が認められた。主な有害事象（20%以上）は、疲労18例（60%）、下痢14例（47%）、悪心12例（40%）、咳嗽、血小板減少症及び嘔吐各10例（33%）、頭痛及び末梢性浮腫各9例（30%）、腹痛、便秘、食欲減退及び好中球減少症各8例（27%）、呼吸困難、低カリウム血症、四肢痛及び発熱各7例（23%）、背部痛、悪寒及び筋肉痛各6例（20%）であった。主な本剤との関連性が否定できない有害事象（20%以上）は、疲労14例（47%）、下痢11例（37%）、悪心、嘔吐及び血小板減少症各8例（27%）、食欲減退、頭痛及び好中球減少症各6例（20%）であった。

Safety population 30例で認められたGrade 3以上の主な有害事象（5%以上）は、好中球減少症及び血小板減少症各7例（23%）、下痢4例（13%）、疲労3例（10%）、リンパ球減少症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水及び血中クレアチニン増加各2例（7%）であった。Grade 3の有害事象は21例（70%）で認められた。Grade 3の主な有害事象（5%以上）は、

血小板減少症 7 例（23%）、好中球減少症 5 例（17%）、下痢 4 例（13%）、疲労 3 例（10%）、リンパ球減少症、血中クレアチニン増加、脱水、低リン酸血症及び低カリウム血症各 2 例（7%）であった。Grade 4 の有害事象は 7 例（23%）で認められた。最も多く報告された Grade 4 の有害事象は好中球減少症（4 例、13%）であった。Grade 4 の有害事象として、血小板減少症、敗血症性ショック、血小板数減少及びマントル細胞リンパ腫（進行）が各 1 例に認められた。

Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象は 14 例（47%）で認められた。Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象（5%以上）は、好中球減少症 6 例（20%）、血小板減少症 5 例（17%）、下痢 3 例（10%）、リンパ球減少症及び脱水各 2 例（7%）であった。好中球減少症（Grade 3 又は Grade 4）が認められた 2 例では、発熱（Grade 1）を伴った。

表 2.7.6.12-2　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Total N = 30	
Preferred Term	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1 adverse event	30 (100)	22 (73)
疲労 Fatigue	18 (60)	3 (10)
下痢 Diarrhoea	14 (47)	4 (13)
悪心 Nausea	12 (40)	1 (3)
咳嗽 Cough	10 (33)	1 (3)
血小板減少症 Thrombocytopenia	10 (33)	7 (23)
嘔吐 Vomiting	10 (33)	1 (3)
頭痛 Headache	9 (30)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	9 (30)	0
腹痛 Abdominal pain	8 (27)	0
便秘 Constipation	8 (27)	0
食欲減退 Decreased appetite	8 (27)	0
好中球減少症 Neutropenia	8 (27)	7 (23)
呼吸困難 Dyspnoea	7 (23)	1 (3)
低カリウム血症 Hypokalaemia	7 (23)	2 (7)
四肢痛 Pain in extremity	7 (23)	0
発熱 Pyrexia	7 (23)	0
背部痛 Back pain	6 (20)	0
悪寒 Chills	6 (20)	0
筋肉痛 Myalgia	6 (20)	0
関節痛 Arthralgia	5 (17)	0
味覚異常 Dysgeusia	5 (17)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	5 (17)	1 (3)
不安 Anxiety	4 (13)	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	4 (13)	1 (3)

1/2

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.
Treatment emergent was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of the study drug through 30 days after the last dose of the study drug, any event that was considered to be drug related regardless of the start date of the event, or any event that was present at baseline but worsened or was subsequently considered by the investigator to be drug related.
A patient was counted once for each preferred term. Percentages used the number of treated patients as the denominator.
Source：C16002 試験（Table 12.e、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.3A、Table 14.4.1.5A）

表 2.7.6.12-2　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）
（続き）

	Total N = 30	
Preferred Term	Any	>= Grade 3
低血糖症 Hypoglycaemia	4 (13)	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	4 (13)	2 (7)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	4 (13)	0
口腔ヘルペス Oral herpes	4 (13)	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	4 (13)	0
貧血 Anaemia	3 (10)	1 (3)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	3 (10)	2 (7)
浮動性めまい Dizziness	3 (10)	1 (3)
帯状疱疹 Herpes zoster	3 (10)	0
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	3 (10)	0
筋痙縮 Muscle spasms	3 (10)	0
筋力低下 Muscular weakness	3 (10)	1 (3)
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	3 (10)	0
鼻閉 Nasal congestion	3 (10)	0
寝汗 Night sweats	3 (10)	0
動悸 Palpitations	3 (10)	0
錯感覚 Paraesthesia	3 (10)	0
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	3 (10)	0
血小板数減少 Platelet count decreased	3 (10)	1 (3)
湿性咳嗽 Productive cough	3 (10)	0
そう痒症 Pruritus	3 (10)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	3 (10)	0

2/2

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.
Treatment emergent was defined as any AE that occurred after administration of the first dose of the study drug through 30 days after the last dose of the study drug, any event that was considered to be drug related regardless of the start date of the event, or any event that was present at baseline but worsened or was subsequently considered by the investigator to be drug related.
A patient was counted once for each preferred term. Percentages used the number of treated patients as the denominator.
Source：C16002 試験（Table 12.e、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.3A、Table 14.4.1.5A）

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

本試験で試験期間中の死亡が 1 例に認められた。本患者はサイクル 2 の 44 日目、本剤最終投与から 28 日後に死亡した。死因は呼吸不全で、本剤との関連性は否定された（表 2.7.6.12-3）。

重篤な有害事象は 10 例（33%）に認められた（表 2.7.6.12-4）。発熱が 2 例（7%）に認められ、創傷感染、インフルエンザ、敗血症性ショック、マントル細胞リンパ腫（進行）、腎不全、急性腎不全、呼吸困難、呼吸不全、悪心、嘔吐、上気道感染、結腸直腸癌及び血中クレアチニン増加が各 1 例に認められた。本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は、嘔吐、悪心及び腎不全（いずれも Grade 3）が 1 例、急性腎不全（Grade 3）が 1 例及び発熱（Grade 1）が 1 例に認められた。

本剤の投与中止に至った有害事象は 4 例で認められ、好中球減少症、血小板減少症、無力症、結腸直腸癌及び急性腎不全（各 1 例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象はすべて Grade 3 で、結腸直腸癌以外はサイクル 1 又はサイクル 2 のいずれかの期間に認められた。減量に至った主な有害事象は、好中球減少症で、投与延期に至った主な有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症であった。

表 2.7.6.12-3　試験期間中の死亡（Safety Population）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	Cause of Death [Verbatim Text]	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Treatment Related
2.34 mg/m²	02-A *	[redacted] F	White	respiratory failure	[redacted]	C2D44	呼吸不全 Respiratory failure	NOT RELATED

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

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

Source：C16002 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。

表 2.7.6.12-4　重篤な有害事象（Safety Population）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
1.4 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-04-27	20[redacted]-05-07	C2D33	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	Concomitant medication administered	NOT RELATED	3	Resolved
1.4 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-11-14	20[redacted]-11-16	C8D20	発熱 Pyrexia	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
1.76 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-03-17	Ongoing	C45D14	結腸直腸癌 Colorectal cancer	Drug (or Dose) discontinued permanently	NOT RELATED	3	Unknown
2.34 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	White	20[redacted]-03-11	20[redacted]-03-21	C18D1	上気道感染 Upper respiratory tract infection	Dose held, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
2.34 mg/m^2	02-A *	[redacted] F	White	20[redacted]-10-04	20[redacted]-10-04	C2D44	呼吸不全 Respiratory failure	No action taken	NOT RELATED	5	Death
2.34 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	White	20[redacted]-08-09	20[redacted]-08-10	C1D9	発熱 Pyrexia	Patient hospitalized	RELATED	1	Resolved

1/3

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Source：C16002 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 2.7.6.12-4　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
2.34 mg/m²	[redacted]	[redacted] F	White	20[redacted]-01-03	20[redacted]-01-05	C4D8	呼吸困難 Dyspnoea	Dose held, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-01-03	20[redacted]-01-24	C4D8	インフルエンザ Influenza	Dose held, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	2	Resolved
				20[redacted]-07-19	20[redacted]-07-22	C10D37	創傷感染 Wound infection	Concomitant medication administered, Patient hospitalized	NOT RELATED	3	Resolved
3.11 mg/m²	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-02-23	20[redacted]-02-27	C2D11	急性腎不全 Renal failure acute	Dose held, Drug (or Dose) discontinued permanently, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

2/3

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Source：C16002 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。

表 2.7.6.12-4　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
3.11 mg/m²	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-02-27	20[redacted]-02-29	C1D8	敗血症性ショック Septic shock	Dose held, Concomitant medication administered, Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Resolved
				20[redacted]-02-29	Ongoing	C1D10	マントル細胞リンパ腫 Mantle cell lymphoma	Concomitant procedure performed, Patient hospitalized	NOT RELATED	4	Unresolved
3.11 mg/m²	[redacted]	[redacted] M	White	20[redacted]-05-09	20[redacted]-05-09	C1D10	嘔吐 Vomiting	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-05-09	20[redacted]-05-14	C1D10	腎不全 Renal failure	Dose reduced, Dose delayed, Concomitant medication administered, Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved
				20[redacted]-05-09	20[redacted]-05-21	C1D10	悪心 Nausea	Patient hospitalized	RELATED	3	Resolved

3/3

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Treatment emergent is defined as any AE that occurs after administration of the first dose of any study drug through 30 days after the last dose of any study drug, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in intensity or is subsequently considered by the investigator to be drug-related.

Source：C16002 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。

④ 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、PIによる臓器機能不全と関連がある又はfirst-in-classのPIであるボルテゾミブで報告されているものとして、発疹、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、MedDRA器官別大分類が胃腸障害の基本語、腎毒性を示唆する有害事象であり、これらについて更に検討した。

そう痒性皮疹が5例（17%）、そう痒症が3例（10%）、紅斑が2例（7%）、ざ瘡様皮膚炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹状皮疹、剥脱性皮疹が各1例（3%）に認められた。2.34 mg/m^{2}用量コホートの1例に報告されたそう痒性皮疹（Grade 3）を除き、これらの有害事象はGrade 1又はGrade 2であった。

血小板減少症が10例（33%）に認められ、うち8例（27%）は本剤との関連性が否定できないと判断された。Grade 3又はGrade 4の血小板減少症が7例（23%）に認められ、このうち1例はGrade 4であった。本剤との関連性が否定できないGrade 3の血小板減少症が4例（13%）及びGrade 4の血小板減少症が1例（3%）に認められたが、重篤な有害事象としての血小板減少症は認められなかった。血小板減少症により1例で本剤の投与を中止し、4例で投与延期又は投与中断に至った。血小板減少症に伴う出血関連事象を発現した患者はいなかったが、血小板減少症（Grade 3）を発現した2例での血小板輸血が行われた。3例を除くすべての患者で血小板減少症は回復した。

末梢性ニューロパチーが4例（13%）に、末梢性感覚ニューロパチーが3例（10%）に認められた。2例が試験登録時（ベースライン時）に末梢性ニューロパチーを有していた。末梢性ニューロパチーはいずれもGrade 1又は2であり、Grade 3以上は認められなかった。1例を除くすべての末梢性ニューロパチー又は末梢性感覚ニューロパチーは本剤との関連性が否定できないと判断された。2例で末梢性ニューロパチー及び／又は末梢性感覚ニューロパチーが投与延期／投与中断若しくは減量に至り、3例が未回復であった。

MedDRA器官別大分類が胃腸障害の基本語での主な有害事象は、下痢14例（47%）、悪心12例（40%）、嘔吐10例（33%）、腹痛及び便秘各8例（27%）であった。この器官別大分類で認められたGrade 3以上の有害事象は下痢4例（13%）、悪心及び嘔吐各1例（3%）であった。この器官別大分類でGrade 4の有害事象は認められなかった。嘔吐及び悪心は、予防又は治療としての制吐剤の使用により管理可能であり、これらの患者で最も多く使用された薬剤はプロクロルペラジンであった。

腎毒性を示唆する有害事象は4例に認められた。3.11 mg/m^{2}用量コホートの1例に急性腎不全（Grade 3）が認められ、嘔吐及び悪心を伴っていた。急性腎不全（Grade 3）は重篤な有害事象で、本剤との関連性が否定できないと判断され、サイクル2の期間中に本事象によって本剤の投与は中止された。3.11 mg/m^{2}用量コホートの1例に腎不全（Grade 3）が認められ、脱水及び血中クレアチニン増加（いずれもGrade 3）を伴った。腎不全（Grade 3）は重篤な有害事象と報告され、本患者はサイクル1の15日目に本剤を2.34 mg/m^{2}に減量した。本患者はサイクル1の期間中にPDのため本剤を投与中止した。1.4 mg/m^{2}用量コホートの1例で、サイクル2の33日目に血中クレアチニン増加（Grade 3）が認められた。この血中クレアチニン増加（Grade 3）は重篤な有害事象で、本剤との関連性は否定された。本患者は2サイクルを完了し、本剤の最終投与はサイクル2の15日目であった。試験中止の主な理由はPDであった。2.34 mg/m^{2}用量コホートの1例で、サイクル1の15日目に血中クレアチニン増加

（Grade 2）が認められ、本剤との関連性が否定できないと判断された。本患者の試験登録時のCrCL値は52.88 mL/minであり、選択基準の規定（CrCLは60 mL/min以上）より低かったが、本試験への組み入れが認められた。この患者は試験治療を1サイクル完了し、症状の悪化が試験中止の主な理由であった。

⑤ その他の安全性の所見

臨床的に重要な臨床検査値は有害事象として報告した。本試験では心電図異常は認められず、バイタルサインについても概して特記すべきものはなかった。

（3）結論

本試験の結果から、本剤の週1回静脈内投与は、再発及び／又は難治性のリンパ腫患者において概ね忍容性が良好であることが示唆された。サイクル1におけるDLTは1.76 mg/m^{2}用量コホート及び2.34 mg/m^{2}用量コホートで各1例に、3.11 mg/m^{2}用量コホートで2例に認められた。1.76 mg/m^{2}用量コホートの1例で認められたDLTは好中球減少症（Grade 4）、2.34 mg/m^{2}用量コホートの1例で認められたDLTは好中球減少症（Grade 3）、3.11 mg/m^{2}用量コホートの2例で認められたDLTは、1例で下痢（Grade 3）、悪心、嘔吐及び疲労（いずれもGrade 2）、もう1例で腎不全（Grade 3）であった。MTDを2.34 mg/m^{2}と決定した。

サイクル1で認められたすべてのDLTは標準的治療方針に従った支持療法により回復した。好中球減少症（Grade 3）が認められた患者は、本剤の投与を中止され、試験中止に至った。DLTを認めたその他の患者は本剤を減量して投与を継続し、またこれらの患者のうち1例が6サイクルの投与を完了した。この患者集団でのMTDは2.34 mg/m^{2}と決定したが、本試験以降、本剤の経口製剤の固定用量が検討され、以降実施している臨床試験では固定用量の経口製剤が共通して使用されている。

本剤の急速静注後、多相性の消失プロファイルが認められた。$t_{1/2}$の範囲は3.2～12.2日であった。1及び15日目の$AUC_{0\text{-}168}$における用量比例性が用量範囲0.5～3.11 mg/m^2（実際の投与量の範囲：1.2～6.8 mg）で認められた。20Sプロテアソーム活性阻害に対するE_{max}は、すべての患者で用量と関連し、投与30分以内に認められた。このことから、イキサゾミブのC_{max}と血液中の20Sプロテアソーム活性阻害に対するE_{max}との間に密接な時間的関係があると考えられる。

本試験では強力な前治療を受けた患者集団で抗腫瘍活性が認められた。5例で本剤に対し客観的奏効が認められ、CRが1例、PRが4例であった。客観的奏効は、本剤1.4 mg/m^{2}で1例、1.76 mg/m^{2}で1例、2.34 mg/m^{2}で2例及び3.11 mg/m^{2}で1例に認められた。客観的奏効を達成した5例中4例は、初回診断で濾胞性リンパ腫と確認されており、1例は末梢性T細胞リンパ腫と診断されていた。この5例は、複数の化学療法（前治療のライン数の範囲が4～6ライン）を受けていたものの、持続的な効果が見られた。奏効期間の中央値は3.7ヵ月（範囲：2.0～37.1ヵ月）で、濾胞性リンパ腫の2例での持続期間は24.1ヵ月及び37.1ヵ月であった。SDは6例で認められ、持続期間の中央値は4.78ヵ月（範囲：3.51～20.3ヵ月）であった。これらの所見は更に試験を実施することの妥当性を裏づけるものである。

強力な前治療を受けた再発及び／又は難治性のリンパ腫患者における本剤静脈内投与を検討する最初の臨床試験の結果は、本剤が長期投与でも概ね忍容性が良好で、当該患者集団で臨床的に効果がある可能性を示した。

2.7.6.13 海外第 1 相試験（C16007 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-6（参考）

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study of the Oral Formulation of MLN9708 Administered Weekly in Adult Patients With Relapsed or Refractory Light-Chain (AL) Amyloidosis Who Require Further Treatment

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： ・前治療歴を有する再発又は難治性の軽鎖（AL）アミロイドーシス患者を対象とし、本剤を週 1 回経口投与した場合の安全性、忍容性及び MTD について検討する。 ・本剤を週 1 回経口投与した場合の RP2D について検討する。 副次目的： ・本患者集団における本剤の血漿中薬物動態及び血液中薬力学的作用の特性を明確にする。 ・標準基準に従い臓器における奏効及び改善度について評価する。 ・血液学的全奏効率（CR、VGPR 及び PR）について評価する。 ・血液学的奏効までの期間及び臓器奏効までの期間について評価する。 ・血液学的奏効期間及び臓器奏効期間について評価する。 ・血液学的 PD までの時間及び臓器 PD までの時間を測定する。 ・血液学的及び臓器における PFS について評価する。 ・1 年生存率を含む OS について評価する。 探索的目的： ・本患者集団における血液中薬物動態特性を明確にする。 ・CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果における関連性について検討する。 ・拡大パートでのみ本剤を投与された患者の生活の質（QOL）における変化について検討する。 ・サイクリン D1 などの奏効に対するバイオマーカー候補の発現について検討する。
試験デザイン	本試験は前治療歴を有する再発又は難治性の AL アミロイドーシス成人患者を対象とした本剤経口製剤を週 1 回投与するオープン、用量漸増、第 1 相試験である。本試験は用量漸増パートと MTD 拡大パートの 2 パートから構成される。本試験の主目的は、本剤を週 1 回経口投与した場合の安全性、忍容性及び MTD/RP2D について検討することである。副次目的は、本剤の薬物動態及び薬力学的作用の特性を明確にすること、また、2010 年アミロイドーシス国際学会（ISA）コンセンサスにより提案された改訂基準に従い治験責任医師が判定する臓器奏効及び血液学的奏効について評価することである。 サイクル 1 でのみ DLT の評価を行い、MTD について検討するため 3 + 3 用量漸増計画を用いた。 MTD/RP2D を決定後、PI 未使用患者と PI 既治療患者を含む再発又は難治性のアミロイドーシス患者を追加し、本患者集団にて本剤の MTD/RP2D を投与した場合の安全性、忍容性及び有効性、並びに薬物動態及び薬力学的作用について更に検討することとした。 PD 又は忍容不能な毒性が認められない限り、1、8 及び 15 日目（28 日サイクル）に本剤を経口投与した。本剤単独投与による 3 サイクルを完了後に血液学的奏効（CR + VGPR + PR）が認められない場合は、サイクル 4 以降は各サイクルの 1～4 日目（28 日サイクル）にデキサメタゾンを追加投与した。追加の 3 サイクル完了後（サイクル 6）に奏効について再評価した。その時点で血液学的奏効が見られない場合は、試験治療を中止し生存についての追跡調査をすることとした。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準： 1 ライン以上の前治療後に再発又は難治性となり治験責任医師により更に治療を要すると判断され、生検により AL アミロイドーシスと診断されている 18 歳以上の成人患者を対象とした。初回治療で幹細胞移植を施行した場合は、移植後 3 ヵ月以上経過しかつ移植による副作用が回復していなければならない。高用量による治療の対象でない患者及びアルキル化剤とステロイドとの併用（例：メルファランとプレドニゾン）に忍容不能であった患者、又はそれらの治療を 1 サイクル以上受けた後、重度の有害事象（例：過敏症反応）により代替治療が忍容不能であった患者は治験依頼者との協議後、本試験登録を検討できることとした。
計画被験者数	用量漸増パート：30 例、MTD 拡大パート：20 例の合計約 50 例の登録を計画した。
投与方法・投与量及び投与期間	本剤を各サイクルの 1、8 及び 15 日目に週 1 回経口投与した（28 日サイクル）。用量漸増パートに組み入れられた患者には本剤 4 mg 又は 5.5 mg のいずれかを投与した。MTD 拡大パートの患者には本剤 4 mg を投与した。 本剤単独投与による 3 サイクル完了後に奏効が認められない場合は、サイクル 4 以降は各サイクルの 1～4 日目（28 日サイクル）にデキサメタゾン 40 mg の投与を追加した。適切な利尿療法にもかかわらず体重の 3%を超える体液貯留のある患者は、デキサメタゾンの開始用量を 20 mg とすることを可能とした。 12 サイクルを超えて本剤の投与を継続することでベネフィットが得られると判断される場合を除き、最長投与期間を 12 サイクルと計画した。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	［有効性の評価］ 標準基準に従う血液学的奏効についての評価を、試験治療期間中の各サイクル後、試験終了時、及びその後 PD の発現又は新たな抗腫瘍療法開始まで 6 週間ごとに実施した。標準基準に従うアミロイドに関連する臓器評価をサイクル 3、6、9 及び 12、その後 PD の発生又は新たな抗腫瘍療法開始まで 6 ヵ月ごと、及び試験終了時に実施した。放射線画像評価（骨格検査、胸部 X 線、CT スキャン又は MRI）、心エコー、採血及び 24 時間蓄尿（M 蛋白定量法、血清 FLC 法、血清及び尿の免疫固定法、,免疫グロブリンの定量法、血清心臓マーカー）並びに骨髄生検及び骨髄穿刺を実施し奏効について評価した。1 年生存率（本剤の初回投与日から 1 年後の時点での患者の生存率）についても評価した。MTD 拡大パートの患者のみ、European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 を用いて QOL の評価を行った。 ［安全性の評価］ 有害事象、臨床検査値の変動、身体所見、バイタルサイン及び心電図により、安全性及び忍容性について評価した。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。 ［薬物動態の評価］ 本剤の血漿中濃度測定用に 1 検体（3 mL）、及び本剤の血液中濃度測定用に 1 検体（3 mL）を 1 日目（MTD 拡大パートの患者のみ）及び 15 日目（本試験に組み入れられた全患者対象）の本剤投与前後に以下の時点で採取した：投与前（投与前 1 時間以内）並びに投与後 30 分、1、2、4、6、24 及び 168 時間。バリデートされた LC/MS/MS 法を用いてイキサゾミブの血漿中濃度及び血液中濃度を測定した。イキサゾミブの血漿中及び血液中の C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}168}$ を 1 及び 15 日目の投与後に算出した。蓄積率も 15 日目の投与後に算出した。 ［薬力学的作用の評価］ 血液中 20S プロテアソーム活性測定用の採血（1 mL）を、薬物動態解析用採血と同時点で実施した。蛍光法を用いて血液中 20S プロテアソーム活性を測定した。血液中 20S プロテアソームアッセイを実施する第三者機関において、治験依頼者によりデータの正確性が確認できなかったため、本試験で得られた血液中 20S プロテアソーム阻害効果についてのデータは信頼性がないものと判断され、報告されなかった。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	［薬理遺伝学的評価］ CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果における関連性を評価するために、スクリーニング期間又はサイクル 1 の 1 日目の本剤の初回投与前に採血（5 mL）を実施した。採血は実施したが、本試験でこれらの検体を用いた解析は実施しなかった。実施中の薬物動態試験の結果が出た後に、これらの検体を解析する可能性がある。
解析方法	2010 年 ISA コンセンサスにより提案された標準基準に従い、血液学的奏効及び臓器奏効について評価した。その他の有効性の評価項目は、血液学的奏効までの時間及び臓器奏効までの時間、血液学的奏効期間及び臓器奏効期間、血液学的 PD までの時間及び臓器 PD までの時間、血液学的 PFS 及び臓器における PFS、1 年生存率などであった。 アミロイド形成 FLC と非アミロイド形成 FLC における差異（dFLC）、N-terminal pro b-type natriuretic peptide（NT-proBNP）及び 24 時間尿蛋白における変動も示した。 血漿及び血液について、本剤の平均濃度－時間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。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法を用いて、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-168} 及び蓄積率などの薬物動態パラメータを算出した。必要に応じ、各パラメータの記述統計量を各用量コホートについて算出した。
医療機関数	9 施設（米国の 5 施設及びカナダ、フランス、ドイツ及びイタリアの各 1 施設）
試験期間	2011 年 5 月[redacted]日～2013 年 12 月[redacted]日（データカットオフ日）

（2）試験成績

1）患者の内訳

全体で 27 例の患者が登録され、その内訳は、用量漸増パート：11 例（4 mg：6 例、5.5 mg：5 例）、MTD 拡大パート：16 例（PI 未使用：5 例、PI 既治療：11 例）であった。データカットオフ時点で 3 例の患者が本剤投与継続中であった。

2）患者背景

27 例中 23 例（85%）が白人で、14 例（52%）が男性、年齢の中央値は 65 歳（範囲：54～78 歳）であった。すべての登録患者での AL アミロイドーシスと診断されてから本剤初回投与までの期間の中央値は 51 ヵ月であり、MTD 拡大パート（中央値 72.5 ヵ月、範囲 10～148 ヵ月）の方が用量漸増パート（中央値 33 ヵ月、範囲 11～86 ヵ月）より長期であった。本試験で規定された通り、すべての患者が AL アミロイドーシスと確定診断され、前治療を受けていた。アミロイドの沈着部位は、心臓（17 例、63%）及び腎臓（16 例、59%）が多かった。全体で、AL アミロイドーシスの前治療のライン数の中央値は 3 ライン（範囲：1～8 ライン）で、幹細胞移植歴があるのは 18 例（67%）であった。

3）有効性

Hematologic response-evaluable population（全員が強力な前治療を受けていた）で 4 mg（MTD）を投与された 21 例中 11 例で治療に対し血液学的奏効が認められた。最良効果として CR が 2 例、VGPR が 7 例及び PR が 2 例に認められた。4 mg を投与された PI 未使用患者 5 例すべてが CR 又は VGPR のいずれかを達成した。4 mg を投与された PI 既治療患者 16 例中 6 例が奏効を達成し、その内訳は VGPR が 4 例及び PR が 2 例であった。血液学的奏効（CR + VGPR + PR）が認められた 11 例において、それらの奏効は 4.4 ヵ月以内に認められ、最初の奏効までの期間（中央値）は 1.8 ヵ月、最良の血液学的奏効は 11 ヵ月以内に認められ、

最良効果までの期間（中央値）は2.7ヵ月であった。血液学的奏効期間（中央値）は16.1ヵ月であった。

本剤4 mgを投与されたorgan response-evaluable population 18例における主要臓器（心臓又は腎臓）の最良効果は6例で奏効が認められ、他12例では不変であった。心臓の評価を実施した11例中4例で奏効が認められ、7例では不変であった。腎臓の評価を実施した11例中2例で奏効が認められ、7例では不変であった。

4 mgを投与されたhematologic response-evaluable population 21例中、PI未治療患者5例全例及びPI既治療患者16例中6例でdFLCにおける50%以上の減少が見られ、PRが示唆された。また、PI未治療患者5例中3例及びPI既治療患者16例中1例で24時間尿蛋白に50%以上の減少が見られ、腎臓の奏効が示唆された。NT-proBNPのデータが得られたhematologic response-evaluable population 20例中、PI未治療患者4例中3例、PI既治療患者16例中4例でNT-proBNPに30%以上の減少が見られ、心臓の奏効が示唆された。dFLCにおける変動は、治験責任医師による血液学的奏効の評価結果と一致したが、NT-proBNP及び24時間尿蛋白における変動は、治験責任医師による評価より鋭敏に心臓及び腎臓の奏効を確認できる可能性があると考えられた。

4）安全性

① DLT及びMTD

最初に4 mg投与群に組み入れられた3例中1例でサイクル1でのDLTとして、血小板減少症（Grade 3）が認められた。その後4 mg投与群に3例を追加して組み入れたが、サイクル1での新たなDLTは認められなかった。5.5 mg投与群に組み入れられた3例中1例でサイクル1でのDLTとして下痢（Grade 3）が認められたため、5.5 mg投与群に追加で2例を組み入れた。この2例中1例でサイクル1でのDLTとして腎不全（Grade 2）、呼吸不全（Grade 2）及び心停止（Grade 4）が認められた。用量漸増の規定に従い、4 mgでDLTが認められたのは6例中1例以下であったため、本用量をMTDと決定した。

② 有害事象

10%以上に発現した有害事象（全Garde/Grade 3以上）を表2.7.6.13-2に示し、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、C16007試験総括報告書Table 14.4.1.2及びTable 14.4.1.6に示した。

Safety population 27例中26例（96%）で有害事象が認められた。試験治療との関連性が否定できない有害事象は22例（81%）に認められた。試験治療との関連性が否定できないGrade 3の有害事象は9例（33%）に認められ、試験治療との関連性が否定できないGrade 4の有害事象は2例（7%）に認められた。20%以上で認められた有害事象は悪心15例（56%）、下痢及び疲労各14例（52%）、便秘及び食欲減退各8例（30%）、低血圧、末梢性浮腫及び発熱各7例（26%）、無力症、呼吸困難、四肢痛、血小板減少症及び上気道感染各6例（22%）であった。

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

試験期間中の死亡が1例（4%）で認められ、死亡に至った有害事象はうっ血性心不全であった。本事象は、心臓のALアミロイドーシス悪化と関連があると判断され、試験治療との関連性は否定された（表2.7.6.13-3）。重篤な有害事象は27例中15例（56%）で認められ、これらのうち4例10件に試験治療との関連性が否定できないと判断された重篤な有害事象が認められた（表2.7.6.13-4）。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象で複数の患者に認められたものはなかった。試験治療の投与中止に至った有害事象は5例（19%）に認められた。

表 2.7.6.13-2　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Dose-Escalation Cohort, n Total N = 11		Dose-Expansion Cohort, n Total N = 16		All 4 mg (Escalation + Expansion), n (%) Total N = 22		Overall, n (%) Total N = 27	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at least 1adverse event	11	9	15	13	21 (95)	18 (82)	26 (96)	22 (81)
悪心 Nausea	8	1	7	0	11 (50)	1 (5)	15 (56)	1 (4)
下痢 Diarrhoea	6	1	8	2	11 (50)	2 (9)	14 (52)	3 (11)
疲労 Fatigue	5	1	9	3	11 (50)	3 (14)	14 (52)	4 (15)
便秘 Constipation	4	0	4	0	5 (23)	0	8 (30)	0
食欲減退 Decreased appetite	4	0	4	1	6 (27)	1 (5)	8 (30)	1 (4)
低血圧 Hypotension	2	0	5	1	6 (27)	1 (5)	7 (26)	1 (4)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3	0	4	1	7 (32)	1 (5)	7 (26)	1 (4)
発熱 Pyrexia	2	0	5	0	6 (27)	0	7 (26)	0
無力症 Asthenia	1	1	5	0	5 (23)	0	6 (22)	1 (4)
呼吸困難 Dyspnoea	3	3	3	1	4 (18)	2 (9)	6 (22)	4 (15)
四肢痛 Pain in extremity	4	0	2	0	6 (27)	0	6 (22)	0
血小板減少症 Thrombocytopenia	2	2	4	1	6 (27)	3 (14)	6 (22)	3 (11)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	2	0	4	0	6 (27)	0	6 (22)	0
頭痛 Headache	1	0	4	0	5 (23)	0	5 (19)	0
不眠症 Insomnia	2	0	3	0	4 (18)	0	5 (19)	0
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2	2	3	1	4 (18)	2 (9)	5 (19)	3 (11)
嘔吐 Vomiting	3	1	2	1	3 (14)	1 (5)	5 (19)	2 (7)
腹痛 Abdominal pain	3	2	1	0	2 (9)	1 (5)	4 (15)	2 (7)
貧血 Anaemia	2	1	2	0	4 (18)	1 (5)	4 (15)	1 (4)
挫傷 Contusion	1	0	3	0	4 (18)	0	4 (15)	0
浮動性めまい Dizziness	1	0	3	0	4 (18)	0	4 (15)	0
味覚異常 Dysgeusia	1	0	3	0	4 (18)	0	4 (15)	0

1/2

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after study drug administration of the first dose of study drug and up through 30 days after the last dose of study medication or until start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity or is subsequently considered drug-related by the investigator.

AEs will be coded using the MedDRA dictionary Version 16.0.

Source：C16007 試験（Table 12-7、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.13-2　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

Preferred Term	Dose-Escalation Cohort, n Total N = 11		Dose-Expansion Cohort, n Total N = 16		All 4 mg (Escalation + Expansion), n (%) Total N = 22		Overall, n (%) Total N = 27	
	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
筋力低下 Muscular weakness	0	0	4	1	4 (18)	1 (5)	4 (15)	1 (4)
そう痒症 Pruritus	1	1	3	0	3 (14)	0	4 (15)	1 (4)
関節痛 Arthralgia	0	0	3	1	3 (14)	1 (5)	3 (11)	1 (4)
背部痛 Back pain	0	0	3	0	3 (14)	0	3 (11)	0
心不全 Cardiac failure	1	1	2	2	3 (14)	3 (14)	3 (11)	3 (11)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	1	1	2	2	3 (14)	3 (14)	3 (11)	3 (11)
咳嗽 Cough	1	0	2	0	3 (14)	0	3 (11)	0
脱水 Dehydration	2	2	1	0	2 (9)	1 (5)	3 (11)	2 (7)
皮膚乾燥 Dry skin	1	0	2	0	3 (14)	0	3 (11)	0
転倒 Fall	0	0	3	0	3 (14)	0	3 (11)	0
体液貯留 Fluid retention	1	0	2	1	2 (9)	1 (5)	3 (11)	1 (4)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1	1	2	2	3 (14)	3 (14)	3 (11)	3 (11)
鼻閉 Nasal congestion	1	0	2	0	3 (14)	0	3 (11)	0
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	1	0	2	0	3 (14)	0	3 (11)	0

2/2

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after study drug administration of the first dose of study drug and up through 30 days after the last dose of study medication or until start of subsequent antineoplastic therapy, any event that is considered drug-related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity or is subsequently considered drug-related by the investigator.

AEs will be coded using the MedDRA dictionary Version 16.0.

Source：C16007 試験（Table 12-7、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.13-3　試験期間中の死亡（Safety Populaton）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Treatment Related
Expansion 4.0 mg - PI Naive	07-A*	[redacted] Female	Asian	[redacted]	Cycle 1, Day 20	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	No

AEs will be coded using the MedDRA dictionary Version 16.0.

Source：C16007 試験（Table14.4.2.1、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.13-4　重篤な有害事象（Safety Population）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date / AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Causality to Either Drug	Intensity	Outcome
Escalation 4.0 mg - PI Naive	[redacted]	[redacted] Female	White	29AUG2[redacted] 30AUG2[redacted]	C3D14	四肢痛 Pain in extremity	NAT	NR	1	RECOVERED/ RESOLVED
Escalation 4.0 mg - PI Exposed	[redacted]	[redacted] Male	White	01NOV2[redacted] 04NOV2[redacted]	C2D22	胸水 Pleural effusion	CP	NR	2	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
				01NOV2[redacted] 08NOV2[redacted]	C2D22	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Escalation 4.0 mg - PI Exposed	[redacted]	[redacted] Female	White	18OCT2[redacted] 19OCT2[redacted]	C4D13	悪心 Nausea	CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				18OCT2[redacted] 20OCT2[redacted]	C4D13	脱水 Dehydration	NAT	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				18OCT2[redacted] 31OCT2[redacted]	C4D13	低カリウム血症 Hypokalaemia	NAT	R	4	RECOVERED/ RESOLVED
				18OCT2[redacted] 31OCT2[redacted]	C4D13	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	NAT	R	4	RECOVERED/ RESOLVED
				02FEB2[redacted] 09FEB2[redacted]	C8D8	低カリウム血症 Hypokalaemia	DH	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
				02FEB2[redacted] 09FEB2[redacted]	C8D8	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	DH	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
Escalation 5.5 mg	[redacted]	[redacted] Male	White	08DEC2[redacted] 27DEC2[redacted]	C1D36	胆嚢炎 Cholecystitis	DD, CM, CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				24DEC2[redacted] 27DEC2[redacted]	C1D52	腹痛 Abdominal pain	DD	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Escalation 5.5 mg	[redacted]	[redacted] Female	White	14MAR2[redacted]	C5D1	低酸素症 Hypoxia	CP	NR	2	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

1/3

AEs will be coded using the MedDRA dictionary Version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; PI = proteasome inhibitor; R = related.

Source：C16007 試験（Table 12-14、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。

表 2.7.6.13-4　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date / AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Causality to Either Drug	Intensity	Outcome
Escalation 5.5 mg	[redacted]	7[redacted] Female	White	21JAN2[redacted] 22JAN2[redacted]	C1D9	下痢 Diarrhoea	DR, CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				19APR2[redacted]	C4D14	心房細動 Atrial fibrillation	NAT	R	3	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Escalation 5.5 mg	[redacted]	7[redacted] Female	White	17FEB2[redacted] 03APR2[redacted]	C1D5	腎不全 Renal failure	DH, DS	R	2	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
				17FEB2[redacted] 03APR2[redacted]	C1D5	呼吸不全 Respiratory failure	DH, CM, DS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20FEB2[redacted] 28FEB2[redacted]	C1D8	心停止 Cardiac arrest	DH, DIS, CM, DS	R	4	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
Escalation 5.5 mg	[redacted]	5[redacted] Female	White	26NOV2[redacted] 27NOV2[redacted]	C1D5	高カリウム血症 Hyperkalaemia	DH	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
				26NOV2[redacted] 02DEC2[redacted]	C1D5	胸水 Pleural effusion	DH, CM, CP	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				26NOV2[redacted] 07DEC2[redacted]	C1D5	呼吸困難 Dyspnoea	DH, CP	NR	3	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
				26DEC2[redacted] ※19JAN2[redacted]	C2D7	狭心症 Angina pectoris	DH, CM, CP, DS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				26DEC2[redacted] ※19JAN2[redacted]	C2D7	胸水 Pleural effusion	DH, CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				27DEC2[redacted] 30DEC2[redacted]	C2D8	心房細動 Atrial fibrillation	DH, CM, CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Expansion 4.0 mg - PI Naive	[redacted]	5[redacted] Male	Black or African American	02MAY2[redacted] 11MAY2[redacted]	C9D2	血胸 Haemothorax	DH, CM, CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

AEs will be coded using the MedDRA dictionary Version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; PI = proteasome inhibitor; R = related.

Source：C16007 試験（Table 12-14、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。

表 2.7.6.13-4　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Dose Level	Patient ID	Age Sex	Race	AE Start Date / AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Causality to Either Drug	Intensity	Outcome
Expansion 4.0 mg - PI Naive	[redacted]	[redacted] Female	White	25AUG2[redacted] 25AUG2[redacted]	C7D12	転倒 Fall	NAT	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				25AUG2[redacted] 25AUG2[redacted]	C7D12	失神寸前の状態 Presyncope	CM	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				25AUG2[redacted] 28AUG2[redacted]	C7D12	低血圧 Hypotension	CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				25AUG2[redacted] 04SEP2[redacted]	C7D12	大葉性肺炎 Lobar pneumonia	DH, CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Expansion 4.0 mg - PI Naive	07-A*	[redacted] Female	Asian	29JUL2[redacted] 29JUL2[redacted]	C1D20	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	DS	NR	5	FATAL
Expansion 4.0 mg - PI Exposed	[redacted]	[redacted] Female	White	14MAR2[redacted] 05APR2[redacted]	C4D15	心不全 Cardiac failure	DD	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				07JUL2[redacted] 13JUL2[redacted]	C7D32	心不全 Cardiac failure	NAT	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Expansion 4.0 mg - PI Exposed	[redacted]	[redacted] Male	Not Reported	15SEP2[redacted] 20SEP2[redacted]	C6D26	顔面痛 Facial pain	CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Expansion 4.0 mg - PI Exposed	[redacted]	[redacted] Male	White	31OCT2[redacted] 14NOV2[redacted]	C1D21	急性腎不全 Renal failure acute	DD, CP	R	1	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
Expansion 4.0 mg - PI Exposed	[redacted]	[redacted] Male	White	27DEC2[redacted]	C1D22	形質細胞腫 Plasmacytoma	CM	NR	3	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

3/3

AEs will be coded using the MedDRA dictionary Version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; PI = proteasome inhibitor; R = related.

Source：C16007 試験（Table 12-14、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。

5）薬物動態

再発又は難治性のALアミロイドーシス患者において本剤は投与後速やかに吸収された。1及び15日目の血漿中及び血液中のイキサゾミブのT_{max}の中央値はいずれも約1時間であった。MTDの4 mg投与における血漿中のC_{max}の幾何平均値(CV)は、1日目(15例)は41.6 ng/mL（80）、15日目（18例）は40.7 ng/mL（66）であった。血液中のC_{max}の幾何平均値（CV）は1日目（16例）は98.9 ng/mL（40）、15日目（17例）は125 ng/mL（17）であった。血漿中のAUC_{0-168}の幾何平均値（CV）は、1日目（14例）は577 hr*ng/mL（142）、15日目（15例）は990 hr*ng/mL（42）であった。血液中のAUC_{0-168}の幾何平均値（CV）は、1日目（16例）は7,340 hr*ng/mL（41）、15日目（14例）は9,780 hr*ng/mL（20）であった。AUC_{0-168}における血液中と血漿中の幾何平均比（CV）は、1日目（14例）で12.7（64）、15日目（14例）で9.86（50）であり、いずれも血液中の方が高値であった。したがって、本剤は血液中への分配が高いと考えられた。AUC_{0-168}に基づき算出した蓄積率の幾何平均値（CV）は、血液中（11例）は1.45（9）、血漿中（10例）は2.09（18）であった。

（3）結論

本剤は経口投与後速やかに吸収された。本剤の濃度は血漿中より血液中の方が高く、赤血球への分配が高いことが示唆された。MTDの4 mgを投与された評価可能な21例中11例(PI未使用5例全例及びPI既治療16例中6例)で血液学的奏効が認められた。臓器においては、18例中6例で重要な臓器奏効が認められ、他の患者では不変であった。本剤週1回単独経口投与で見られた血液学的及び臓器の客観的奏効により、強力な前治療を受けた再発又は難治性のアミロイドーシス患者集団での臨床効果が示唆された。dFLC、NT-proBNP及び24時間尿蛋白における減少並びに奏効の持続は臨床効果を更に裏づけるものであった。

得られた安全性のプロファイルから、本剤の週1回経口投与によって認められた有害事象は概ね可逆的であり、減量と支持療法により管理可能であることが示唆された。本剤に対する理解、必要に応じて安全性プロファイルに関するより詳細な理解は、複数の試験の併合データ及び計画されている無作為化臨床試験によって深まると考えられる。本試験で得られた所見は実施中の臨床試験を支持するものである。

2.7.6.14 海外第 1/2 相試験（C16008 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-7（参考）

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Formulation of MLN9708 Administered Twice-weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	第 1 相パートの主目的： · NDMM 患者を対象に、21 日を 1 サイクルとし、週 2 回本剤を LenDex と併用投与した場合の安全性、忍容性、MTD 及び RP2D を検討する。 第 1 相パートの副次目的： · LenDex と併用した際の本剤の血漿中薬物動態特性を明確にする。 · LenDex と併用した際の本剤の奏効率を評価する。 第 2 相パートの主目的： · NDMM 患者を対象とし本剤を LenDex と併用投与した際の CR と VGPR を併せた奏効率を評価する。 · NDMM 患者を対象とし本剤を LenDex と併用投与した際の忍容性及び安全性を更に評価する。 第 2 相パートの副次目的： · 全奏効率（CR + VGPR + PR）を評価する。 · サイクル 4、8 及び 16 終了時の CR と VGPR を併せた奏効率、CR 率、sCR 率、VGPR 率、nCR 率、PR 率及び MR 率を評価する。 · 奏効までの時間、奏効期間、無増悪期間及び 1 年生存率を評価する。 · PFS 及び OS を評価する。
試験デザイン	本試験は全身治療の既往がない NDMM 患者を対象とし本剤を LenDex と併用投与するオープン、多施設共同臨床試験である。本試験は、本剤を LenDex と併用投与した場合の MTD と RP2D を決定する第 1 相用量漸増パートと RP2D にて投与を行う第 2 相用量拡大パートの 2 パートから構成される。両方のパートにおいて本剤を 2 週間にわたり 1、4、8 及び 11 日目に週 2 回経口投与し、その後 1 週間は本剤を投与しなかった。 第 1 相パートでは、従来の 3 + 3 用量漸増計画を用いて本剤の 2 用量（3 mg 及び 3.7 mg）について LenDex と併用し、週 2 回投与により MTD を決定するまで、又は計画された最大用量が安全であると判定されるまで継続して実施した。 第 2 相パートは MTD の決定及び 6 例以上で MTD の安全性プロファイルを評価した後に開始した。 第 1 相及び第 2 相パートでは、PD 又は忍容不能な毒性が認められない限り 21 日ごとに投与を繰り返した。導入期は 16 サイクルとした。導入期終了時、両パートで SD 又は奏効が見られ、維持期の治療を継続した患者には、導入期で忍容性が認められた最終の用量と同一用量及び同一の投与スケジュールで本剤を単独投与した。両パートにおいて、治験責任医師の判断により、4 サイクル以上が経過してから幹細胞を採取し、将来的な検討に備えて冷凍保存することとした。幹細胞動員及び採取のため投与サイクルの開始を最長 4 週間延期することを可能とした。患者が移植に適していると治験担当医師が判断した場合は、8 サイクル経過後、投与を中止して幹細胞移植に移行することを可能とした。ASCT を施行した患者は投与を中止し、維持期の治療対象とはしなかったが、PFS 及び OS についての追跡調査は継続して実施した。
試験の種類	第 1/2 相試験

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	診断及び主な選択基準： 標準的基準により NDMM と診断され、治療を要する 18 歳以上の患者（性別不問）を対象とした。また、ECOG performance status が 0～2 で、適切な腎臓、肝臓、心臓及び血液学的機能を有する患者を対象とした。検査にて Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーと診断されている患者は除外した。
計画被験者数	約 58 例の登録を計画した（第 1 相に約 12 例、第 2 相に約 46 例）。
投与方法・投与量及び投与期間	両パートにおいて本剤を 2 週間にわたり 1、4、8 及び 11 日目に週 2 回経口投与した（21 日サイクル）。併用するデキサメタゾンについては本剤の投与日と翌日（1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目）にサイクル 1～8 では 20 mg を、サイクル 9～16 では 10 mg を投与し、レナリドミドについては各サイクルの 1～14 日目に 25 mg を投与した。 第 1 相パートでは、試験登録時に割り当てられたコホートに従い、3 + 3 用量漸増計画に従って本剤 3 mg 又は 3.7 mg のいずれかの固定用量を投与した。第 2 相パートでは、第 1 相パートで決定した RP2D の 3 mg（固定用量）を投与した。 第 1 相及び第 2 相の両パートで、PD 又は忍容不能な毒性が認められない限り 21 日ごとに投与を繰り返した。導入期は 16 サイクルとした。サイクル 16 終了後、維持期として治療を継続することを可能とし、導入期で忍容性が認められた最終の用量と同一用量にて、本剤を単独投与した。ASCT 施行した患者は投与を中止し、維持期の治療対象とはしなかったが、PFS 及び OS についての追跡調査は継続して実施した。
評価項目及びその評価基準	［有効性の評価］ 有効性は、IMWG 基準を用いて奏効により評価し、EBMT 基準の MR 及び nCR を追加した。M 蛋白又は血清中 FLC の異常も評価した。 ［安全性の評価］ 安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値の変動、身体所見、バイタルサイン及び 12 誘導心電図によって評価した。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。 ［薬物動態の評価］ 本試験の第 1 相パートにおいて、本剤の血漿中濃度測定用の採血（3 mL）を、サイクル 1 の 1、4 及び 11 日目、並びにサイクル 2 及び 3 の 1 日目の投与前 1 時間以内に実施した。本剤投与後の採血をサイクル 1 の 1 及び 11 日目に次の時点に実施した：15、30 分、1、1.5、2、4、8、24、96、120 及び 144 時間（96 時間以降は 11 日目のみ）。 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。イキサゾミブの C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-72} を 1 及び 11 日目の本剤投与後に算出した。$t_{1/2}$ 及び蓄積率も 11 日目の投与後に算出した。第 2 相パートに組み入れられた患者では、採血（3 mL）をサイクル 1 の 1、4、8 及び 11 日目の投与後 1 及び 4 時間に実施した。サイクル 2 では、採血を 1、4、8 及び 11 日目の投与前に実施した。 ［薬理遺伝学的評価］ CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果の関連性について評価するため、スクリーニング期間又はサイクル 1 の 1 日目の本剤の初回投与前に採血（5 mL）を実施した。採血は実施したが、本試験でこれらの検体を用いた解析は実施しなかった。実施中の ADME 試験の結果が出た段階で、解析の要否を判断することとした。 ［バイオマーカーの評価］ 血液中プロテアソームの様々な濃度と臨床上の転帰における潜在的関係を検討するため、採血をスクリーニング期間又はサイクル 1 の 1 日目の本剤の初回投与前に 1 回実施した。 遺伝子発現プロファイル-70（GEP-70）を用いて細胞遺伝学的リスク群（高リスク又は低リスク）の評価を行うため、スクリーニング期間中又はサイクル 1 の 1 日目に骨髄穿刺検体を 1 検体採取した。CR が認められた可能性がある患者では、骨髄穿刺検体をもう 1 検体採取し、フローサイトメトリーを用いた微小残存病変（MRD）の評価に使用した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	IMWG 基準に、EBMT 基準で規定されている MR と nCR を追加した基準に従って奏効を評価した。CR には sCR が含まれ、PR には VGPR 及び nCR が含まれた。その他の有効性のパラメータとして、奏効までの時間及び奏効期間等を必要に応じ一覧表に示し要約した。M 蛋白又は血清中 FLC の減少による投与に対する最良奏効の要約も示した。本試験の第 1 相パートに組み入れられた患者では、各患者の濃度－時間データを用いて本剤の平均濃度－時間の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、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-72}、$t_{1/2}$ 及び蓄積率などの薬物動態パラメータを算出した。本剤の各用量コホートで各パラメータの記述統計量を算出した。本試験の第 2 相パートに組み入れられた患者から得られた薬物動態データ（低頻度採血）については、他の試験から得られたデータも含めた母集団薬物動態解析で使用する予定である。
医療機関数	米国 15 施設
試験期間	2011 年 10 月[redacted]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

64 例を登録した。第 1 相パートである用量漸増パートに 14 例（3 mg コホート及び 3.7 mg コホートに各 7 例）、第 2 相パートに 50 例が登録された。第 1 相パートの 3 mg（RP2D）コホートの 7 例は、その後解析のため第 2 相パートのコホート（3 mg）に併合された。患者の内訳を表 2.7.6.14-2 に示した。データカットオフ時点で、12 例が試験治療を継続中であった。

表 2.7.6.14-2　患者の内訳（Safety Population）

Patient Disposition	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts, n (%) 3 mg	3.7 mg	Phase 1 Total	RP2D, n (%) Phase 2 3 mg	Phase 1 + Phase 2 3 mg	Total, n (%) Phase 1 + Phase 2
Safety population[a]	7	7	14	50	57	64
PK Analysis population[b]	7 (100)	7 (100)	14 (100)	NA	7[f] (12)	14 (22)
DLT-Evaluable population[c]	7 (100)	6 (86)	13 (93)	0	7[f] (12)	13 (20)
mITT population[d]	7 (100)	0	7 (50)	50 (100)	57 (100)	57 (89)
Response-Evaluable population[e]	7 (100)	6 (86)	13 (93)	49 (98)	56 (98)	62 (97)
Completed treatment per protocol	3 (43)	3 (43)	6 (43)	21 (42)	24 (42)	27 (42)
Received ≥ 16 cycles of ixazomib	3 (43)	2 (29)	5 (36)	14 (28)	17 (30)	19 (30)
PD after ≥ 21 days in Cycle 1	0	1 (14)	1 (7)	7 (14)	7 (12)	8 (13)
Primary reason off study treatment	5 (71)	7 (100)	12 (86)	40 (80)	45 (79)	52 (81)
Initiation of ASCT	2 (29)	1 (14)	3 (21)	18 (36)	20 (35)	21 (33)
Adverse event	1 (14)	2 (29)	3 (21)	8 (16)	9 (16)	11 (17)
Other	1 (14)	3 (43)	4 (29)	4 (8)	5 (9)	8 (13)
PD	1 (14)	1 (14)	2 (14)	5 (10)	6 (11)	7 (11)
Withdrawal by patient	0	0	0	4 (8)	4 (7)	4 (6)

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; DLT = dose-limiting toxicity; mITT = modified intent-to-treat; NA = not applicable; PD = progressive disease; PK = pharmacokinetic(s); RP2D = recommended phase 2 dose.

a The Safety population was defined as all patients who received at least 1 dose of any study drug.

b The PK Analysis population was defined as all patients enrolled in the phase 1 portion of the study who had sufficient dosing data and ixazomib concentration-time data to permit calculation of ixazomib PK parameters.

c The DLT-Evaluable population was defined as all patients who received all Cycle 1 doses of ixazomib and completed Cycle 1 procedures or who experienced a DLT in Cycle 1.

d The mITT population was defined as all patients who received at least 1 dose of any study drug in phase 2 or who received at least 1 dose of any study drug and were treated at the phase 2 dose level during phase 1.

e The Response-Evaluable population was defined as all patients who received at least 1 dose of ixazomib, had measurable disease at baseline, and had at least 1 post-baseline disease assessment. Measurable disease at baseline was defined as having at least 1 of the following: serum M-protein ≥1 g/dL, urine M-protein ≥200 mg/24 hours, or involved free light chain level ≥10 mg/dL, provided that the serum free light chain ratio was abnormal.

f Patient received 3 mg dose in phase 1.

Source：C16008 試験（Synopsis）

2）患者背景

全体で患者の大半（84%）が白人であり、男性は 63%、年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：34～82 歳）であった。多発性骨髄腫と診断されてから本剤初回投与までの期間の中央値は 1.8 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）であった。

3）有効性

CR + VGPR 率は第 2 相パートでの有効性の主要評価項目であった。治験責任医師の評価に基づき、第 2 相パートにおける Response-evaluable population 49 例中 32 例（65%）で治療に対する最良効果として CR 又は VGPR が認められた（確定のみ）。3 mg を投与された 56 例（第 1 相パートで RP2D を投与された 7 例及び第 2 相パートの 49 例）のうち 38 例（68%）で CR 又は VGPR が認められた（確定のみ）。第 1 相パートと第 2 相パートを含むすべての Response-evaluable population 62 例において、全奏効率〔CR + PR（VGPR を含む）〕（未確定を含む）は 95%（62 例中 59 例）であった。18 例（29%）で最良効果として CR（sCR の 13 例を含む）、41 例（66%）で最良効果として PR が認められ、そのうち 26 例（42%）で VGPR（nCR の 7 例を含む）、及び 3 例（5%）で MR が認められた（未確定を含む）。

第2相パートの患者と第1相パートでRP2Dを投与された患者での初回奏効までの期間の中央値は約3週間（1サイクル、範囲：0.7～4.5ヵ月）、また最良効果としてPR以上が認められるまでの期間の中央値は約6週間（範囲：0.7～14ヵ月）であった。CRを達成した患者でのCRまでの期間の中央値は約5～6ヵ月で、これらの患者すべてが14ヵ月以内（範囲：1.4～14ヵ月）にCRを達成していた。2013年12月のデータカットオフ時点で奏効期間、無増悪期間、PFS及びOSの中央値は推定不能であった。第2相パートの2例と第1相パートの1例が試験期間中（OSフォローアップ期間を含む）に死亡した。第2相パートの患者でのOSの範囲は2.4～16.8ヵ月（打ち切り）及び第1相パートの患者でのOSの範囲は6.2～24ヵ月（打ち切り）であった。

投与後のM蛋白又はFLCデータが得られた62例中30例（48%）でM蛋白の100%減少が示され（このうち19例（31%）は免疫固定陰性を伴う）、45例（73%）で90%以上の減少及び60例（97%）で50%以上の減少が見られた。2例（3%）で25%以上50%未満のM蛋白の減少が見られた。

4）細胞遺伝学的及びバイオマーカー評価

Response-evaluable populationの62例すべてにおいて、ベースライン時に細胞遺伝学的評価の結果が確認されている。5例でdel 17又はt(4;14)の高リスクの細胞遺伝学的所見が認められた。この5例中3例で最良効果としてsCR（del 17とdel 13を有した者が1例、t(4;14)のみ有した者が1例、del 17のみ有した者が1例）、1例で最良効果としてCR〔t(4;14)とdel 13を有した患者〕及び1例で最良効果としてPR（del 17を有した患者）が見られた（確定のみ）。

Response-Evaluable population 62例のうち41例（66%）で、GEP-70遺伝子発現特性の解析による細胞遺伝学的評価のためにスクリーニング時に骨髄穿刺検体を採取した。これら41例中3例（7%）は高リスク群、38例（93%）は中～低リスク群に分類された。高リスク群の3例中1例（33%）は最良効果としてsCRを達成し、他の2例では、それぞれVGPR及びPRが認められた。中～低リスク群では、38例中14例（37%）がnCR以上の奏効を達成し、他の患者ではVGPR（12例）、PR（11例）及びMR（1例）が認められた。

MRD評価用の骨髄穿刺検体を、64例中、CR達成の可能性がある26例（41%）で採取した。これら26例中12例（46%）でCR（確定のみ）が見られた。これら12例中10例（83%）はMRD陰性で、他の2例（17%）はMRD陽性であった。残りの患者では、VGPRが12例（46%）、PRが2例（8%）であった。VGPRが見られた12例中4例（33%）がMRD陰性で、8例（67%）がMRD陽性であった。CRを達成した12例におけるMRD陰性の割合は全体で83%（10例）であった。

5）安全性

① DLT及びMTD

本試験のサイクル1でDLTが認められた患者はいなかった。用量漸増規定に従い、3.7 mgコホートでDLTの発現がDLT-Evaluable population 6例中1例以下であったことから、3.7 mgをMTDと決定した。3.7 mgコホートに組み入れられた他の1例 [redacted] は、サイクル1を完了しなかったため、DLT-Evaluable populationから除外した。

RP2D は、全体的な忍容性（本剤又はレナリドミドの単独投与時に予測されるよりも発疹の発現率が高かったことなど）と複数のサイクル投与時の有効性とのバランスの検討に基づき、3 mg を選択した。

② 有害事象

発現率 10%以上の有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.14-3 に示した。すべての有害事象及びすべての試験治療（本剤、レナリドミド又はデキサメタゾン）との関連性が否定できない有害事象については、C16008 試験　総括報告書 Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.6 に示した。

Safety population 64 例全例（100%）に有害事象が認められ、試験治療との関連性が否定できない有害事象が 63 例（98%）で認められた。試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は 39 例（61%）に認められ、試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象が認められた患者はいなかった。主な有害事象（30%以上）は、末梢性浮腫 36 例（56%）、疲労 35 例（55%）、下痢 29 例（45%）、悪心 26 例（41%）、便秘及び不眠症各 25 例（39%）、味覚異常及び末梢性ニューロパチー各 23 例（36%）、斑状丘疹状皮疹 21 例（33%）、上気道感染 20 例（31%）、背部痛及び頭痛各 19 例（30%）であった。末梢性ニューロパチーが 23 例（36%）、末梢性感覚ニューロパチーが 17 例（27%）及び末梢性運動ニューロパチーが 1 例（2%）で認められた〔38 例に 62 件の末梢性ニューロパチーNEC（高位語）の事象を認めた〕。62 件中 43 件が Grade 1、15 件が Grade 2、4 件が Grade 3 で、Grade 4 は認められなかった。発疹関連事象は 41 例（64%）に認められ、多様な特性を示した。発疹関連事象の大半（95 件中 61 件）は第 2 相パートで認められ、大半（95 件中 79 件）が Grade 1 又は 2 であった。95 件中 34 件は処置をせずに回復し、61 件は介入処置を要した。

表 2.7.6.14-3　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg), n (%)		RP2D, n (%)				Total, n (%)	
	Phase 1 Total N = 14		Phase 2 3 mg N = 50		Phase 1 + Phase 2 3 mg N = 57		Phase 1 + Phase 2 N = 64	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 Adverse Event	14 (100)	11 (79)	50 (100)	37 (74)	57 (100)	43 (75)	64 (100)	48 (75)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	9 (64)	1 (7)	27 (54)	3 (6)	32 (56)	4 (7)	36 (56)	4 (6)
疲労 Fatigue	11 (79)	2 (14)	24 (48)	1 (2)	29 (51)	2 (4)	35 (55)	3 (5)
下痢 Diarrhoea	7 (50)	0	22 (44)	1 (2)	26 (46)	1 (2)	29 (45)	1 (2)
悪心 Nausea	8 (57)	0	18 (36)	0	22 (39)	0	26 (41)	0
便秘 Constipation	5 (36)	0	20 (40)	0	22 (39)	0	25 (39)	0
不眠症 Insomnia	8 (57)	1 (7)	17 (34)	0	19 (33)	0	25 (39)	1 (2)
味覚異常 Dysgeusia	4 (29)	0	19 (38)	0	21 (37)	0	23 (36)	0
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	5 (36)	1 (7)	18 (36)	2 (4)	20 (35)	2 (4)	23 (36)	3 (5)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	5 (36)	2 (14)	16 (32)	2 (4)	18 (32)	3 (5)	21 (33)	4 (6)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	3 (21)	0	17 (34)	0	18 (32)	0	20 (31)	0
背部痛 Back pain	5 (36)	0	14 (28)	3 (6)	17 (30)	3 (5)	19 (30)	3 (5)
頭痛 Headache	6 (43)	0	13 (26)	1 (2)	17 (30)	1 (2)	19 (30)	1 (2)
呼吸困難 Dyspnoea	6 (43)	0	12 (24)	0	17 (30)	0	18 (28)	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (14)	0	16 (32)	2 (4)	17 (30)	2 (4)	18 (28)	2 (3)
浮動性めまい Dizziness	3 (21)	0	14 (28)	3 (6)	16 (28)	3 (5)	17 (27)	3 (5)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	5 (36)	1 (7)	12 (24)	0	15 (26)	1 (2)	17 (27)	1 (2)

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

The Ph 1 + Ph 2 3.0 mg group includes patients treated at 3.0 mg during Phase 1 pooled with Phase 2 patients treated at 3.0 mg.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Percentages are based on the total number of patients in the safety population.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of any study drug and through 30 days after the last dose of any study medication, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

A patient reporting the same event more than once has that event counted only once within each system organ class, once within each high level term, and once within each preferred term.

Source：C16008 試験（Table 12.e、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.14-3　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg), n (%)		RP2D, n (%)				Total, n (%)	
	Phase 1 Total N = 14		Phase 2 3 mg N = 50		Phase 1 + Phase 2 3 mg N = 57		Phase 1 + Phase 2 N = 64	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
霧視 Vision blurred	2 (14)	0	15 (30)	0	16 (28)	0	17 (27)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (7)	0	15 (30)	4 (8)	16 (28)	4 (7)	16 (25)	4 (6)
不安 Anxiety	3 (21)	0	12 (24)	1 (2)	14 (25)	1 (2)	15 (23)	1 (2)
関節痛 Arthralgia	2 (14)	0	13 (26)	1 (2)	15 (26)	1 (2)	15 (23)	1 (2)
筋痙縮 Muscle spasms	4 (29)	0	11 (22)	0	13 (23)	0	15 (23)	0
嘔吐 Vomiting	3 (21)	0	11 (22)	1 (2)	12 (21)	1 (2)	14 (22)	1 (2)
咳嗽 Cough	4 (29)	0	8 (16)	0	10 (18)	0	12 (19)	0
筋力低下 Muscular weakness	3 (21)	1 (7)	9 (18)	1 (2)	11 (19)	2 (4)	12 (19)	2 (3)
振戦 Tremor	5 (36)	1 (7)	7 (14)	0	12 (21)	1 (2)	12 (19)	1 (2)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	4 (29)	0	7 (14)	0	9 (16)	0	11 (17)	0
発熱 Pyrexia	4 (29)	0	7 (14)	0	8 (14)	0	11 (17)	0
無力症 Asthenia	2 (14)	0	8 (16)	1 (2)	10 (18)	1 (2)	10 (16)	1 (2)
高血糖 Hyperglycaemia	4 (29)	3 (21)	6 (12)	3 (6)	10 (18)	6 (11)	10 (16)	6 (9)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (21)	0	7 (14)	0	8 (14)	0	10 (16)	0
副鼻腔炎 Sinusitis	2 (14)	0	8 (16)	0	9 (16)	0	10 (16)	0
脱水 Dehydration	5 (36)	0	4 (8)	1 (2)	6 (11)	1 (2)	9 (14)	1 (2)
口内乾燥 Dry mouth	1 (7)	0	7 (14)	0	8 (14)	0	8 (13)	0
皮膚乾燥 Dry skin	2 (14)	0	6 (12)	0	7 (12)	0	8 (13)	0
鼻閉 Nasal congestion	5 (36)	0	3 (6)	0	6 (11)	0	8 (13)	0

2/3

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

The Ph 1 + Ph 2 3.0 mg group includes patients treated at 3.0 mg during Phase 1 pooled with Phase 2 patients treated at 3.0 mg.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Percentages are based on the total number of patients in the safety population.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of any study drug and through 30 days after the last dose of any study medication, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

A patient reporting the same event more than once has that event counted only once within each system organ class, once within each high level term, and once within each preferred term.

Source：C16008 試験（Table 12.e、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.14-3　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg), n (%)		RP2D, n (%)				Total, n (%)	
	Phase 1 Total N = 14		Phase 2 3 mg N = 50		Phase 1 + Phase 2 3 mg N = 57		Phase 1 + Phase 2 N = 64	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
発疹 Rash	2 (14)	0	6 (12)	0	6 (11)	0	8 (13)	0
斑状皮疹 Rash macular	4 (29)	0	4 (8)	2 (4)	5 (9)	2 (4)	8 (13)	2 (3)
貧血 Anaemia	1 (7)	1 (7)	6 (12)	1 (2)	7 (12)	2 (4)	7 (11)	2 (3)
食欲減退 Decreased appetite	1 (7)	0	6 (12)	0	7 (12)	0	7 (11)	0
潮紅 Flushing	4 (29)	0	3 (6)	0	5 (9)	0	7 (11)	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	4 (29)	0	3 (6)	0	4 (7)	0	7 (11)	0
易刺激性 Irritability	1 (7)	0	6 (12)	0	7 (12)	0	7 (11)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	2 (14)	0	5 (10)	0	6 (11)	0	7 (11)	0
筋肉痛 Myalgia	2 (14)	0	5 (10)	0	5 (9)	0	7 (11)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (14)	0	5 (10)	0	6 (11)	0	7 (11)	0
寝汗 Night sweats	2 (14)	0	5 (10)	0	6 (11)	0	7 (11)	0
錯感覚 Paraesthesia	2 (14)	0	5 (10)	0	6 (11)	0	7 (11)	0

3/3

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

The Ph 1 + Ph 2 3.0 mg group includes patients treated at 3.0 mg during Phase 1 pooled with Phase 2 patients treated at 3.0 mg.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Percentages are based on the total number of patients in the safety population.

Treatment-emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of any study drug and through 30 days after the last dose of any study medication, any event that is considered drug related regardless of the start date of the event, or any event that is present at baseline but worsens in severity after baseline or is subsequently considered drug related by the investigator.

A patient reporting the same event more than once has that event counted only once within each system organ class, once within each high level term, and once within each preferred term.

Source：C16008 試験（Table 12.e、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

試験期間中の死亡を表 2.7.6.14-4 に示した。本試験のデータカットオフ時点までに 1 例の死亡が認められた。この患者はレナリドミドとの関連性が否定できないが、本剤及びデキサメタゾンとの関連性は否定できると判断された心肺停止により死亡した。

重篤な有害事象を表 2.7.6.14-5 に示した。重篤な有害事象は 30 例（47%）に認められ、試験治療 3 剤のいずれかとの関連性が否定できない重篤な有害事象は 20 例（31%）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肺炎 4 例（6%）であった。

試験治療の中止に至った有害事象は 11 例（17%）に認められた。試験治療の中止に至った末梢性ニューロパチーが 2 例（3%）で認められた。他の試験治療の中止に至った有害事象は、腸管穿孔、スティーブンス・ジョンソン症候群、ギラン・バレー症候群、皮下組織膿瘍、心肺停止、末梢性感覚ニューロパチー、認知障害、無力症、斑状丘疹状皮疹、関節腫脹及び末梢性浮腫が各 1 例（2%）であった。関節腫脹、ギラン・バレー症候群及び無力症を除き、各事象は試験治療 3 剤のいずれか又は併用との関連性があると判断された。

表 2.7.6.14-4　試験期間中の死亡（Safety Population）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	Date of Death	Cycle Day	Preferred Term	Treatment Related
Ph 2, 3.0 mg	08-A *	[redacted] F	WHITE	[redacted]	C4D10	心肺停止 Cardio-respiratory arrest	Related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

On-study death is defined as the death that occurs between the first dose of any study drug and 30 days after the last dose of any study drug.

Given this study involves a drug combination regimen, if the treatment-emergent adverse event is related to any drug in the drug combination, it will be considered as drug related.

Source：C16008 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。

表 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 1, 3.0 mg	08-B*	[redacted] F	WHITE	2[redacted]-04-15	2[redacted]-04-21	C7D6	インフルエンザ Influenza	DH; CM; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-04-15	2[redacted]-04-21	C7D6	肺炎 Pneumonia	DH; CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 1, 3.0 mg	08-F*	[redacted] M	OTHER, EGYPTIAN	2[redacted]-03-27	2[redacted]-03-27	C6D2	過量投与 Overdose	CP	NR	--	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 1, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-06-18	2[redacted]-06-22	C9D14	陰嚢感染 Scrotal infection	DH; CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 1, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-09-18	2[redacted]-09-24	C7D15	心房粗動 Atrial flutter	DR; DD; CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-11-27	※2[redacted]-04-25	C10D15	腸管穿孔 Intestinal perforation	DH; DIS; CP; DS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 1, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]-01-10	2[redacted]-01-31	C3D15	皮膚感染 Skin infection	DD; CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 1, 3.7 mg	08-C*	[redacted] F	WHITE	2[redacted]-04-03	2[redacted]-04-19	C1D16	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	NAT	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-04-03	2[redacted]-04-26	C1D16	スティーブンス・ジョンソン症候群 Stevens-Johnson syndrome	DIS; CM; CP; DS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

1/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 1, 3.7 mg	[redacted]	6[redacted] M	WHITE	2[redacted]-07-09	2[redacted]-07-11	C8D7	発熱 Pyrexia	DH; CM; CP	R	1	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-12	2[redacted]-07-16	C8D10	発熱 Pyrexia	DH; CM; CP	R	1	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	4[redacted] M	NOT REPORTED	2[redacted]-11-16	2[redacted]-11-18	C5D25	胸膜痛 Pleuritic pain	CM; CP	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	5[redacted] F	WHITE	2[redacted]-10-28	2[redacted]-11-02	C3D10	斑状皮疹 Rash macular	DH; CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	6[redacted] F	WHITE	2[redacted]-10-01	2[redacted]-10-07	C1D14	非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-10-01	2[redacted]-10-07	C1D14	トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	DR; DD; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				2[redacted]-10-01	2[redacted]-10-07	C1D14	尿路感染 Urinary tract infection	CM	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-10-01	2[redacted]-10-29	C1D14	胸椎骨折 Thoracic vertebral fracture	CM	NR	1	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	6[redacted] M	WHITE	2[redacted]-09-04	2[redacted]-09-05	C2D8	心房細動 Atrial fibrillation	DH; CM; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				2[redacted]-12-18	2[redacted]-12-19	C6D22	心不全 Cardiac failure	DR; DD; CM; CP	R	2	RECOVERED/ RESOLVED

2/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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。

表 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	5[redacted] M	WHITE	2[redacted]-11-07	2[redacted]-11-26	C3D8	表在性血栓性静脈炎 Thrombophlebitis superficial	DH; DD; CM; CP	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	5[redacted] F	WHITE	2[redacted]-05-11	2[redacted]-05-13	C11D13	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-11	2[redacted]-05-17	C11D13	大発作痙攣 Grand mal convulsion	CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	4[redacted] M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]-09-19	ONGOING	C1D2	腹痛 Abdominal pain	DH; CP	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	6[redacted] M	WHITE	2[redacted]-03-07	2[redacted]-03-10	C7D10	肺炎 Pneumonia	DH; CM; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	5[redacted] F	WHITE	2[redacted]-03-31	2[redacted]-04-04	C8D28	頭痛 Headache	CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-04-02	2[redacted]-05-06	C8D30	貧血 Anaemia	CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-01	2[redacted]-05-13	C9D10	腎尿細管壊死 Renal tubular necrosis	DH; DD; CM; CP	R	2	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

3/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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。

表 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 2, 3.0 mg	08-E*	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-09-26	2[redacted]-10-15	C1D3	敗血症 Sepsis	DH; CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-11-02	2[redacted]-11-07	C2D19	蜂巣炎 Cellulitis	DD; CM; CP	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-11-02	2[redacted]-12-10	C2D19	尿細管間質性腎炎 Tubulointerstitial nephritis	DD; CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-02-27	ONGOING	C6D16	四肢痛 Pain in extremity	CM; CP	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				2[redacted]-03-13	2[redacted]-10-16	C6D30	ギラン・バレー症候群 Guillain-Barre syndrome	CM; CP; DS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
Ph 2, 3.0 mg	08-D*	[redacted] M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]-08-10	2[redacted]-08-20	C1D19	転移部痛 Metastatic pain	DD; CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] F	WHITE	2[redacted]-12-19	※2[redacted]-02-01	C5D10	肺炎 Pneumonia	DH; CM; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

4/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]07-10	2[redacted]07-10	C1D15	失神 Syncope	CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]08-14	ONGOING	C3D8	末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	DH; DIS; CM; DS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				2[redacted]08-31	ONGOING	C3D25	深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	CM; CP	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]08-25	2[redacted]08-26	C3D5	健忘 Amnesia	DR; CP	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]08-25	2[redacted]08-31	C3D5	筋力低下 Muscular weakness	DH; DR	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]12-11	2[redacted]12-20	C8D16	皮下組織膿瘍 Subcutaneous abscess	CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]12-14	※2[redacted]01-14	C5D19	蜂巣炎 Cellulitis	DH; DIS; CM; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]12-14	※2[redacted]01-14	C5D19	感染性筋炎 Infective myositis	DH; CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

5/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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。

表 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	6[redacted] M	WHITE	20[redacted]-11-08	20[redacted]-11-14	C3D17	背部痛 Back pain	CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
Ph 2, 3.0 mg	08-A *	8[redacted] F	WHITE	20[redacted]-10-10	20[redacted]-10-10	C4D10	心肺停止 Cardio-respiratory arrest	DS	R	5	FATAL
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	7[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-11-08	20[redacted]-11-17	C4D4	嘔吐 Vomiting	DH; CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-12-06	20[redacted]-12-14	C4D32	消化不良 Dyspepsia	CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-05	20[redacted]-03-14	C5D20	肺感染 Lung infection	CM	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	7[redacted] M	WHITE	20[redacted]-01-11	20[redacted]-01-14	C5D47	肺感染 Lung infection	DD; CM	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	6[redacted] F	WHITE	20[redacted]-11-01	※ 20[redacted]-01-29	C3D21	認知障害 Cognitive disorder	DD; DIS; DS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	7[redacted] M	WHITE	20[redacted]-03-11	20[redacted]-03-15	C8D13	肺炎 Pneumonia	DH; CM; CP	R	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

6/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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 2.7.6.14-5　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Ph 2, 3.0 mg	[redacted]	7[redacted] M	WHITE	20[redacted]-09-25	ONGOING	C1D15	心房細動 Atrial fibrillation	CM; CP	NR	4	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-09-25	20[redacted]-09-27	C1D15	低血圧 Hypotension	CM	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-25	20[redacted]-10-01	C1D15	腎不全 Renal failure	CM	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-10-16	20[redacted]-10-30	C1D36	腎不全 Renal failure	DR; DD; CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-12-06	※20[redacted]-01-11	C3D10	大腿骨骨折 Femur fracture	DH; CM; CP	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

7/7

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Abbreviations: CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; ID = identification (number); NAT = no action taken; NR = not related; R = related.

a　The investigator assessed the Stevens-Johnson syndrome as related to lenalidomide and not related to ixazomib or dexamethasone; however, the sponsor could not rule out a relation to ixazomib. Therefore, ixazomib is included as a related drug in the study drug combination for this event.

Source：C16008 試験（Table 12.k、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。

④ 他の臨床的に重要な有害事象

貧血は7例（11%）に認められ、うち2例（3%）はGrade 3であった。好中球減少症は5例（8%）で発現した。これら5例のうち3例（5%）はGrade 3の好中球減少症で、Grade 4の好中球減少症は認められなかった。血小板減少症は5例（8%）で認められ、うち4例で試験治療との関連性が否定できないと判断された。Grade 3の血小板減少症は3例（5%）に認められた。Grade 4の血小板減少症は1例（2%）に認められ、一過性で血小板輸血を要した。

⑤ 臨床検査

血液学的検査値のベースライン値がGrade 0、1又は2であった患者において、血小板のGrade 3への推移が64例中6例(9%)、ヘモグロビンのGrade 3への推移が62例中3例(5%)、リンパ球のGrade 3への推移が63例中31例（49%）、好中球のGrade 3へ推移が64例中6例（9%）、白血球のGrade 3へ推移が64例中5例（8%）で認められた。すべての血液学的検査値について、Grade 4への推移は患者の5%以下であった。

6）薬物動態

本剤は1及び11日目の両日とも速やかに吸収され、T_{max}の中央値は1時間であった。

RP2Dの3 mgを投与された患者において、C_{max}の幾何平均値（CV）は、1日目（6例）が33.5 ng/mL（57）、11日目（7例）が58.7 ng/mL（32）であった。AUC_{0-72}の幾何平均値（CV）は、単回投与後の1日目（5例）では315 hr*ng/mL（23）であり、週2回投与後の11日目（7例）では1,110 hr*ng/mL（39）に増加した。

反復投与後の$t_{1/2}$の範囲は85.6～206時間（3.6～8.6日）であった。薬物動態解析が可能であった全患者から得られたAUC_{0-72}に基づく蓄積率の幾何平均値（CV）は3.87（27）で、本剤の投与間隔（週2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。

（3）結論

本剤は経口投与後速やかに吸収された。11日目の投与後の$t_{1/2}$の範囲は3.6～8.6日であった。

NDMM患者を対象とし本剤週2回経口投与をLenDexと併用した場合のMTDを3.7 mgと決定し、3 mgをRP2Dとして選択した。RP2Dにおいて治験責任医師が評価した奏効及びM蛋白の減少は、本剤をLenDexと併用投与した場合の臨床効果を示唆するものである。治験責任医師の評価に基づき、試験治療に対しPR以上の奏効が95%の患者で見られ、また97%の患者で50%を超えるM蛋白の減少が認められた。

本試験で得られた安全性のプロファイルから、本剤週2回経口投与とLenDexとの併用によって認められた有害事象は、概ね可逆的であり、減量と支持療法により管理可能であることが示唆された。本剤とLenDexの併用投与は、幹細胞移植用の幹細胞の採取能に悪影響を及ぼすことはなく、また移植後の生着動態に及ぼす悪影響も示されなかった。本試験で得られた所見は実施中の臨床試験を支持するものである。