

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
(ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤)

ファリーダック[®]カプセル10mg
ファリーダック[®]カプセル15mg

FARYDAK[®] Capsules

パノビノスタット乳酸塩カプセル

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | ファリーダックカプセル 10mg : 1カプセル中パノビノスタット乳酸塩12.576mg (パノビノスタットとして10mg) を含有 ファリーダックカプセル 15mg : 1カプセル中パノビノスタット乳酸塩18.864mg (パノビノスタットとして15mg) を含有 |
| 一般名 | 和名 : パノビノスタット乳酸塩 (JAN) 洋名 : Panobinostat Lactate (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日 : 2015年7月3日 薬価基準収載年月日 : 2015年8月31日 発売年月日 : 2015年8月31日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間 : 月～金 9 : 00～17 : 30 (祝祭日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.novartis.co.jp/ |

® : 登録商標

本IFは2015年7月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| I. 概要に関する項目1 | V. 治療に関する項目8 |
| I-1 開発の経緯.....1 | V-1 効能又は効果.....8 |
| I-2 製品の治療学的・製剤学的特性.....2 | V-2 用法及び用量.....8 |
| II. 名称に関する項目3 | V-3 臨床成績.....11 |
| II-1 販売名.....3 | (1) 臨床データパッケージ.....11 |
| (1) 和名.....3 | (2) 臨床効果.....13 |
| (2) 洋名.....3 | (3) 臨床薬理試験.....14 |
| (3) 名称の由来.....3 | (4) 探索的試験.....17 |
| II-2 一般名.....3 | (5) 検証的試験.....20 |
| (1) 和名(命名法).....3 | 1) 無作為化並行用量反応試験.....20 |
| (2) 洋名(命名法).....3 | 2) 比較試験.....20 |
| (3) ステム.....3 | 3) 安全性試験.....21 |
| II-3 構造式又は示性式.....3 | 4) 患者・病態別試験.....21 |
| II-4 分子式及び分子量.....3 | (6) 治療的使用.....22 |
| II-5 化学名(命名法).....3 | 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査) |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号.....3 | ・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験).....22 |
| II-7 CAS登録番号.....3 | 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した |
| III. 有効成分に関する項目4 | 試験の概要.....22 |
| III-1 物理化学的性質.....4 | VI. 薬効薬理に関する項目23 |
| (1) 外観・性状.....4 | VI-1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群.....23 |
| (2) 溶解性.....4 | VI-2 薬理作用.....23 |
| (3) 吸湿性.....4 | (1) 作用部位・作用機序.....23 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績.....24 |
| (5) 酸塩基解離定数.....4 | (3) 作用発現時間・持続時間.....32 |
| (6) 分配係数.....4 | VII. 薬物動態に関する項目33 |
| (7) その他の主な示性値.....4 | VII-1 血中濃度の推移・測定法.....33 |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性.....4 | (1) 治療上有効な血中濃度.....33 |
| III-3 有効成分の確認試験法.....4 | (2) 最高血中濃度到達時間.....33 |
| III-4 有効成分の定量法.....4 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度.....33 |
| IV. 製剤に関する項目5 | (4) 中毒域.....38 |
| IV-1 剤形.....5 | (5) 食事・併用薬の影響.....38 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状.....5 | (6) 母集団(ポピュレーション)解析により |
| (2) 製剤の物性.....5 | 判明した薬物体内動態変動要因.....39 |
| (3) 識別コード.....5 | VII-2 薬物速度論的パラメータ.....39 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び | (1) 解析方法.....39 |
| 安定なpH域等.....5 | (2) 吸収速度定数.....39 |
| IV-2 製剤の組成.....5 | (3) バイオアベイラビリティ.....39 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量.....5 | (4) 消失速度定数.....39 |
| (2) 添加物.....5 | (5) クリアランス.....39 |
| (3) その他.....5 | (6) 分布容積.....39 |
| IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....5 | (7) 血漿蛋白結合率.....40 |
| IV-4 製剤の各種条件下における安定性.....6 | VII-3 吸収.....40 |
| IV-5 調製法及び溶解後の安定性.....6 | VII-4 分布.....40 |
| IV-6 他剤との配合変化(物理化学的変化).....6 | (1) 血液-脳関門通過性.....40 |
| IV-7 溶出性.....6 | (2) 血液-胎盤関門通過性.....40 |
| IV-8 生物学的試験法.....6 | (3) 乳汁への移行性.....40 |
| IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法.....6 | (4) 髄液への移行性.....40 |
| IV-10 製剤中の有効成分の定量法.....6 | (5) その他の組織への移行性.....41 |
| IV-11 力価.....6 | VII-5 代謝.....41 |
| IV-12 混入する可能性のある夾雑物.....7 | (1) 代謝部位及び代謝経路.....41 |
| IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する | (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種.....42 |
| 情報.....7 | (3) 初回通過効果の有無及びその割合.....43 |
| IV-14 その他.....7 | (4) 代謝物の活性の有無及び比率.....43 |
| | (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....43 |

| | | | | |
|--------------|---------------------------|-----------|--------------|-----------------------|
| VII-6 | 排泄 | 43 | (3) 生殖発生毒性試験 | 62 |
| | (1) 排泄部位及び経路 | 43 | (4) その他の特殊毒性 | 63 |
| | (2) 排泄率 | 43 | | |
| | (3) 排泄速度 | 43 | | |
| VII-7 | トランスポーターに関する情報 | 43 | | |
| VII-8 | 透析等による除去率 | 44 | | |
| VIII. | 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 45 | X. | 管理的事項に関する項目 |
| VIII-1 | 警告内容とその理由 | 45 | X-1 | 規制区分 |
| VIII-2 | 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 45 | X-2 | 有効期間又は使用期限 |
| VIII-3 | 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 45 | X-3 | 貯法・保存条件 |
| VIII-4 | 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 45 | X-4 | 薬剤取扱い上の注意点 |
| VIII-5 | 慎重投与内容とその理由 | 45 | | (1) 薬局での取扱いについて |
| VIII-6 | 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 47 | | (2) 薬剤交付時の注意 |
| VIII-7 | 相互作用 | 48 | | (患者等に留意すべき必須事項等) |
| | (1) 併用禁忌とその理由 | 48 | | (3) 調剤時の留意点について |
| | (2) 併用注意とその理由 | 49 | X-5 | 承認条件等 |
| VIII-8 | 副作用 | 50 | X-6 | 包装 |
| | (1) 副作用の概要 | 50 | X-7 | 容器の材質 |
| | (2) 重大な副作用と初期症状 | 51 | X-8 | 同一成分・同効薬 |
| | (3) その他の副作用 | 54 | X-9 | 国際誕生年月日 |
| | (4) 項目別副作用発現頻度及び | | X-10 | 製造販売承認年月日及び承認番号 |
| | 臨床検査値異常一覧 | 54 | X-11 | 薬価基準収載年月日 |
| | (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等 | | X-12 | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の |
| | 背景別の副作用発現頻度 | 54 | | 年月日及びその内容 |
| | (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 54 | X-13 | 再審査結果、再評価結果公表年月日及び |
| VIII-9 | 高齢者への投与 | 55 | | その内容 |
| VIII-10 | 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 55 | X-14 | 再審査期間 |
| VIII-11 | 小児等への投与 | 55 | X-15 | 投薬期間制限医薬品に関する情報 |
| VIII-12 | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 55 | X-16 | 各種コード |
| VIII-13 | 過量投与 | 55 | X-17 | 保険給付上の注意 |
| VIII-14 | 適用上の注意 | 55 | | |
| VIII-15 | その他の注意 | 56 | XI. | 文献 |
| VIII-16 | その他 | 56 | XI-1 | 引用文献 |
| | | | XI-2 | その他の参考文献 |
| IX. | 非臨床試験に関する項目 | 57 | XII. | 参考資料 |
| IX-1 | 薬理試験 | 57 | XII-1 | 主な外国での発売状況 |
| | (1) 薬効薬理試験 | 57 | XII-2 | 海外における臨床支援情報 |
| | (2) 副次的薬理試験 | 57 | | |
| | (3) 安全性薬理試験 | 58 | XIII. | 備考 |
| | (4) その他の薬理試験 | 58 | XIII-1 | その他の関連資料 |
| IX-2 | 毒性試験 | 59 | | |
| | (1) 単回投与毒性試験 | 59 | | |
| | (2) 反復投与毒性試験 | 59 | | |

<別紙>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（二重盲検無作為化比較試験）における副作用の種類別発現状況一覧表

72

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ファミリーダックカプセル（以下、本剤）は、パノビノスタット乳酸塩を有効成分とする抗悪性腫瘍剤である。本剤は、ケイ皮ヒドロキサム酸の化合物クラスに分類される新規構造を有するヒストン脱アセチル化酵素（以下、HDAC）阻害剤であり、クラス I、II、IVのHDACを強力に阻害する。これによりヒストン及び非ヒストン蛋白の脱アセチル化の阻害を介し、がん抑制遺伝子の転写促進、腫瘍細胞のアポトーシスや細胞周期停止の誘導、及び血管新生や転移の阻害によって、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

また、HDAC阻害剤である本剤とプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブとの併用により、ユビキチン化蛋白分解経路であるプロテアソーム経路及びアグリソーム経路が阻害され、細胞ストレスやアポトーシス誘導が増強されると考えられる。多発性骨髄腫（以下、MM）細胞及びモデルマウスを用いた非臨床薬理試験において、これら2剤の併用、また、これらにデキサメタゾンを加えた3剤併用について検討した結果、いずれも単剤を上回る抗腫瘍効果が確認されたことから、再発又は再発かつ難治性のMM患者を対象に、当該併用療法に関する海外第I b相臨床試験を2007年に開始した。

MMは再発を繰り返す難治性の疾患である。再発又は難治性MM患者の治療には、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブや、免疫調節薬のサリドマイド、レナリドミドなどを用いたレジメンが主に使用されるが、ほとんどの患者で再発又は病勢進行がみられ、MMは依然として治癒困難な難治性の疾患であり、既存薬剤とは異なる作用機序を持つ新規薬剤の開発が待ち望まれてきた。

このような状況下、海外第I b相臨床試験では、用量漸増コホートで本剤とボルテゾミブ併用の用量を設定し、拡大コホートで更にデキサメタゾンを追加した3剤併用を検討した結果、その忍容性が示されるとともに有効性が示唆された。そこで、有効性と安全性を検証するため、再発又は再発かつ難治性のMM患者（ボルテゾミブ抵抗性を除く）を対象に、3剤併用に関する国際共同第III相臨床試験（プラセボ対照）を2010年から実施した。また、再発かつボルテゾミブ抵抗性のMM患者を対象に、同じ3剤併用レジメンを用いた海外第II相臨床試験（非対照）を実施した。その結果、両試験で良好な成績が得られ、米国では2014年3月、欧州では同年5月に承認申請を行い、米国において2015年2月に、「ボルテゾミブ及び免疫調節薬を含む2種類以上の治療を受けたことのある多発性骨髄腫（ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用）」の適応で承認を取得した。

本邦では、進行固形癌等の患者を対象として第I相臨床試験を2006年から実施し、外国での同デザインの試験と薬物動態及び安全性プロファイルに大きな違いがみられなかったことから、2010年開始のMM患者を対象とした国際共同第III相臨床試験に参画した。これらの試験と海外臨床試験の成績に基づき、2014年9月に承認申請を行い、2015年7月、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を適応症として承認を取得した。本邦において、本剤は希少疾病用医薬品指定を受けている。

<海外>

| | |
|----------|--|
| 2004年7月 | 進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫患者を対象に単剤で第I相臨床試験（B2101試験）開始 |
| 2006年3月 | 進行性血液悪性腫瘍患者を対象に単剤で第I相臨床試験（B2102試験）開始 |
| 2007年4月 | 再発かつ難治性のMM患者を対象に単剤で第II相臨床試験（B2203試験）開始 |
| 2007年10月 | 再発又は再発かつ難治性のMM患者を対象に、パノビノスタットとボルテゾミブを併用投与した第I b相臨床試験（B2207試験）開始；拡大コホートで、更にデキサメタゾンを加えた3剤併用を検討 |
| 2010年1月 | 再発又は再発かつ難治性のMM患者（ボルテゾミブ抵抗性を除く）を対象に、3剤併用レジメンを用いた国際共同第III相臨床試験（D2308試験／PANORAMA 1）開始 |
| 2010年6月 | 再発かつボルテゾミブ抵抗性のMM患者を対象に、3剤併用レジメンを用いた第II相非対照臨床試験（DUS71試験／PANORAMA 2）開始 |

2015年2月 米国で「ボルテゾミブ及び免疫調節薬を含む2種類以上の治療を受けたことのある多発性骨髄腫（ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用）」の治療薬として承認

<国内>

2006年11月 進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫患者を対象に単剤で第I相臨床試験（B1101試験）開始

2010年1月 再発又は再発かつ難治性のMM患者（ボルテゾミブ抵抗性を除く）を対象とした3剤併用レジメンを用いた国際共同第III相臨床試験（D2308試験/PANORAMA 1）に参画

2014年9月 「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品指定、並びに承認申請

2015年7月 「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の治療薬として承認取得

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）のアイソフォームを広く阻害することにより、骨髄腫細胞のアグリソーム経路^{※1}を遮断し抗腫瘍作用を示す（*in vitro*、マウス）。

本剤とプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブとを併用し、2つの蛋白分解経路を同時に阻害することで骨髄腫細胞のアポトーシスが相乗的に誘導されることが示唆されている（*in vitro*）。（p.23～32参照）

※1 アグリソーム経路：細胞中の不要な蛋白がアグリソームに集積し、最終的にリソソームで分解される経路

2. 本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの3剤併用投与では、再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者における無増悪生存期間（PFS）を有意に延長した^{※2}。（p.13、20～21参照）

※2 国際共同第III相臨床試験（PANORAMA 1）：フェリーダック+ボルテゾミブ+デキサメタゾン（BD）群 11.99ヵ月、プラセボ+BD 群 8.08ヵ月（ $p<0.0001$ 、層別ログランク検定）

3. 本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの3剤併用投与では、再発又は難治性のMM患者における完全奏効（CR）及びnear CRの割合は27.6%であった^{※3}。（p.20～21参照）

※3 国際共同第III相臨床試験（PANORAMA 1）

4. 本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの3剤併用投与に伴う副作用の発現状況は以下のとおりである。

再発又は難治性のMM患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、本剤投与381例（日本人18例含む）中、副作用は345例（90.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症213例（55.9%）、下痢194例（50.9%）、疲労118例（31.0%）、貧血101例（26.5%）、好中球減少症90例（23.6%）等であった。（承認時までの集計）

重大な副作用として、重度の下痢、脱水症状、骨髄抑制、出血、感染症、QT間隔延長、心障害、肝機能障害、腎不全、静脈血栓塞栓症、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があらわれることがある。（p.50～53参照）

II. 名称に関する項目

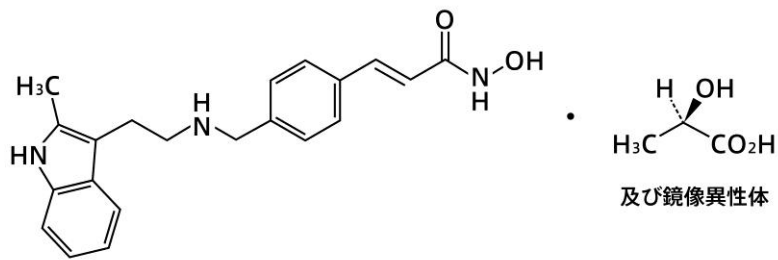
II-1. 販売名

- (1) 和名
 ファリーダックカプセル10mg
 ファリーダックカプセル15mg
- (2) 洋名
 FARYDAK® Capsules 10mg
 FARYDAK® Capsules 15mg
- (3) 名称の由来
 FARYDAKの-DAKはHDAC阻害剤のDACから命名した。

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法)
 パノビノスタット乳酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法)
 Panobinostat Lactate (JAN)
 panobinostat (r-INN)
- (3) ステム
 enzyme inhibitors : -stat

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_3H_6O_3$
 分子量 : 439.50

II-5. 化学名 (命名法)

(2*E*)-*N*-Hydroxy-3-[4-({[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]prop-2-enamide mono[(2*RS*)-2-hydroxypropanoate] (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : LBH589

II-7. CAS登録番号

960055-56-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色～微黄色又は微褐色の粉末である。
- (2) 溶解性 水、メタノール又はエタノールに溶けにくく、1-オクタノールにほとんど溶けない。
パノビノスタット乳酸塩の溶解性 (25°C)
- | 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 日本薬局方の表現 |
|--------------------------|-------------|----------|
| 水 | 3.799 | 溶けにくい |
| pH1.0 緩衝液 (0.1 mol/L 塩酸) | 0.640 | 極めて溶けにくい |
| pH4.5 緩衝液 (酢酸塩) | 3.780 | 溶けにくい |
| pH6.8 緩衝液 (リン酸塩) | 0.301 | 極めて溶けにくい |
| メタノール | 7.071 | 溶けにくい |
| エタノール | 1.090 | 溶けにくい |
| 1-オクタノール | 0.047 | ほとんど溶けない |
- (3) 吸湿性 25°C/75%RH、1週間の保存条件下で、吸湿性は認めなかった。
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：175.3°C
- (5) 酸塩基解離定数 pKa = 8.4 及び9.0 (溶媒：水/ジオキサン混液)
- (6) 分配係数 1-オクタノールでの溶解度が低いため、該当資料なし
- (7) その他の主な示性値 旋光性を示さないため、該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 又は照射量 | 結果 |
|--------|----------------|-------------------------------|---|-------------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60% RH | ポリエチレン袋に入れ、アルミニウムラミネート袋に入れて保存 | 24ヵ月 (継続中) | 24ヵ月まで安定 |
| 中間的試験 | 30°C/75% RH | 同上 | 24ヵ月 (継続中) | 24ヵ月まで安定 |
| 加速試験 | 40°C/75% RH | 同上 | 6ヵ月 | 6ヵ月まで安定 |
| 光安定性試験 | キセノン ランプ | 無包装 | 120、240万lux・h ≥200、≥400 W・h/m ² | 規格外の類縁物質の増加が認められた |

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、乾燥減量、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)、粉末X線回折測定法

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

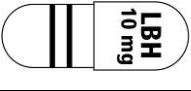

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

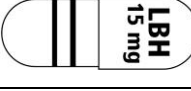

(1) 剤形の区別、 外観及び性状

剤形の区別：硬カプセル剤

外観及び性状：
ファリーダックカプセル 10mg

| | | |
|--------|---|---|
| 性状 | うすい緑色不透明の硬カプセル（内容物は白色の粉末） | |
| 外形 |  |  |
| 大きさ（約） | 長径：15.9 mm、短径：5.8 mm、質量：0.168 g | |

ファリーダックカプセル 15mg

| | | |
|--------|---|---|
| 性状 | 橙色不透明の硬カプセル（内容物は白色の粉末） | |
| 外形 |  |  |
| 大きさ（約） | 長径：19.4 mm、短径：6.9 mm、質量：0.255 g | |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

カプセル本体：
ファリーダックカプセル 10mg：「LBH 10 mg」と印字
ファリーダックカプセル 15mg：「LBH 15 mg」と印字

(4) pH、浸透圧比、 粘度、比重、無 菌の旨及び安定 なpH域等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性 成分）の含量

ファリーダックカプセル 10mg：
1カプセル中パノビノスタット乳酸塩12.576mg（パノビノスタットとして10mg）
を含有
ファリーダックカプセル 15mg：
1カプセル中パノビノスタット乳酸塩18.864mg（パノビノスタットとして15mg）
を含有

(2) 添加物

ファリーダックカプセル 10mg：
D-マンニトール、セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネ
シウム
カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色1号、三二酸化鉄含有
ファリーダックカプセル 15mg：
D-マンニトール、セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネ
シウム
カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄含有

(3) その他

該当しない

IV-3. 懸濁剤、乳剤の 分散性に対する 注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種
条件下における
安定性

| 試験 | 保存条件 | 包装形態 | 保存期間 又は照射量 | 結果 |
|--------|-------------|---|--------------------------------------|--------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | ポリ塩化ビニル/ポリク ロロトリフルオロエチ レンフィルムによる PTP包装 | 24ヵ月 (継続中) | 24ヵ月まで 安定 |
| 中間的試験 | 30°C/75%RH | 同上 | 24ヵ月 (継続中) | 24ヵ月まで 安定 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | ポリ塩化ビニル/ポリ塩 化ビニリデンフィルム によるPTP包装 | 6ヵ月 | 6ヵ月まで 安定 |
| 光安定性試験 | キセノン ランプ | 無包装 | 120万lux・h ≥200 W・h/m ² | 光に対して 安定 |

試験項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

IV-5. 調製法及び溶解
後の安定性

該当しない

IV-6. 他剤との配合変
化（物理化学的
変化）

該当しない

IV-7. 溶出性

試験法：回転バスケット法
試験液：0.01 mol/L塩酸900 mL
回転数：100回転/分
測定法：紫外可視吸光度測定法

IV-8. 生物学的試験法

該当しない

IV-9. 製剤中の有効成
分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

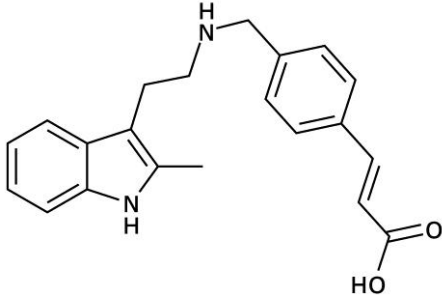
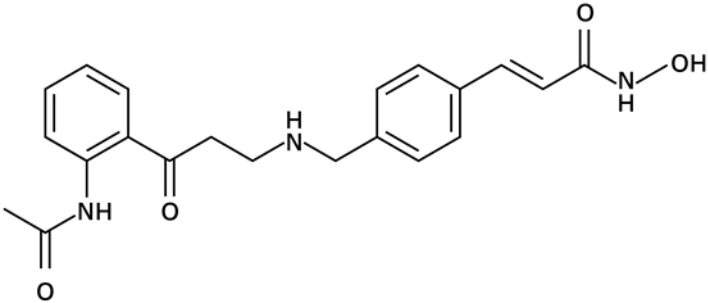
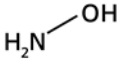
IV-10. 製剤中の有効成
分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-11. 力価

該当しない

IV-12. 混入する可能性のある夾雑物

| 名称 | 構造式 |
|-----------|--|
| 315-02 |  |
| 144-14 |  |
| ヒドロキシルアミン |  |

IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

IV-14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

- (1) 本剤の効能又は効果は、国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）¹⁾及び海外第Ⅱ相臨床試験（DUS71試験）²⁾の結果に基づき設定しており、これらの試験の対象患者から、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者が本剤投与の対象になると考えた。
- (2) 本剤の効能又は効果は、D2308試験、DUS71試験の結果に基づき設定したことから、本剤の適応患者の選択に際し、これらの試験の【臨床成績】の内容（V-3. 臨床成績の項参照）を熟知し、本剤の対象集団及び有効性、安全性を十分理解する必要があると考え、使用上の注意として注意喚起することとした。

V-2. 用法及び用量

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (2) ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) ボルテゾミブ及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤を16サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- (1) 本剤単剤における有効性及び安全性は確立されていないため、適正使用の観点から記載した。
- (2) (3) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）¹⁾及び海外第Ⅱ相臨床試験（DUS71試験）²⁾の結果より、本剤、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの3剤併用療法は、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して有用であることが確認された。併用薬剤の用法及び用量の詳細は【臨床成績】の項（V-3. 臨床成績の項）を参照することとし、併用薬剤の適正使用を推進するため、併用薬剤の添付文書を熟読することと記載した。
- (4) D2308試験では、治験治療は最大16サイクル（48週間）で実施されており、16サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性データは限られていることから記載した。

(5) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「【薬物動態】」の項参照）

(6) 本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。

投与開始基準

| | |
|----------------------|--|
| 血小板数 | 100,000/ μ L 以上 |
| 好中球数 | 1,500/ μ L 以上 |
| QTc 間隔 | 450msec 未満 (電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。) |
| 血中電解質 ^{注1)} | 電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。 |

注1) 血中カリウム、マグネシウム及びリン

(解説)

(5) 海外第 I 相臨床試験 (X2101試験)³⁾において、進行固形癌患者をNCI-CTEP (National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program) の基準に従い肝機能に基づき肝機能正常群、軽度、中等度及び高度肝機能障害群に群分けし、本剤30mg単回経口投与時の薬物動態を検討した結果、本剤のC_{max} (幾何平均値) は、正常群に比べ軽度及び中等度障害群でそれぞれ57%及び83%増加し (高度肝機能障害の1例では69%)、AUC_{inf} は、それぞれ43%及び105%増加した (高度肝機能障害の1例では81%)。T_{max}及びT_{1/2}は群間で同様であった。以上の結果を踏まえ、肝機能障害患者において注意喚起が必要と判断し、記載した。

(6) 本剤の投与開始基準は、D2308 試験での設定に準拠した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(7) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード^{注2)} 等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル 3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は 5mg 単位で行い、10mg/日未満に減量しないこと。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

| | 休薬・減量基準 | 投与量調節 |
|-------------------------------|---|---|
| 血小板数 | 25,000/ μ L 未満 又は 50,000/ μ L 未満 で出血を伴う場合 | 血小板数が50,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。 |
| 好中球数 | 500/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満 | 好中球数が1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 |
| | 500/ μ L 未満 | 好中球数が1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 |
| | 発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満で 38.5°C 以上の発熱を伴う場合) | 発熱が消失し、好中球数が1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1回5mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1回10mgに減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 |
| 下痢 (止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合) | グレード 2 | グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 |
| | グレード 3 | グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 |
| | グレード 4 | 本剤の投与を中止すること。 |
| 悪心、嘔吐 (制吐剤の使用にも関わらず持続する場合) | グレード 3 以上 | グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 |
| QTc 間隔 | 480msec 以上 500msec 以下の延長 又は ベースラインから 60msec を超える延長 | 本剤を休薬し、7日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、7日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。その後再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 |
| | 500msec を超える延長 | 本剤の投与を中止すること。 |
| その他の副作用 | グレード 3 以上の副作用 又は グレード 2 の副作用の再発 | グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から 1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 |

注2) NCI-CTCAE v.4.0

(解説)

(7) 本剤の休薬、減量基準は、D2308 試験及び DUS71 試験での設定に準拠した。血小板減少、好中球減少、下痢、悪心・嘔吐、QT 間隔延長等が認められた場合、適切な投与量調節による管理が必要と考え、投与量調節基準を設定した。なお、好中球数については、D2308 試験での設定より厳格な基準とした (D2308 試験での設定：好中球数が 500/mm³ 以上 750/mm³ 未満の場合、同一サイクル内で 2 回以上発現の際は、1,000/mm³ 以上に回復するまで休薬することとし、750/mm³ 以上 1,000/mm³ 未満は、減量又は休薬なし)。本剤 10mg/日未満の投与については検討していないため、10mg/日未満に減量しないことを記載した。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

| 試験区分 | 試験番号 | 対象：例数 | 試験デザイン | 目的 | 投与 | 資料区分※ |
|------|-----------------|---|---|------------------------|--|-------|
| 第Ⅲ相 | D2308 試験 (国際共同) | 再発又は再発かつ難治性のMM患者 (BTZ抵抗性を除く) : 768例 | 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間 | 有効性 安全性 PK (日本人) | <ul style="list-style-type: none"> 本剤20mg/日又はプラセボ (週3回、2週間経口投与後1週間休薬) BTZ 1.3mg/m²/日 (治療期1: 週2回、2週間静脈内投与後1週間休薬、治療期2: 週1回、2週間静脈内投与後1週間休薬) + Dex 20mg/日 (治療期1: 週4回、2週間経口投与後1週間休薬、治療期2: 週2回、2週間経口投与後1週間休薬) を本剤と併用 治療期1: 1~24週、治療期2: 25~48週 | ◎ |
| 第Ⅱ相 | DUS71 試験 (外国) | 再発かつBTZ抵抗性のMM患者: 55例 | 多施設共同 非盲検 | 有効性 安全性 | <ul style="list-style-type: none"> 20mg/日 (週3回、2週間経口投与後1週間休薬) BTZ 1.3mg/m²/日 (治療期1: 週2回、2週間静脈内投与後1週間休薬、治療期2: 週1回、2週間静脈内投与後1週間休薬) + Dex 20mg/日 (治療期1: 週4回、2週間経口投与後1週間休薬、治療期2: 週2回、2週間経口投与後1週間休薬) を本剤と併用 治療期1: 1~24週、治療期2: 25週~ | ◎ |
| 第Ⅰb相 | B2207 試験 (外国) | 再発又は再発かつ難治性のMM患者: 47例 (用量漸増) + 15例 (拡大) | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 有効性 安全性 PK/PD | <p>用量漸増コホート</p> <ul style="list-style-type: none"> 10~30mg/日 (週3回、毎週経口投与) BTZ 1.0~1.3mg/m²/日 (週2回、2週間静脈内投与後1週間休薬) を本剤と併用 <p>拡大コホート</p> <ul style="list-style-type: none"> 20mg/日 (週3回、2週間経口投与後1週間休薬) BTZ 1.3mg/m²/日 (週2回、2週間静脈内投与後1週間休薬) + Dex 20mg/日 (週4回、2週間経口投与後1週間休薬) *を本剤と併用 <p>*Dexは2サイクル目から開始</p> | ◎ |

※：◎評価資料、○参考資料

MM：多発性骨髄腫、BTZ：ボルテゾミブ、Dex：デキサメタゾン

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

| 試験区分 | 試験番号 | 対象：例数 | 試験デザイン | 目的 | 投与 | 資料区分※ |
|-----------|---------------------|---|-----------------------------|---------------------------------|---|-------|
| 第I相 | B1101 試験 (国内) | 進行固形癌又は CTCL患者： 13例 | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 安全性 PK | 10、15、20mg/日（週3回、 毎週経口投与） | ◎ |
| 第Ia相 | B2101 試験 (外国) | 進行固形癌又は CTCLを含む NHL患者： 95例 | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 安全性 PK 食事の影響 | 第1群：10～30mg/日（週3 回、毎週経口投与）、第3 群：30～45mg/日（週3回、 隔週経口投与）、第5群：30 ～60mg/日（週2回、毎週経 口投与）、第4、6群：20mg/ 日（週3回、毎週経口投与） | ◎ |
| 第Ia相 | A1101 試験 (国内) | 進行固形癌 患者：14例 | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 安全性 PK | 10～20mg/m ² /日（静脈内投 与） | ◎ |
| 第Ia相 | A2101 試験 (外国) | 進行固形癌、 CTCLを含む NHL又はHL患 者：86例 | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 安全性 PK | 第1群：1.2～9.0mg/m ² /日、 第2群：2.4～20.0mg/m ² /日、 第3群：10.0～20.0mg/m ² / 日、第4群：20.0～ 25.0mg/m ² /日 いずれも静脈内投与 | ◎ |
| 第Ia相/第II相 | A2102 試験 (外国) | 進行性血液悪性 腫瘍患者：15例 | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 安全性 PK | 4.8～14mg/m ² /日（静脈内投 与） | ◎ |
| 第I相 | B2108 試験 (外国) | 進行癌患者：4 例 | 非盲検 | マスバラン ス | [¹⁴ C] 標識体20mg/日（経口 投与） | ◎ |
| 第Ib相 | B2109 試験 (外国) | 進行性又は転移 性の固形癌患 者： 17例 | 多施設共同 非盲検 クロスオーバ ー | 薬物相互作 用（デキス トロメトル ファン） | ・20mg/日（週3回、経口投 与） ・デキストロメトルファン 60mg/日（経口投与）を本剤 と併用 | ◎ |
| 第Ib相 | B2110 試験 (外国) | 進行固形癌患 者：14例 | 非盲検 クロスオーバ ー | 薬物相互作 用（ケトコ ナゾール） | ・20mg/日（経口投与） ・ケトコナゾール 400mg/日 （経口投与）を本剤と併用 | ◎ |
| 第Ib相 | B2111 試験 (外国) | 進行固形癌患 者：36例 | 多施設共同 非盲検 クロスオーバ ー | 食事の影響 | 20mg/日（経口投与） | ◎ |
| 第I相 | X2101 試験 (外国) | 肝機能障害を有 する進行固形癌 患者：25例 | 多施設共同 非盲検 | 肝機能障害 | 30mg/日（経口投与） | ◎ |
| 第I相 | X2105 試験 (外国) | 腎機能障害を有 する進行固形癌 患者：37例 | 多施設共同 非盲検 | 腎機能障害 | 30mg/日（経口投与） | ◎ |
| 第II相 | B1201 試験 (国内) | 難治性のCTCL 又は低悪性度の 成人T細胞白血 病/リンパ腫患 者：4例 | 多施設共同 非盲検 | 安全性 PK | 20mg/日（週3回、毎週経口 投与） | ○ |
| 第Ia相/第II相 | B2102 試験 (外国) | 進行性血液悪性 腫瘍患者：176 例 | 多施設共同 非盲検 用量漸増 | 安全性 PK | 第1群：20～80mg/日（週3 回、毎週経口投与）、第2 群：30～80mg/日（週3回、 隔週経口投与） | ○ |
| 第II相 | B2201 試験 (外国) | 難治性のCTCL 患者：139例 | 多施設共同 非盲検 | 安全性 PK | 20mg/日（週3回、毎週経口 投与） | ○ |
| 第II相 | B2202 試験 (外国) | 慢性期の慢性骨 髄性白血病患 者：29例 | 多施設共同 非盲検 | 安全性 PK | 20mg/日（週3回、毎週経口 投与） | ○ |
| 第II相 | B2203 試験 (外国) | 再発かつ難治性 のMM患者：38 例 | 多施設共同 非盲検 | 安全性 PK | 20mg/日（週3回、毎週経口 投与） | ○ |

※：◎評価資料、○参考資料

MM：多発性骨髄腫、CTCL：皮膚T細胞性リンパ腫、NHL：非ホジキンリンパ腫、HL：ホジキンリンパ腫

注）本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

| 試験区分 | 試験番号 | 対象：例数 | 試験デザイン | 目的 | 投与 | 資料区分※ |
|------|-------------|---------------------------|--------------|------------------|---|-------|
| 第Ib相 | B2206試験(外国) | 再発又は再発かつ難治性のMM患者：46例 | 多施設共同非盲検用量漸増 | 有効性 安全性 PK | <ul style="list-style-type: none"> 5～25mg/日（週3回、毎週経口投与） レナリドミド25mg/日（3週間経口投与後1週間休薬）＋Dex 40mg/日（第1～4サイクル：週4回、3週間経口投与後1週間休薬、第5サイクル以降：週4回、1週間経口投与後3週間休薬）を本剤と併用 1サイクル4週間 | ○ |
| 第II相 | B2211試験(外国) | 移行期又は急性転化期の慢性骨髄性白血病患者：27例 | 多施設共同非盲検 | 安全性 PK | 20mg/日（週3回、毎週経口投与） | ○ |
| 第II相 | E2214試験(外国) | 再発又は難治性の古典型HL患者：129例 | 多施設共同非盲検 | 有効性 安全性 PK | 40mg/日（週3回、毎週経口投与） | ○ |

※：◎評価資料、○参考資料

MM：多発性骨髄腫、Dex：デキサメタゾン、HL：ホジキンリンパ腫

注）本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

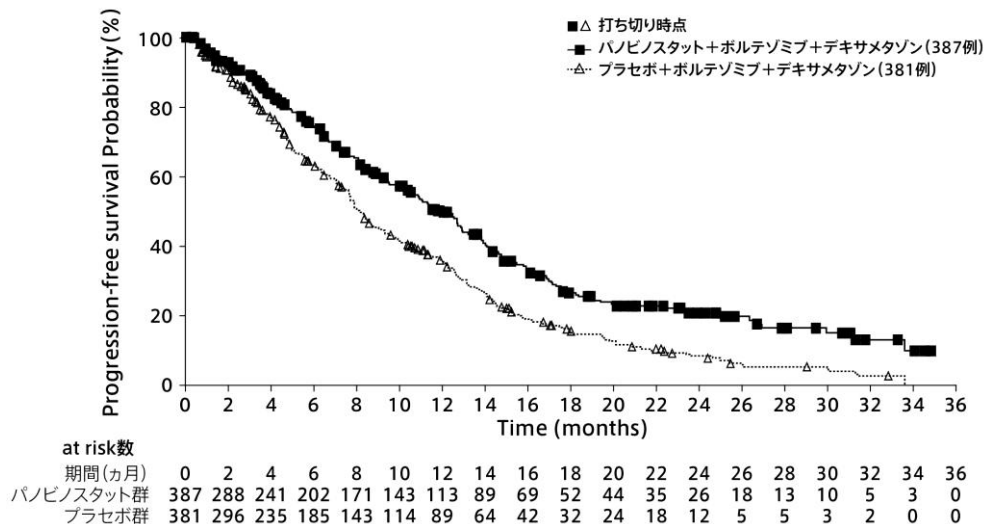
(2) 臨床効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（日本を含めた世界34カ国で実施された二重盲検比較試験）¹⁾

1～3回の前治療歴を有する再発又は難治性^{注1)}の多発性骨髄腫患者を対象に、ボルテゾミブ^{注2)}及びデキサメタゾン^{注3)}の併用下で、プラセボを対照群として本剤20mg^{注4)}を経口投与した。

合計768例（日本人患者34例を含む）がパノビノスタット群（387例、うち日本人は18例）又はプラセボ群（381例、うち日本人は16例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間の最終解析結果（中央値[95%信頼区間]）は、パノビノスタット群で11.99[10.32～12.94]ヵ月、プラセボ群で8.08[7.56～9.23]ヵ月であり、パノビノスタット群で有意な延長が認められた（ハザード比0.63、95%信頼区間0.52～0.76：層別ログランク検定 $p < 0.0001$ 、2013年9月10日データカットオフ）。また、副次評価項目である全生存期間の中間解析結果（中央値[95%信頼区間]）は、パノビノスタット群で38.24[34.63～45.37]ヵ月、プラセボ群で35.38[29.37～39.92]ヵ月であり、有意な延長は認められていない（ハザード比0.87、95%信頼区間0.70～1.07：層別ログランク検定 $p = 0.1783$ 、2014年8月18日データカットオフ）。（「V-3.(5) 検証的試験」の項参照）

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



注1) ①直近の治療により奏効が認められ、治療中又は治療後 60 日以内に病勢進行が認められなかった再発例、又は②1 レジメン以上の前治療に対して再発し、ボルテゾミブ以外の前治療に対して奏効が認められなかった又は治療中もしくは治療後 60 日以内に病勢進行が認められた難治性例が対象とされた。ただし、前治療でボルテゾミブに抵抗性を示した患者は除外された。

注2) ボルテゾミブの用法・用量は、1.3mg/m² (体表面積) を週2回、2週間 (1、4、8及び11日目) 静脈内に投与した後、10日間休薬 (12～21日目) した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。8サイクルを超えて継続投与する場合には、週1回、2週間 (1及び8日目) 静脈内に投与した後、13日間休薬 (9～21日目) し、6週間を1サイクルとし、4サイクル投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3) デキサメタゾンの用法・用量は、1日1回20mgを週4回、2週間 (1、2、4、5、8、9、11及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。8サイクルを超えて継続投与する場合には、週2回、2週間 (1、2、8及び9日目) 経口投与した後、12日間休薬 (10～21日目) し、6週間を1サイクルとし、4サイクル投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4) パノピノスタットの用法・用量は、1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相臨床試験 (B1101試験) ^{4,5)}

<試験の概要>

本試験 (多施設共同、非盲検、用量漸増) では、組織学的に進行固形癌又は皮膚 T細胞性リンパ腫と診断され、標準治療後に病勢進行が認められた又は標準治療が適用されない成人患者を対象に、本剤を毎週月水金曜日 (MWF) に1日1回経口投与した。患者は3つのコホートに登録され、それぞれ10、15、又は20mg/日の用量で投与された。計13例が投与を受けた。

<結果>

- いずれのコホートでも用量制限毒性 (DLT) は認められず、最大耐容量 (MTD) には達しなかった。
- 有害事象の発現率は100%であり、グレード3以上の有害事象の発現率は61.5% (8/13例) であった。最も発現率が高かった有害事象は、下痢及び悪心 (各76.9%) であった。血小板減少症は7例 (53.8%)、血小板数減少は5例 (38.5%) で報告された。疲労の発現率は10mg群で0%、15mg群で25.0%、20mg群で66.7%と用量依存的に上昇した。
- 死亡例は認められなかった。
- 重篤な有害事象が2例に発現し、10mg群で食欲不振及び20mg群で心房細動が各1例に認められた。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連が否定できないと判定された。
- 全用量コホートのほとんどの患者で血小板数は最初のサイクルに減少したが、休薬により回復した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 海外第 I a相臨床試験 (B2101試験)⁶⁾

<試験の概要>

本試験 (多施設共同、非盲検、用量漸増) は進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫の成人患者を対象とした。第1群の開始用量は15mg/日であり、毎週月水金曜日 (MWF) に1日1回経口投与した。第3群の開始用量は30mg/日であり、隔週でMWF投与した。第5群の開始用量は30mg/日であり、毎週月木曜日 (MTh) に1日1回投与した。第4群及び第6群は、第1群で決定された最大耐容量の20mg/日を毎週MWF投与した。第2群は連日経口投与としたが、他の臨床試験で連日投与での安全性に懸念が認められたため、実施しなかった。計95例が投与を受けた。

<結果>

- MTDは、第1群 (毎週MWF投与) で20mg、第3群 (隔週MWF投与) で30mg、第5群 (毎週MTh投与) で45mgであった。
- すべての患者で1件以上の有害事象が報告された。3つの投与スケジュールのMTDで認められた有害事象プロファイルは同様であり、発現率が高かった有害事象は悪心、疲労、下痢、及び食欲不振であった。最も発現率が高かったグレード3以上の有害事象は血小板減少症であった。
- 試験期間中又は本剤最終投与後28日以内に12例が死亡し、いずれも病勢進行による死亡であった。
- 第1、3、4、6群で最も発現率が高かった重篤な有害事象は呼吸困難であったが、いずれも本剤と関連はないと判断された。第5群では、2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。
- 発現率が高かったグレード3以上の血液学的検査異常は、血小板数減少及びリンパ球数減少であり、いずれもすべての投与スケジュールで発現率は25%を超えた。次いで発現率が高かったグレード3以上の異常は好中球数減少であり、発現率は毎週MWF投与の患者で12.8%、毎週MTh投与の患者で10.0%であり、隔週MWF投与では認められなかった。
- QT間隔延長が試験期間中に6例で認められた。QTcFが500msecを超えた患者は2例であり、ベースラインから60msec超延長した患者は5例であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3) 海外第 I a/II 相臨床試験 (B2102試験) ^{7,8)}

<試験の概要>

本試験 (多施設共同、非盲検、用量漸増) は進行性血液悪性腫瘍の成人患者を対象とした。投与は、第1群では28日間を1サイクルとし、毎週月水金曜日 (MWF) に1日1回経口投与 (20、30、40、60及び80mg/日) した。第2群では28日間を1サイクルとし隔週MWFに1日1回経口投与 (30、45、60及び80mg/日) した。また、疾患に基づいて2つのサブグループ (グループX及びグループY) に分類し、計176例が投与を受けた。

グループX: 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、急性リンパ性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病、異型慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、前リンパ球性白血病

グループY: 多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫

<結果>

- グループXの対象患者では、第1群でのMTDは60mgであり、主なDLTは疲労であった。第2群ではMTDには達しなかった。グループYにおいては、第1群での推奨用量は40mg、第2群での推奨用量は60mgと決定され、主なDLTはいずれの群においても血小板減少症であった。
- 発現率が高かった有害事象は悪心、下痢、疲労であった。最も高かったグレード3以上の有害事象は血小板減少症であった。
- 試験期間中又は本剤最終投与後28日以内に42例が死亡し、35例はグループX、7例はグループYであった。ほとんどの患者の死因は病勢進行であった。グループXの2例の死亡は本剤と関連ありと判断されたが、気管支肺アスペルギルス症及び多臓器不全に伴う肺出血の別要因の可能性も考えられた。グループYではいずれの死亡も本剤との関連はないと判断された。

4) 血小板減少に関する国内および海外臨床試験の併合解析⁹⁾

国内臨床試験 (B1101、B1201) と海外臨床試験 (A2101、A2102、B2101、B2102、B2109、B2110、B2111、B2201、B2202、B2203、B2211、E2214) の計14試験を併合してPopulation PK/PD解析を実施し、血小板減少と薬物動態との関係性を評価した。

その結果、毎週投与に比べ、隔週投与により薬物濃度の累積を抑えることで、血小板減少のリスクを軽減できると考えられた。

5) QT間隔延長に関する国内および海外臨床試験の併合解析¹⁰⁾

国内臨床試験 (B1101) と海外臨床試験 (B2101、B2102、B2201、B2202、B2203、B2211、B2109、B2110、B2111、X2101、X2105) の計12試験の併合データを用い、血漿中濃度と心拍数で補正したQTcFの関係について解析した。その結果、20mg週3回経口投与におけるパノピノスタット及び代謝物BJB432 (hERGチャネル阻害のIC₅₀が、それぞれ3.5及び1.6µmol/L) の血漿中濃度の範囲では、当該濃度とQT間隔延長の間に明確な関連性は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 探索的試験

1) 海外第Ⅱ相臨床試験 (B2203試験) ^{11,12)}

本試験は、2レジメン以上の前治療を受け、かつ直近の治療法に抵抗性を示した多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象として、本剤の単剤投与を検討した。

| | |
|--------------------------------------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 実施国 | オーストラリア、カナダ、ドイツ、イタリア、スペイン、米国 |
| 対象 | 2レジメン以上の前治療を受け、かつ直近の治療法に抵抗性を示したMM患者：38例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none">IMWG基準に基づきMMと診断された患者2レジメン以上の前治療を受け、前治療にはボルテゾミブを含み、更にレナリドミド又はサリドマイドが含まれていること。 |
| 試験方法 | 本剤は、20mgを1日1回、週3回 (各サイクルのDay1、3、5、8、10、12、15、17、19)、毎週経口投与した。 1サイクルは3週間とし、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することとした。 |
| 評価項目 | EBMT 基準に基づく奏効率 (主要評価項目)、安全性、薬物動態等 |
| 結果 (データカット オフ日：2011年 8月10日) | <有効性> <ul style="list-style-type: none">第1ステージで登録された38例のうち、2例で奏効が認められ、1例は、本剤による治療を19ヵ月間継続し、PRを持続していた。もう1例は、SDで本剤による治療を28ヵ月間継続した。第2ステージへの移行条件を満たす有効性が示されなかったため、本試験は中止となった。 <安全性> <ul style="list-style-type: none">忍容性は良好であった。発現率が高かった有害事象は、悪心、疲労、下痢、血小板減少症、嘔吐、貧血、好中球減少症、背部痛など、血液関連事象 (ほとんどがGrade3以上) 及び胃腸関連事象 (ほとんどがGrade2以下) であった。心電図検査の結果、ベースラインから60msec超のQT間隔延長が2例に、480msec超のQT間隔延長が1例に認められた。500msec超のQT間隔延長は認められなかった。 |

IMWG : International Myeloma Working Group、EBMT : European Bone Marrow Transplant organization、SD : 安定、PR : 部分奏効

2) 海外第Ⅰb相臨床試験 (B2207試験) ^{13,14)}

本試験は、再発又は再発かつ難治性の多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象として、用量漸増コホートで本剤とボルテゾミブ (BTZ) の併用を検討し、その後、拡大コホートで、本剤、BTZ、デキサメタゾン (Dex) の3剤併用を検討した。

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、用量漸増 |
| 実施国 | オーストラリア、カナダ、ドイツ、イタリア、スペイン、米国 |
| 対象 | 再発又は再発かつ難治性MM患者 用量漸増コホート：47例、拡大コホート：15例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none">IMWG基準に基づきMMと診断された患者1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は再発かつ難治性のMM患者BTZによる治療が妥当と判断された患者 |

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

| | |
|--------------------------------------|--|
| 試験方法 | <p>本試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートから構成された。用量漸増コホートでは本剤及びBTZを併用した際のMTDを検討し、拡大コホートでは用量漸増コホートで決定された推奨用量を用いて安全性、忍容性、及び探索的に有効性を検討した。</p> <p>用量漸増コホートでは、6つのグループで本剤10~30mg/日の週3回毎週とBTZ 1.0又は1.3mg/m²/日の週2回2週間投与後、1週間休薬のスケジュールによる併用を検討した。</p> <p>拡大コホートでは以下の用法・用量で併用投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤：20mg週3回、2週間投与後、1週間休薬 ・ BTZ：1.3mg/m²をDay1、4、8、11に投与 ・ Dex：20mgを第2サイクルからDay1、2、4、5、8、9、11、12に投与 <p>1サイクルは3週間とし、すべての薬剤で1週間の休薬期間を設定した。8サイクル終了後、BTZ及びDexは投与終了とし、本剤は病勢進行が認められるまで単剤での投与継続を可能とした。</p> |
| 評価項目 | <p>本剤とBTZを併用投与した際のMTD、IMWG基準に基づく奏効率 (ORR)、安全性、薬物動態等</p> |
| <p>結果 (データカットオフ日：2011年8月10日)</p> | <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量漸増コホート：ORRは44.7%であり、sCR及びCRが各2例、VGPRが3例、PRが14例であった。 ・ 拡大コホート：ORRは73.3%であり、VGPRが3例、PRが8例であった。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MTDは本剤20mg+BTZ 1.3mg/m²であった。また、本剤の2週間投与後、1週間休薬の投与スケジュールの推奨用量は、本剤20mg (週3回)、BTZ 1.3mg/m²、Dex 20mgと決定された。 ・ 用量漸増コホート：すべての患者で有害事象が1件以上認められ、95.7%にグレード3以上の有害事象が認められた。発現率が高かったグレード3以上の有害事象は、血小板減少症 (85.1%)、好中球減少症 (63.8%) であった。 死亡は3例に報告された。2例は試験期間中に原疾患により死亡し、1例は本剤最終投与28日以降に呼吸不全で死亡した。 重篤な有害事象の発現率は61.7%であり、多くが治験薬との関連ありと判断された。発現率が高かった重篤な有害事象は、発熱 (17%)、血小板減少症 (14.9%)、及び好中球減少症 (8.5%) であった。 ・ 拡大コホート：全15例に有害事象が1件以上認められ、86.7%にはグレード3以上の有害事象が認められた。発現率が高かったグレード3以上の有害事象は、血小板減少症 (66.7%)、好中球減少症 (46.7%)、リンパ球減少症 (33.3%)、低リン酸血症 (26.7%) であった。 死亡は試験期間中2例に報告され、それぞれ損傷及び虚血性脳卒中により死亡した。いずれも本剤との関連はないと判断された。 重篤な有害事象の発現率は40.0% (6/15例) であり、そのうち4例に発現した重篤な有害事象が治験治療と関連ありと判断された。発現率が高かった重篤な有害事象は、血小板減少症 (26.7%) 及び脱水 (13.3%) であった。 |

IMWG：International Myeloma Working Group、MTD：最大耐容量、ORR：奏効率、CR：完全奏効、sCR：stringent CR、PR：部分奏効、VGPR：very good partial response

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13~21日目) する。この3週間で1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3) 海外第Ⅱ相臨床試験（DUS71試験）^{2, 15)}

本試験では、再発かつボルテゾミブ（BTZ）抵抗性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象として、本剤、BTZ、デキサメタゾンの3剤併用を検討した。

| | |
|------------------------------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検 |
| 実施国 | 米国 |
| 対象 | 再発かつBTZ抵抗性のMM患者：55例 |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> IMWG基準に基づきMMと診断された患者 免疫調節薬（サリドマイド、レナリドミド）を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発かつBTZ抵抗性のMM患者（BTZ抵抗性はBTZを含む直近の治療中又は治療中止後60日以内の病勢進行とした） BTZ以外の前治療に対して再発が認められた患者 |
| 試験方法 | <p>投与期間は2つの治療期（治療期1、治療期2）から構成された。</p> <p>治療期1は3週間を1サイクルとして8サイクル実施し、治療期2は6週間を1サイクルとして投与を継続した。</p> <p>投与スケジュールは、治療期1、治療期2ともに、後述の国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）と同じであった。（「V-3.(5) 検証的試験、2) 比較試験」の項参照）</p> |
| 評価項目 | 第8サイクル終了時の修正EBMT基準に基づく奏効率（ORR）（主要評価項目）、第8サイクル終了時のMR以上の割合、PFS、OS、安全性等 |
| 結果 （データカットオフ日：2012年12月4日） | <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 8サイクル終了時のORRは34.5%であり、nCRが1例（1.8%）、PRが18例（32.7%）であった。また、MRに達した患者は10例（18.2%）であり、MR以上の割合は52.7%であった。 Kaplan-Meier法で推定したPFS及びTTPの中央値はいずれも5.4ヵ月、OSの中央値は17.5ヵ月であった。 BTZ治療中に再発した患者及びBTZ治療終了から60日以内に再発した患者でのPFSの中央値はそれぞれ4.2ヵ月と7.6ヵ月であり、60日以内に再発した患者でPFSは長かった。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の98%で有害事象が認められ、発現率が高かった有害事象は、下痢（70.9%）、疲労（67.3%）、血小板減少症（65.5%）、悪心（60.0%）、貧血（47.3%）であった。グレード3以上の有害事象の発現率は89.1%であり、発現率が高かったグレード3以上の有害事象は、血小板減少症（63.6%）、下痢（20.0%）、疲労（20.0%）、貧血、好中球減少症、及び肺炎（各14.5%）であった。 治験治療終了後28日以内の死亡が4例報告され、3例は原疾患により死亡し、1例は肺炎及びインフルエンザ後の多臓器不全により死亡した。 重篤な有害事象の発現率は70.9%であり、そのうちグレード3の発現率は25.5%、グレード4の発現率は45.5%であった。 QTcFが500msecを超えた患者は認められなかった。 |

IMWG：International Myeloma Working Group、EBMT：European Bone Marrow Transplant organization、ORR：奏効率、nCR：near CR、PR：部分奏効、MR：minor response、TTP：病勢進行までの期間、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量
反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）^{1,16)}

本試験では、再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象として、本剤、ボルテゾミブ（BTZ）、デキサメタゾン（Dex）の3剤併用の有効性及び安全性を、プラセボ、BTZ、Dexの併用を対照として検証した。ただし、BTZ抵抗性の症例は対象から除外された。

| | |
|---------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 |
| 実施国又は地方 | アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、チェコ、デンマーク、エジプト、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、イスラエル、イタリア、日本、韓国、レバノン、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ロシア、シンガポール、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、台湾、タイ、トルコ、イギリス、米国 |
| 対象 | 再発又は難治性のMM患者（BTZ抵抗性を除く）：768例（日本人34例を含む） |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> IMWG基準に基づきMMと診断された患者 1～3レジメンの前治療歴を有し、以下のいずれかを満たすMM患者 <ul style="list-style-type: none"> 再発MM：直近の治療でMR以上の奏効が認められ、治療中又は治療終了後60日以内の病勢進行が認められなかった患者 再発かつ難治性のMM：1レジメン以上の前治療に対して再発し、BTZを除く、その他の前治療に対して、MRに達しなかった又は治療中もしくは治療終了後60日以内の病勢進行が認められた患者 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> MMに対するすべての前治療に対して抵抗性を示した患者（primary refractory） BTZを用いた前治療に対し抵抗性を示した患者 |
| 試験方法 | <p>投与期間は2つの治療期（治療期1、治療期2）から構成され、最大48週間投与された。治療期1は3週間を1サイクルとして8サイクル実施し、治療期2は6週間を1サイクルとして4サイクル実施した。</p> <p>患者は、本剤、BTZ、Dex併用群（パノビノスタット群）又はプラセボ、BTZ、Dex併用群（プラセボ群）のいずれかに1：1の比でランダムに割り付けられた。試験期間中はプラセボ群からパノビノスタット群へのクロスオーバーは認めなかった。</p> <p>各薬剤の用法・用量は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の用法・用量は、1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10、12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。 BTZの用法・用量は、1.3mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内に投与した後、10日間休薬（12～21日目）した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。8サイクルを超えて継続投与する場合には、週1回、2週間（1、8日目）静脈内に投与した後、13日間休薬（9～21日目）し、6週間を1サイクルとし、4サイクル投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。 Dexの用法・用量は、1日1回20mgを週4回、2週間（1、2、4、5、8、9、11、12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）した。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返した。8サイクルを超えて継続投与する場合には、週2回、2週間（1、2、8、9日目）経口投与した後、12日間休薬（10～21日目）し、6週間を1サイクルとし、4サイクル投与を繰り返した。なお、症状に応じ適宜減量した。 <p>第8サイクルのDay 1に臨床的ベネフィット〔修正EBMT基準による効果判定で不変（NC）以上〕が認められた患者は、更に治験治療を24週間継続し、許容できない毒性が認められるまで、又は治験治療が患者にとって有益でないとい治験責任医師が判断するまでのいずれか早い方まで治療を継続した。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>評価項目</p> | <p>主要評価項目：修正EBMT基準に従った治験責任医師判定に基づくPFS 主な副次的評価項目：OS その他の副次的評価項目：修正EBMT基準に基づく奏効率（ORR）、nCR及びCRの割合、安全性、薬物動態等</p> |
| <p>結果 (データカットオフ日：OSを除き2013年9月10日。OSは2014年8月18日)</p> | <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、パノビノスタット群（n=387）では11.99ヵ月であり、プラセボ群（n=381）の8.08ヵ月よりも有意な延長が認められた（$p < 0.0001$、層別ログランク検定）。また、プラセボ群に対するパノビノスタット群のHRは0.63であり、パノビノスタット群ではPFSイベント発現リスクが37%低下した。（「V-3.(2) 臨床効果」の項参照） 日本人（n=34）においても、PFSは全体の結果と同様であった [PFSの中央値：パノビノスタット群（n=18）で10.6ヵ月、プラセボ群（n=16）で9.0ヵ月、HR（95%CI）：0.65（0.28～1.50）]。 PFSの部分集団別の解析では、いずれの部分集団（性別、人種別、造血幹細胞移植の有無、BTZ、免疫調節薬などの前治療、MMに対する難治性の有無、細胞遺伝学的リスク分類）も、PFSのHRは1未満であり、パノビノスタット群でのPFSは優れている傾向が認められた。 Kaplan-Meier法で推定したOS（中央値）は、パノビノスタット群で38.24ヵ月、プラセボ群で35.38ヵ月であり、パノビノスタット群で延長傾向が認められたが、有意差は認められなかった（$p=0.1783$、層別ログランク検定）。 ORRは、パノビノスタット群で60.7%とプラセボ群の54.6%より高かったが、有意差は認められなかった（$p=0.0873$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。nCR以上の割合は、パノビノスタット群で27.6%、プラセボ群で15.7%であり、パノビノスタット群で約2倍高かった（$p=0.00006$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> パノビノスタット群で発現率が高かった有害事象は、下痢（68.2%）、血小板減少症（64.6%）、貧血（41.5%）、疲労（41.2%）、悪心（36.2%）であった。プラセボ群では、下痢（41.6%）、血小板減少症（40.8%）、末梢性ニューロパチー（35.3%）、貧血（33.4%）であった。 治験治療中もしくは中止後28日までの死亡はパノビノスタット群で30例（7.9%）、プラセボ群で18例（4.8%）に認められ、このうち病勢進行以外による死亡は、それぞれ26例（6.8%）、12例（3.2%）であった。 5%以上の重篤な有害事象は、パノビノスタット群において肺炎（14.7%）、下痢（11.3%）、血小板減少症（7.3%）であった。一方、プラセボ群では5%以上の重篤な有害事象として肺炎（10.6%）がみられた。 治験治療の投与中止に至った有害事象の発現率は、パノビノスタット群が36.2%、プラセボ群が20.4%であった。両群で発現率が高かった事象は下痢（パノビノスタット群：4.5%、プラセボ群：1.6%）、末梢性ニューロパチー（パノビノスタット群：3.7%、プラセボ群：1.9%）、疲労（両群とも2.9%）、無力症（パノビノスタット群：2.9%、プラセボ群：0%）であった。 |

IMWG：International Myeloma Working Group、EBMT：European Bone Marrow Transplant organization、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、MR：minor response、ORR：奏効率、CR：完全奏効、nCR：near CR、HR：ハザード比、CI：信頼区間

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・
特定使用成績調
査（特別調査）・
製造販売後臨床
試験（市販後臨床
試験）

該当資料なし

2) 承認条件として
実施予定の内容
又は実施した試験
の概要

【承認条件】

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

承認条件により、特定使用成績調査（全例調査）を実施中

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤：vorinostat（ボリノスタット）

VI-2. 薬理作用

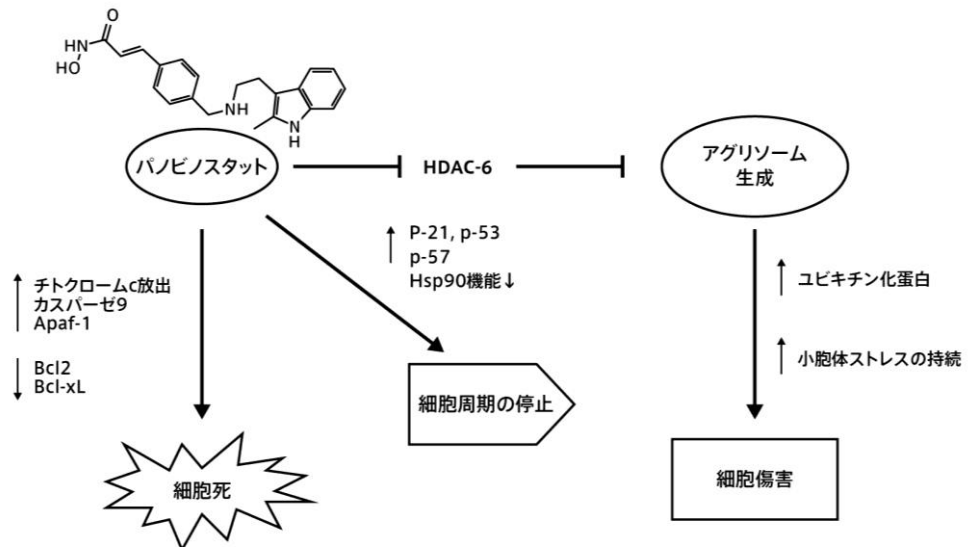
(1) 作用部位・作用機序

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）のアイソフォームはHDAC1からHDAC11まで存在し、これらは細胞内の局在及び機能に基づき3つのクラス（クラスI、II、及びIV）に大別される¹⁷⁾。HDACは、正常組織に比して腫瘍組織において過剰に発現していることが報告されており^{18,19)}、特に、クラスI及びIIのHDACの過剰な発現や活性異常は、がん（主に白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫のような血液悪性腫瘍）の発症に関与していると考えられている²⁰⁾。

パノビノスタット乳酸塩（以下、パノビノスタット）は、ケイ皮ヒドロキサム酸の化合物クラスに分類される新規構造を有するHDAC阻害剤である。クラスI、II、及びIVのHDAC活性を低濃度で阻害し、HDACアイソフォームを幅広く阻害する（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。パノビノスタットがHDACを阻害することにより、ヒストン及び非ヒストン蛋白（がん細胞の増殖に関連する転写因子や細胞内骨格及び蛋白安定化を制御する機能蛋白）のアセチル化レベルが上昇し、がん抑制遺伝子の転写促進、がん細胞のアポトーシス、及び細胞周期停止の誘導が生じることにより、腫瘍増殖抑制作用が発揮されると考えられる。

パノビノスタットによる細胞死や細胞周期停止に至る遺伝子発現変化、並びにアグリソーム生成阻害を介した細胞傷害作用を下図に示す²¹⁾。パノビノスタットは、エピジェネティック経路に作用して、抑制された腫瘍抑制因子の発現を活性化する。また、Hsp90のような非ヒストン蛋白のアセチル化を促進し、腫瘍形成に関与する蛋白の安定化を阻害する。更に、パノビノスタットはHDACクラスIIに属するHDAC6を阻害し、アグリソーム経路を抑制することによって、細胞内での異常蛋白の過剰な蓄積やストレスを引き起こし、アポトーシスを誘導することが報告されている。これら一連の作用がパノビノスタットを含むHDAC阻害剤の抗腫瘍活性に寄与していると考えられている。

パノビノスタットの作用機序



(Neri P, et al.: Expert Opin. Investig. Drugs. 21(5), 733-747, 2012 ; 一部改変)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標的阻害活性及び標的阻害関連作用 (*in vitro*)

① ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害活性²²⁾

パノビノスタットはHDACの各アイソフォームを強力に阻害し、多くのアイソフォームに対して10nM未満のIC₅₀を示した。

HDACアイソフォームに対するパノビノスタットの酵素阻害活性

| アイソフォーム | IC ₅₀ (nM) |
|-----------------|-----------------------|
| HDAC1 (クラス I) | 2.5 |
| HDAC2 (クラス I) | 13.2 |
| HDAC3 (クラス I) | 2.1 |
| HDAC4 (クラス II) | 203 |
| HDAC5 (クラス II) | 7.8 |
| HDAC6 (クラス II) | 10.5 |
| HDAC7 (クラス II) | 531 |
| HDAC8 (クラス I) | 277 |
| HDAC9 (クラス II) | 5.7 |
| HDAC10 (クラス II) | 2.3 |
| HDAC11 (クラスIV) | 2.7 |

平均値 (n ≥ 4)

方法：各アイソフォームの遺伝子を導入し発現させたヒト由来細胞株又は組み換えバキュロウイルス感染細胞から精製したHDACを用い、パノビノスタットの50%阻害濃度 (IC₅₀) を求めた。

② 細胞周期制御遺伝子p21の転写活性化に対する作用^{23, 24)}

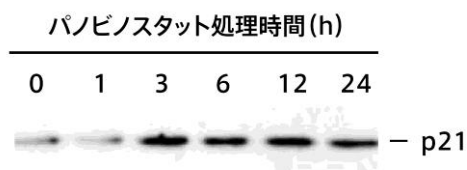
HDAC阻害を介したヒストンのアセチル化により誘発されるp21の転写活性化について、パノビノスタットの50%転写活性化濃度 (AC₅₀) を算出した結果、AC₅₀は46nMであった²³⁾。

ヒト由来多発性骨髄腫細胞株のMM1.S細胞では、パノビノスタット100nM、3時間以上の処置でp21の発現上昇が認められた²⁴⁾。

また、MM1.S細胞をパノビノスタット100nMで24時間処理したときのG₀/G₁期細胞の割合は72.2%であり、対照群の43.0%と比較して高いことが確認された²⁴⁾。

p21は、サイクリン/CDK2複合体又はサイクリン/CDK1複合体の活性を阻害し、G₁期における細胞周期停止に重要な役割を果たすと考えられていることから、パノビノスタットはp21の発現を亢進させ、多発性骨髄腫細胞をG₁期に停止させることが示された。

ヒト由来多発性骨髄腫細胞株におけるパノビノスタットのp21発現上昇作用



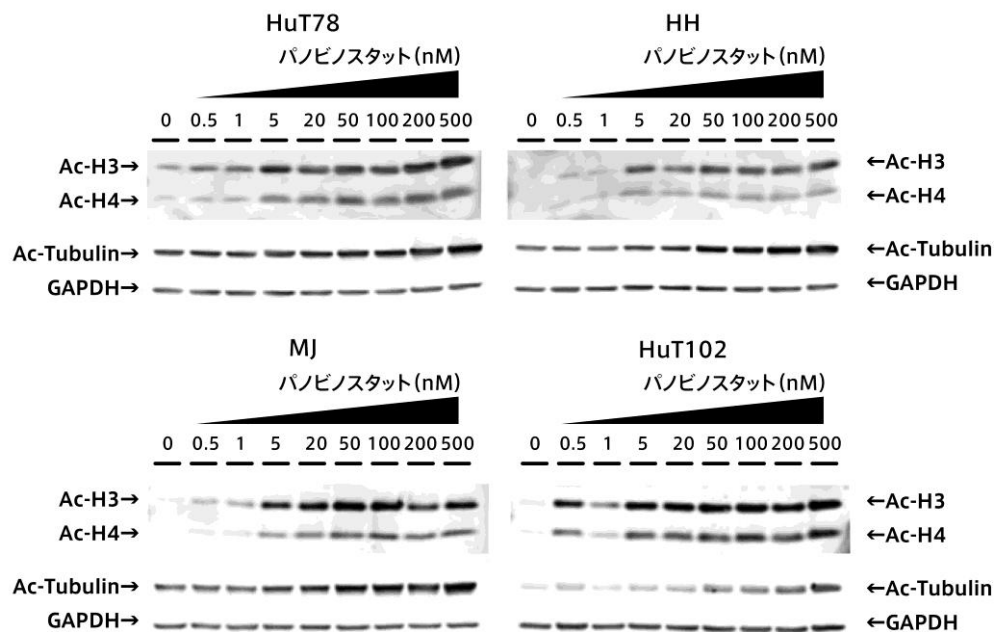
方法：p21プロモーター-ルシフェラーゼアッセイで、p21活性化因子のpsammaplin Aを陽性対照として50%転写活性化濃度 (AC₅₀) を算出した。

ヒト由来多発性骨髄腫細胞株MM1.Sをパノビノスタット100nM存在下で0、1、3、6、12、及び24時間培養した後、p21の発現量をウエスタンブロット法により評価した。また、細胞周期の解析ではCD38-CD138/Propidium Iodide二重染色法を用いた。

③ ヒト由来皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）細胞株におけるヒストン及びチューブリンのアセチル化に対する作用²⁵⁾

パノビノスタットは0.5～500nMの範囲で濃度依存的に、ヒト由来CTCL細胞株（Hu T78、HH、MJ、Hu T102）におけるアセチル化ヒストン及びアセチル化チューブリンを増加させた。

CTCL細胞株におけるヒストン及びチューブリンに対するパノビノスタットのアセチル化亢進

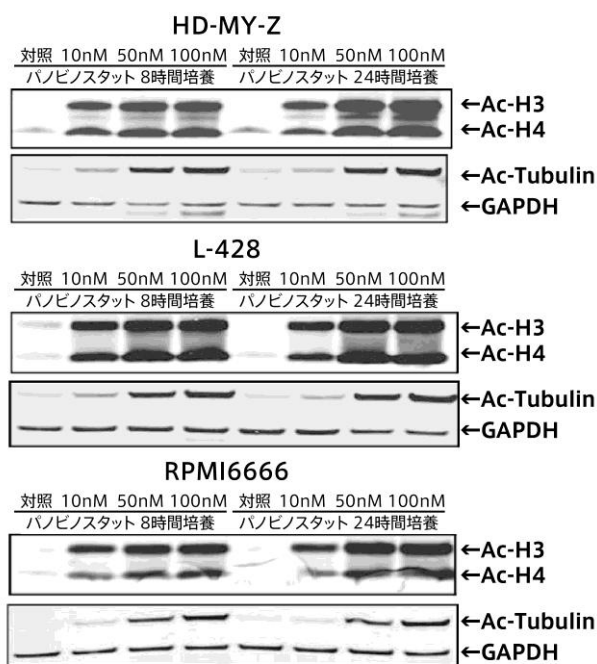


方法：4種のヒト由来CTCL細胞株（Hu T78、HH、MJ、及びHu T102）にパノビノスタット0.5～500nM又は溶媒を添加して4時間培養した後、その細胞溶解物並びにアセチル化ヒストンH3、H4、及びチューブリンの特異的抗体を用い、ウエスタンブロットを実施した（GAPDHは内部標準蛋白として検出）。

④ ヒト由来ホジキンリンパ腫（HL）細胞株におけるヒストン及びチューブリンのアセチル化に対する作用²⁶⁾

パノビノスタット存在下で8時間培養したとき、ヒト由来HL細胞株すべてにおいて、10nMからアセチル化ヒストンの増加がみられ、アセチル化ヒストンの増加は培養時間を24時間まで延長しても認められた。パノビノスタットは10~100nMの範囲で濃度依存的に、ヒト由来HL細胞株におけるアセチル化ヒストン及びアセチル化チューブリンを増加させた。

ヒト由来HL細胞株におけるヒストン及びチューブリンに対するパノビノスタットの
アセチル化亢進作用



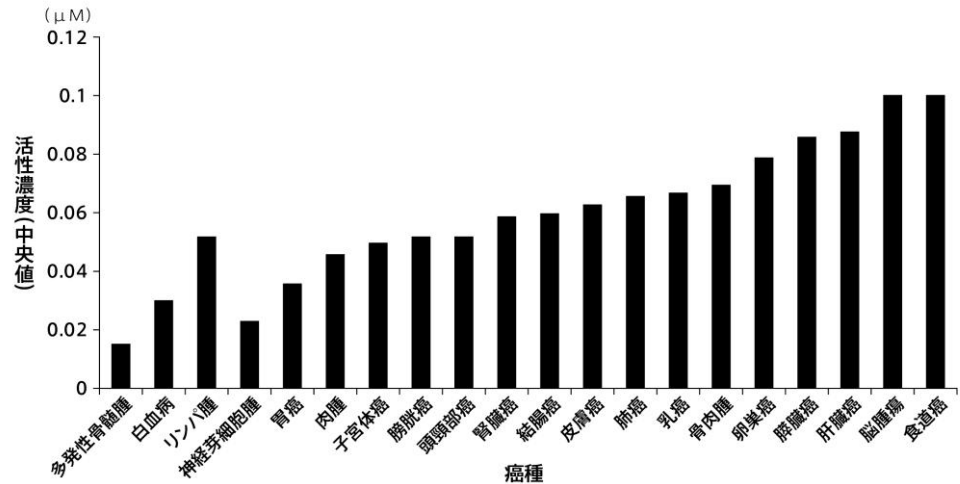
方法：3種のヒト由来HL細胞株（HD-MY-Z、L-428、及びRPMI6666）にパノビノスタット10~100nM又は溶媒を添加して8又は24時間培養した後、その細胞溶解物を用いて、アセチル化ヒストンH3、H4、及びチューブリンの特異的抗体により、ウエスタンブロットを実施した（GAPDHは内部標準蛋白として検出）。

2) 多発性骨髄腫細胞に対する細胞活性 (*in vitro*)

① 各種腫瘍ヒト由来細胞株に対する細胞傷害作用²⁷⁾

Cancer Cell Line Encyclopedia (CLE) における約470種のヒト由来細胞株パネルを用いた *in vitro* 試験の結果、パノビノスタットは多くの細胞株に対して強力な活性を示し、特に多発性骨髄腫の細胞株は感受性が高いことが示された。

Cancer Cell Line Encyclopedia (CLE) ヒト由来細胞株パネルにおけるパノビノスタットの細胞感受性

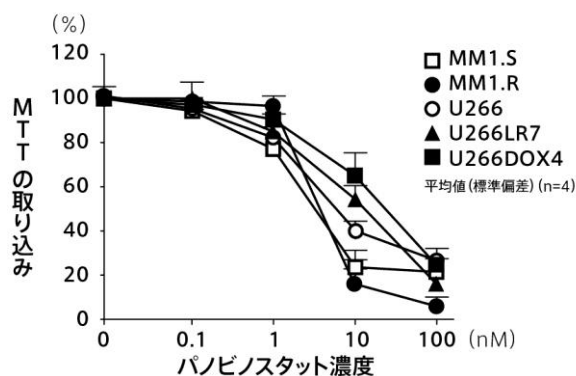


方法：CLEにおける約470種のヒト由来細胞株パネルを用いた細胞感受性解析により、パノビノスタットの各細胞株への感受性を評価した。

② ヒト由来多発性骨髄腫 (MM) 細胞株に対する増殖抑制作用²⁴⁾

骨髄腫の標準的治療薬に感受性又は耐性を示す複数のヒト由来MM細胞株を用いた MTTアッセイによる検討の結果、パノビノスタットは、デキサメタゾン感受性細胞株 (MM1.S)、デキサメタゾン耐性細胞株 (MM1.R)、メルファラン感受性細胞株 (U266)、メルファラン耐性細胞株 (U266LR7)、及びドキシソルビシン感受性細胞株 (U266DOX4) の増殖 (MTT取り込み) を濃度依存的に抑制した。MM1.S、MM1.R、U266、U266LR7、及びU266DOX4に対するパノビノスタットの IC₅₀は、それぞれ5.7、6.5、8.1、24、及び45.5nMであった。

ヒト由来MM細胞株に対するパノビノスタットの細胞増殖抑制作用

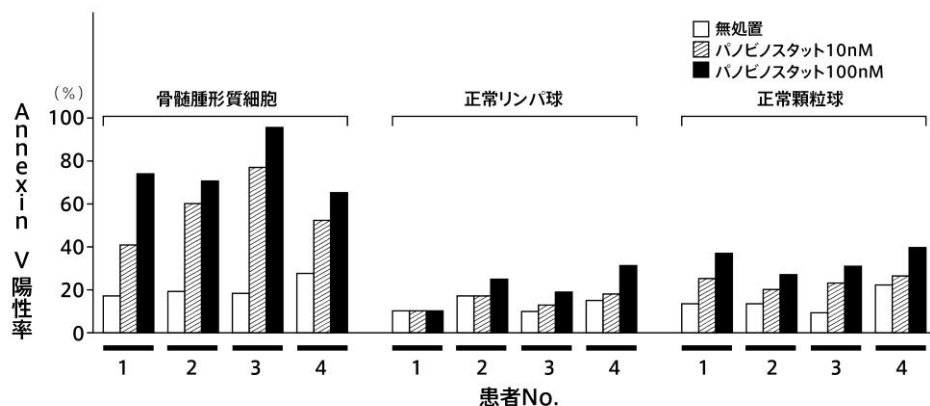


方法：各細胞の懸濁液を48穴プレートに分注し、パノビノスタットを0.1~100nMの濃度で添加して48時間培養した後、MTTアッセイを行った。データは無処置細胞におけるMTT取り込み率を100%としたときの取り込み率を示した。

③ 多発性骨髄腫 (MM) 患者由来骨髄細胞に対するアポトーシス誘導作用²⁴⁾

MM患者4例 (新規診断患者2例、複数の治療法に難治性の患者2例) から分離した骨髄細胞を用いた検討の結果、すべての患者の骨髄腫形質細胞でパノビノスタットの濃度依存的に、アポトーシスのマーカーであるAnnexin V陽性細胞が増加した。また、正常骨髄細胞由来のリンパ球及び顆粒球を用いた検討も実施したが、これらの細胞に対する作用は弱く、骨髄腫形質細胞に選択的であることが示された。

骨髄細胞に対するパノビノスタットのアポトーシス誘導作用



方法：MM患者4例に由来する骨髄細胞をそれぞれ6穴プレートに分注し、パノビノスタット10及び100nM存在下で18時間培養した。FITC標識Annexin V及び骨髄腫形質細胞と残りの骨髄細胞を区別するための4種のモノクローナル抗体 (CD38、CD56、CD28、CD45) で細胞を染色し、Annexin V陽性細胞の割合を測定した。

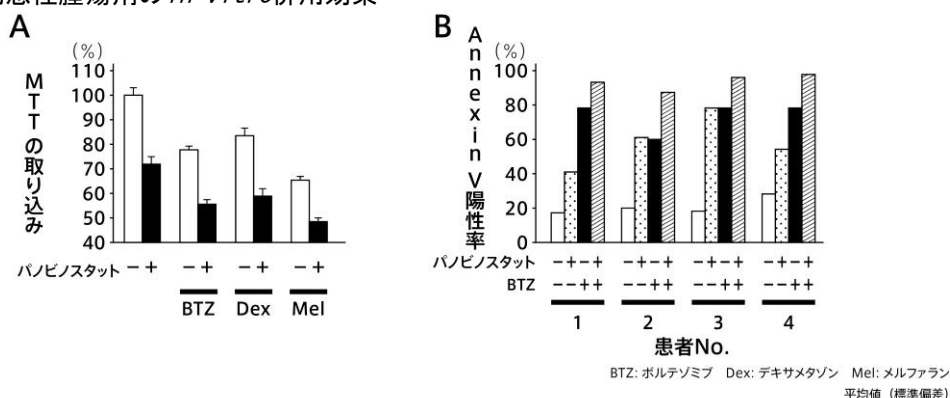
3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用効果 (in vitro)

① 他の抗悪性腫瘍剤との2剤併用効果²⁴⁾

ボルテゾミブ、デキサメタゾン、又はメルファランとパノビノスタットの併用効果をヒト由来多発性骨髄腫 (MM) 細胞株MM1.S及びMM患者由来骨髄細胞を用いて検討した。

その結果、パノビノスタットは、これら併用薬のMM1.S細胞における増殖抑制作用を増強した。また、パノビノスタットとボルテゾミブの併用は、それぞれ単独の場合と比較して、患者由来の骨髄細胞におけるアポトーシス誘導作用を増強させた。

ヒト由来MM細胞株 (A) 及びMM患者由来骨髄細胞 (B) におけるパノビノスタットと他の抗悪性腫瘍剤の in vitro併用効果



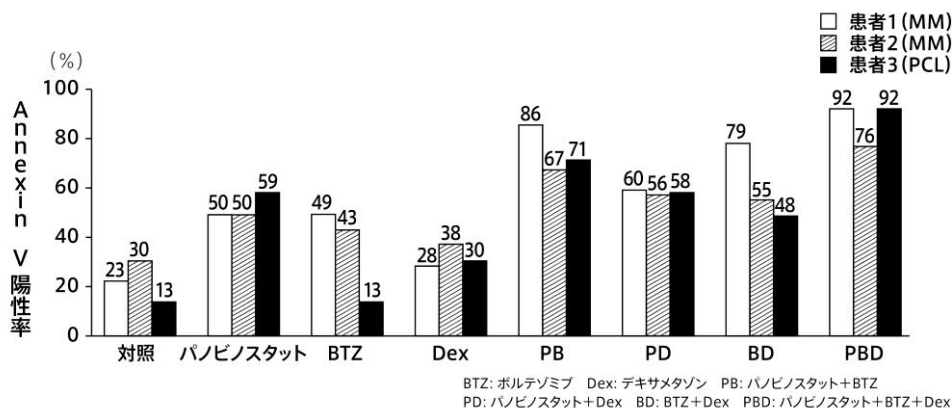
方法：(A) ヒト由来MM1.S細胞にパノビノスタット (3nM) 存在下 (+) 又は非存在下 (-) で、ボルテゾミブ (2nM)、デキサメタゾン (1µM)、又はメルファラン (2.5µM) を添加し48時間培養した後、MTTアッセイを実施した。(B) MM患者由来の骨髄細胞にパノビノスタット (10nM) 存在下 (+) 又は非存在下 (-) でボルテゾミブ (5nM) を添加し18時間培養した後、Annexin V-FITC染色によりアポトーシス誘導活性を測定した。

② 他の抗悪性腫瘍剤との3剤併用効果²⁸⁾

多発性骨髄腫 (MM) 患者2例及び形質細胞性白血病 (PCL) 患者1例から単離した形質細胞における併用効果を検討した。

その結果、パノビノスタット及びボルテゾミブの各単独と比較して、これら2剤の併用によりアポトーシス細胞の割合が顕著に増加した。また、パノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの3剤併用によりアポトーシス誘導作用は更に増強された。

MM又はPCL患者由来の形質細胞におけるパノビノスタット、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの単独及び併用効果



方法：MM患者2例及びPCL患者1例から採取した骨髄検体にパノビノスタット (20nM)、デキサメタゾン (40nM)、ボルテゾミブ (5nM) を単独、もしくは2剤併用 (PB、PD、BD) 又は3剤併用 (PBD) により24時間処理した。その後、検体をAnnexin V並びにCD38、CD45及びCD56モノクローナル抗体とともにインキュベートし、Annexin V陽性細胞の割合を測定した。

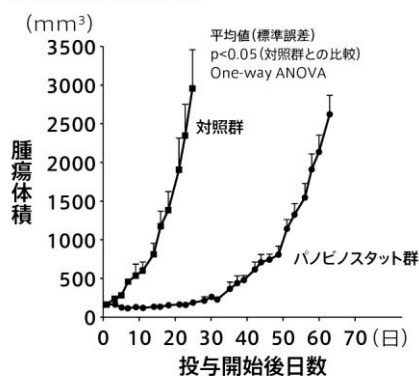
4) ヒト由来多発性骨髄腫 (MM) 細胞株異種移植モデルに対する作用 (マウス)

① 皮下移植モデルにおける作用²⁸⁾

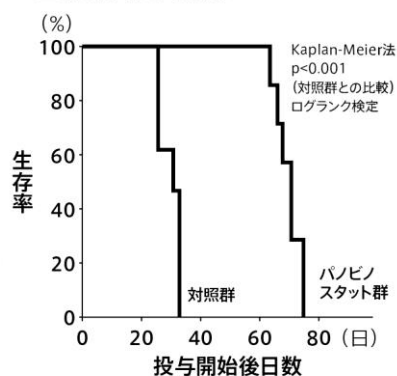
ヒト由来MM細胞株を皮下に移植したマウス異種移植モデルを用い、パノビノスタットの単独投与による作用を検討した結果、パノビノスタット群の腫瘍増殖は対照群と比較して有意に抑制された ($p < 0.05$, One-way ANOVA)。また、生存期間 (中央値) は、対照群と比較してパノビノスタット群で有意に延長された (対照群：30日、パノビノスタット群：70日、 $p < 0.001$ 、ログランク検定)。

ヒト由来MM細胞株皮下異種移植マウスにおけるパノビノスタット単独投与の作用

<腫瘍増殖抑制作用>



<生存期間延長作用>



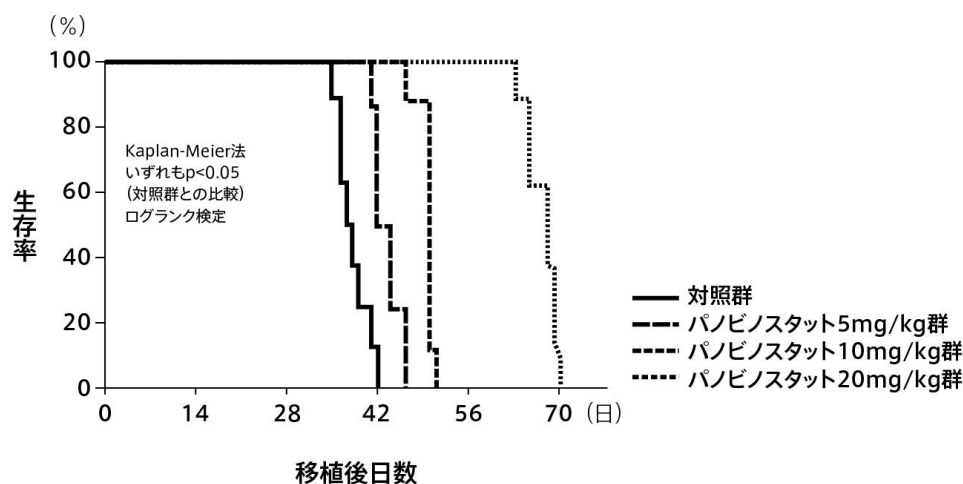
方法：重度複合免疫不全 (SCID) マウスの右側腹部に 3×10^6 個のヒト由来MM細胞株MM1.Sを皮下注入し、マウス異種移植モデルを作製した。腫瘍が触知可能となった時点でマウスを対照群及びパノビノスタット群の2群に無作為に分け (各群 $n \geq 8$)、溶媒 (PBS) 又はパノビノスタットを10mg/kgの用量で週5回、21日間腹腔内投与し、その後は5mg/kgに減量して投与を継続した。腫瘍径の測定は週3回実施し、パノビノスタットの効果を腫瘍体積及び生存期間により評価した。

②播種性多発性骨髄腫（MM）モデルにおける作用²⁸⁾

ヒト由来MM細胞株を全身播種性に移植したマウス異種移植モデルを用い、パノビノスタットの単独投与による作用を検討した結果、パノビノスタット群では用量依存的な腫瘍量増大の抑制作用が認められ、その作用は10及び20mg/kg群では対照群と比較して有意であった（ $p<0.05$ 、One-way ANOVA、post-hoc Dunn's test）。また、用量依存的な生存期間（中央値）の延長作用が認められた（対照群：37日、5mg/kg群：43日、10mg/kg群：50日、15mg/kg群：68日、いずれも $p<0.05$ 、vs. 対照群、ログランク検定）。

ヒト由来MM細胞株を播種性に移植したマウスにおけるパノビノスタット単独投与の作用

<生存期間延長作用>



方法：本モデルは、ルシフェラーゼ発現ヒト由来MM1.S細胞（ 2×10^6 個）をSCIDマウスの尾静脈内に注入して作製した。細胞注入15日後から、溶媒（5%ブドウ糖溶液）又はパノビノスタット（5、10、及び20mg/kg）を1日1回、週5回腹腔内投与した。生物発光測定により定量した腫瘍量と生存期間を指標としてパノビノスタットの効果を評価した。

5) ヒト多発性骨髄腫（MM）細胞株異種移植モデルに対するボルテゾミブ、デキサメタゾンとの併用効果（マウス）²⁸⁾

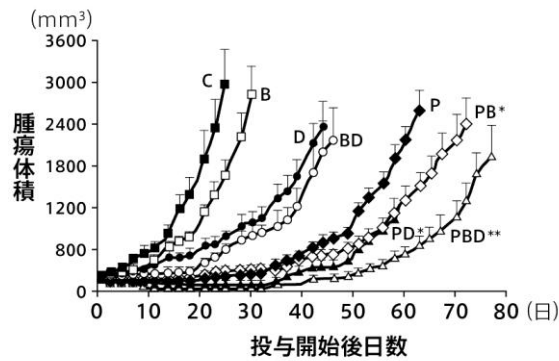
ヒト由来MM細胞株を皮下移植したマウス異種移植モデルを用い、パノビノスタット（P）、ボルテゾミブ（B）、デキサメタゾン（D）の単独投与及び併用投与による作用を検討した結果、2剤併用により、パノビノスタットはボルテゾミブ及びデキサメタゾンの腫瘍増殖抑制作用を有意に増強した（ $p<0.05$ 、One-way ANOVA）。また、各2剤併用投与（PB、PD、BD）と比較して3剤併用投与（PBD）で有意に強い腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p<0.05$ 、One-way ANOVA）。

Kaplan-Meier曲線による生存期間の評価では、パノビノスタット単独投与と比較して、2剤併用のPB及びPD投与で有意な延長がみられた（ $p<0.05$ 、ログランク検定）。更に、各2剤併用投与と比較して、3剤併用投与（PBD）では生存期間が有意に延長した（ $p<0.05$ 、ログランク検定）。

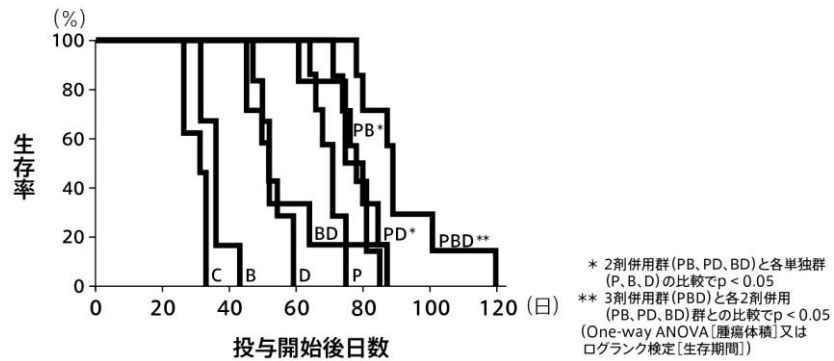
また、アポトーシス誘導及び腫瘍増殖マーカーに対する作用について評価した結果、各単独投与ではマーカーへの影響は小さいことが示されたが、3剤併用投与ではアポトーシスマーカー-cleaved caspase-3（cCasp-3）及びcleaved Poly（ADP-ribose）polymerase（cPARP）の発現上昇や、腫瘍増殖マーカーKi-67の発現低下が確認された。

ヒト由来MM細胞株皮下移植マウスにパノビノスタット、デキサメタゾン、ボルテゾミブを単独投与及び併用投与したときの作用

<腫瘍増殖抑制作用>



<生存期間延長作用>



P:パノビノスタット、B:ボルテゾミブ、D:デキサメタゾン、PB:P+B、PD:P+D、BD:B+D、C:対照群、PBD:P+B+D

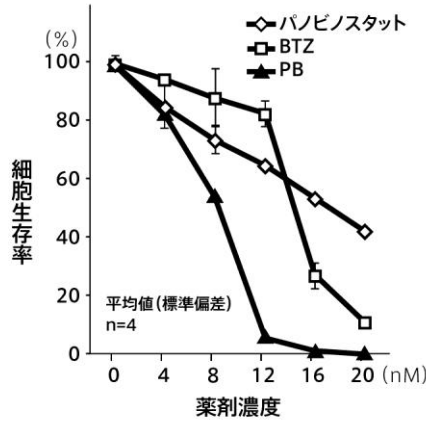
方法：SCIDマウスの右側腹部に 3×10^6 個のヒト由来MM1.S細胞を皮下注入し、異種移植モデルを作製した。腫瘍が触知可能となった時点で、マウスを対照群（C）、単独群（P、B、D）、2剤併用群（PB、PD、BD）、及び3剤併用群（PBD）に無作為に分けた。マウスにパノビノスタットを10mg/kgの用量で週5回、21日間腹腔内投与し、その後5mg/kgに減量して投与を継続した。溶媒はPBSとし、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの用量はそれぞれ0.1及び1mg/kgで週5回腹腔内投与した。単独又は併用投与による効果を腫瘍体積及び生存期間を指標として評価した。また、アポトーシス及び腫瘍増殖マーカーを評価するため、対照群、単独群、及び3剤併用群から得た腫瘍検体における抗cPARP、抗cCasp-3、抗Ki-67抗体を用いた免疫染色及びphospho-H2AXでの免疫蛍光染色を実施した。

6) ボルテゾミブとの併用投与による作用 (*in vitro*)²⁹⁾

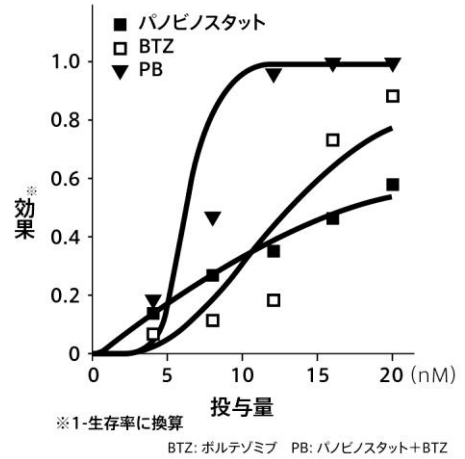
ボルテゾミブとパノビノスタットの併用による相乗作用の有無について検討するため、ヒト由来多発性骨髄腫（MM）細胞株RPMI8226細胞にパノビノスタット及びボルテゾミブの単独又は併用で処理し、MTSアッセイを行ったところ、アイソボログラム解析において相乗的な細胞傷害作用が認められた。

ヒト由来MM細胞株におけるパノビノスタット及びボルテゾミブを併用したときの作用

<細胞生存率>



<相乗作用>



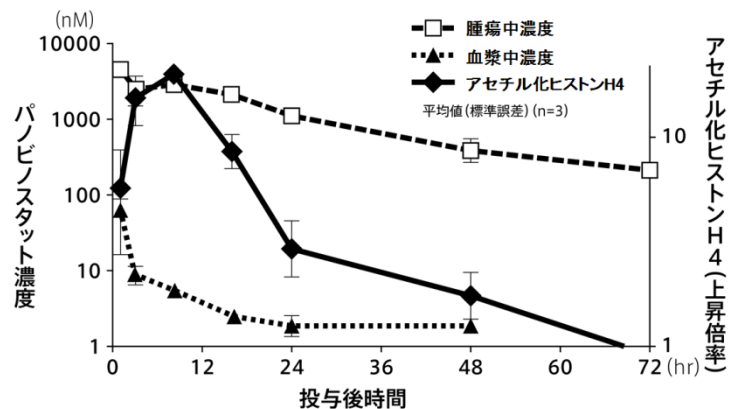
方法：ヒト由来MM細胞株RPMI8226細胞をパノビノスタット（0～20nM）、ボルテゾミブ（0～20nM）又はそれらの併用で48時間インキュベートしMTSアッセイを行った。（左図）各薬剤処理における細胞生存率、（右図）アイソボログラム解析（効果=1-生存率に換算）によりプロットして検討した相乗作用。

(3) 作用発現時間・持続時間

ヒト由来結腸腫瘍細胞株HCT116細胞異種移植モデルにおけるヒストンアセチル化と曝露量の相関性（マウス）³⁰⁾

ヒト由来結腸腫瘍細胞株HCT116細胞皮下異種移植マウスにパノビノスタットを単回静脈内投与したとき、パノビノスタットの血漿中濃度は投与直後に最高値に達した後、急速に消失し、投与72時間後には検出限界未満となった。パノビノスタットの腫瘍中濃度は投与後から緩やかに低下したものの、投与72時間後まで持続した。一方、パノビノスタットの投与により、HCT116腫瘍中のアセチル化ヒストンH4は増加した。ヒストンH4のアセチル化レベルは投与1時間後には上昇が確認され、投与8時間後に最高値に達した。その後もアセチル化レベルの上昇は投与48時間後まで認められた。

ヒト由来HCT116細胞皮下異種移植マウスにパノビノスタットを単回静脈内投与したときの血漿中及び腫瘍中薬物濃度並びに腫瘍中ヒストンH4のアセチル化レベルの推移



方法：ヒト由来HCT116細胞皮下異種移植マウスにパノビノスタット19.8mg/kgを単回静脈内投与後、1、3、8、16、24、48、及び72時間後に血漿及び腫瘍組織を採取し、パノビノスタットの血漿中及び腫瘍中濃度と、腫瘍中のアセチル化ヒストンH4レベルを測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

日本人の多発性骨髄腫患者（13例）で本剤20mgをボルテゾミブ（1.3mg/m²）及びデキサメタゾン（20mg）と併用したとき、初回投与後のパノビノスタットの最高血漿中濃度到達時間の中央値は2.0時間（範囲0.5～4.0時間）であった（「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 進行固形癌等の患者における単独投与試験（単回、反復）

① 日本人患者（B1101試験）⁴⁾

進行固形癌患者又は皮膚T細胞性リンパ腫患者（13例）に、本剤10、15、又は20mgを毎週月水金曜日に1日1回経口投与した。初回投与後のパノビノスタットの血漿中濃度は投与後1～1.5時間（T_{max}中央値）でC_{max}に達し、その後、半減期9.16～15.8時間（T_{1/2}平均値）で消失した。例数が限られており、また個体間変動がみられたことから、用量とC_{max}及びAUCの関係（線形性）は明確ではなく、経口クリアランス（CL/F）は135～263L/h（平均値）であった。Day 15におけるAUCの累積は1.23～1.89倍であり、外国人の成績（後述）と同様であった。

日本人患者に本剤10～20mgを初回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ | 10mg n=3 | 15mg n=4 | 20mg n=6 |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 20.5 (92.2) [13.9] | 16.6 (68.8) [14.3] | 10.8 (28.0) [10.5] |
| T _{max} (h) | 1.0 (0.5-2.0) | 1.2 (0.5-4.0) | 1.5 (0.5-3.0) |
| AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | 91.2 (84.8) [73.0] | 67.4 (45.4) [63.2] | 66.5 (43.2) [61.3] |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | 129 (92.7) [97.8] | 79.0 (56.7) [71.1] | 91.3 (47.7) [83.7] |
| T _{1/2} (h) | 15.8 (58.3) [14.4] | 9.16 (43.0) [8.27] | 12.8 (40.0) [12.2] |
| CL/F (L/h) | 135 (92.7) [102] | 230 (44.0) [211] | 263 (54.6) [239] |

平均値 (CV%) [幾何平均値]；ただしT_{max}は中央値 (最小値・最大値)

② 外国人患者（B2101試験）⁶⁾

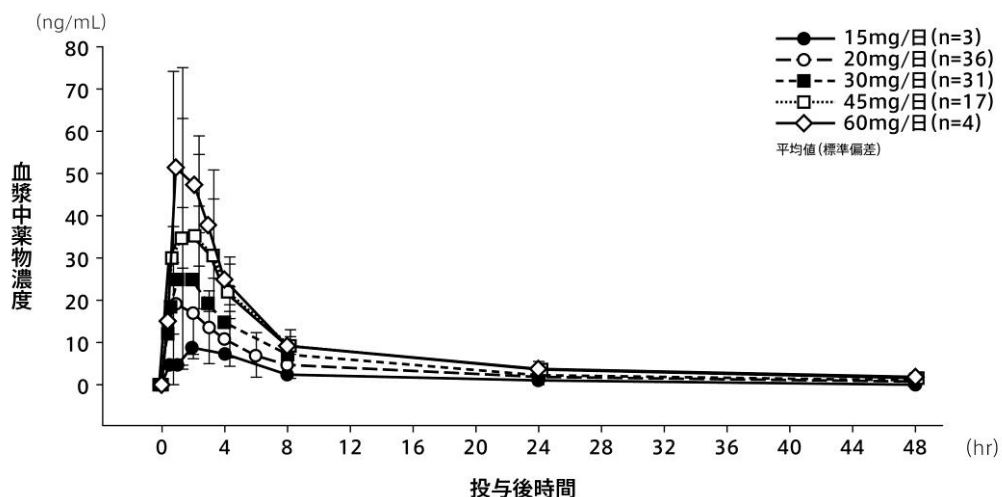
進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫患者（91例）に、本剤を毎週月水金曜日に1日1回（MWF q.w.；10、15、20、及び30mg/日）、隔週月水金曜日に1日1回（MWF q.o.w.；30及び45mg/日）、又は毎週月木曜日に1日1回（MTh q.w.；30、45、及び60mg/日）のいずれかの方法で投与した。

各投与法による成績を併合したとき、初回投与後のパノビノスタットの血漿中濃度は投与後1～2時間（T_{max}中央値）でC_{max}に達し、その後、半減期12.4～16.8時間（T_{1/2}平均値）で消失した。C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加し、経口クリアランス（CL/F）は用量間でほぼ一定であった。

反復投与後の血漿中濃度をDay 15（MWF q.w.及びMTh q.w.）又はDay 17（MWF q.o.w.）に測定した。T_{max}は1～3時間、T_{1/2}は13.2～23.4時間であり、初回投与時と同様であった。また、初回投与時と反復投与後のAUCを比較した結果、累積比はMWF q.w.で0.93～1.41倍と累積は少ないことが認められた。MWF q.o.w.及びMTh q.w.の累積比は0.95～1.05でほとんど累積はなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

外国人患者に本剤15~60mgを初回経口投与したときの血漿中濃度推移



外国人患者に本剤15~60mgを初回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ | 15mg n=3 | 20mg n=36 | 30mg n=31 | 45mg n=17 | 60mg n=4 |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 12.2 (65.4) [9.90] | 23.6 (57.4) [20.4] | 34.0 (56.3) [27.8] | 48.6 (79.0) [38.1] | 55.4 (39.6) [52.5] |
| T _{max} (h) | 1 (0.5-2.0) | 1 (0.5-4.5) | 1 (0.5-8.0) | 1 (0.5-4.0) | 2 (1.0-3.0) |
| AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | 192* | 144 (55.3) [125] | 212 (49.3) [191] | 283 (43.9) [255] | 317 (26.7) [310] |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | n/a | 209 (56.5) [179] | 264 (56.8) [237] | 372 (32.6) [357] | 454 (34.9) [437] |
| T _{1/2} (h) | n/a | 12.4 (36.3) [11.5] | 13.4 (35.6) [12.6] | 15.2 (18.1) [15.0] | 16.8 (13.2) [16.7] |
| CL/F (L/h) | n/a | 134 (59.7) [114] | 136 (44.3) [124] | 131 (27.7) [126] | 142 (29.8) [137] |

平均値 (CV%) [幾何平均値] ; ただしT_{max}は中央値 (最小値・最大値)

* 1例の値

n/a : not available

③ 外国人患者 (B2102試験)⁷⁾

進行性血液悪性腫瘍患者 (137例) に、本剤を毎週月水金曜日に1日1回 (MWF q.w. ; 20、30、40、60及び80mg/日)、又は隔週月水金曜日に1日1回 (MWF q.o.w. ; 30、45、60及び80mg/日) で投与した。

初回投与後の薬物動態パラメータから、投与量60mgと80mgでC_{max}及びAUCに大きな差がなく、60mgを超える用量範囲では、曝露量はほぼ一定になることが示唆された。MWF q.w.で反復投与後Day 15の血漿中濃度を測定した結果、AUCの累積比は0.98~2.16倍であった。

これらの成績から、60mgまでの用量範囲では薬物動態はほぼ線形と考えられた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

外国人患者に本剤20～80mgを初回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| パラメータ | 20mg n=9 | 30mg n=18 | 40mg n=24 | 45mg n=15 | 60mg n=53 | 80mg n=18 |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 19.5 (60.8) [16.7] | 39.8 (69.1) [30.9] | 58.0 (59.0) [48.4] | 54.0 (52.6) [46.6] | 66.9 (69.6) [52.8] | 63.5 (57.7) [54.1] |
| T _{max} (h) | 2.1 (0.5-3.1) | 1.0 (0.5-28.0) | 0.8 (0.5-3.1) | 1.0 (0.5-1.1) | 1.0 (0.5-45.7) | 1.0 (0.5-6.0) |
| AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | 113.3 (57.5) [100.7] | 211.3 (67.7) [172.9] | 268.2 (72.5) [211.4] | 243.7 (64.4) [208.9] | 278.3 (61.5) [233.8] | 295.4 (54.5) [260.1] |
| AUC _{0-48h} (ng・h/mL) | 130.9 (58.4) [115.0] | 309.6 (116.7) [220.7] | 299.3 (76.2) [235.3] | 249.4 (43.6) [227.9] | 329.6 (61.8) [277.1] | 342.3 (53.6) [302.5] |
| AUC _{inf} (ng・h/mL) | 144.6 (58.8) [125.7] | 271.8 (52.2) [231.6] | 328.8 (76.8) [255.8] | 289.7 (41.3) [269.7] | 355.8 (63.6) [296.4] | 397.2 (48.6) [360.2] |
| T _{1/2} (h) | 13.8 (48.2) [12.6] | 18.2 (30.1) [17.4] | 13.6 (24.0) [13.2] | 19.7 (59.3) [17.9] | 15.4 (26.9) [14.8] | 14.6 (17.9) [14.3] |
| CL/F (L/h) | 180.3 (48.8) [159.3] | 158.0 (72.2) [129.5] | 201.2 (77.3) [156.4] | 178.6 (37.7) [167.0] | 240.3 (58.1) [202.4] | 245.5 (50.2) [222.1] |

平均値 (CV%) [幾何平均値] ; ただしT_{max}は中央値 (最小値・最大値)

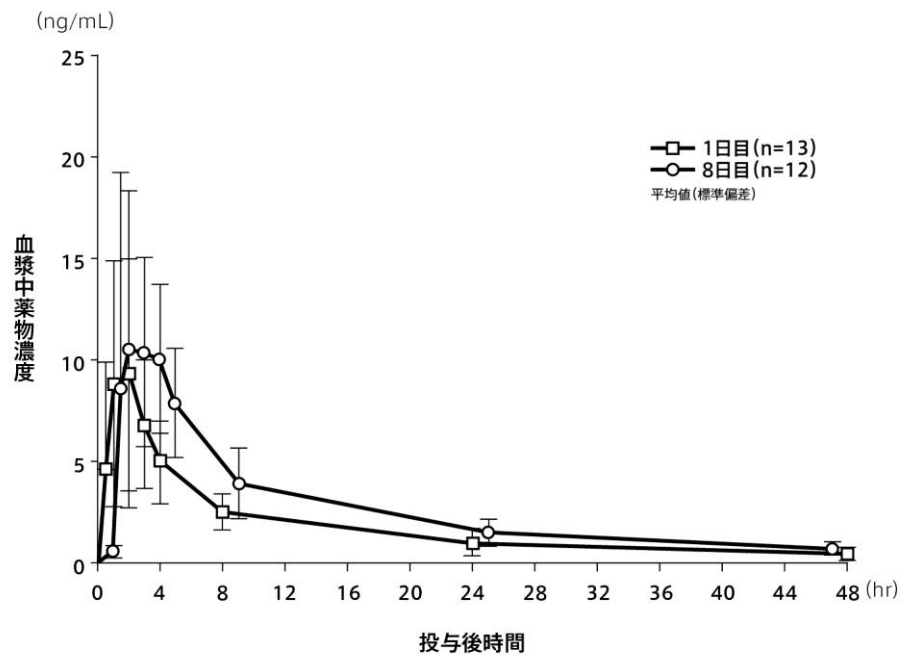
注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 多発性骨髄腫 (MM) 患者における3剤併用投与試験 (D2308試験) ¹⁾

再発又は難治性の日本人MM患者 (12~13例) に、本剤20mg1日1回・週3回、ボルテゾミブ1.3mg/m²/日・週2回、及びデキサメタゾン20mg/日・週4回の条件で2週間投与した。

初回投与後 (Day 1)、パノビノスタットの血漿中濃度は投与後2時間 (T_{max}中央値) でC_{max}に達し、その後、半減期15.4時間 (T_{1/2}平均値) で消失した。Day 1とDay 8でパノビノスタットのC_{max}及びAUCをそれぞれ比較すると、いずれもDay 8の値のほうが大きく、若干の累積傾向が認められた (AUC_{0-48h}平均値で1.5倍)。

日本人MM患者で本剤、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンを併用したときの血漿中濃度推移



日本人MM患者で本剤、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンを併用したときの薬物動態パラメータ

| 投与 | n | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | AUC _{0-48h} (ng·h/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) |
|-------|----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Day 1 | 13 | 10.8±5.7 (9.16) | 2.00 (0.5-4.0) | 15.4±2.3 (15.2) | 66.5± 22.5 (61.9) | 81.8± 28.2 (76.0) | 90.9± 31.8 (84.5) |
| Day 8 | 12 | 16.4±6.8 (15.3) | 2.02 (0.5-4.0) | 17.0±3.7 (16.7) | 98.4± 25.6 (95.2) | 123±33.8 (119) | 141±40.2 (136) |

平均値±標準偏差 (幾何平均値) ; ただしT_{max}は中央値 (最小値-最大値)

3) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における試験

① 肝機能障害患者 (X2101試験、海外データ)^{3, 31)}

外国人の進行固形癌患者 (24例) をNCI-CTEP (National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program) の基準に従い肝機能正常群、軽度肝機能障害群、中等度肝機能障害群、及び高度肝機能障害群 (1例のみ) に分け、本剤30mgを単回経口投与した。その結果、C_{max} (幾何平均値) は正常群に比べ軽度及び中等度障害群でそれぞれ57%及び83%増加し (高度肝機能障害の1例では69%増加)、AUC_{inf} (幾何平均値) はそれぞれ43%及び105%増加した (高度肝機能障害の1例では81%増加)。T_{max}及びT_{1/2}は群間で同様であった。

外国人の肝機能障害患者に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 患者 | n | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) | AUC _{0-48h} (ng·h/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) |
|----------|----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 正常肝機能 | 10 | 18.5 (81.2) | 2.0 (0.5-7.0) | 28.8 (27.3) | 125.0 (70.3) | 150.3 (72.3) |
| 軽度肝機能障害 | 7 | 29.1 (57.3) | 2.0 (0.5-4.0) | 26.3 (27.6) | 183.9 (54.2) | 214.8 (56.3) |
| 中等度肝機能障害 | 6 | 33.9 (50.9) | 2.0 (1.0-4.0) | 34.6 (31.5) | 249.9 (43.2) | 308.0 (44.2) |
| 高度肝機能障害 | 1 | 31.2 (NE) | 2.0 (2.0-2.0) | 19.9 (NE) | 235.4 (NE) | 272.3 (NE) |

幾何平均値 (幾何平均CV%) ; ただしT_{max}は中央値 (最小値・最大値)、NE: Not Evaluable

② 腎機能障害患者 (X2105試験、海外データ)³²⁾

外国人の進行固形癌患者 (37例) をクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) に基づき腎機能正常群 (CL_{cr} 80mL/分以上)、軽度腎機能障害群 (CL_{cr} 50~80mL/分)、中等度腎機能障害群 (CL_{cr} 30~50mL/分)、及び高度腎機能障害群 (CL_{cr} 30mL/分未満) に分け、本剤30mgを単回経口投与した。その結果、腎機能正常群に比べ腎機能障害群 (軽度、中等度、及び高度) で血漿中濃度の上昇は認められなかった。

外国人の腎機能障害患者に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 患者 | n | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) | AUC _{0-48h} (ng·h/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) |
|----------|----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 正常腎機能 | 11 | 31.0 (116.7) | 1.02(0.5-4.0) | 29.3 (56.9) | 188.7 (87.5) | 224.5 (98.6) |
| 軽度腎機能障害 | 10 | 18.2 (68.6) | 1.0 (0.5-4.3) | 33.1 (26.0) | 117.7 (66.8) | 144.3 (62.1) |
| 中等度腎機能障害 | 10 | 29.6 (92.5) | 1.0 (0.5-2.0) | 33.0 (21.5) | 177.3 (77.3) | 223.1 (76.7) |
| 高度腎機能障害 | 6 | 14.0 (82.2) | 0.8 (0.5-4.0) | 27.5 (23.8) | 111.2 (49.1) | 131.7 (49.5) |

幾何平均値 (幾何平均CV%) ; ただしT_{max}は中央値 (最小値・最大値)

4) その他

① 年齢及び性別の影響³³⁾

国内試験 (B1101) と外国試験 (B2101、B2102、B2201、B2202、B2203、B2211、B2109、B2110、B2111、X2101、X2105) の計12試験の併合データで、経口クリアランスを65歳未満の患者 (平均値184L/h、n=122) と65歳以上の患者 (204L/h、n=86) で比較した結果、大きな違いは認められなかった。また、母集団薬物動態解析で年齢及び性別は臨床的又は統計的に有意な共変量ではなかった。

② 民族による比較³⁴⁾

上記の12試験併合データで日本人と外国人の比較を行った結果、外国人に比べ日本人でAUCは小さい傾向がみられたが、個体間差が大きく日本人の成績は外国人の成績の範囲内であった。また、母集団薬物動態解析の結果、白人 (496例) に比べアジア人 (27例、そのうち日本人17例) でクリアランス及び分布容積が大きかったものの、個体間変動の大きさを考えると臨床上的意味のある差ではないと考えられた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 中毒域

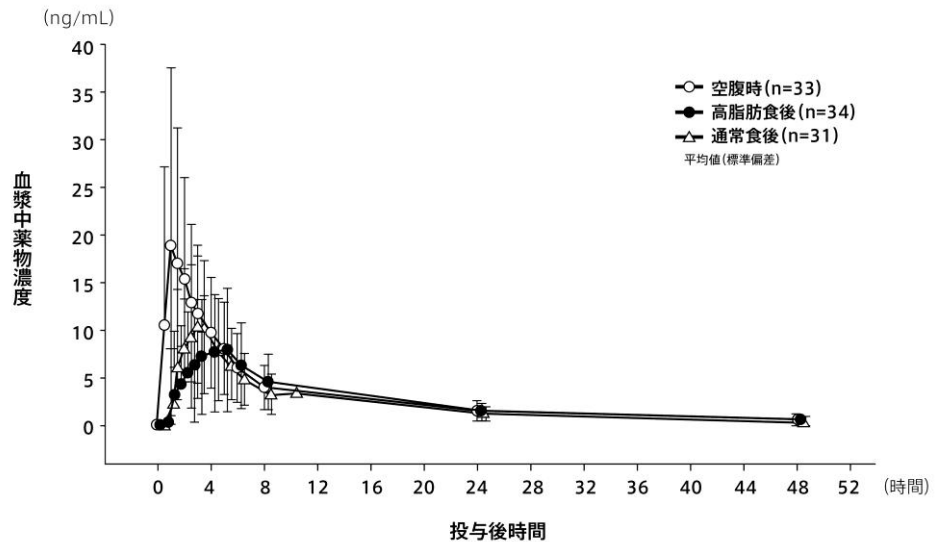
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (B2111試験、海外データ)^{35,36)}

外国人の進行固形癌患者 (34例) を対象に空腹時及び食後 (通常食及び高脂肪食後) に本剤20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べ、通常食及び高脂肪食後でC_{max} (幾何平均値) はそれぞれ36%及び44%低下し、T_{max} (空腹時との差の中央値) は1.5時間及び2.5時間遅延したが、AUC_{inf} (幾何平均値) は14%及び16%の減少であった。

外国人患者に本剤20mgを空腹時又は食後 (通常食及び高脂肪食) に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



外国人患者に本剤20mgを空腹時又は食後 (通常食及び高脂肪食) に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与条件 | n | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (h) | T _{1/2} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | AUC _{inf} (ng·h/mL) |
|--------------------------|----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 空腹時 | 33 | 22.7 (86.0) [17.5] | 1.50 (0.50-6.00) | 14.5 (32.2) [13.7] | 126 (61.2) [106] | 176 (58.5) [141] |
| 通常食後 | 31 | 13.7 (64.9) [11.2] | 2.50 (0.50-6.00) | 15.7 (48.7) [14.4] | 96.2 (57.9) [82.9] | 153 (58.9) [122] |
| 高脂肪食後 | 34 | 11.9 (63.4) [9.8] | 4.00 (1.00-8.07) | 13.7 (35.8) [12.9] | 93.7 (58.4) [83.7] | 144 (58.9) [119] |
| 通常食後/空腹時 (90%信頼区間) * | | 0.64 (0.504, 0.811) | — | — | 0.78 (0.682, 0.890) | 0.86 (0.746, 1.002) |
| 高脂肪食後/空腹時 (90%信頼区間) * | | 0.56 (0.446, 0.704) | — | — | 0.79 (0.695, 0.890) | 0.84 (0.738, 0.962) |

平均値 (CV%) [調整幾何平均値又は幾何平均値 (T_{1/2})] ; ただしT_{max}は中央値 (最小値-最大値)
* 幾何平均比

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノピノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13~21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

国内試験（B1101、B1201）と外国試験（A2101、A2102、B2101、B2102、B2109、B2110、B2111、B2201、B2202、B2203、B2211、E2214）の計14試験で得られた血漿中濃度データ（患者581例）を用いて探索的な母集団薬物動態解析を実施した結果、クリアランス（CL）及び中央コンパートメント分布容積（V2）に対し、年齢、体表面積、人種が統計的に有意な共変量であった。体表面積に関しては、 1.9m^2 の患者に比べ 1.5m^2 の患者ではCL及びV2はそれぞれ平均で21%及び27%小さいと考えられた。人種に関しては、体表面積を白人とアジア人のいずれも 1.9m^2 とした場合、白人に比べアジア人でCL及びV2はそれぞれ17%及び37%大きいと考えられたが、白人の体表面積を 1.9m^2 、アジア人での典型的な体表面積を 1.7m^2 として比較した場合、CL及びV2はそれぞれ4.7%及び17.7%の差であった。また白人（ 1.9m^2 ）に比べ黒人（ 1.9m^2 ）でCL及びV2はそれぞれ1%及び24%大きかった。その他の民族では、白人に比べCLは28%低く、V2は13%大きかった。年齢に関しては、61歳の患者に比べ30歳の患者ではCL及びV2はそれぞれ平均で12%及び25%小さいと考えられた。しかし、CL及びV2にはそれぞれ65%及び58%の大きな個体間変動がみられることから、これら共変量の影響は臨床上的意味のあるものではないと考えられた³³⁾。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析において、非線形混合効果モデル法により一次吸収を伴う線形の3-コンパートメントモデルを用い、吸収速度定数（Ka）、バイオアベイラビリティ（F）、クリアランス（CL）、中央コンパートメント分布容積（V2）、及び中央コンパートメントと2つの組織コンパートメント間の移行速度定数を算出した³³⁾。

(2) 吸収速度定数

国内外の計14試験で得られた血漿中濃度データ（患者581例）を用いた母集団薬物動態解析の結果、パノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤では吸収速度定数は 0.32h^{-1} であった³³⁾。

(3) バイオアベイラビリティ

経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）について、静脈内投与とのクロスオーバー法による評価は行っていないが、国内外の計15試験で得られた初回投与後の血漿中濃度データを併合し検討した。その結果、投与量で補正したAUC_{inf}の比（経口投与時／静脈内投与時）から算出したBAとして、パノビノスタット乳酸塩一水和物カプセル剤のBAは23.0～35.5%、パノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤のBAは29.9%であり、パノビノスタット乳酸塩一水和物カプセル剤とパノビノスタット乳酸塩無水物カプセル剤でBAに大きな違いはなく、全データを併合したBAは29.2%と考えられた。また、国内外の計14試験で得られた血漿中濃度データ（患者581例）を用いた母集団薬物動態解析の結果でも、BAには両カプセル剤で違いはみられず、BA推定値は21.4%であった。それらの成績を併せ、BAはおおよそ21～29%と考えられた³⁷⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

国内外の計14試験で得られた血漿中濃度データ（患者581例）を用いた母集団薬物動態解析の結果、クリアランス（母集団平均）は 33.1L/h であった³³⁾。

(6) 分布容積

国内外の計14試験で得られた血漿中濃度データ（患者581例）を用いた母集団薬物動態解析の結果、中央コンパートメント分布容積は 24.8L であった³³⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)

in vitro 試験で検討した結果、パノビノスタットのヒト血漿蛋白結合率は89.6% (平均値) であり、薬物濃度 (0.1~100 μ g/mL) に依存しなかった³⁸⁾。

(*ex vivo*)

肝機能又は腎機能障害患者での血漿蛋白結合率を *ex vivo* 試験で測定した結果³⁾、軽度肝機能障害患者では83%と正常肝機能患者との差は認められなかった。一方、中等度及び高度肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は77%及び74%であり、中等度及び高度の肝機能障害により若干低下する傾向がみられた。

また、正常腎機能患者及び腎機能障害患者 (軽度、中等度、及び高度) の血漿蛋白結合率は82.2~89.8%であり³²⁾、腎機能障害の影響は認められなかった。

VII-3. 吸収

1) 吸収部位、経路

該当資料なし

2) 吸収率

該当資料なし

3) 腸肝循環

該当資料なし

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラットにおける試験成績)

妊娠12日目及び17日目のラットに、¹⁴C]-パノビノスタットを100mg/kgで単回経口投与し、胎盤通過性及び組織分布を検討した。妊娠12日目のラットに経口投与したとき、胎児中の放射能濃度は投与後3時間で最高濃度に到達し、母体血液中放射能濃度の約3倍になったが、投与後24時間で胎児中の放射能濃度は母体血液中放射能濃度の約3分の1にまで低下した。妊娠17日目のラットに経口投与したとき、胎児の放射能濃度は投与後3時間で最高濃度に到達したが、母体血液中放射能濃度に比べて一貫して低かった。妊娠12日目及び17日目のラットともに胎盤中の放射能濃度はほぼすべての時点で母体血液中放射能濃度に比べて高かったが、胎盤/血液中濃度比はいずれも2未満であった。妊娠17日目の羊膜の放射能濃度はいずれの時点でも母体血液中放射能濃度を上回り、投与後3時間及び24時間で羊膜/血液中濃度比はともに約8であった。投与後24時間で、羊膜の放射能濃度は約40%低下した。羊水中放射能濃度はいずれの時点においても測定不能であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

in vitro 試験の結果、パノビノスタットのヒトにおける血液／血漿比は1.4であった。血球移行率は0.60であり、薬物濃度（0.1～100 μ g/mL）に依存しなかった³⁸⁾。

<参考>（ラットにおける試験成績）

ラットに¹⁴C-パノビノスタットを25mg/kgで単回経口投与又は10mg/kgで単回静脈内投与したとき、放射能は多くの組織に広く分布した。静脈内投与5分後の組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で血液中濃度に比べて高く、腎髄質、腎皮質、及び腎盂に最も高濃度の放射能が検出されたが、中枢神経系にはほとんど分布しなかった。投与96時間後にも多くの組織で測定可能な放射能が認められ、副腎髄質では高濃度の放射能が検出された。有色ラットに経口又は静脈内投与したときの皮膚及びブドウ膜中濃度から、¹⁴C-パノビノスタット由来放射能のメラニンに対する親和性が示唆されたが、経時的な消失が認められたことから、可逆的な結合であると考えられた。

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

外国人の進行癌患者（4例）を対象に¹⁴C標識したパノビノスタット20mgを単回経口投与し、未変化体の血漿中濃度を測定した^{39,40)}。その結果、血漿中における未変化体の割合は全薬物関連放射能に対し15.6%（C_{max}）及び1.2%（AUC）であった。パノビノスタットの大部分は、酸化、還元、加水分解、炭素鎖の短縮、グルクロン酸抱合などによる代謝を受け体内から排泄されると考えられ、血漿中には約40種類の薬物関連成分が認められた。

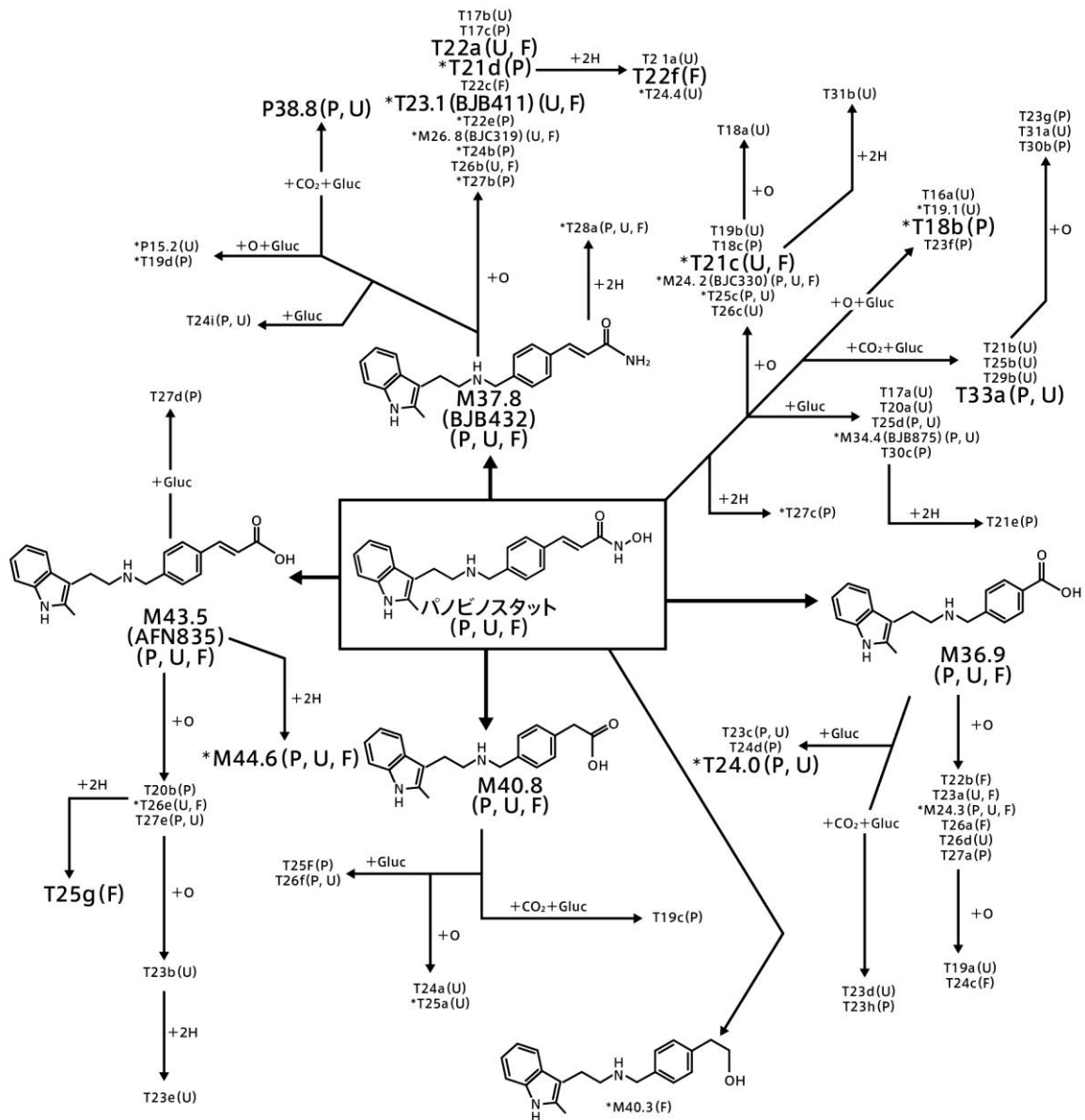
p.42の図のような代謝経路が推定された。

主要な代謝経路は α 、 β -不飽和ヒドロキサム酸側鎖の修飾で、以下の代謝経路が推定された。

1. 炭素鎖1個短縮によるカルボン酸体代謝物M40.8の生成
2. 炭素鎖2個短縮によるカルボン酸体代謝物M36.9の生成
3. 加水分解による α 、 β -不飽和カルボン酸体代謝物M43.5（AFN835）の生成
4. ヒドロキサム酸官能基の還元による α 、 β -不飽和アミド体代謝物M37.8（BJB432）の生成

これらに加え、二重結合の還元、複数の原子酸素の添加、及びグルクロン酸抱合（カルバモイル化あり又はなし）が単独、あるいは上記の代謝反応と組み合わせて起きていた。これらの中で主要なものは、T24.0（M36.9のグルクロン酸抱合体）、T33a（パノビノスタットのカルバモイルグルクロン酸抱合体）、T21d、T22a及びT23.1（M37.8の一酸素添加体）、T21c（パノビノスタットの一酸素添加体）及びM44.6（M43.5の還元体）と考えられた。

パノビノスタットの推定代謝経路



P:血漿、U:尿、F:糞、Gluc: グルクロン酸

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

1) 代謝酵素 (*in vitro* ほか) ^{41,42,43)}

ヒト肝ミクロソーム及び組換えCYPを用いた*in vitro*における検討の結果⁴¹⁾、パノビノスタットの酸化的代謝に寄与する主なCYP分子種はCYP3A4であると考えられた (ヒト肝ミクロソームでの代謝の70~98%に寄与)。

なお、外国人の進行固形癌患者 (14例) で本剤と強力なCYP3A阻害剤であるケトコナゾール (経口剤は国内未発売) を併用したとき^{42,43)}、パノビノスタットのAUC_{inf}が1.78倍に増加したことから、経口クリアランスに占めるCYP3A4による代謝の割合は約44% (0.438=1-1/1.78) と推定された (「Ⅷ-7 相互作用」の項参照)。

2) 代謝酵素阻害 (*in vitro*) ⁴¹⁾

パノビノスタット (1~100μmol/L) によるCYP阻害作用をヒト肝ミクロソームで検討した結果、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、及びCYP2E1に対するIC₅₀は100μmol/L以上、CYP2C19及びCYP3A4/5に対しては15μmol/L以上であり、臨床でこれらのCYPに対する可逆的阻害作用は生じないと考えられた。一方、CYP2D6に対するIC₅₀は2μmol/L (競合阻害K_i=0.167μmol/L) であり、臨床でCYP2D6を阻害する可能性が示唆された。

3) 代謝酵素誘導 (*in vitro*)⁴¹⁾

ヒト肝細胞を用いた検討の結果、本剤がCYP (CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C8/9/19、CYP3A) 及びUGT1A1を誘導する可能性は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考> (*in vitro*)⁴⁰⁾

in vitro 試験での代謝物の薬理活性を評価したところ、M37.8、M43.5、M40.8、M36.9、T24.0、及びM44.6は30µmol/Lの濃度でヒストン脱アセチラーゼ阻害活性を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

B2108試験 (海外データ)^{39, 40)}

外国人の進行癌患者 (4例) に¹⁴C標識したパノビノスタット20mgを単回経口投与したとき、投与7日後までに、投与した放射能の約87%以上が回収された (尿: 29~51%、糞: 44~77%)。未変化体の排泄率はわずかで (尿: 2.4%以下、糞: 3.3%以下)、本剤は主に代謝により消失すると考えられた。

外国人患者に¹⁴C-パノビノスタット20mgを単回経口投与した場合の放射能及び未変化体の尿及び糞中排泄率

| | 尿中 | 糞中 | 合計 |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 放射能 (n=4) | 40.6 (9.73) <28.6-51.2> | 54.3 (15.5) *1 <44.4-77.4> | 94.9 (8.19) <87.0-106> |
| 未変化体 (n=4) | 1.89 (0.57) *2 <1.10-2.37> | 0.82 (1.64) *3 <0-3.27> | n/a |

平均値(標準偏差)<最小値-最大値>

*1 投与後147~168時間回収、*2 投与後48時間回収、*3 投与後108~148時間回収の成績

n/a: not available

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. トランスポーターに関する情報

1) 膜透過性とトランスポーター (*in vitro*)⁴⁴⁾

Caco-2細胞単層膜を用いた検討の結果、パノビノスタットはP糖蛋白の基質 (Km>100µmol/L) であるが、MRPの基質ではないと考えられた。P糖蛋白の阻害剤存在下で受動的透過性は、低膜透過性のマンニトール (6.8×10⁻⁵cm/分) と高膜透過性のプロプラノロール (80.8×10⁻⁵cm/分) の中間で、比較的良好と考えられた。

また、パノビノスタットのヒト肝細胞への取り込みを検討した結果、solute carrier阻害剤 (OATP family、OATP1B1、OAT family、及びOCT family阻害剤) の影響を受けなかった。

2) トランスポーター阻害 (*in vitro*)⁴⁴⁾

ヒト薬物トランスポーター (P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2) に対するパノビノスタットの阻害作用について、これらを過剰発現する細胞を用いて検討した結果、P-gp、BCRP、及びOAT1に対する阻害作用はみられなかった。その他のsolute carrierでは、IC₅₀がOATP1B1で51.0μmol/L、OATP1B3で94.1μmol/L、OAT3で21.7μmol/L、OCT1で4.4μmol/L、OCT2で60.0μmol/Lであり、KiはIC₅₀と同様であった。これらの成績から、臨床でパノビノスタット20mg投与時に問題となる阻害作用は生じないと考えられた。

3) トランスポーター誘導 (*in vitro*)⁴⁴⁾

ヒト肝細胞を用いた検討の結果、本剤がP-gp及びMRP2を誘導する可能性は低いと考えられた。

該当資料なし

VII-8. 透析等による
除去率

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。

(解説)

1. 患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、がん化学療法における一般的な記載に準じて設定した。
2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）において、グレード3以上や重篤な副作用が多く、患者で認められたため、本剤の投与を開始する患者においては、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、本剤投与初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うよう記載した。

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者〔出血のおそれがある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

- (1) 国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）において、出血の副作用が報告されており、パノビノスタット群381例での発現のうち、胃腸出血、脳出血、肺出血、出血性ショック、及び肺出血が関連したと考えられる急性呼吸不全の各1例で、死亡に至っている。これらの出血は、本剤、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの3剤併用療法で高頻度に発現している血小板減少と相関があると考えられた。本剤を投与する患者には、凝固障害を有している、あるいは抗凝固剤療法を受けているなど、出血リスクが高いと考えられる患者も想定される。これらの患者では、血小板が減少すると、更に出血リスクが高まるおそれがあるため、慎重な投与が必要と考え設定した。
- (2) D2308試験において、本剤投与中に肺炎や敗血症等の感染症が報告されている。感染により死亡した患者は、パノビノスタット群で7例（1.8%）、プラセボ群で5例（1.3%）であり、感染症は本剤の特定されたリスクとして設定している。本剤を投与する患者には、多

発性骨髄腫による正常造血機能低下や、化学療法、幹細胞移植等の本剤投与までに行われた治療の影響のため、感染症を合併している場合が想定される。既にある感染症が悪化し、致命的な状態に至るおそれがあることから、感染症を合併している患者では慎重な投与が必要と考え、設定した。

- (3) QT間隔延長はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤で知られているリスクであり、非臨床試験結果でパノビノスタットはQTcを延長した。また、本剤の単剤投与試験の安全性併合解析において、QTcFの発現率は用量依存的に高まったことから、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者においては、慎重な投与が必要と考え、設定した。
- (4) 肝機能障害を有する進行固形癌患者を対象とした海外第I相臨床試験（X2101試験）において、NCI-CTEP（National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program）の基準に従い、肝機能正常群、軽度、中等度及び高度肝機能障害群（高度肝機能障害群は1例のみ）で薬物動態を検討した結果、C_{max}は正常群に比べ軽度、中等度及び高度障害群でそれぞれ57%、83%及び69%増加し、AUCはそれぞれ43%、105%及び81%増加した。T_{max}及びT_{1/2}に大きな違いはみられなかったが、肝機能障害を有する患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、減量を考慮するとともに慎重な投与が必要と考え、設定した。（「VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (5) 一般に高齢者では肝機能などの生理機能が低下している。また、D2308試験の有害事象の解析において、65歳以上の患者では、下痢、血小板減少症、貧血、疲労が65歳未満の患者と比較して10%以上多く発現している。以上より、高齢者に対しては慎重な投与が必要と考え、設定した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週間で1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤投与により、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- (2) 本剤投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- (3) 本剤投与により、重度の下痢、悪心・嘔吐及び便秘があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は、血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）をモニタリングすること。下痢や嘔吐の症状が認められた場合には、止瀉薬や制吐薬の投与等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常が認められた場合には、電解質の補正、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「副作用」の項参照）
- (4) 本剤投与により、脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（「副作用」の項参照）
- (5) 本剤投与により、QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正するとともにQT間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」の項参照）
- (6) 本剤投与により、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- (7) 本剤投与により、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）

(解説)

- (1) 臨床試験において、本剤投与中に血小板減少、好中球減少、貧血が報告されている。また、多発性骨髄腫は、形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍であり、造血障害を呈するため、出血に関連する血小板減少、重大な感染症に関連する好中球減少は、特に注意が必要と考える。以上より、本剤を投与する場合には、定期的な血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、必要に応じて本剤の休薬、減量や中止等を考慮する必要があると考え、設定した。なお、3剤併用療法の試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308 試験）、海外第Ⅱ相臨床試験（DUS71 試験）、海外第Ⅰb相臨床試験（B2207 試験））を対象とした安全性併合解析において、血小板減少症、好中球減少症、貧血のいずれも治験治療を中止した患者の割合は5%未満であり、適切な処置により管理可能と判断した。

- (2) 臨床試験において、本剤投与中に肺炎や敗血症等の感染症が報告されている。しかしながら、D2308試験において、器官別大分類（SOC）で感染症および寄生虫症に分類された有害事象により投与中止に至った頻度は、パノビノスタット群で5.0%、プラセボ群で3.7%と低く、3剤併用療法による毒性の増強は限定的であり、感染症は適切な対症療法により管理可能であることが示唆された。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者や既感染者（HBs抗原陰性かつHBc抗体もしくはHBs抗体陽性の患者）では、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれるおそれがあることから、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること、及び本剤投与中の感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には、必要に応じて本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うことが必要と考え、設定した。
- (3) 臨床試験において、本剤投与中に重度の下痢、悪心、嘔吐及び便秘が報告されている。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾンの3剤併用療法で実施された試験の併合解析においても、SOCで胃腸障害に分類された有害事象は88.2%と高頻度に発現した。しかしながら、治験治療を中止した患者の割合はいずれも5%未満と低く、適切な処置により管理可能であった。イレウスの発現頻度は低いものの、便秘の患者については慎重に観察することが必要と考え、設定した。重度な下痢が電解質異常と関連する可能性があることから、本剤投与開始前及び本剤投与中は、定期的な電解質検査を行い、必要に応じて本剤の休薬、減量や中止、又は止瀉薬や制吐薬の投与等を考慮する必要があると考え、設定した。
- (4) 臨床試験において、本剤投与中に脱水症状が報告されており、脱水症状が報告された直前に下痢、悪心、又は嘔吐が発現した患者も認められたことから、脱水症状の多くは下痢、悪心、又は嘔吐に関連して生じた可能性が高いと考えられた。脱水症状により治験中止した患者はおらず、適切な処置により管理可能と判断したが、必要に応じて補液や電解質補充等を考慮する必要があると考え、設定した。
- (5) 臨床試験において、本剤投与中にQT間隔延長が報告されているが、D2308試験のパノビノスタット群で500msecを超えるQT間隔延長の発現は認められなかった。本剤単剤投与試験の安全性併合解析においても、500msecを超えるQT間隔延長の発現頻度はまれであったが、QT間隔延長の発現率は用量依存的に高まった。トルサード・ド・ポアンを助長する因子の一つに、血清電解質異常が挙げられるため、電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）に本剤を投与する場合には、投与開始前に必要に応じて電解質の補正を行い、またすべての患者について、本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行う必要があると考えられる。更に、QT間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行う必要があると考え、設定した。
- (6) 臨床試験において、本剤投与中に肝機能検査値の異常としてAST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が報告されている。軽度で一過性の例がほとんどであったが、これら肝機能検査値の増加等に注意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行う必要があると考え、設定した。
- (7) 臨床試験において、本剤投与中に低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失が報告されており、D2308試験においては、いずれもグレード3以上の報告であった。これらの事象については、発現した際の患者の状況によって二次的な被害が生じる可能性もあるため、自動車の運転等の危険を伴う機械操作に関して注意を行う必要があると考え、設定した。
- (8) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、前立腺の上皮菲薄化、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められた。男性にも生殖能へのリスクの可能性があり、患者とそのパートナーへの注意を行う必要があると考え、設定した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

本剤はCYP3A4の基質となる。また、本剤はCYP2D6を阻害することが示されている。

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| 強いCYP3A阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール [※] 等） リトナビル サキナビル クラリスロマイシン等 | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照） | これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されると考えられる。 |
| 強いCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等 | 本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照） | これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。 |
| CYP2D6の基質 デキストロメトルフアン タモキシフェン プロパフェノン リスペリドン等 | これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物動態】の項参照） | 本剤によるCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。 |
| 抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ベプリジル ピモジド等 | 本剤を併用した場合、相加的なQT間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。 | これらの薬剤ではQT間隔を延長するとの報告がある。 |
| QT間隔を延長させることが知られている制吐剤 オンダンセトロン トロピセトロン | 本剤を併用した場合、相加的なQT間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。 | |

※経口剤は国内未発売

(解説)

進行癌患者を対象に、本剤20mgを単回経口投与し、マスバランス及び代謝物を検討した海外第I相臨床試験 (B2108試験) において³⁹⁾、パノビノスタットの大部分は、酸化、還元、加水分解、炭素鎖の短縮、グルクロン酸抱合などによる代謝を受けた。本剤は、CYPを介する代謝とCYPを介さない代謝により消失すると考えられる。(「VII-5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

進行固形癌患者を対象に、本剤と強いCYP3A阻害剤であるケトコナゾールを併用投与し、薬物相互作用を検討した海外第I相臨床試験 (B2110試験) では⁴²⁾、CYP3A4による酸化的代謝の割合は約44%であり、CYP3A4酵素活性に影響を及ぼす可能性のある医薬品は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があると考えられた。また、*in vitro*試験及び薬物相互作用を検討した第I相臨床試験で得られた結果より^{41,45)}、パノビノスタットはCYP2D6を阻害すると考えられた。

・強いCYP3A阻害剤

進行固形癌患者を対象に、強いCYP3A阻害剤であるケトコナゾール (経口剤は国内未発売) と併用した場合^{42,43)}、パノビノスタットのC_{max}、AUCはそれぞれ62%及び78%増加した。強いCYP3A阻害剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意喚起する必要があると考え設定した。

・強いCYP3A誘導剤

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、リファンピシン (強いCYP3A誘導剤) との併用で⁴⁶⁾、パノビノスタットのAUCが約70%減少すると推定された。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にCYP3A誘導作用を有するデキサメタゾンと併用した場合¹⁴⁾、パノビノスタットのAUCは20%減少する傾向がみられた (本剤及びボルテゾミブの2剤併用時と本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの3剤併用の比較)。強いCYP3A誘導剤と併用した場合、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、注意喚起を行う必要があることから設定した。

・CYP2D6の基質

進行性又は転移性固形癌患者を対象に、デキストロメトルファン (CYP2D6の基質) と併用し薬物相互作用を検討した海外第I相臨床試験 (B2109試験) では⁴⁵⁾、デキストロメトルファンのC_{max}及びAUCは83%及び64%増加した。CYP2D6の基質となる薬剤と併用する場合には、これらの血中濃度が上昇するおそれがあるため、注意喚起する必要があると考え、設定した。

・抗不整脈薬及びQT間隔を延長させることが知られている他の薬剤

QT間隔延長はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤で知られているリスクであり、臨床試験結果でもQT間隔延長が認められた。抗不整脈薬及びQT間隔を延長させることが知られている他の薬剤と併用した場合、相加的なQT間隔延長を起こす可能性があることから、注意喚起する必要があると考え設定した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」、用法及び用量は「ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間 (1、3、5、8、10及び12日目) 経口投与した後、9日間休薬 (13～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において、本剤投与381例 (日本人18例含む) 中、副作用は345例 (90.6%) に認められた。主な副作用は、血小板減少症213例 (55.9%)、下痢194例 (50.9%)、疲労118例 (31.0%)、貧血101例 (26.5%)、好中球減少症90例 (23.6%) 等であった。
(承認時までの集計)
副作用の頻度については、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第III相臨床試験 (D2308試験) の安全性解析対象集団で、日本人18例を含むパノビノスタット群381例において、発現率が上位5事象の副作用を記載した。

(2) 重大な副作用と
初期症状

1) **重度の下痢 (18.9%)** : 重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

下痢全体の発現頻度は50.9%であり、すべての副作用の中でも高く、グレード3以上の重度の下痢も18.9%と高頻度に報告されているため、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (D2308試験) において、下痢の発現までの期間中央値は30 (範囲1～281) 日であった。

また、下痢による電解質異常や脱水等の異常があらわれる可能性があるため、血中電解質をモニタリングするなど、患者の状態を十分に観察すること。下痢が認められた場合には、止瀉薬を症状に応じて投与し、止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合は、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

2) **脱水症状 (2.6%)** : 脱水症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

グレード3以上の脱水症状が報告されており、重度の下痢も多く報告されていることから、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要があると考え、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

脱水症状が認められた場合には、補液、電解質補充等を行うこと。また、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

3) **骨髄抑制：血小板減少症 (55.9%)、貧血 (26.5%)、好中球減少症 (23.6%)** があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

グレード3以上の血小板減少、貧血、好中球減少が報告されており、致死的な出血や重大な感染症に至った報告もあるため、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要があると考え、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

D2308試験において、骨髄抑制の発現までの期間中央値は血小板減少症が29 (範囲1～342) 日、好中球減少症が33 (範囲1～302) 日、貧血が44 (範囲1～254) 日であった。

D2308試験において、血小板輸血を受けた患者はパノビノスタット群のうち33.3%、輸血回数中央値は2.0 (範囲1～14) 回であった。また、好中球減少により顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を使用した患者はパノビノスタット群のうち13.1%であった。

異常が認められた場合には、必要に応じて輸血やG-CSF製剤の投与を考慮し、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

4) **出血：胃腸出血 (1.0%)、肺出血 (0.3%)** 等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

胃腸出血、肺出血等が報告されており、出血関連事象による死亡は、当該試験における死亡例48例中5例と、死因として感染症に次いで多かった。また、3剤併用療法の試験 (D2308 試験、海外第Ⅱ相臨床試験 (DUS71試験)、海外第Ⅰb相臨床試験 (B2207試験)) を対象とした安全性併合解析において、出血の有害事象を発現した患者 (新たな抗悪性腫瘍療法開始後に出血が発現した1例を含む) のうち、93.7%で出血発現前30日以内に血小板減少症が認められており、出血は血小板減少と相関することが示唆された。そのため、本剤投与後は定期的に血液検査をするなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行う必要があると考え、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

5) 感染症：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（肺炎（8.4%）、敗血症（0.8%）等）があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（肺炎、敗血症等）が報告され、D2308試験のパノピノスタット群において、感染症関連事象による死亡は381例中10例と最も多かった。また、B型肝炎ウイルスの再活性化も3例報告されているため、感染症の発症及び重症化に対する注意喚起を目的として、重大な副作用に記載した。必要に応じて抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等による予防又は治療を考慮すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

6) QT 間隔延長（1.3%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）

（解説）

QT間隔延長は、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤で知られているリスクであり、心疾患のリスク因子である。本剤投与中のQT間隔延長は用量依存的であることが示されており、大部分は無症状で、心停止や突然死などの重大な有害事象につながる可能性は低いと考えられている。しかしながら、D2308試験のパノピノスタット群においてグレード3以上のQT間隔延長が報告されていることから、異常が認められた場合には適切な処置が必要と考え、重大な副作用に記載した。定期的な電解質のモニタリング、心電図評価など観察を十分にに行い、循環器科等と連携するなど、適切な対応が行える管理下で、患者の状態を慎重に観察すること。

7) 心障害：頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等）（5.5%）、心筋梗塞（0.3%）、心不全（0.3%）、狭心症（頻度不明）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

（解説）

D2308試験のパノピノスタット群において、頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等を含む）、心筋梗塞、心不全、狭心症等の心障害が報告され、グレード3以上の心障害も含まれるため、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

8) 肝機能障害（9.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

（解説）

D2308試験のパノピノスタット群において、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害が報告され、グレード3以上の肝機能障害も含まれることから、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置が必要と考え、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

D2308試験において、肝機能障害の発現までの期間中央値は17（範囲4～170）日であった。

9) 腎不全：腎不全（1.0%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(解説)

D2308試験のパノビノスタット群において、腎不全等の腎機能障害が報告され、グレード3以上の腎不全も含まれるため、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

D2308試験において、腎不全以外も含めた腎機能障害の発現までの期間中央値は25（範囲2～197）日であった。

10) 静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.5%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(解説)

D2308試験のパノビノスタット群において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症が報告され、グレード3以上の静脈血栓塞栓症も含まれるため、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

11) 低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失：低血圧（6.3%）、起立性低血圧（4.7%）、失神（2.1%）、意識消失（0.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(解説)

D2308試験のパノビノスタット群において、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失が報告され、グレード3以上の低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失も含まれるため、注意喚起を目的として重大な副作用に記載した。

本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(3) その他の副作用

| | 頻度不明 | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|--|
| 感染症 | ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症 | — | 上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎 | B型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・デフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎 |
| 血液及びリンパ系障害 | — | 白血球減少症、リンパ球減少症 | — | — |
| 内分泌障害 | — | — | 甲状腺機能低下症 | — |
| 代謝及び栄養障害 | — | 食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症 | 低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症 | 高尿酸血症、体液貯留 |
| 精神障害 | — | — | 不眠症 | — |
| 神経系障害 | — | 浮動性めまい、味覚異常 | 頭痛、振戦 | 頭蓋内出血 |
| 眼障害 | — | — | — | 結膜出血 |
| 心臓障害 | 徐脈 | — | 動悸 | — |
| 血管障害 | — | — | 高血圧、血腫 | 出血性ショック |
| 呼吸器系障害 | ラ音、喘鳴 | — | 呼吸困難、咳嗽、鼻出血 | 呼吸不全、咯血 |
| 胃腸障害 | 血便排泄 | 悪心（23.4%）、嘔吐（16.3%）、腹痛、消化不良 | 腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸 | 口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 皮膚病変 | — | 発疹、紅斑 | 点状出血 |
| 筋骨格系障害 | — | — | — | 関節腫脹 |
| 腎及び尿路障害 | — | — | — | 血尿、尿失禁 |
| 全身障害 | — | 疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱 | けん怠感 | 悪寒 |
| 臨床検査 | 糸球体濾過率減少 | 体重減少 | 血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP増加 | — |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

別紙（p.72～81）に、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（国内症例を含む）で発現した副作用の一覧を示す。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

VIII-9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験）において、65歳以上の患者では下痢、血小板減少、貧血、疲労が65歳未満の患者と比較して10%以上多く発現した。そのため、高齢者に対する注意として設定した。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕

(解説)

- (1) 妊婦に対する本剤の投与経験はないが、経口投与を実施した妊娠ラットを用いた生殖発生毒性試験では、胚・胎児死亡、母動物毒性のみられた用量での骨格変異／異常（過剰椎骨、過剰肋骨及び軽微な骨格変異の増加）の増加、及び胎児重量の減少が認められた。これらの所見は、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から確認されている（「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）。以上より、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与期間中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行う必要があると考え、設定した。また、妊娠中又は妊娠している可能性のある女性は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は、本剤の投与を避ける必要があると考え、設定した。
- (2) パノピノスタットの授乳に対する影響は明らかになっていないため、授乳期間中の本剤の使用は避ける必要があると考え、設定した。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していないため、設定した。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候、症状：血小板減少症、汎血球減少症、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振等の発現が増加するおそれがある。
処置：心機能、電解質及び血小板数のモニタリングを行い、症状に応じた適切な処置を行うこと。

(解説)

国際共同第Ⅲ相臨床試験において3例の過量投与が報告され、低ナトリウム血症、血小板減少症、及び汎血球減少症が認められたが、いずれも1週間以内に消失した。過量投与の経験は限られているが、過量投与による発現の可能性が高い事象として、血小板減少症、及び汎血球減少症を含む骨髄抑制、低ナトリウム血症等の電解質異常を伴う胃腸障害、心疾患が考えられるため、過量投与時には、心機能、電解質のモニタリングや血液検査の実施を設定した。

VIII-14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(解説)

PTP包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

VIII-15. その他の注意

- (1) イヌを用いた4週間及び13週間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巢の精上皮変性、精巢上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められたとの報告がある。
- (2) 細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性の結果が示された。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、核内倍加の出現頻度の増加が認められたとの報告がある。
- (3) イヌを用いた5日間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約5倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたとの報告がある。

(解説)

- (1) イヌを用いた4週間 (1.5mg/kg) 及び13週間 (1.5から1.0mg/kgに減量) 反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巢の精上皮変性、精巢上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められた。これらの影響は4週間の回復期間後に完全には回復していなかったため、男性にも生殖能へのリスクの可能性があると考えられ、その他の注意として設定した。(「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)
- (2) ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験において5菌株中2菌株において復帰コロニー数の増加が認められ、パノビノスタットの復帰突然変異原性が示された。また、GLP非適応で実施したマウスリンパ腫細胞によるコメットアッセイにおいてもDNA傷害性が認められたことから、その他の注意として設定した。また、ヒト末梢血リンパを用いた染色体異常試験では染色体に対する構造異常誘発性は示さなかったが、核内倍加の出現頻度の増加を示したことから、併せてその他の注意として設定した。(「IX-2. (4) その他の特殊毒性」の項参照)
- (3) イヌを用いた5日間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約5倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたことから、その他の注意として設定した。(「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

VIII-16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

ヒト由来多発性骨髄腫 (MM) 細胞株異種移植モデルの骨病変に対する作用 (マウス)^{28, 47)}

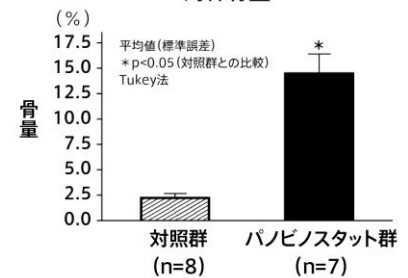
試験1: パノビノスタット15mg/kgを投与した結果、本モデルにおける脛骨近位部海綿骨損傷に対する抑制効果 ($p < 0.05$, vs. 対照群, Tukey法) が示された。

ヒト由来MM細胞株異種移植マウスの脛骨海綿骨に対するパノビノスタットの作用

<海綿骨の3D マイクロCT 画像>



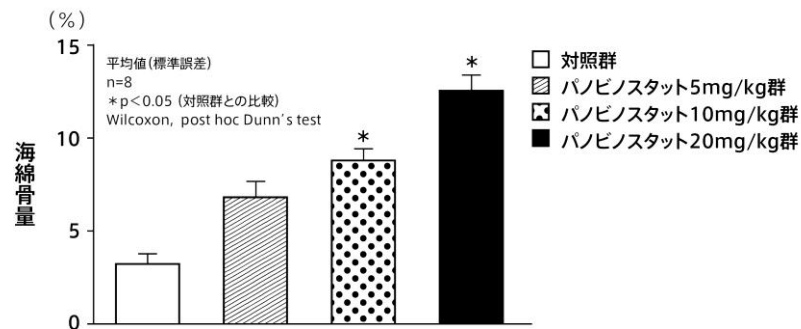
<海綿骨量>



方法: ヒト由来MM細胞株MM1.S移植マウスにパノビノスタット乳酸塩を15mg/kgの用量で1日1回、週5回 (月～金)、細胞注入11日後より4週間腹腔内投与し (溶媒は5%ブドウ糖溶液)、細胞注入37及び38日後にマイクロCTにて画像を取得した。脛骨近位部海綿骨の3次元断層像を解析し、海綿骨量 (%) を算出した。

試験2: 投与後の海綿骨量が対照群では3.2%であったのに対し、パノビノスタット5、10、及び20mg/kg群ではそれぞれ6.7%、8.6%、及び12.3%であり、パノビノスタットは本モデルにおける骨量低下を用量依存的に抑制した。10及び20mg/kg群では対照群との間に有意差が認められた ($p < 0.05$, vs. 対照群, Wilcoxon, post-hoc Dunn's test)。

ヒト由来MM細胞株異種移植マウスにおけるパノビノスタットの骨量への影響



方法: ヒト由来MM細胞株MM1.S移植マウスにパノビノスタット乳酸塩を5、10、及び20mg/kgの用量で1日1回、週5回 (月～金)、細胞注入15日後より腹腔内投与し (溶媒は5%ブドウ糖溶液)、細胞注入37及び38日後にマイクロCTにて画像を取得した。脛骨近位部海綿骨の3次元断層像を解析し、海綿骨量 (%) を算出した。

(3) 安全性薬理試験

| 試験項目 | 試験系 | 投与経路 | 投与量等 |
|----------------------|--|---|---|
| <心血管系に及ぼす影響> | | | |
| hERG*チャンネル に対する影響 | hERG導入HEK 293細胞、ホール セルパッチクラン プ法 | <i>in vitro</i> | 本薬1、3、10、30 μ M 代謝物 (BJB432) 0.3、1、3、10 μ M |
| | | 本薬及びBJB432にhERG電流阻害作用がみられ、IC ₅₀ はそれぞれ 3.5 μ M、1.6 μ Mであった。 | |
| 心臓に対する電気 生理学的影響 | ウサギ摘出心臓 | <i>in vitro</i> | 1) 本薬0.5、1、2、5、10 μ M、10分間 2) 本薬又は本薬フリー体0.2~20 μ M、20分間 3) 本薬0.5、1 μ M、150分間 4) 代謝物BJB432 0.3、1、3、10、30 μ M、 30分間 |
| | | 1) 2 μ M以上で活動電位持続時間 (APD) 延長、10 μ Mで早期後脱 分極及びトルサード・ド・ポアン(TdP)が認められた。 2) 2 μ M以上でAPD延長、5 μ M以上で早期後脱分極が認められた。 3) 1 μ MでAPD延長、活動電位波形の三角化、冠動脈灌流率の減 少、ペースメーカー活性の増強、心室性頻脈、及び心室性細動が 認められた。 4) BJB432濃度1 μ M以上でAPD延長、3 μ Mで不安定性、10 μ M以上 で早期後脱分極及び逆頻度依存性、30 μ Mで活動電位波形の三角 化、TdP、及び心室内伝導速度の遅延が認められた。 | |
| 心電図、心拍数、 血圧、体温等 | 雄性イヌ、 テレメトリー法 (覚醒下) | 静脈内投与 | 1) 本薬フリー体0、1、3mg/kg単回 (n=2/群) 2) 本薬フリー体0、0.06、0.2、0.6mg/kgを1、8、 15、76日目に単回 (n=4/群) |
| | | 強制経口投与 | 本薬0、1.5mg/kg、1、3、5日目 (n=4/群) |
| | | 静脈内： 1) 1mg/kg以上で、投与6~20時間後まで用量依存的にQT間隔が延 長した。 2) 0.2mg/kgの1例及び0.6mg/kg投与の2例でQT間隔が延長した (QTc値で最大15msec)。 経口： 2例で24時間にわたりQT間隔延長 (QTc値で最大25msec) がみら れ、2回目及び3回目の投与後で変化がより明確であった。 | |
| <中枢神経系に及ぼす影響> | | | |
| 中枢神経系症状 | 雄性マウス | 静脈内投与 | 本薬フリー体0、30、60、100mg/kg単回 (n=10/ 群) |
| | | 本薬による中枢神経系に対する作用は認められなかった。 | |
| <呼吸系に及ぼす影響> | | | |
| 呼吸パラメータ | 雄性ラット | 静脈内投与 | 本薬フリー体0、1、3、10mg/kg単回 (n=6/群) |
| | | 本薬による呼吸系に対する作用は認められなかった。 | |

*hERG : Human ether-a-go-go related gene

(4) その他の
薬理試験

特になし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与
毒性試験

| 動物種 (n/群) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) |
|---------------|------|----------------|------------------|
| マウス (雌雄各3又は5) | 静脈内 | 0、10、50、75、100 | 雄：50~75、雌：75~100 |
| ラット (雌雄各5) | 静脈内 | 0、1、10、50、100 | 雄：50~100、雌：10~50 |

(2) 反復投与
毒性試験

| 動物種 (n) | 投与経路、 投与回数/ 期間 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 |
|--------------------|--|-------------------|---|
| ラット (雌雄 各10) | 経口、 週3回*/4週間 0、3、10、30 | — | <p><u>≥3mg/kg</u> : 甲状腺重量の減少</p> <p><u>≥10mg/kg</u> : 血小板数の減少 (雄)、脾臓重量の減少 (雌)、甲状腺濾胞のコロイド減少 (雄)、甲状腺の濾胞上皮細胞空胞化 (雄)</p> <p><u>30mg/kg</u> : 体重増加抑制 (雌)、血小板数の減少 (雌)、白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺の小型化、下垂体重量の減少 (雄)、胸腺重量の減少、甲状腺濾胞のコロイド減少 (雌)、甲状腺の濾胞上皮細胞空胞化 (雌)、胸腺皮質の菲薄化 (雌)、脾臓の髓外造血低下 (雌)</p> <p><u>4週間回復性</u> : いずれの変化についても、休薬による回復が認められた。</p> |
| ラット (雌雄 各6) | 4週間回復性 0、30 | — | |
| ラット (雌雄 各10) | 経口、 週3回*/13週間 0、10、30、 100 | — | <p><u>≥10mg/kg</u> : 体重増加抑制、摂餌量減少 (雄)、赤血球恒数及び白血球数減少 (雄)、左方移動を伴う又は伴わない顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比低下 (雌)、総ビリルビン及びビリリン増加 (雌)、カリウム・クレアチンホスホキナーゼ・クレアチンキナーゼMB減少、T3減少 (雌)、トロポニンI増加、脾臓の色素増加 (雌)、骨髓萎縮、興奮</p> <p><u>≥30mg/kg</u> : 赤血球恒数及び白血球数の減少 (雌)、総ビリルビン及びビリリン増加 (雄)、カルシウム増加、T3減少 (雄)、胸腺及び副腎重量減少、顎下腺及び肝臓重量減少 (雌)、胸腺萎縮、脾臓の色素増加 (雄)</p> <p><u>100mg/kg</u> : 体重減少、摂餌量減少、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・血小板数減少、顆粒球低形成及び成熟抑制、左方移動を伴う又は伴わない顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比低下、尿比重低下、尿量増加、T4減少 (雄)、TSH減少 (雌)、胸腺の小型化、腸間膜リンパ節の赤色化 (雄)、顎下腺・肝臓・前立腺重量減少 (雄)、脾臓リンパ組織萎縮、下顎リンパ節のリンパ球枯渇、大腿骨髓腔の過骨症、発情期の頻度増加 (雌)、腸間膜リンパ節の赤血球貪食、肺の癒着及び膨隆巣・胃の腫瘍・肺の多発性膿瘍・心膜炎・腹膜炎・精巢の精細管上皮変性 (雄1例)</p> |

| | | | |
|-----------------|---|---|--|
| ラット (雌雄各6) | 4週間回復性 0、100 | | <p><u>4週間回復性</u>： 4週間の休薬により体重パラメータ、摂餌量減少及び、血液学的検査、骨髄塗抹検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査、尿検査でみられた変化は回復又は回復傾向を示した。器官重量変化のうち、顎下腺及び前立腺重量の減少は休薬期間終了時においても認められた。また、病理組織学的検査では、脾臓の色素増加が100mg/kg群の雌雄で休薬期間終了時においても認められた。</p> |
| ラット (雌雄各20) | 経口、 週3回*/26週間 0、10、30、75 | — | <p>30mg/kg群の雌1例で死亡</p> <p><u>≥10mg/kg</u>： 体重増加抑制（雄）、顆粒球系細胞の成熟停止、好酸球系細胞比及び顆粒球系細胞／赤芽球系細胞比増加、前立腺・顎下腺・胸腺重量減少（雄）、脾臓のヘモジデリン増加、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、骨髄の脂肪髄萎縮（雌）、発情期の頻度増加（雌）</p> <p><u>>30mg/kg</u>： 体重減少（雄）、摂餌量減少、血小板数・白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数減少、トロポニンI増加、顎下腺及び胸腺重量減少（雌）、副腎及び脾臓重量減少、肝臓重量減少（雄）、骨髄の脂肪髄萎縮（雄）、乳腺萎縮（雄）、胸腺萎縮</p> <p><u>75mg/kg</u>： 体重増加抑制（雌）、ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数減少、網状赤血球数増加、尿比重低下（雌）、尿量増加、胸腺の小型化、腸間膜リンパ節の赤色化、肝臓重量減少（雌）、卵巣重量増加（雌）、下顎リンパ節の胚中心萎縮、腸間膜リンパ節の赤血球貪食、脾臓の動脈周囲リンパ組織の萎縮</p> |
| ラット (雌雄各10) | 4週間回復性 0、75 | — | <p><u>4週間回復性</u>： 4週間の休薬により体重パラメータは回復傾向を示し、摂餌量減少は雄のみ回復した。また、休薬期間終了時の血液学的検査では、75mg/kg群の雌雄でリンパ球数が低値であったが、骨髄塗抹検査、トロポニン検査、尿検査でみられた変化は回復又は回復傾向を示した。器官重量変化のうち、顎下腺、胸腺、副腎、脾臓重量の減少は休薬期間終了時においても認められた。休薬期間終了時の病理組織学的検査では、75mg/kg群の雌雄で脾臓のヘモジデリン増加及び甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が高頻度に認められ、75mg/kg群の雄1例で甲状腺の濾胞細胞腺腫が認められた。</p> |
| イヌ (雌雄各1又は2) | 経口、 週2回**/ 5日間 漸増投与試験： 3、10 反復投与試験： 3 | — | <p><u>・漸増投与試験</u> 一般状態不良のため、雌雄各1例を切迫殺</p> <p><u>10mg/kg</u>： 体温上昇、筋硬直、脱水、強直性痙攣、振戦、横臥位、自発運動低下、呼吸数の増加又は減少、不規則呼吸、下痢、無便</p> <p><u>・反復投与試験</u> 雄1例が死亡 自発運動低下、歩行失調、体温低下、下痢、軟便、流涎、嘔吐、体重及び摂餌量減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット増加、リンパ球数減少、骨髄造血抑制、消化管粘膜及びリンパ節の赤色化、骨髄枯渇、消化管上皮壊死及び杯細胞減少、尿管管空胞化及び蛋白円柱、卵巣の閉鎖卵胞増加、子宮内膜萎縮、前立腺の上皮菲薄化、リンパ節の枯渇・壊死・出血、胸腺萎縮、ムチン減少及び萎縮</p> |

| | | | |
|---------------------------|---|-------------|--|
| <p>イヌ (雌雄 各3)</p> | <p>経口、 週3回***/ 4週間</p> <p>0、0.15、0.5、 1.5</p> | <p>—</p> | <p><u>≥0.15mg/kg</u> : 甲状腺重量減少、甲状腺濾胞のコロイド減少、胃の噴門腺萎縮、甲状腺の濾胞上皮細胞空胞化 (雌)、胸腺萎縮 (雌)</p> <p><u>≥0.5mg/kg</u> : 顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比増加 (雄)、クレアチニン増加、甲状腺の濾胞上皮細胞空胞化 (雄)、脾臓のリンパ球枯渇 (雌)</p> <p><u>1.5mg/kg</u> : 体重減少 (雌)、リンパ球数減少 (雄)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比増加 (雌)、コレステロール減少 (雌)、前立腺の小型化 (雄)、腎臓・前立腺・脾臓・精巣重量減少 (雄)、胸腺萎縮 (雄)、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇 (雄)、精巣上体の管腔内残屑増加 (雄)、前立腺の上皮菲薄化 (雄)、精巣の精上皮変性 (雄)、骨髄の低細胞性、顎下リンパ節のリンパ球枯渇、十二指腸及び空腸の陰窩内残屑及び陰窩拡張、回腸のリンパ組織及び胃の幽門腺萎縮</p> <p><u>4週間回復性</u> : 4週間の休薬により体重減少及び血液学的検査、骨髄塗抹検査、血液生化学的検査でみられた変化は回復した。器官重量変化のうち、精巣重量の減少は休薬期間終了時においても認められた。病理組織学的検査のうち、1.5mg/kg群の雌雄で脾臓のリンパ球枯渇が、1.5mg/kg群の雄で精巣上体の管腔内残屑増加、顎下リンパ節のリンパ球枯渇、精巣の精上皮変性が、1.5mg/kg群の雌で骨髄の低細胞性、甲状腺濾胞のコロイド減少が休薬期間終了時においても認められた。</p> |
| <p>イヌ (雌雄 各2)</p> | <p>4週間回復性</p> <p>0、1.5</p> | <p>—</p> | <p>4週間回復性 : 4週間の休薬により体重減少及び血液学的検査、骨髄塗抹検査、血液生化学的検査でみられた変化は回復した。器官重量変化のうち、精巣重量の減少は休薬期間終了時においても認められた。病理組織学的検査のうち、1.5mg/kg群の雌雄で脾臓のリンパ球枯渇が、1.5mg/kg群の雄で精巣上体の管腔内残屑増加、顎下リンパ節のリンパ球枯渇、精巣の精上皮変性が、1.5mg/kg群の雌で骨髄の低細胞性、甲状腺濾胞のコロイド減少が休薬期間終了時においても認められた。</p> |
| <p>イヌ (雌雄 各4)</p> | <p>経口、 週3回*/13週間</p> <p>0、0.15、0.5、 1.5→1.0 (投与 7週目に変更)</p> | <p>0.15</p> | <p><u>≥0.5mg/kg</u> : 体重減少 (雄)、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数減少 (雌)、白血球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数減少、投与後13週に網状赤血球数増加 (雄)、ALP減少 (雌)、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇 (雄)</p> <p><u>1.5→1.0mg/kg</u> : 液状便/軟便及び消瘦、体重減少 (雌)、摂餌量減少、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数減少 (雄)、投与後13週に網状赤血球数増加 (雌)、投与後4週に網状赤血球数減少、血小板数増加、APTTの延長、ALP減少 (雄)、カリウム増加、コレステロール及びALT減少、T3減少、胸腺の小型化・肺の赤色化・胸腺萎縮・多巣性急性肺炎 (雄1例)、精巣上体の精子減少 (雄)、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇 (雌)</p> <p><u>4週間回復性</u> : 4週間の休薬により液状便/軟便、体重パラメータ、摂餌量減少及び、血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査でみられた変化は回復又は回復傾向を示した。病理組織学的検査でみられた変化についても休薬により回復を示した。</p> |
| <p>イヌ (雌雄 各2)</p> | <p>4週間回復性</p> <p>0、1.5→1.0</p> | <p>0.15</p> | <p><u>≥0.15mg/kg</u> : ALP減少、胸腺の小型化、胸腺萎縮及び退縮</p> <p><u>≥0.5mg/kg</u> : 赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数減少 (雄)、コレステロール減少、胸腺重量減少、甲状腺重量減少 (雄)、脾臓重量減少 (雌)</p> <p><u>1.0mg/kg</u> : 軟便/液状便 (雌)、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数</p> |
| <p>イヌ (雌雄 各4)</p> | <p>経口、 週3回*/39週間</p> <p>0、0.15、0.5、 1.0</p> | <p>0.15</p> | <p><u>≥0.15mg/kg</u> : ALP減少、胸腺の小型化、胸腺萎縮及び退縮</p> <p><u>≥0.5mg/kg</u> : 赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数減少 (雄)、コレステロール減少、胸腺重量減少、甲状腺重量減少 (雄)、脾臓重量減少 (雌)</p> <p><u>1.0mg/kg</u> : 軟便/液状便 (雌)、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・赤血球恒数</p> |

| | | |
|--------------|-----------------|---|
| イヌ (雌雄各2) | 4週間回復性 0、1.0 | 減少(雌)、網状赤血球数増加、リンパ球数・好酸球数・好塩基球数減少、APTTの延長、AST増加、ALT減少、顆粒球系細胞の未成熟化、甲状腺重量減少(雌)、脾臓重量減少(雄)、肺重量増加、脾臓のヘモジデリン増加、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇 4週間回復性： 4週間の休薬により体重パラメータ、摂餌量減少及び、血液学的検査、骨髄塗抹検査、血液生化学的検査でみられた変化は回復又は回復傾向を示した。器官重量変化のうち、1.0mg/kg群の雌の胸腺重量減少は休薬期間終了時においても認められた。病理組織学的検査でみられた変化については休薬により回復を示した。 |
|--------------|-----------------|---|

* 毎週1、3、5日目、**1、5日目、***毎週1、3、6日目、－：特定できず

T3：トリヨードサイロニン、T4：サイロキシン、TSH：甲状腺刺激ホルモン、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

(3) 生殖発生 毒性試験

| 動物種 (n) | 投与経路、 投与回数/期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
|-------------------------|---|------------------|----------------------------------|
| ＜受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験＞ | | | |
| ラット (雌雄各25) | 経口、1日1回/週3回* 雄：交配前4週間、交配期間中、及び最終剖検日まで 雌：交配前2週間及び交配期間中、並びに妊娠0、3、6日 | 0、10、30、100 | 雄：－、雌：10 (一般毒性) 発生：10 (初期胚発生) |
| ＜胚・胎児発生に関する試験＞ | | | |
| ラット (雌22) | 経口、1日1回/妊娠6～17日 | 0、30、100、300 | － |
| ウサギ (雌22) | 経口、1日1回/妊娠7～19日 | 0、10、40、80 | 母動物、胎児：10 |

* 毎週1、3、5日目、－：特定できず

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

雄の生殖器官重量、精子数及び精子運動性にパノビノスタット投与に関連した変化は認められなかった。性周期、交尾所要日数、交尾率、受胎率、黄体数、着床数及び着床前損失率にパノビノスタット投与の影響は認められなかったが、早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、並びに生存胚数の減少が30mg/kg/日以上群でみられた。

(4) その他の
特殊毒性

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

<ラット>

30mg/kg/日群の1例及び100mg/kg/日群の全例が全胚吸収であり、早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、生存胎児数の減少、並びに胎児体重の低値が30mg/kg/日群でみられた。0及び30mg/kg/日群で実施した胎児検査では、パノビノスタット投与に関連した外表、内臓及び骨格異常はみられなかったが、骨格変異として、30mg/kg/日群で前仙椎骨数の増加、過剰肋骨及び胸骨分節の未骨化／不完全骨化／二分骨化を有する胎児の増加が認められた。また、30mg/kg/日群で頭頂間骨の不完全骨化を有する胎児の減少がみられた。

<ウサギ>

40mg/kg/日以上で胎児体重の低値が認められた。胎児検査では、パノビノスタット投与に関連した外表、内臓及び骨格異常はみられなかったが、骨格変異として、40mg/kg/日以上で舌骨の不完全骨化及び胸骨分節の未骨化／不完全骨化／二分骨化（分岐を含む）が、80mg/kg/日群で第7頸肋（部分骨化）、頭頂間骨及び恥骨の不完全骨化、過剰胸骨分節、第13肋骨を有する胎児の増加が認められた。

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*）

| 試験の種類 | 試験系 | 処理濃度 |
|----------|--------------------------------------|---|
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌TA98、TA100 | プレート法： ±S9：15～5000µg/plate ±S9：312.5～5000µg/plate |
| | ネズミチフス菌TA97a、TA100、TA1535、TA102、TA98 | プレート法： ±S9：8～5000µg/plate プレインキュベート法： ±S9：312.5～5000µg/plate |
| コメットアッセイ | マウスリンパ腫L5178Y細胞 | -S9：55.5～222.2µg/mL +S9：20.9～166.0µg/mL |
| 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | -S9：0.04～2.4µg/mL +S9：0.1～9.4µg/mL |

-S9：代謝活性化系非存在下、+S9：代謝活性化系存在下

<復帰突然変異試験>

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験において、復帰変異コロニーの増加がみられ、パノビノスタットの遺伝子突然変異誘発性が認められた。

<コメットアッセイ>

マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いたコメットアッセイにおいて、テールモーメント値の増加がみられ、パノビノスタットによるDNA損傷性が認められた。

<染色体異常試験>

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、パノビノスタットによる構造異常の出現頻度の増加は認められなかったが、核内倍加の出現頻度の増加がみられた。

2) 光毒性試験（*in vitro*）

in vitro 3T3NRU光毒性試験を実施した結果、パノビノスタットによる光毒性は認められなかった。

3) 局所リンパ節試験（マウス）

マウスを用いた局所リンパ節測定試験を実施した結果、パノビノスタットは中等度のリンパ節活性化物質に分類された。

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|--|
| X-1. 規制区分 | 製 剤：劇薬、処方箋医薬品* ※ 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：パノビノスタット乳酸塩 劇薬 |
| X-2. 有効期間又は 使用期限 | 使用期限：36ヵ月（安定性試験結果に基づく） 包装に表示の使用期限内に使用すること |
| X-3. 貯法・保存条件 | 室温保存 |
| X-4. 薬剤取扱い上の 注意点 | |
| (1) 薬局での取扱い について | 特記事項なし |
| (2) 薬剤交付時の注 意（患者等に留 意すべき必須事 項等） | 「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 湿気を避けるため、服用時にPTPシートからカプセルを取り出すよう指導すること。 患者向医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有 |
| (3) 調剤時の留意点 について | 特になし |
| X-5. 承認条件等 | 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 |
| X-6. 包装 | ファリーダックカプセル10mg：12カプセル（PTP） ファリーダックカプセル15mg：12カプセル（PTP） |
| X-7. 容器の材質 | PTPシート：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔 |
| X-8. 同一成分・同効 薬 | 同一成分薬：該当なし 同効薬：サリドマイド、レナリドミド水和物、ボルテゾミブ、ポマリドミド |
| X-9. 国際誕生年月日 | 2015年2月23日（米国） |
| X-10. 製造販売承認年 月日及び承認番 号 | 製造販売承認年月日：2015年7月3日 承認番号：ファリーダックカプセル 10mg 22700AMX00697000 ファリーダックカプセル 15mg 22700AMX00698000 |
| X-11. 薬価基準収載 年月日 | 2015年8月31日 |
| X-12. 効能又は効果追 加、用法及び用 量変更追加等の 年月日及びその 内容 | 該当しない |

X-13. 再審査結果、
再評価結果公表
年月日及びその
内容

該当しない

X-14. 再審査期間

2015年7月3日～2025年7月2日

X-15. 投薬期間制限医
薬品に関する情
報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2016年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。

X-16. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算 コード | HOT番号 |
|---------------------|-----------------------|---------------|---------------|
| ファリーダック カプセル10mg | 4291040M1023 | 622441601 | 1244168010101 |
| ファリーダック カプセル15mg | 4291040M2020 | 622441701 | 1244175010101 |

X-17. 保険給付上の
注意

特になし

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献No.
[FARU00001] |
|--|------------------------|
| 1) 社内資料：再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2308試験） | [FARU00001] |
| 2) 社内資料：再発かつボルテゾミブ抵抗性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（DUS71試験） | [FARU00007] |
| 3) Slingerland, M. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 74(5), 1089-1098, 2014 | [FARF00004] |
| 4) 社内資料：進行固形癌又は皮膚 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（B1101試験） | [FARU00010] |
| 5) Fukutomi, A. et al.: Invest. New Drugs 30(3), 1096-1106, 2012 | [FARF00023] |
| 6) 社内資料：進行固形癌又は皮膚T細胞性リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第ⅠA相臨床試験（B2101試験） | [FARU00011] |
| 7) 社内資料：進行性血液悪性腫瘍患者を対象とした海外Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（B2102試験） | [FARU00012] |
| 8) DeAngelo, DJ. et al.: Leukemia 27(8), 1628-1636, 2013 | [FARF00006] |
| 9) 社内資料：血小板減少に関する母集団PK/PD解析 | [FARU00014] |
| 10) 社内資料：QT間隔延長に関する解析 | [FARU00015] |
| 11) 社内資料：再発又は再発かつ難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（B2203試験） | [FARU00016] |
| 12) Wolf, JL. et al.: Leuk. Lymphoma 53(9), 1820-1823, 2012 | [FARF00007] |
| 13) 社内資料：再発又は再発かつ難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象とした海外第Ⅰb相臨床試験（B2207試験） | [FARU00017] |
| 14) San-Miguel, JF. et al.: J. Clin. Oncol. 31(29), 3696-3703, 2013 | [FARF00003] |
| 15) Richardson, PG. et al.: Blood 122(14), 2331-2337, 2013 | [FARF00002] |
| 16) San-Miguel, JF. et al.: Lancet Oncol. 15(11), 1195-1206, 2014 | [FARF00001] |
| 17) Lane, AA. and Chabner, BA.: J. Clin. Oncol. 27(32), 5459-5468, 2009 | [FARS00001] |
| 18) Zhu, P. et al.: Cancer Cell 5(5), 455-463, 2004 | [FARF00012] |
| 19) Nakagawa, M. et al.: Oncol. Rep. 18(4), 769-774, 2007 | [FARF00013] |
| 20) Bolden, JE. et al.: Nat. Rev. Drug Discov. 5(9), 769-784, 2006 | [FARS00002] |
| 21) Neri P, et al.: Expert Opin. Investig. Drugs 21(5), 733-747, 2012 | [FARS00003] |
| 22) 社内資料：ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）に対するパノビノスタットの酵素阻害活性 | [FARU00008] |
| 23) 社内資料：細胞周期制御遺伝子p21の転写活性化に対するパノビノスタットの作用 | [FARU00018] |
| 24) Maiso, P. et al.: Cancer Res. 66(11), 5781-5789, 2006 | [FARF00014] |
| 25) 社内資料：皮膚T細胞性リンパ腫細胞株におけるヒストン及びチューブリンのアセチル化に対するパノビノスタットの作用 | [FARU00019] |
| 26) 社内資料：ホジキンリンパ腫細胞株におけるヒストン及びチューブリンのアセチル化に対するパノビノスタットの作用 | [FARU00020] |
| 27) 社内資料：パノビノスタットの各種腫瘍細胞株に対する細胞障害作用 | [FARU00009] |
| 28) Ocio, EM. et al.: Haematologica 95(5), 794-803, 2010 | [FARF00015] |
| 29) Catley, L. et al.: Blood 108(10), 3441-3449, 2006 | [FARF00016] |
| 30) 社内資料：パノビノスタットのHCT116腫瘍におけるヒストンアセチル化と曝露量との相関性 | [FARU00027] |
| 31) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態を評価した海外第Ⅰ相臨床試験（X2101試験） | [FARU00021] |
| 32) Sharma, S. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1), 87-95, 2015 | [FARF00005] |
| 33) 社内資料：母集団薬物動態解析 | [FARU00013] |
| 34) 社内資料：民族間での薬物動態の比較 | [FARU00022] |
| 35) 社内資料：食事の影響（進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験；B2111試験） | [FARU00023] |
| 36) Shapiro, GI. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 69(2), 555-562, 2012 | [FARF00008] |
| 37) 社内資料：パイオアベイラビリティ | [FARU00024] |
| 38) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合と血球移行 | [FARU00002] |
| 39) 社内資料：進行癌患者を対象にマスマバランス及び代謝物を検討した海外第Ⅰ相臨床試験（B2108試験） | [FARU00005] |

- 40) Clive, S. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 70(4), 513-522, 2012 [FARF00009]
- 41) 社内資料： *In vitro*代謝酵素、代謝酵素阻害作用及び誘導作用 [FARU00003]
- 42) 社内資料： ケトコナゾールとの薬物相互作用（海外第 I 相臨床試験；B2110試験） [FARU00006]
- 43) Hamberg, P. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 68(3), 805-813, 2011 [FARF00010]
- 44) 社内資料： *In vitro*膜透過性、トランスポーター、トランスポーター阻害作用及び誘導作用 [FARU00025]
- 45) Feld, R. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 72(4), 747-755, 2013 [FARF00011]
- 46) 社内資料： リファンピシンとの薬物相互作用（モデルによる予測） [FARU00004]
- 47) 社内資料： パノビノスタットの播種性MMモデルマウスにおける骨病変予防作用 [FARU00026]

特になし

XI-2. その他の参考文献

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での 発売状況

ファリーダックカプセルは多発性骨髄腫治療薬として、米国で2015年2月に承認された。2015年5月時点で世界2カ国（米国、チリ）で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【用法及び用量】

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして1日1回20mgを週3回、2週間（1、3、5、8、10及び12日目）経口投与した後、9日間休薬（13～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

下表に、米国（添付文書）における販売名、剤形、含量、効能・効果、及び用法・用量（翻訳）を示す。

米国添付文書（2015年2月）

| 販売名 | FARYDAK® (panobinostat) capsules | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|---------|---|---|---------|--|---|---|-----|----|----|----|------|------|----------|---------|--|--|--|---------|--|--|--|-----|--|--|--|----|---|--|---|--|---|--|--|---|--|----|--|----|------|--------|---|--|--|---|--|--|---|--|--|--|----|--|------|---------|---|---|--|---|---|--|--|---|---|--|--|----|----|------|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|---------|--|--|--|---------|--|--|--|-----|--|--|--|----|---|--|---|--|---|--|--|---|--|----|--|----|------|--------|---|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|------|---------|---|---|--|--|--|--|---|---|--|--|--|--|------|
| 会社名 | ノバルティスファーマ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認年月 | 2015年2月 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 剤形 | カプセル | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 規格 | 10mg、15mg、20mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 本剤はヒストン脱アセチル化阻害剤であり、ボルテゾミブ及び免疫調節薬を含む2種類以上の治療を受けたことのある多発性骨髄腫患者に対し、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用下で投与する。本適応症は、無増悪生存期間に基づき、迅速承認の下で承認されている。検証試験における臨床効果が検証、報告されたうえで、本適応症の継続的な承認は判断される。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | <p>推奨用量及び投与方法</p> <p>本剤の開始用量は、1日1回20mgであり、21日間を1サイクルとして、各サイクルの1週目及び2週目に週3回経口投与する。この治療サイクルを8サイクル繰り返す。臨床効果が得られた患者において、重度もしくは重大な毒性が認められていない場合は、更に8サイクルの治療継続を検討する。治療期間は最長で16サイクル（48週）となることがある。</p> <p>本剤はボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用下で投与する（表1、表2参照）。</p> <p>ボルテゾミブの推奨用量は1.3mg/m²で、静脈内投与する。 デキサメタゾンの推奨用量は20mgで、食後に経口投与する。</p> <p>表1：本剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの推奨投与スケジュール（第1～8サイクル）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="13">21日サイクル</th> </tr> <tr> <th>第1～8サイクル</th> <th colspan="4">1週目（日数）</th> <th colspan="4">2週目（日数）</th> <th colspan="4">3週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>1</td><td></td><td>3</td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td>8</td><td></td><td>10</td><td></td><td>12</td><td>休薬期間</td> </tr> <tr> <td>ボルテゾミブ</td> <td>1</td><td></td><td></td><td>4</td><td></td><td></td><td>8</td><td></td><td></td><td></td><td>11</td><td></td><td>休薬期間</td> </tr> <tr> <td>デキサメタゾン</td> <td>1</td><td>2</td><td></td><td>4</td><td>5</td><td></td><td></td><td>8</td><td>9</td><td></td><td></td><td>11</td><td>12</td><td>休薬期間</td> </tr> </tbody> </table> <p>表2：本剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの推奨投与スケジュール（第9～16サイクル）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="13">21日サイクル</th> </tr> <tr> <th>第9～16サイクル</th> <th colspan="4">1週目（日数）</th> <th colspan="4">2週目（日数）</th> <th colspan="4">3週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>1</td><td></td><td>3</td><td></td><td>5</td><td></td><td></td><td>8</td><td></td><td>10</td><td></td><td>12</td><td>休薬期間</td> </tr> <tr> <td>ボルテゾミブ</td> <td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>8</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>休薬期間</td> </tr> <tr> <td>デキサメタゾン</td> <td>1</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>8</td><td>9</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>休薬期間</td> </tr> </tbody> </table> | 21日サイクル | | | | | | | | | | | | | 第1～8サイクル | 1週目（日数） | | | | 2週目（日数） | | | | 3週目 | | | | 本剤 | 1 | | 3 | | 5 | | | 8 | | 10 | | 12 | 休薬期間 | ボルテゾミブ | 1 | | | 4 | | | 8 | | | | 11 | | 休薬期間 | デキサメタゾン | 1 | 2 | | 4 | 5 | | | 8 | 9 | | | 11 | 12 | 休薬期間 | 21日サイクル | | | | | | | | | | | | | 第9～16サイクル | 1週目（日数） | | | | 2週目（日数） | | | | 3週目 | | | | 本剤 | 1 | | 3 | | 5 | | | 8 | | 10 | | 12 | 休薬期間 | ボルテゾミブ | 1 | | | | | | 8 | | | | | | 休薬期間 | デキサメタゾン | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | 休薬期間 |
| 21日サイクル | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第1～8サイクル | 1週目（日数） | | | | 2週目（日数） | | | | 3週目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 | 1 | | 3 | | 5 | | | 8 | | 10 | | 12 | 休薬期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ボルテゾミブ | 1 | | | 4 | | | 8 | | | | 11 | | 休薬期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デキサメタゾン | 1 | 2 | | 4 | 5 | | | 8 | 9 | | | 11 | 12 | 休薬期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21日サイクル | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第9～16サイクル | 1週目（日数） | | | | 2週目（日数） | | | | 3週目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤 | 1 | | 3 | | 5 | | | 8 | | 10 | | 12 | 休薬期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ボルテゾミブ | 1 | | | | | | 8 | | | | | | 休薬期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デキサメタゾン | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | 休薬期間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

本剤は各服用予定日の同じ時間帯に空腹時又は食後のいずれかで1日1回服用する。本剤はコップ一杯の水で服用し、カプセルを開けたり、つぶしたり、噛んだりしないこと。

本剤を飲み忘れた場合、規定の服用時間から12時間以内であれば、服用することができる。患者が嘔吐した場合は、本剤を再び服用してはならず、次の服用予定日に本剤を服用する。

本剤の正しい服用スケジュール、服用方法に加え、投与スケジュールが調節された場合には、本剤の服用時期を患者に説明すること。

毒性発現時の用量調節

毒性により、本剤の減量や休薬が必要となる場合がある。減量が必要な場合は、本剤の用量を5mgずつ（20mgから15mg又は15mgから10mg）減量すること。10mg未満への減量が必要な場合は、本剤を中止すること。減量しても同じ投与スケジュール（3週間の治療サイクル）を維持すること。

表3：主な毒性に対する用量調節

| | | | | |
|--------|---|---|---|--|
| 血小板減少症 | 血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満 CTCAE グレード3 | 血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満で出血を伴う CTCAE グレード3 | 血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満 CTCAE グレード4 | |
| | 本剤の投与を継続 週1回以上の頻度で血小板数を確認 | 本剤を休薬 $50 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで週1回以上の頻度で血小板数を確認した後、減量して投与を再開 | 本剤を休薬 $50 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで週1回以上の頻度で血小板数を確認した後、減量して投与を再開 | |
| 好中球減少症 | 好中球絶対数が $0.75 \sim 1.0 \times 10^9/L$ CTCAE グレード3 | 好中球絶対数が $0.5 \sim 0.75 \times 10^9/L$ CTCAE グレード3 (2回以上発現した場合) | 好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満 (CTCAE グレード3) で発熱性好中球減少症を伴う (グレードを問わず) | 好中球絶対数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満 CTCAE グレード4 |
| | 本剤の投与を継続 | 好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで本剤を休薬した後、同じ用量で投与を再開 | 発熱性好中球減少症が消失し、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開 | 好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開 |
| 貧血 | ヘモグロビンが $8g/dL$ 未満 CTCAE グレード3 | | | |
| | ヘモグロビンが $10g/dL$ 以上に回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開 | | | |
| 下痢 | 中等度の下痢 排便回数が4~6回/日 CTCAE グレード2 | 重度の下痢 排便回数が7回/日以上 静脈内輸液又は入院を要する CTCAE グレード3 | 生命を脅かす下痢 CTCAE グレード4 | |
| | 回復するまで本剤を休薬した後、同じ用量で投与を再開 | 回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開 | 本剤の投与を中止する | |
| 悪心又は嘔吐 | 重度の悪心 CTCAE グレード3/4 | | 重度又は生命を脅かす嘔吐 CTCAE グレード3/4 | |
| | 回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開 | | 回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開 | |

| | |
|--|---|
| | <p>その他の副作用 血小板減少症、好中球減少症、消化器症状以外のグレード3又は4の副作用が発現した場合は、以下の推奨事項に従うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CTCAEグレード2の再発、グレード3又は4の毒性が発現した場合：グレード1以下に回復するまで本剤を休薬した後、減量して投与を再開。 ・CTCAEグレード3又は4の毒性が再発した場合：グレード1以下に回復するまで本剤を休薬した後、さらなる減量を考慮すること。 <p>肝機能障害患者に対する用量調節 軽度の肝機能障害患者では本剤の開始用量を15mgに減量し、中等度の肝機能障害患者では本剤の開始用量を10mgに減量すること。重度の肝機能障害患者では本剤の投与を避けること。患者の状態を十分に観察して有害事象の発現に注意し、必要に応じて本剤の用量を調節すること。</p> <p>強いCYP3A4阻害剤と併用する場合の用量調節 強いCYP3A4阻害剤（例：ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル/リトナビル）と本剤を併用する際には、本剤の開始用量を10mgに減量すること。</p> |
|--|---|

XII-2. 海外における
臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報（FDA）

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA分類とは異なる。

| |
|--|
| <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕</p> |
|--|

| | |
|---------------------------|------------|
| FDA分類（Pregnancy Category） | D（2015年2月） |
|---------------------------|------------|

<参考>分類の概要

Pregnancy Category

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, BUT the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks (for example, if the drug is needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

| |
|--|
| <p>小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> |
|--|

| | |
|---------------------|--|
| 出典 | 記載内容 |
| 米国添付文書 (2015年2月) | The safety and efficacy of FARYDAK in children has not been established. |

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連
資料

特になし

＜別紙＞再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（二重盲検無作為化比較試験）
における副作用の種類別発現状況一覧表

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|-------------|-------------------|-----------|-----------|-------------|----------|---------|---------------------|-----------|----------|-------------|---------|---------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 発現例数 | 345(90.6) | 165(43.3) | 128(33.6) | 18(100.0) | 10(55.6) | 7(38.9) | 284(75.3) | 146(38.7) | 47(12.5) | 15(93.8) | 7(43.8) | 3(18.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 242(63.5) | 104(27.3) | 97(25.5) | 16(88.9) | 10(55.6) | 5(27.8) | 139(36.9) | 64(17.0) | 33(8.8) | 11(68.8) | 4(25.0) | 3(18.8) |
| 血小板減少症 | 193(50.7) | 76(19.9) | 90(23.6) | 15(83.3) | 8(44.4) | 5(27.8) | 108(28.6) | 38(10.1) | 29(7.7) | 11(68.8) | 2(12.5) | 2(12.5) |
| 貧血 | 97(25.5) | 26(6.8) | 4(1.0) | 7(38.9) | 2(11.1) | 0 | 60(15.9) | 24(6.4) | 2(0.5) | 4(25.0) | 1(6.3) | 1(6.3) |
| 好中球減少症 | 83(21.8) | 52(13.6) | 11(2.9) | 8(44.4) | 5(27.8) | 0 | 27(7.2) | 14(3.7) | 4(1.1) | 4(25.0) | 1(6.3) | 2(12.5) |
| 白血球減少症 | 40(10.5) | 20(5.2) | 1(0.3) | 7(38.9) | 5(27.8) | 0 | 21(5.6) | 8(2.1) | 0 | 2(12.5) | 1(6.3) | 0 |
| リンパ球減少症 | 38(10.0) | 26(6.8) | 5(1.3) | 7(38.9) | 4(22.2) | 1(5.6) | 21(5.6) | 12(3.2) | 1(0.3) | 5(31.3) | 2(12.5) | 0 |
| 単球増加症 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 汎血球減少症 | 3(0.8) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 2(0.5) | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板増加症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 28(7.3) | 4(1.0) | 2(0.5) | 2(11.1) | 0 | 0 | 14(3.7) | 4(1.1) | 0 | 3(18.8) | 0 | 0 |
| 心房細動 | 6(1.6) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 動悸 | 4(1.0) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 4(1.1) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 4(1.0) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 左脚ブロック | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心室性頻脈 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心停止 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心不全 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 右室不全 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上室性期外収縮 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 心室性不整脈 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 左室機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 9(2.4) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7(1.9) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 6(1.6) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 片耳難聴 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 6(1.6) | 0 | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 4(1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副甲状腺機能低下症 | 2(0.5) | 0 | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クッシング症候群 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クッシング様 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 12(3.1) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 24(6.4) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 5(1.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 7(1.9) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼精疲労 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜出血 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|----------|-------------------|----------|---------|-------------|---------|-------|---------------------|----------|---------|-------------|---------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 眼瞼浮腫 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 強膜出血 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霰粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼球浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 262(68.8) | 90(23.6) | 9(2.4) | 15(83.3) | 6(33.3) | 0 | 170(45.1) | 32(8.5) | 3(0.8) | 13(81.3) | 2(12.5) | 0 |
| 下痢 | 194(50.9) | 68(17.8) | 4(1.0) | 10(55.6) | 4(22.2) | 0 | 95(25.2) | 22(5.8) | 1(0.3) | 4(25.0) | 1(6.3) | 0 |
| 悪心 | 89(23.4) | 16(4.2) | 1(0.3) | 9(50.0) | 1(5.6) | 0 | 46(12.2) | 2(0.5) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 62(16.3) | 18(4.7) | 3(0.8) | 8(44.4) | 0 | 0 | 23(6.1) | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 46(12.1) | 3(0.8) | 0 | 4(22.2) | 0 | 0 | 52(13.8) | 2(0.5) | 1(0.3) | 6(37.5) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 28(7.3) | 4(1.0) | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 15(4.0) | 1(0.3) | 1(0.3) | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 23(6.0) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14(3.7) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 20(5.2) | 2(0.5) | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 9(2.4) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 17(4.5) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 9(2.4) | 2(0.5) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 13(3.4) | 1(0.3) | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 8(2.1) | 0 | 0 | 3(18.8) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 10(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 8(2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 8(2.1) | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 4(1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 4(1.0) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 4(1.0) | 1(0.3) | 1(0.3) | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| イレウス | 4(1.0) | 3(0.8) | 0 | 4(22.2) | 3(16.7) | 0 | 3(0.8) | 2(0.5) | 0 | 2(12.5) | 1(6.3) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化器痛 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門の炎症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| おくび | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糞塊 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸音異常 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 吐血 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痔出血 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇血腫 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涎過多 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 亜イレウス | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血性下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化管運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|-------------------|-------------------|----------|----------|-------------|---------|-------|---------------------|----------|---------|-------------|---------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 舌苔 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 187(49.1) | 72(18.9) | 6(1.6) | 10(55.6) | 3(16.7) | 0 | 125(33.2) | 40(10.6) | 2(0.5) | 5(31.3) | 1(6.3) | 0 |
| 疲労 | 118(31.0) | 51(13.4) | 5(1.3) | 6(33.3) | 3(16.7) | 0 | 82(21.8) | 28(7.4) | 1(0.3) | 3(18.8) | 1(6.3) | 0 |
| 無力症 | 50(13.1) | 21(5.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 24(6.4) | 4(1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 36(9.4) | 4(1.0) | 0 | 3(16.7) | 0 | 0 | 17(4.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 20(5.2) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 14(3.7) | 3(0.8) | 1(0.3) | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 9(2.4) | 1(0.3) | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 6(1.6) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 5(1.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪寒 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異常感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冷感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| びくびく感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低体温 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜小水疱 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇感減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重力性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連の血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 8(2.1) | 0 | 2(0.5) | 3(16.7) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 4(1.0) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 2(0.5) | 0 | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝硬変 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝不全 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 虚血性肝炎 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝腫大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 84(22.0) | 38(10.0) | 10(2.6) | 9(50.0) | 3(16.7) | 0 | 65(17.2) | 21(5.6) | 5(1.3) | 6(37.5) | 1(6.3) | 0 |
| 肺炎 | 32(8.4) | 20(5.2) | 7(1.8) | 4(22.2) | 2(11.1) | 0 | 17(4.5) | 11(2.9) | 3(0.8) | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 気道感染 | 8(2.1) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 8(2.1) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 8(2.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6(1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 7(1.8) | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 5(1.3) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 3(16.7) | 1(5.6) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 4(1.0) | 0 | 1(0.3) | 1(5.6) | 0 | 0 | 4(1.1) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 4(1.0) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(1.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 3(0.8) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 4(1.1) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| B型肝炎 | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺感染 | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(1.1) | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 3(0.8) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 3(0.8) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支肺炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 带状疱疹 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16(4.2) | 1(0.3) | 0 | 2(12.5) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少性敗血症 | 2(0.5) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|------------------------|-------------------|---------|---------|-------------|-------|-------|---------------------|---------|---------|-------------|---------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 敗血症性ショック | 2(0.5) | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔真菌感染 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌感染 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支肺炎 アスベルギルス症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クロストリジウム・ディ フィシレ大腸炎 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性下痢 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 真菌感染 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 単純ヘルペス | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大葉性肺炎 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 耳下腺炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ニューモシスチス・イロベ チイ肺炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| シュードモナス性菌血症 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺結核 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎盂腎炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚カンジダ | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘモフィルス性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| カンジダ感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸菌性尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| メタニューモウイルス感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 壊死性筋膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性敗血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| レンサ球菌性敗血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性出血性膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 1(6.3) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 11(2.9) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 6(1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 4(1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過量投与 | 2(0.5) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭部損傷 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|-----------------------|-------------------|----------|----------|-------------|---------|---------|---------------------|----------|---------|-------------|---------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 臨床検査 | 108(28.3) | 39(10.2) | 13(3.4) | 12(66.7) | 2(11.1) | 2(11.1) | 58(15.4) | 19(5.0) | 4(1.1) | 5(31.3) | 2(12.5) | 0 |
| 血小板数減少 | 26(6.8) | 10(2.6) | 9(2.4) | 3(16.7) | 0 | 1(5.6) | 6(1.6) | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 26(6.8) | 3(0.8) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 6(1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 16(4.2) | 5(1.3) | 1(0.3) | 2(11.1) | 1(5.6) | 0 | 8(2.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 15(3.9) | 1(0.3) | 0 | 4(22.2) | 0 | 0 | 9(2.4) | 2(0.5) | 1(0.3) | 2(12.5) | 1(6.3) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 12(3.1) | 3(0.8) | 1(0.3) | 3(16.7) | 0 | 0 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 10(2.6) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 9(2.4) | 5(1.3) | 0 | 2(11.1) | 1(5.6) | 0 | 7(1.9) | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 8(2.1) | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 7(1.8) | 2(0.5) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 7(1.8) | 3(0.8) | 0 | 3(16.7) | 1(5.6) | 0 | 4(1.1) | 1(0.3) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 7(1.8) | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6(1.6) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 6(1.6) | 6(1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図QT延長 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6(1.6) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 血中リン減少 | 4(1.0) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 4(1.0) | 1(0.3) | 1(0.3) | 1(5.6) | 0 | 0 | 6(1.6) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クロール減少 | 3(0.8) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| グルタミン酸脱水素酵素増加 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 単球数減少 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 1(5.6) | 0 | 1(5.6) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 1(6.3) | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ減少 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中電解質減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中免疫グロブリンA減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中免疫グロブリンG減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中免疫グロブリンM減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中マグネシウム増加 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|----------------------------|-------------------|----------|----------|-------------|---------|-------|---------------------|----------|---------|-------------|---------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クロストリジウム検査陽性 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図T波逆転 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図再分極異常 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| フィブリンDダイマー増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態異常 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 単球数増加 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 赤血球数減少 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| トランスアミンナーゼ上昇 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| トロポニンT増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中フィブリノゲン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 心電図ST部分上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫グロブリン減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 118(31.0) | 48(12.6) | 13(3.4) | 13(72.2) | 7(38.9) | 0 | 64(17.0) | 23(6.1) | 3(0.8) | 6(37.5) | 1(6.3) | 0 |
| 食欲減退 | 60(15.7) | 10(2.6) | 0 | 9(50.0) | 2(11.1) | 0 | 26(6.9) | 1(0.3) | 1(0.3) | 2(12.5) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 41(10.8) | 23(6.0) | 7(1.8) | 5(27.8) | 3(16.7) | 0 | 11(2.9) | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 20(5.2) | 11(2.9) | 2(0.5) | 5(27.8) | 2(11.1) | 0 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 20(5.2) | 15(3.9) | 0 | 8(44.4) | 5(27.8) | 0 | 12(3.2) | 7(1.9) | 0 | 2(12.5) | 1(6.3) | 0 |
| 脱水 | 10(2.6) | 2(0.5) | 0 | 2(11.1) | 1(5.6) | 0 | 3(0.8) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 10(2.6) | 2(0.5) | 0 | 6(33.3) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 10(2.6) | 4(1.0) | 1(0.3) | 3(16.7) | 0 | 0 | 7(1.9) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 8(2.1) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 11(2.9) | 8(2.1) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 6(1.6) | 0 | 0 | 3(16.7) | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 3(0.8) | 0 | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 4(1.1) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 3(0.8) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 過小食 | 3(0.8) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高マグネシウム血症 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 2(11.1) | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高ナトリウム血症 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|----------|---------|-------------|---------|-------|---------------------|----------|---------|-------------|-------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| アシドーシス | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪液質 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体液貯留 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低クロール血症 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低蛋白血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 48(12.6) | 11(2.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 41(10.9) | 4(1.1) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 11(2.9) | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8(2.1) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 11(2.9) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8(2.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 11(2.9) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14(3.7) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 8(2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 4(1.0) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(1.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ミオパチー | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頸部痛 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性関節症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| シェーグレン症候群 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺新生物 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 148(38.8) | 43(11.3) | 3(0.8) | 11(61.1) | 2(11.1) | 0 | 144(38.2) | 24(6.4) | 1(0.3) | 5(31.3) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 53(13.9) | 12(3.1) | 0 | 5(27.8) | 1(5.6) | 0 | 61(16.2) | 11(2.9) | 0 | 2(12.5) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 31(8.1) | 7(1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 27(7.2) | 4(1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 27(7.1) | 0 | 0 | 7(38.9) | 0 | 0 | 15(4.0) | 0 | 0 | 4(25.0) | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 19(5.0) | 4(1.0) | 0 | 4(22.2) | 0 | 0 | 24(6.4) | 3(0.8) | 0 | 2(12.5) | 0 | 0 |
| 神経痛 | 15(3.9) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 17(4.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 14(3.7) | 0 | 0 | 3(16.7) | 0 | 0 | 8(2.1) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 13(3.4) | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14(3.7) | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 10(2.6) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14(3.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 8(2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10(2.7) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失神 | 8(2.1) | 7(1.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|----------------|-------------------|---------|---------|-------------|---------|-------|---------------------|---------|---------|-------------|-------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 振戦 | 7(1.8) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 5(1.3) | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 3(0.8) | 3(0.8) | 0 | 1(5.6) | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 運動失調 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自律神経ニューロパチー | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 味覚消失 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失声症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中枢神経系壊死 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 意識レベルの低下 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 構語障害 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭蓋内出血 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 第8脳神経病変 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペス後神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感覚消失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 反射消失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 認知障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神運動亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感覚障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 33(8.7) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 21(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 17(4.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12(3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 6(1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気分変化 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不安 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失見当識 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 摂食障害 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気分動揺 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経過敏 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| パニック発作 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 譫妄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪夢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 12(3.1) | 3(0.8) | 1(0.3) | 1(5.6) | 0 | 0 | 5(1.3) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 4(1.0) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|-----------------------|-------------------|---------|---------|-------------|---------|---------|---------------------|---------|---------|-------------|---------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 尿閉 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性 ネフロパシー | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乏尿 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎不全 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎臓痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿失禁 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 無尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および 乳房障害 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 陰囊痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、 胸郭および 縦隔障害 | 47(12.3) | 9(2.4) | 4(1.0) | 3(16.7) | 0 | 1(5.6) | 32(8.5) | 8(2.1) | 2(0.5) | 2(12.5) | 1(6.3) | 0 |
| 呼吸困難 | 18(4.7) | 1(0.3) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 11(2.9) | 4(1.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 8(2.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6(1.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 5(1.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 労作性呼吸 困難 | 4(1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(1.1) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 3(0.8) | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 急性呼吸不全 | 2(0.5) | 1(0.3) | 1(0.3) | 1(5.6) | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発声障害 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咯血 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 1(5.6) | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| しゃっくり | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 2(0.5) | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性呼吸窮迫 症候群 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺浸潤 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻乾燥 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 起坐呼吸 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺出血 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺高血圧症 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喀痰増加 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(0.8) | 1(0.3) | 0 | 1(6.3) | 1(6.3) | 0 |
| 慢性閉塞性 肺疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸窮迫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および 皮下組織障害 | 40(10.5) | 3(0.8) | 0 | 5(27.8) | 0 | 0 | 33(8.8) | 1(0.3) | 0 | 3(18.8) | 0 | 0 |
| 発疹 | 12(3.1) | 2(0.5) | 0 | 3(16.7) | 0 | 0 | 4(1.1) | 0 | 0 | 2(12.5) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 10(2.6) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 11(2.9) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 4(1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 2(12.5) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 4(1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 点状出血 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性 皮膚炎 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2(0.5) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(1.1) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性熱性好中 球性皮膚症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 副作用 | 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | | プラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン | | | | | |
|------------------------|-------------------|----------|---------|-------------|-------|-------|---------------------|---------|-------|-------------|-------|-------|
| | 全体 n=381 | | | 日本人 n=18 | | | 全体 n=377 | | | 日本人 n=16 | | |
| | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 | 全 グレード | グレード3 | グレード4 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 血性水疱 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛髪成長異常 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛質異常 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 機械性蕁麻疹 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪破損 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状 皮疹 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乾皮症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 剥脱性発疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 手掌・足底 発赤知覚不全 症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 52(13.6) | 13(3.4) | 6(1.6) | 3(16.7) | 0 | 0 | 26(6.9) | 7(1.9) | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 24(6.3) | 4(1.0) | 2(0.5) | 1(5.6) | 0 | 0 | 9(2.4) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 18(4.7) | 8(2.1) | 2(0.5) | 1(5.6) | 0 | 0 | 6(1.6) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | 5(1.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 5(1.3) | 0 | 0 | 2(11.1) | 0 | 0 | 3(0.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈 血栓症 | 2(0.5) | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液量減少性 ショック | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性ショッ ク | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性静脈炎 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈血栓症 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(0.5) | 0 | 0 | 1(6.3) | 0 | 0 |
| 塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 起立性高血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨盤静脈 血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢静脈 血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

(データカットオフ：2013年9月10日)



ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

FAR00002ZG0001(DN_HM)
2015年8月作成