

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした本剤の有効性は、国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）の第 I 相部分、外国第 II 相試験（025 試験及び 024 試験）及び外国第 III 相試験（039 試験）にて評価した。なお、外国第 II 相試験は、その後の継続投与試験（029 試験）より収集した有効性データを含めて評価を行った。

JPN101 試験は、1 回以上の前治療歴を有し、病勢の進行が確認された再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同非盲検試験である。JPN101 試験は、ボルテゾミブ（以下、本剤）の 3 用量レベル（0.7、1.0 又は 1.3 mg/m²）を単独で 1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬したときの安全性を評価して国内推奨用量を決定する第 I 相部分と、第 I 相部分で決定した国内推奨用量での症例を集積し、本剤の有効性（抗腫瘍効果）及び安全性を検討する第 II 相部分から構成される。第 I 相部分は 2001 年 11 月より開始され、2002 年 11 月現在、第 II 相部分が進行中である。

外国第 II 相試験の 025 試験は、2 回以上の前治療歴を有し、直近の前治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同非盲検試験である。本剤 1.3 mg/m² を単独で 1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬した場合の有効性（奏効率）及び安全性を検討した。本試験で登録された 202 例は、当初の計画により登録した 78 例（コホート 1）と治験実施計画書の改訂により追加した 124 例（コホート 2）から構成される。これは、コホート 1 での症例登録が短期間で終了したために登録できない施設が多数に及んだことから、コホート 2 として症例を追加したものである。コホート 1 及びコホート 2 に登録した症例の被験者背景及び曝露状況はほぼ同様であることから、両コホートを併せて評価した。本試験は、2001 年 2 月から 2002 年 6 月まで米国にて実施した。

外国第 II 相試験の 024 試験は、初回治療後の多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同無作為化非盲検試験である。本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独で 1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8、及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬した場合の有効性（奏効率）及び安全性を検討した。本試験は、2001 年 5 月から 2002 年 7 月まで米国にて実施した。

外国第 II 相試験の 029 試験は、本剤の臨床試験に参加したことがあり、かつ本剤の再投与又は継続投与により治療効果が期待できる患者を対象とした多施設共同非盲検試験である。本試験は、2001 年 11 月から 2002 年 11 月まで米国にて実施した。

外国第 III 相試験の 039 試験は、1～3 回の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とした、本剤及び高用量デキサメタゾンの多国間多施設共同による無作為化非盲検群間比較試験である。本試験は、2002 年 5 月から開始し、中間解析により明確な結果が得られたため、2003 年 12 月 15 日に早期中止となった。

各試験における結果の要約を 2.7.3.2 項に示す。

2.7.3.1.2 有効性の評価基準

2.7.3.1.2.1 有効性の主要評価項目

024 試験及び 025 試験では、本剤単独投与時の抗腫瘍効果における奏効率〔最少奏効（MR）以上と判定された症例の割合〕を、039 試験では、腫瘍増殖抑制期間（Time to progression；TTP）をそれぞれ有効性の主要評価項目とした。TTP は、無作為化された日から最初に病勢の進行（PD）が確認された日又は完全奏効（CR）となった被験者が再発した日までと定義した。JPN101 試験では、抗腫瘍効果における奏効率〔部分奏効（PR）以上と判定された症例の割合〕と設定した。

外国第 II 相及び第 III 相試験における抗腫瘍効果の判定基準は、IBMTR（International Bone Marrow Transplant Registry）、ABMTR（Autologous Blood and Marrow Transplant Registry）及び EBMT（European Group for Blood and Marrow Transplant）の Myeloma Working Committee により提唱された Blade らの基準¹⁾に準じた抗腫瘍効果判定基準を用いて行った。JPN101 試験においても、外国第 II 相及び第 III 相試験を参考に Blade らの基準に準じた抗腫瘍効果判定基準を用いることで評価の統一を図った。JPN101 試験で使用した抗腫瘍効果判定基準を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 JPN101 試験の抗腫瘍効果判定基準

完全奏効 (CR)	以下の基準をすべて満たす例。 - 血清 M 蛋白, 尿中 M 蛋白のいずれもが免疫固定法により消失と判定された状態が 6 週以上持続。 - 骨髄穿刺で骨髄細胞中の形質細胞の割合が 5 %未満に減少した状態が 6 週以上持続^a。 - 軟部組織腫瘍の消失が 6 週以上持続。 - 溶骨病変の病変数の増加や径の増大がない (圧迫骨折の有無は問わない)。
部分奏効 (PR)	以下の基準をすべて満たす例 (CR の基準に満たない場合, PR に必要な基準を満たせば PR とする)。 - 血清 M 蛋白濃度の減少割合が 50 %以上である状態が 6 週以上持続。 24 時間尿中 M 蛋白排泄量の減少割合が 90 %以上, 又は 24 時間尿中 M 蛋白排泄量が 0.2g/day 未満に減少した状態が 6 週以上持続。 - 非分泌型多発性骨髄腫に限り, 骨髄細胞中の形質細胞の減少割合が 50 %以上である状態が 6 週以上持続。 - 軟部組織腫瘍の 2 方向積和が 50 %以上縮小した状態が 6 週以上持続 (MRI 又は CT)。 - 溶骨病変の病変数の増加や径の増大がない (圧迫骨折の有無は問わない)。
最少奏効 (MR)	以下の基準をすべて満たす例 (PR の基準に満たない場合, MR に必要な基準を満たせば MR とする)。 - 血清 M 蛋白濃度の減少割合が 25-49 %の状態が 6 週以上持続。 24 時間尿中 M 蛋白排泄量の減少割合が 50-89 %だが, 24 時間尿中 M 蛋白排泄量が 0.2g/day 以上である状態が 6 週以上持続。 - 非分泌型多発性骨髄腫に限り, 骨髄細胞中の形質細胞の減少割合が 25-49 %である状態が 6 週以上持続。 - 軟部組織腫瘍の 2 方向積和が 25-49 %である状態が 6 週以上持続 (MRI 又は CT)。 - 溶骨病変の病変数の増加や径の増大がない (圧迫骨折の有無は問わない)。
不変 (NC)	MR 及び PD に合致しない例。
進行 (PD)	以下の基準に 1 つ以上合致する例。 - 血清 M 蛋白の増加割合が 25%を超えており, 絶対値としての増加が 0.5g/dL 以上であることが 1-3 週間後^bの再検査で確認された場合。 24 時間尿中 M 蛋白の増加割合が 25%を超えており, 絶対値としての増加が 0.2g/day 以上であることが 1-3 週間後^bの再検査で確認された場合。 - 骨髄穿刺又は骨髄生検にて骨髄細胞中の形質細胞の割合が 25 %を超えており, かつ絶対値としての増加が 10 %以上の場合。 - 溶骨性病変や軟部組織腫瘍に明らかな径の増大が認められた場合。 - 新たな溶骨性病変や軟部組織腫瘍の出現 (圧迫骨折の有無は問わない)。 - 他の疾患によらない高カルシウム血症の出現 (補正血清カルシウム値 > 11.5 mg/dL, もしくは 2.8 mmol/L)^b。
CR 後の Relapse	以下の基準に少なくとも 1 つ合致する例。 - 免疫固定法もしくは通常の電気泳動で, 血清中 M 蛋白の 0.5 g/dL 以上の再出現, あるいは尿中 M 蛋白の再出現を少なくとも 1 回の再検査で確認。オリゴクローナル再構成の有無は問わない。 - 骨髄穿刺又は骨髄生検にて骨髄細胞中の形質細胞の割合が 5 %以上。 - 新たな溶骨性病変又は軟部組織腫瘍の出現, 又は骨病変の径の増大 (圧迫骨折の有無は問わない)。 - 他の疾患によらない高カルシウム血症の出現 (補正血清カルシウム値 > 11.5 mg/dL, もしくは 2.8 mmol/L)。

a : CR を確定するためには骨髄の評価が必要。ただし, 免疫固定法で M 蛋白の 6 週間持続消失が確認された分泌型患者は, 骨髄検査を繰り返し行う必要はない。

b : 緊急の加療が必要な場合, これらの再検査までの期間は短縮もしくは省略可能とする。

2.7.3.1.2.2 完全奏効 (CR) の定義

025 試験, 024 試験及び 039 試験では, 3 種類の CR 基準 (CR^{Blade} , CR^{IF+} , CR^{SWOG}) を用いて解析を行った。これらの CR 基準の概略を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2 CR の区分

区分	基準
CR^{Blade}	血清及び尿中 M 蛋白の 100%減少 (免疫電気泳動及び免疫固定法で 6 週以上の陰性化を確認), 骨髄中の形質細胞割合が 5%未満, 骨病変が不変, 血清カルシウム値正常
CR^{IF+}	免疫固定法の結果に係わらず, 血清及び尿中 M 蛋白が 100%減少 (95%を超える減少で証明), 骨病変が不変, 血清カルシウム値正常 (Blade 基準では PR に該当)
CR^{SWOG}	血清及び尿中 M 蛋白の 75%以上減少が 6 週以上持続, 骨病変が不変, 血清カルシウム値正常 (Blade 基準では PR に該当)

Blade らによる評価基準 (CR^{Blade}) は, 骨髄移植後の効果を報告するために作成されたもので, 2 回連続の免疫固定法による測定が血清と尿のいずれも陰性 (IF -) となることで 6 週間以上の効果持続を確認することを条件とする最も厳密な CR の定義である。 CR^{IF+} は, CR^{Blade} 基準のうち免疫固定法による確認を求めない定義で, 現在も他の臨床試験において汎用されていることから, 024 試験及び 025 試験の抗腫瘍効果の解析では, CR^{IF+} も示すことで他の文献報告との比較を可能とした。039 試験では, 最も厳しい評価基準 (CR^{Blade}) とし, CR^{IF+} は PR のサブカテゴリーに分類して near CR と表記している。 CR^{SWOG} は, 疫学的比較に用いるために示したが, 抗腫瘍効果解析上は PR として扱った。なお, 国内で実施中の JPN101 試験では, 最も厳しい CR^{Blade} 基準を用いている。

2.7.3.1.2.3 独立効果判定委員会

有効性の評価におけるバイアスを最小限にするため, 024 試験及び 025 試験では, 独立した 3 名の多発性骨髄腫の専門医から構成される独立効果判定委員会 (IRC) を設置した。IRC は, データ固定後の情報を基に, 個々の被験者情報, 試験実施施設情報及び治験薬の情報が特定されない状況下で, Blade らの基準にしたがって症例ごとに抗腫瘍効果の評価を行った。骨髄標本と X 線写真については, それぞれ中央診断委員による診断結果を基に評価した。抗腫瘍効果の判定は各委員ごとに独立して行い, 過半数 (3 分の 2) の同意をもって確定とした。奏効持続期間及び腫瘍増殖抑制期間について, 最終来院時までに腫瘍増殖がみられなかった場合は, 追跡調査にて報告された再発日を評価に利用した。

039 試験では, IRC により信頼性が検証されたアルゴリズムを用いて, TTP 及び抗腫瘍効果に関する評価を行った。MPI 社は Blade らの基準にしたがって PD 及び抗腫瘍効果の評価に必要とされる全データの一貫した審査結果を提供できるように, コンピュータープログラム化されたアルゴリズムを開発した。これは 039 試験の登録例全例 (669 例) について, 3 名の IRC 委員だけで評価するのは困難であるが, 逆に大規模な委員会では評価者によるバラツキが生じてしまうとの懸念から, 抗腫瘍効果の評価に用いる血清及び尿中 M 蛋白, 補正血清カルシウム値, 骨髄中の形質細

胞割合などの検査データを基にデザインされたものである。

JPN101 試験では、外国第 II 相試験と同様に IRC を設置し、委員会にて抗腫瘍評価を行うこととした。また、IRC にて抗腫瘍効果の総合判定を行うにあたり、各実施施設から提供される画像及び病理標本を、第三者の専門医が画像中央診断委員及び病理中央診断委員として評価することとした。なお、本項の JPN101 試験に関する成績は、第 I 相部分の 20■■年■■月■■日を Data cut-off とした主治医評価による集計結果である。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）、外国第 II 相試験（025 試験、024 試験及び 029 試験）及び外国第 III 相試験（039 試験）の概要を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3 臨床試験一覧表

試験番号	実施施設数 (実施国)	実施状況 (登録例数)	試験の相 種類	試験の主目的	用法 ^a , 用量 投与期間	対象
JNJ-26866138- JPN-MM-101 ^b	4 施設 (日本)	実施中 20██年██月██日～ (16 例)	第 / 相 非盲検, 多施設共同, 用量漸増	ボルテゾミブ 3 用量レベル の 1.3 mg/m ² まで増量した 際の安全性を評価し, 国内 推奨用量を決定する	0.7, 1.0 又は 1.3mg/m ² , 3 週サイク ル ^a で最大 6 サイクル	病勢の進行が確認された 初回治療に無効又は寛解 導入後に再発した多発性 骨髄腫患者
M34100-025	14 施設 (米国)	完了 2001 年 2 月 26 日～ 2002 年 6 月 12 日 (202 例)	第 相 非盲検, 多施設共同	ボルテゾミブ単独投与時の 奏効率 (CR + PR + MR) の 検討	1.3mg/m ² , 3 週サイクル ^a で最大 8 サイクル	初回治療後に再発し直近 の前治療が無効であった 再発及び難治性多発性骨 髄腫患者
M34100-024	10 施設 (米国)	完了 2001 年 5 月 14 日～ 2002 年 7 月 12 日 (54 例)	第 相 無作為化, 非盲検, 多施設共同	ボルテゾミブを 1.0 又は 1.3 mg/m ² 単独投与した時の奏 効率 (CR + PR + MR) の検討	1.0 又は 1.3 mg/m ² , 3 週サイクル ^a で最大 8 サイクル	初回治療後で無効又は寛 解後に再発した多発性骨 髄腫患者
M34101-029	15 施設 (米国)	完了 2001 年 11 月 9 日～ 20██年██月██日 (63 例 ^c)	第 相 非盲検, 多施設共同	ボルテゾミブの長期安全性 と生存成績の収集	0.5～1.6 mg/m ² , 3 週又は 5 週サイ クル ^a を選択可能	前試験 (024 / 025 試験を 含む) でボルテゾミブの 継続投与が臨床的に有用 と判断される患者
M34101-039	106 施設 ^d (米国, カタ 欧州, イスラエル)	完了 2002 年 5 月 23 日～ (669 例)	第 相 実薬対照, 無作為化, 非盲検比較, 多施設 共同, 多国間	ボルテゾミブ単独投与と高 用量デキサメタゾン投与に おける, TTP 及び臨床上の 有用性を比較検討する	ボルテゾミブ群: 1.3 mg/m ² , 3 週 サイクル ^a で 8 サイクル投与後, 5 週サイクル ^a で 3 サイクル投与 デキサメタゾン群: 40 mg/day, 5 週サイクル ^e で 4 サイクル投与後, 4 週サイクル ^f で 5 サイクル投与	病勢の進行のため 2～4 回目の治療を要する再発 又は難治性多発性骨髄腫 患者

a: 3 週サイクル: 1 日 1 回, 週 2 回 (1, 4, 8 及び 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬, 5 週サイクル: 1 日 1 回, 週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目) 静脈内投与後 13 日間休薬

b: 第 相部分についてのみ記載

c: 024 / 025 試験より登録された症例数

d: 症例登録施設数は 93 施設

e: 5 週サイクル: 1 日 1 回 (1～4 日目, 9～12 日目, 17～20 日目) 経口投与後 15 日間休薬

f: 4 週サイクル: 1 日 1 回 (1～4 日目) 経口投与後 24 日間休薬

2.7.3.2.1 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

JPN101 試験は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する本剤の安全性を評価し、国内推奨用量を決定する第 I 相部分と、第 I 相部分で決定した国内推奨用量で症例を集積し、有効性（抗腫瘍効果）及び安全性を検討する第 II 相部分からなる多施設共同非盲検試験である。本試験は、20 年 月 から開始し、20 年 月 現在、第 II 相部分が進行中である。本項の JPN101 試験に関する成績は、第 I 相部分の 20 年 月 日を Data cut-off として集積した結果に加え、その後得られた追加データも併せて記載した。

(1) 目的

第 I 相部分における主目的は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対して、本剤を単独で投与した際の安全性を評価することとした。本剤の 1 日用量を 1.3 mg/m^2 （外国推奨用量）まで増量した際の忍容性を確認し、国内推奨用量を決定することとした。また、副次目的は、血漿中未変化体濃度を測定し、薬物動態学的検討を行うこと、有効性（抗腫瘍効果）を検討すること、及び血液中 20S プロテアソーム活性阻害を評価し、薬力学的検討を行うこととした。

第 II 相部分における主目的は、第 I 相部分で決定した国内推奨用量における症例集積を継続し、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性（抗腫瘍効果）及び安全性を検討することとした。

(2) 試験デザインの概要

1) 対象患者の選択

少なくとも多発性骨髄腫に対する初回治療に無効又は寛解導入後に再発した患者で、試験登録時に PD と確認され、治験責任医師により治療が必要と判断される患者を対象とした。PD の判断の目安は、血清又は尿中 M 蛋白の 25% を超える増加、溶骨性病変又は軟部組織腫瘍の新たな出現又は既存病変の悪化、補正血清カルシウム値が 11.5 mg/dL （又は 2.8 mmol/L ）を超えた場合、又は CR 後の再発とした。

2) 投与方法及び投与スケジュール

本剤の投与は、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間（12~21 日目）休薬するスケジュールとした。これを 1 サイクルとし、投与可能な最大のサイクル数を 6 サイクルとした。

第 I 相部分は、国内推奨用量を決定することを目的に、外国推奨用量の 1.3 mg/m^2 を上限として 0.7 、 1.0 、 1.3 mg/m^2 の 3 段階で漸増した。本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、外国臨床試験成績を分析・評価し、更に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」を参考に検討した結果、最大耐量（Maximum Tolerated Dose；MTD）の推定を目的とはしなかった。国内推奨用量は、DLT 発現率の推定値（期待値）が 30% 以下で、これに最も近い用量レベルと定義し、効果・安全性評価委員会（Independent Data Monitoring Committee；IDMC）及び医学専門家による評価と提言に基づいて決定した。

3) 目標症例数の設定根拠

第 I 相部分の増量計画では、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」に準じ、用量レベル 1 (0.7 mg/m^2) を 3 例で検討した上で、DLT 発現例が認められた際は更に 3 例追加し検討することとした。また米国における承認条件として実施予定であった、用量レベル 2 及び 3 (それぞれ 1.0 及び 1.3 mg/m^2) での臨床薬理試験の結果と対比するため、JPN101 試験においても用量レベル 2 及び 3 の検討例数をそれぞれ 6 例として、薬物動態学的検討が可能な例数とした。増量計画は、各用量レベルにおいて DLT の発現頻度が 2/6 例を超える場合には、連続再評価法 (Continual Reassessment Method; CRM) による検討を加えるため、必要に応じ症例数を追加できることとした。

第 II 相部分の症例数は、024 試験及び 025 試験の成績から期待奏効率を 30%、片側有意水準 $\alpha = 0.05$ とし、帰無仮説：奏効率 5% (閾値奏効率) に対して二項検定を適用する場合、90%以上の検出力 ($1 - \beta$) を常に確保するのに必要な最低の有効性評価可能例数は 21 例であることから、これに評価不能例を見込んだ 24 例を目標症例数とした。なお、第 I 相部分で国内推奨用量が投与された症例も第 II 相部分の解析対象に加える計画とした。症例数設定に際し、有意水準は、片側 $\alpha = 0.05$ と設定した。「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号)によると検証的位置付けの試験を行う際の有意水準は、原則として片側仮説では $\alpha = 0.025$ 、両側仮説では $\alpha = 0.05$ とされており、本試験の開始前相談の際にも、
助言を受けている。しかし本試験は検証目的の試験ではないことから、米国の癌臨床試験グループである Southwest Oncology Group (SWOG) の統計センターの試験デザイン・ポリシー²⁾を参考に、本剤の統計解析アドバイザーと相談した上で片側有意水準 $\alpha = 0.05$ とし、帰無仮説：奏効率 5% (閾値奏効率) に対して二項検定を適用する場合、90%以上の検出力 ($1 - \beta$) を常に確保するのに必要な最低の有効性評価可能例数は 21 例と設定した。

4) 有効性の評価項目

主要評価項目は、最良の抗腫瘍効果における奏効率 (CR+PR) とした。抗腫瘍効果は、Blade らの基準 (表 2.7.3-1) にしたがって判定した。有効性の指標となる項目は、血清又は尿中 M 蛋白の定量、免疫電気泳動及び免疫固定法による血清又は尿中 M 蛋白の同定及び定性、骨髄中の形質細胞の割合、軟部組織腫瘍及び溶骨性病変の変化とした。CR を立証するためには骨髄中の形質細胞の割合を必要としたが、免疫固定法で M 蛋白の 6 週間持続消失が確認された分泌型多発性骨髄腫では、繰り返しの骨髄検査は不要とした。また、被験者の予後因子として β_2 ミクログロブリン及び CRP を調査した。有効性の総合評価は IRC による評価結果を採用する計画としたが、本項では、前述のとおり 20 年 月 日を Data cut-off とした主治医評価に基づく中間集計結果を示した。

副次評価項目は、TTP、生存期間、奏効到達期間及び奏効持続期間としたが、今回の集計では追跡期間が限られるため評価を行わなかった。

5) 統計手法

主要解析は、IRC の評価結果に基づき、最大の解析対象集団 (FAS) において奏効率 (CR+PR) を算出し、点推定値及び両側 90%信頼区間を求めることとした。また、帰無仮説を「奏効率が 5%

である」とおき、データから得られた奏効率以上の奏効率となる期待確率を求める。この期待確率が5%未満であるときは、帰無仮説を棄却し、対立仮説の「奏効率が30%である」を採用することとした（片側有意水準 $\alpha = 0.05$ の二項検定）。

また、感度分析を目的として治験実施計画書適合集団（PPS）による解析も副次的に行う計画としたが、Data cut-off時点では適格性を除き、治験実施計画書からの逸脱内容について詳細に検討していないためPPSでの検討は行わなかった。

(3) 結果

1) 国内推奨用量の決定

国内推奨用量は、第I相部分の増量計画の最終コホートにおける症例が全例、DLT解析対象例として必要なサイクル1までの観察を終了した20■■年■■月■■日をData cut-offとして評価した。事後不適格1例を除いた15例中、サイクル1の観察期間中におけるDLTの発現は、1.3 mg/m²群の1例（発熱性好中球減少症）のみであった。Data cut-offまでの有害事象の発現及び回復状況、投与延期や中止の頻度及びその内容、薬物動態及び抗腫瘍効果等を総合的に検討し、IDMC及び医学専門家からの提言を受け、本剤の国内における推奨用量（1日投与量）を1.3 mg/m²と設定した。

2) 被験者背景

各投与群における男女比はほぼ同数で、全体として男性9例（56.3%）、女性7例（43.8%）であった。年齢の中央値は57.5歳であった。一般状態（Karnofsky PS）スコアは、15例（93.8%）が80以上であった。

骨髄腫のタイプは、IgG型が8例（50.0%）、IgA型が6例（37.5%）、BJP型が2例（12.5%）であり、IgD型、IgE型及びIgM型並びに血中又は尿中にM蛋白が検出されない非分泌型は認められなかった。罹病期間の中央値は3.5年（範囲：1.0～13.7年）であった。

血清M蛋白濃度の平均値は、IgG及びIgAで、それぞれ4518.8 mg/dL及び3200.5 mg/dLであった。溶骨性病変は1.3 mg/m²群の1例を除く15例（93.8%）に認められた。軟部組織腫瘍は1.3 mg/m²群には認められず、0.7 mg/m²群及び1.0 mg/m²群の、それぞれ3例中2例（66.7%）及び6例中3例（50.0%）に認められた。補正血清カルシウム値の平均値は9.75 mg/dLであり、Grade 1以上が16例中3例（18.8%）、そのうちGrade 2であった症例は1例（登録番号：01）のみであった。クレアチニンクリアランスの平均値は81.54 mL/minであり、中等度の腎機能障害（30～50 mL/min）が1.0 mg/m²群の1例及び1.3 mg/m²群の2例に認められた。

全例で核型異常は認められなかったが、遺伝子欠損 del(13)(q14)が4例（25.0%）に、遺伝子転座 t(11;14)が2例（12.5%）に認められ、その他の染色体異常が5例（31.3%）に認められた。1.0 mg/m²群の1例は、骨髄穿刺及び骨髄生検を実施したが十分な試料が得られず、染色体異常の有無は不明であった。IL-6の平均値は6.07 pg/mLであった。

前治療回数が3回以上の症例は16例中8例（50.0%）、1回のみの症例は16例中5例（31.3%）であり、治療回数の中央値は、2.5（範囲：1～8）であった。化学療法の内容としては、全例がステロイド（デキサメタゾン単独療法、VAD療法等）の前治療歴を有し、アルキル化剤、ビンカ・

アルカロイド及びアントラサイクリン類による前治療歴は、それぞれ 16 例中 15 例 (93.8%)、13 例 (81.3%) 及び 11 例 (68.8%) であった。なお、国内では未承認薬ではあるが、サリドマイドによる前治療歴が 16 例中 5 例 (31.3%) に認められた。前治療として手術が施行されていた症例は、0.7 mg/m² 群の 1 例のみであった。多発性骨髄腫の治療を目的とした放射線療法は、16 例中 3 例 (18.8%) に施行されていた。

本剤の投与状況は、Data cut-off 時点で、0.7 及び 1.0 mg/m² 群の全例が本剤の投与を中止又は終了していたが、1.3 mg/m² 群では 7 例中 5 例 (71.4%) が投与継続中であった。

事後不適格例の 1 例を除く 15 例がサイクル 2 で本剤投与を 1 回以上受けた。総投与サイクル数の平均は、0.7 mg/m² 群と比較し 1.0 mg/m² 群で増加した。なお、1.0 mg/m² 群の 6 例中 2 例 (33.3%) は、継続投与試験に登録され、サイクル 7 以降を投与中であった。

なお、有効性解析対象例 15 例の Data cut-off 以降のモニタリング情報も含む本剤の投与状況として、第 I 相部分における投与サイクル数の平均は、0.7 mg/m² 群が 3.0 (範囲：2～5)、1.0 mg/m² 群が 4.5 (範囲：2～6)、1.3 mg/m² 群が 5.0 (範囲：3～6) となっている。また、第 I 相部分の 6 サイクルを完了して継続投与試験 (JPN201 試験) に移行した症例は、1.0 mg/m² 群が 2 例、1.3 mg/m² 群が 3 例であった。

3) 抗腫瘍効果

第 I 相部分の臨床成績は、増量計画の最終コホート (1.3 mg/m² 投与) における症例が 1 サイクルを終了した時点で Data cut-off としたため、特に後半コホートである 1.3 mg/m² 群では抗腫瘍効果判定に必要な複数回の有効性確認を行うまで日程を経過しておらず、4 例が評価不能 (NE) とされた。抗腫瘍効果の主治医判定は、PR 2 例、MR 2 例、NC 3 例、PD 3 例及び NE 5 例であった。1.0 mg/m² 群の 6 例中 2 例に PR、1.3 mg/m² 群の 6 例中 3 例に PR in がそれぞれ認められ、1.0 又は 1.3 mg/m² 群で少なくとも 1 回の有効性確認が行われた 11 例のうち 5 例が PR 又は PR in となった (表 2.7.3-4)。

なお、PR in は連続する 2 回目以降の有効性確認によって 6 週間以上効果の持続が認められた時点で PR 確定となるが、Data cut-off 以降のモニタリング情報として、1.3 mg/m² 群の 3 例は PR 判定が確定している。

表 2.7.3-4 JPN101 試験の第 I 相部分における抗腫瘍効果（最良効果）（n = 15）

最良効果	投与群			計
	0.7 mg/m ²	1.0 mg/m ²	1.3 mg/m ²	
評価例数	3	6	6	15
奏効例（CR + PR）; n (%)	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
CR	0	0	0	0
PR	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
MR	0	1 (16.7)	1 ^a (16.7)	2 (13.3)
NC	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (20.0)
PD	2 (66.7)	1 (16.7)	0	3 (20.0)
NE	0	1 (16.7)	4 ^{b,c} (66.7)	5 (33.3)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

a：Data cut-off 時点で PR in を認めた。

b：Data cut-off 時点で PR in を認めた 2 例を含む。

c：日程未到達のため有効性確認が実施されていない 1 例を含む。

4) 結論

JPN101 試験の第 I 相部分の有効性集計結果は、有効性解析対象（FAS）となった全 15 例について 20 年 月 日までの中間データを収集したものである。しかし、前治療としてステロイド、アルキル化剤、アントラサイクリン類等を含む多剤併用化学療法などによる 1～8 回の前治療を受け、これらの薬剤に対して治療抵抗性あるいは治療後再発した多発性骨髄腫患者において、本剤の 1.0 mg/m² 投与で 6 例中 2 例の PR（2 例とも初回治療後）、1.3 mg/m² 投与で 6 例中 3 例の PR in（前治療回数がそれぞれ 3 回、4 回又は 8 回）が確認された。この結果は、外国第 II 相及び第 III 相試験と概ね同様と考えられるため、国内においても本剤は外国と同程度の抗腫瘍効果を示す薬剤であると推察された。

2.7.3.2.2 外国第 II 相試験（025 試験）

025 試験は、再発及び難治性多発性骨髄腫患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検試験である。025 試験は、2001 年 2 月 26 日から 2002 年 6 月 12 日まで米国において実施した。

(1) 目的

初回治療後に再発し直近の前治療が無効であった再発及び難治性多発性骨髄腫患者を対象に、本剤を 1.3 mg/m² で単独投与したときの奏効率（CR+PR+MR）を検討する。

(2) 試験デザインの概要

1) 対象患者の選択

025 試験は、2 回以上の前治療歴を有し、直近の前治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者を対象とした。なお、直近の前治療で病勢が進行していることを確認するため、前治療の施

行期間，前治療の種類，前治療に対する反応及び再発日に関する情報を収集した。

2) 対照薬の選択

再発及び難治性多発性骨髄腫は致死的な疾患であり，そのような患者に対し効果のないことが明らかな治療を行うことは非倫理的であると考えられること，また当該対象患者に対する標準的治療が存在しないことから，プラセボ群を設定せず，単群非盲検試験とした。

3) 投与方法及び投与スケジュール

本剤 1.3 mg/m² を 1 日 1 回，週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールとした。投与期間は，3 週間を 1 サイクルとして，最大 8 サイクルまで継続可能とした。本剤の単独投与により，サイクル 1～2 でスクリーニング時に対し PD，サイクル 3～4 ではサイクル 2 に対し PD 又は NC，あるいはサイクル 5～6 でサイクル 4 に対し PD 又は NC となった症例は，デキサメタゾンの併用を可能とした。デキサメタゾンとの併用療法では，本剤 1.3 mg/m² に加えて，デキサメタゾン 20mg を週 4 回で 2 週間（1，2，4，5，8，9，11 及び 12 日目）経口投与することとした。

4) 有効性の評価項目

主要評価項目は，本剤単独投与における奏効率（CR+PR+MR）とした。抗腫瘍効果は，Blade らの基準にしたがって判定した。効果判定に用いる評価項目は，血清及び尿蛋白電気泳動による免疫グロブリン定量及び免疫固定法とし，スクリーニング時に異常所見を認めた場合は全身骨 X 線を実施した。CR の確定には，骨髄穿刺及び生検による形質細胞割合の測定を必要とした。他の評価項目として，補正血清カルシウム値，一般状態（KPS）スコア， β_2 ミクログロブリン及び CRP の測定を実施した。

副次評価項目は，奏効到達期間，奏効持続期間，TTP，生存期間とし，029 試験移行後の情報を含めて評価した。

5) 統計手法

主要解析は，IRC の判定結果に基づき，CR，PR 及び MR を奏効例としたときの本剤単独投与における奏効率（CR+PR+MR）を算出した。奏効率の信頼区間の下限値が 10%を超えているかどうかを決定するために 90%信頼限界（両側）を算出した。また，CR 率を算出し，CR 率の解析においても同様に信頼区間を提示した。

(3) 結果

1) 被験者背景

登録症例 202 例のうち，男性が 60%，白人が 81%であった。平均年齢は 60 歳（範囲：34～84 歳）であった。登録時の一般状態（KPS）スコアが 70 以下であった症例の割合は 20%であった。

骨髄腫のタイプは，IgG 型が 60%，IgA 型が 24%，BJP 型が 14%であった。IgD 型又は IgM 型はいずれも 1%未満であった。

これら 202 例においては，複数の予後不良因子が認められた： β_2 ミクログロブリン高値（4 mg/L が 43%超，6 mg/L が 26%），骨髄機能の低下（ヘモグロビン値 < 10 g/dL が 44%，血小板数 <

$50 \times 10^9/L$ が 13%)、腎機能異常 (クレアチニン値 1.5 mg/dL が 22%) 及び染色体異常 (13 番染色体欠失が 15%)。

登録された患者は多くの前治療を受けており、99%以上の症例でステロイドが投与され、92%がアルキル化剤、81%がアントラサイクリン類、83%がサリドマイドを投与されていた。98%の症例は、4 種類の化学療法剤のうち少なくとも 2 種類が投与されており、92%の症例で 3 種類、66%の症例で 4 種類すべての化学療法剤を投与されていた。また、64%の症例は幹細胞移植又はその他の大量化学療法の前治療歴を有していた。前治療回数 (レジメン数) の中央値は 6 (範囲: 2 ~ 15) であった。

登録患者の治療抵抗性について追加調査を行った。すなわち、治験責任医師が試験参加前の治療中に PD と判定した根拠 (例: 血清又は尿中 M 蛋白の増加、溶骨性病変の新病変の出現又は悪化、軟部組織腫瘍の新病変の出現、臨床所見など) を調査した。この調査により、全体の 91%が試験参加前の治療に対して治療抵抗性 (試験参加前の直近の治療中又は投与終了後 60 日以内の PD と定義) であったことが確認された。

本剤の投与状況は、97%が 1 サイクル以上、83%が 2 サイクル以上、及び 44%が 6 サイクル以上をそれぞれ完了した。サイクル 1 における投与回数が 4 回未満で、サイクル 1 で中止した症例は 6% (13/202 例) であった。4 サイクル以上の投与を完了 (各サイクルで 3 回以上投与) した症例は 60% (122/202 例)、サイクル 8 まで継続した症例は 39% (78/202 例) であった。また 52% (106/202 例) が、サイクル 6 で 1 回以上投与された。

2) 有効性の結果

有効性の主要解析は、ITT 解析対象例 193 例 (コホート 1: 76 例、コホート 2: 117 例) を対象に行った。測定可能病変を有せず IRC が治療効果を評価できなかった 9 例は、ITT 解析対象例から除外した。有効性の副次解析 (TTP、生存期間等のイベント解析) は、本剤を投与した全例 (202 例) を対象に行った。

本剤単独投与の奏効率 (CR + PR + MR) は、コホート 1 で 33% (25/76 例)、コホート 2 で 36% (42/117 例)、ITT 解析対象例全例では 35% (67/193 例) であった。CR+PR 率は、コホート 1 で 28%、コホート 2 で 27%、全例で 27%であった。

本剤単独投与での CR 率 ($\text{CR}^{\text{Blade}} + \text{CR}^{\text{IF+}}$) は、コホート 1 で 12% (9/76 例)、コホート 2 で 9% (10/117 例)、全例では 10% (19/193 例) であった。CR^{Blade} 率は 4%、CR^{IF+} 率は 6%であった。

血清又は尿中 M 蛋白量及び骨髓中の形質細胞割合に対する減少効果は、IRC が判定した奏効率とほぼ一致した。すなわち 48%以上の症例で M 蛋白量が投与開始前と比して 25%以上の減少を示した (50%以上減少: 37%、90%以上減少: 16%)。骨髓生検が評価項目とされた 35 例のうち 68%以上の症例において、形質細胞の浸潤が最大 50%以上減少した (90%以上減少: 26%)。また、骨髓穿刺の結果もほぼ一致した。

本剤単独投与における CR 又は PR 例 (53 例) の奏効到達期間の中央値は、約 1 ヶ月 (38 日) であった。また、これらの症例における奏効持続期間の中央値は約 13 ヶ月 (385 日) であった。CR となった 19 例における奏効持続期間の中央値は約 16 ヶ月 (489 日) であった。このように本剤単独投与時の治療効果は速やかに発現して持続した。

全 202 例を対象とした TTP の中央値は、約 7 ヶ月 (213 日) であった。また、奏効例 53 例 (CR+PR)

における中央値は約 14 ヶ月 (422 日), CR の 19 例では中央値が約 18 ヶ月 (536 日) であった。

全 202 例での生存期間の中央値は約 17 ヶ月 (518 日) であった。CR 又は PR 例については、追跡調査中で生存期間の中央値が得られなかった。MR が得られた症例の生存期間の中央値は、約 26 ヶ月 (787 日), NC が得られた症例の生存期間の中央値は約 19 ヶ月 (566 日) であり、効果が認められなかった 87 例では約 8 ヶ月 (244 日) であった。

(4) 結論

025 試験は、再発及び難治性多発性骨髄腫患者を対象としており、登録患者は、前治療を 4 又は 5 回受けており、多数の予後不良因子を保有している他、本試験登録前の直近の治療に対して治療抵抗性を示し、有効な治療選択肢がなく、予測生存期間が 6~9 ヶ月であった。

- ・ 本剤は単剤で、厳密な評価基準並びに IRC により評価された症例において、CR 率が 10%、奏効率 (CR+PR+MR) が 35% であった。なお、025 試験は既存の化学療法では CR を期待できない対象集団であった。また、治療効果に関して、標準的な予後因子である前治療の種類や回数、骨髄腫のタイプ、及び 13 番染色体の欠失の影響を受けないことが確認された。
- ・ 本剤単独投与において、CR となった症例の奏効持続期間の中央値は約 16 ヶ月 (489 日) であった。
- ・ 全 202 例の生存期間の中央値は約 17 ヶ月であったことに対し、奏効例ではさらに延長していた。一方、本剤に無効であった症例では、デキサメタゾンを併用したにもかかわらず、生存期間の中央値が短かった (8 ヶ月)。したがって、本剤に無効であった症例の生存期間は、予測されていた 6~9 ヶ月の生存期間と一致した。

本剤は他の治療法がなく医療上のニーズも満たされていない再発及び難治性多発性骨髄腫患者の治療に有効であることが示された。この患者集団においては、治療上のベネフィットがリスクを上回ることが示唆された。

2.7.3.2.3 外国第 II 相試験 (024 試験)

初回治療に無効又は初回治療後に再発した多発性骨髄腫患者を対象として本剤の 2 用量 (1.0 mg/m² 又は 1.3 mg/m²) での単独投与を行い、有効性と安全性を検討する多施設共同無作為化非盲検試験である。024 試験は、2001 年 5 月 14 日から 2002 年 7 月 12 日まで米国にて実施した。

(1) 目的

多発性骨髄腫患者を対象として本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m² 投与した際の奏効率 (CR + PR + MR) を検討する。

(2) 試験デザインの概要

1) 対象患者の選択

初回治療に無効又は初回治療後に再発した多発性骨髄腫患者を対象とした。

2) 対照薬の選択

多発性骨髄腫は生命を脅かす致死的な疾患であり，そのような患者に対し効果のないことが明らかな治療を行うことは非倫理的であると考えられるため，024 試験ではプラセボ群は設定しなかった。

3) 投与方法及び投与スケジュール

本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を 1 日 1 回，週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールとした。投与期間は，3 週間を 1 サイクルとして，最大 8 サイクルまで継続可能とした。また，025 試験と同様，効果不十分な症例においてはデキサメタゾンの併用投与を可能とした。

4) 有効性の評価項目

主要評価項目は，本剤単独投与における奏効率（CR+PR+MR）とした。抗腫瘍効果は，Blade らの基準にしたがって判定した。効果判定に用いる評価項目は，血清及び尿蛋白電気泳動による免疫グロブリン定量及び免疫固定法とし，スクリーニング時に異常所見を認めた場合は全身骨 X 線を実施した。CR の確定には，骨髄穿刺及び生検による形質細胞割合の測定を必要とした。他の評価項目として，補正血清カルシウム値，一般状態（KPS）スコア， β_2 ミクログロブリン及び CRP の測定を実施した。

副次評価項目は，奏効到達期間，奏効持続期間，TTP，生存期間とし，029 試験移行後の情報も含めて評価した。

(3) 結果

1) 被験者背景

登録症例 54 例の性別の内訳は男性 23 例（43%），女性 31 例（57%）であった。年齢の中央値は 63 歳であり，範囲は 30～84 歳であった。一般状態（KPS）スコアが 90 以上であったのは 1.0 mg/m² 群で 17 例（61%），1.3 mg/m² 群で 14 例（54%）であった。

骨髄腫のタイプは，IgG 型が 59%，IgA 型が 26%，BJP 型が 13%であった。その他，非分泌型が 1 例（2%）であった。

β_2 ミクログロブリン値が 4 mg/L 又は 6 mg/L であった患者の割合は 1.0 mg/m² 群でそれぞれ 58%又は 50%，1.3 mg/m² 群でそれぞれ 50%又は 39%であった。細胞遺伝学的異常が認められた症例は 1.0 mg/m² 群で 29%，1.3 mg/m² 群で 48%であった。

13 番染色体の欠失は，データが得られた症例のうち，1.0 mg/m² 群で 8%，1.3 mg/m² 群で 13%であった。

登録された患者は，前治療として 98%の症例でステロイドが投与され，72%がアルキル化剤，54%がアントラサイクリン類，30%がサリドマイドを投与されていた。48%の症例が幹細胞移植又

はその他の大量化学療法の前治療歴を有していた。また、13%の症例が登録前の前治療に対して治療抵抗性を示した。

本剤の投与状況は、96% (52/54 例) が 1 サイクル以上、89% が 2 サイクル以上をそれぞれ完了した。4 サイクル以上の投与を完了したのは、1.0 mg/m² 群で 86% (24/28 例)、1.3 mg/m² 群で 73% (19/26 例) であった。1.0 mg/m² 群は 1.3 mg/m² 群と比較して投与継続率が良好であった。

2) 有効性の結果

主要評価項目の解析は 53 例を対象に行った。測定可能病変を有しないため IRC にて治療効果を評価できなかった 1 例を有効性解析対象例から除外した。有効性の副次解析 (TTP, 生存期間等) は、全投与例 (54 例) を対象に行った。

本剤単独投与による奏効率 (CR + PR + MR) は 1.0 mg/m² 群で 33%、1.3 mg/m² 群で 50% であった。奏効率の 90% 信頼区間の下限は 1.0 mg/m² 群で 18.6% であったのに対し、1.3 mg/m² 群では 32.7% であり、1.3 mg/m² 群の奏効率は、本患者集団において臨床的有意とした客観的評価基準の 20% を大幅に上回った。また、CR + PR 率は 1.0 mg/m² 群で 30%、1.3 mg/m² 群で 38% であった。CR + PR 率でも 1.3 mg/m² 群における 90% 信頼区間の下限は 22.6% であり、20% を上回った。CR が得られた症例は全体で 4 例、1.0 mg/m² 群で 3 例、1.3 mg/m² 群で 1 例であった。

血清及び尿中 M 蛋白量に対する減少効果は、IRC が判定した奏効率とほぼ一致した。ベースラインと比較し 25% 以上 M 蛋白が減少した症例は、1.0 mg/m² 群で 48% (13/27 例)、1.3 mg/m² 群で 58% (15/26 例) であった。ベースラインと比較し 50% 以上 M 蛋白が減少した症例は、1.0 mg/m² 群で 33% (9/27 例)、1.3 mg/m² 群で 42% (11/26 例)、90% 以上 M 蛋白が減少した症例は、1.0 mg/m² 群で 19% (5/27 例)、1.3 mg/m² 群で 15% (4/26 例) であった。M 蛋白量が減少又は不変であった症例は、1.0 mg/m² 群で 78% (21/27 例)、1.3 mg/m² 群で 73% (19/26 例) であった。

本剤単独投与で奏効 (CR + PR + MR) が得られた症例における奏効到達期間の中央値は、1.0 mg/m² 群の 9 例では約 1.3 カ月 (39 日)、1.3 mg/m² 群の 13 例で約 1.5 カ月 (45 日) と両群間で類似していた。TTP の中央値は 1.0 mg/m² 群で 127 日 (4.2 カ月)、1.3 mg/m² 群で 357 日 (11.7 カ月) であった。また、1.0 mg/m² 群の全例における生存期間の中央値は 813 日 (26.7 カ月) であった。1.3 mg/m² 群における生存期間の中央値は得られていない。全体の約 80% が 1 年後の時点で生存していた。

(4) 結論

024 試験の結果から、初回治療後に再発した多発性骨髄腫患者に対して、本剤が有効であることが示された。また、本剤単独投与で効果を得られなかった患者にデキサメタゾンを追加投与した結果、効果が得られた患者を認めた。有効性及び安全性の結果より、用量相関を推察されるデータが認められたが、症例数が少なかったため最終的な結論を見出すことはできなかった。024 試験は、再発及び難治性多発性骨髄腫患者を対象とした 025 試験で本剤投与時に認められた治療効果と一致した。また、標準的治療後のサルベージ療法に用いられる他の標準的な細胞毒性抗悪性腫瘍剤と比較しても、024 試験の結果は良好なものであった。

2.7.3.2.4 外国第 II 相試験（029 試験）

本剤の臨床試験に参加したことがあり、かつ本剤による再投与又は継続投与による治療効果が期待できる患者を対象とした非盲検第 II 相継続投与試験である。029 試験は、2001 年 11 月 9 日から 20 年 月 日まで米国にて実施した。

(1) 目的

本剤の長期投与による安全性及び生存期間データを収集する。

(2) 試験デザインの概要

1) 対象患者の選択

MPI 社が主導で実施した第 相又は第 相試験（以下、前試験）に参加した各種造血悪性器腫瘍及び固形癌患者で、前試験において本剤投与により臨床効果（CR，PR，MR，SD，症状軽減，一般状態の改善，又は他の明確な利益）が得られ、本剤の継続又は再投与により臨床的ベネフィットが得られると治験責任医師が判断した患者とした。

2) 投与方法及び投与スケジュール

前試験の治験実施計画書で規定された用法に従って本剤の投与を行った。投与量は、前試験終了時の投与量もしくは前試験中に認められた効果及び登録時における原疾患の状態により決定した。また、前試験で他の抗悪性腫瘍剤を併用している場合は、029 試験でも同一の薬剤を併用した。試験期間中に認められた有害事象に応じて、用量強度を下げた用法・用量での投与継続を可能とした。また、明らかな臨床効果が得られている患者では、減量後の増量を行ったが、前試験における最高用量を越える増量は禁止した。029 試験では投与期間を制限しなかった。

(3) 結果

登録された 71 例のうち、63 例が 025 試験又は 024 試験から参加した症例であった。これら 63 例の前試験からの最長投与期間は、100 週間（約 2 年）、平均投与期間は 49 週間（約 11 ヶ月）であった。

029 試験で得られた有効性の結果は、前試験（025 及び 024 試験）に追加して報告した。

2.7.3.2.5 外国第 III 相試験（039 試験）

過去 1~3 回の治療歴を有し、PD により更なる治療を要する多発性骨髄腫患者を対象として、本剤（ 1.3 mg/m^2 ）及び高用量デキサメタゾンの有効性を比較検討する、多国間多施設共同による無作為化非盲検群間比較試験である。本剤群に 333 例、高用量デキサメタゾン群（以下、対照群）に 336 例が無作為に割付けられた。039 試験は、2002 年 5 月 23 日から開始し、米国、カナダ、欧州、イスラエルの 93 施設にて症例が登録された。

(1) 目的

本剤単独投与と高用量デキサメタゾン投与における、TTP 及び臨床上的有用性を比較検討する。

(2) 試験デザインの概要

1) 対象患者の選択

多発性骨髄腫と診断され、PD〔M 蛋白の 25%以上の増加、溶骨性病変又は軟部組織腫瘍の新病変の出現又は増悪、高カルシウム血症（血清カルシウム $> 11.5 \text{ mg/dL}$ ）、又は CR 後の再発〕のため、2～4 回目の治療を必要とする患者を対象とした。一般状態（KPS）スコアが 60 以上、投与試験前 7 日間以内に輸血なしで血小板数が $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上及びヘモグロビンが 7.5 g/dL 以上、好中球数が G-CSF を使用せずに $0.75 \times 10^9/\text{L}$ 以上、クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以上の患者を適格とした。

なお、高用量デキサメタゾンに対し治療抵抗性を示した患者は、デキサメタゾンに奏効しないか又は奏効期間が短いことが予想されるため、試験対象から除外した。039 試験で最も重要なバイアス要因の一つとして、高用量デキサメタゾンに治療抵抗性を示す患者を組み入れてしまうことであり、万一このような患者が組み入れられた場合でも、試験結果にバイアスがかからないことを証明するための感度分析について、予め統計解析計画書に規定した。

2) 対照薬の選択

前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に対する標準的治療は確立していないが、高用量デキサメタゾン療法は、米国では MP 療法等の初回治療後に再発した患者に対する代表的な治療選択肢の一つとされている³⁾。高用量デキサメタゾンによる治療は特に、メルファラン、プレドニゾン等のアルキル化剤や副腎皮質ステロイド剤を含む前治療を行った患者に対する 2 回目の治療として使用されている。また、高齢者や、自家造血幹細胞移植又は長期間のアルキル化剤投与により骨髄機能が低下した患者など、幅広い患者集団が適応となることから、高用量デキサメタゾンを対照薬として選定した。

3) 無作為化の方法

本剤群と対照群が 1 : 1 となるように被験者を無作為に割付けた。無作為化に際しては、前治療回数（1 回のみ vs. 2 回以上）、直近の前治療に対する治療抵抗性（直近の前治療中又は治療後 6 ヶ月以内の PD vs. 直近の前治療後 6 ヶ月を超えてからの PD）、 β_2 ミクログロブリン値（ $\leq 2.5 \text{ mg/L}$ vs. $> 2.5 \text{ mg/L}$ ）の予後因子に基づいて層別化した。これら層別因子による無作為化により、登録された患者背景の投与群間の偏りは認められなかった。

4) 投与方法及び投与スケジュール

本剤群は、試験計画上、最長 273 日間の投与（3 週サイクルで 8 サイクル投与後、5 週サイクルを 3 サイクル投与）を可能とした。3 週サイクルでは、本剤 1.3 mg/m^2 を週 2 回 2 週間（1, 4, 8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬し、5 週サイクルでは、本剤 1.3 mg/m^2 を週 1 回 4 週間（1, 8, 15 及び 22 日目）静脈内投与後 13 日間休薬した。

対照群は、試験計画上、最長 280 日間の投与（5 週サイクルで 4 サイクル投与後、4 週サイクル

を5サイクル投与)を受けられることとした。5週サイクルでは1~4日目, 9~12日目及び17~20日目に, 4週サイクルは1~4日目にそれぞれデキサメタゾン 40 mg/day を経口投与した。

PD が確認された対照群の被験者は, 別試験 (040 試験) に登録し, 本剤投与に切り替えることを可能とした。

本剤とデキサメタゾンは投与経路が異なること(静注と経口), 及び発現する有害事象が各薬剤特有のものであることを考慮し, 非盲検デザインが妥当であると考えた。

5) 有効性の評価項目

有効性に関する主要評価項目はTTPとした。TTPの延長は疾患進行に付随する疲労, 貧血, 感染症, 骨痛及びその他の症状の悪化を遅らせること, 並びに後治療開始までの期間延長につながることから, TTPを主要評価項目として選択した。TTPは交絡因子としての後治療の影響を受けないことから, 多発性骨髄腫治療における有効性の明確な指標と考えられる。主要評価項目をTTPとしたため, 両群の総治療期間がほぼ同じになるよう投与スケジュールを設定した(本剤群; 273日, 対照群; 280日)。

副次評価項目は, 生存期間, 1年生存期間, 奏効率(CR+PR), 奏効持続期間, 奏効到達期間, NCI-CTC(第2版)に基づくGrade 3以上の感染症及び骨関連事象の発現〔新規骨折(椎骨圧迫骨折や肋骨骨折は除く), 骨への放射線照射, 手術, 又は脊髄圧迫〕とした。更に, EORTC QLQ-C30を用いてQOLを評価し, EuroQOL EQ-5Dの患者本人の記入により健康状態に関するQOLを測定した。

効果判定に用いる評価項目は, 血清及び尿蛋白電気泳動による免疫グロブリン定量及び免疫固定法とし, スクリーニング時に異常所見を認めた場合は全身骨X線を実施した(表 2.7.3-5)。CRの確定には, 骨髄穿刺又は生検による形質細胞割合の測定を必要とした。

非盲検デザインに関連して生じる可能性のあるバイアス並びに試験実施施設間のバラツキの排除, また被験者の割付け薬剤を知ることにより発生するインフォメーションバイアスを避けるため, 血清及び尿中M蛋白の定量及び免疫固定法, 血液生化学検査及び血液学的検査を中央検査センターで実施した。

治療期間中にPDが確認された場合, 中止となることから, PDの判定はBladeらの基準にしたがって行い, メディカルモニターの審査を受けるよう治験責任医師に義務づけることで, 両群間及び試験実施施設間で有効性評価の均一化を図った。メディカルモニターによりPDが確認できない場合, データを追加で収集する又は後日再評価するよう治験責任医師に助言した。対照群の患者が040試験で本剤投与に切り替えることができたのは, PDと判定され, かつメディカルモニターによって確認された場合のみとした。また, PD及び最良効果の最終判定は, 独立効果判定委員会(IRC)によって信頼性が検証されたコンピュータ・アルゴリズムを用いた。

表 2.7.3-5 有効性評価項目の概要

評価項目	Scr	投与前	投与中		終了時	追跡
			本剤群	対照群		
多発性骨髄腫の評価						
血清免疫グロブリン定量， 血清 M 蛋白定量， 血清免疫固定法	○	-	3 週ごと， PD 初回確認時及び確定時		○	6 週ごと
尿中蛋白定量， 尿中 M 蛋白定量， 尿免疫固定法	○	-	3 週ごと， PD 初回確認時及び確定時		○	6 週後
骨髄穿刺又は生検	○	-	CR 判定時		-	-
溶骨性病変の観察（X 線）	○	-	12 週目及び 30 週目， 症状発現時又は PD 確認時		-	-
補正血清 Ca 値	○	○	3 週ごと		○	6 週ごと
診察	○	○	-		○	-
診察（症状の有無）	-	-	投与日及び 3 週ごと	3 週ごと	-	6 週ごと
臨床検査						
血液学的検査	○	○	投与日及び 3 週ごと	3 週ごと	○	6 週ごと
血液生化学検査	○	○	3 週ごと		○	6 週ごと
CRP	○	-	9，18，27 週目		○	-

6) 中間解析及び独立データモニタリング委員会

統計解析計画書では，事前に詳細を定めた TTP に関する中間解析を，O'Brien 及び Fleming の方法⁴⁾に基づいて，一度実施する旨を規定した。中間解析は，PD の発現例数が必要総数の半数（231 例）に達した時点で実施することとした。中間解析では Log-rank 検定の p 値 0.005 を統計学的に有意であるとし，中間解析で有意でない場合は，最終解析で p 値 0.048 であれば統計学的に有意とした。

FDA のガイドラインにしたがい，臨床腫瘍医 4 名と統計学者 1 名から成る IDMC を組織し，安全性データの 6 ヶ月ごとの評価，並びに有効性に関する中間解析の結果に対する審査を行った。IDMC は 039 試験実施中に計 2 回開催された。

1 回目の IDMC は，収集された安全性データを審査する目的で 20 年 月 日に開催された。039 試験のその時点まで認められた有害事象は，本剤の外国第 II 相試験のデータから予測可能であると考えられたため，試験計画の変更は必要とせず継続された。

2 回目の IDMC は 20 年 月 日に開催され，入手可能であった安全性データ及び中間解析の結果を審査したが，この結果の中には計 254 例の PD の報告が含まれていた。この時点において，039 試験の登録は完了していた（2003 年 10 月 15 日の時点で計 669 例を登録済み）。中間解析は ITT 解析対象例を 657 例で実施した。中間解析の結果，本剤群は対照群に比べ，TTP の中央値が有意に延長した ($p < 0.0001$)。生存期間も同様に，本剤群は対照群に比べて延長した ($p = 0.038$)。

この中間解析結果より IDMC は，対照群を中止し対照群に割付けられた患者全例に可能な限り早期に本剤投与の機会を与えるように勧告した。この IDMC の勧告を受けて MPI 社は，米国 FDA との協議並びに EMEA，カナダ保健省，イスラエル保健省への通知後，2003 年 12 月 15 日の時点で，対照群に割付けた患者全例への投与を中止し，PD の有無，投与中止してからの期間，又は後

治療の有無にかかわらず、040 試験へ登録して本剤による治療を受けることを可能とした。IDMC の決定で重要なのは、生存期間を含む本剤群と対照群間の統計学的比較が 2004 年 1 月 13 日以降は不可能となったことである。すなわち、この日以降は、PD が確認される前にデキサメタゾンから本剤投与へと切り替える選択肢が患者に与えられ、対照群の患者が有効性と有害事象の程度に応じて随時切り替え可能になったことから、大きなバイアスがかかった。そのため、生存期間の比較解析の調査期間は限定されたものになっている。

有効性に関する最終解析は、2003 年 12 月 14 日以前に有効性が最後に観察された時点にて打ち切った。生存期間、骨関連事象、臨床検査値、感染症及びその他の有害事象については、2004 年 1 月 13 日までで入手可能なデータをすべて含め、試験終了時から 30 日以内に発生した有害事象はすべて収集した。

039 試験の主な経過を表 2.7.3-6 に要約する。

表 2.7.3-6 039 試験の主な経緯

日付	内容	解析
2002 年 5 月 23 日	第 1 例目の同意取得日	
20●● 年 ●● 月 ●● 日	第 1 回 IDMC 委員会 安全性データの結果、治験継続をするよう勧告	
2003 年 10 月 15 日	最後の被験者の登録日	
20●● 年 ●● 月 ●● 日	第 2 回 IDMC 委員会 安全性データと中間解析結果を検討 対照群のすべての被験者に本剤を投与するよう勧告	
20●● 年 ●● 月 ●● 日	FDA に報告 IDMC の勧告に基づく試験の修正に了解を求めた	
2003 年 12 月 14 日		TTP と抗腫瘍効果の解析の Data cut-off
2003 年 12 月 15 日	IDMC の勧告を EMEA に通知 対照群の終了 対照群の被験者は、疾患の状態によらず、本剤へ切り替えることを認める	
2004 年 1 月 13 日		生存期間、溶骨性病変、感染 に関する解析及び安全性評価 項目に関する Data cut-off

7) TTP 及び抗腫瘍効果の評価方法

MPI 社は Blade らの基準にしたがって PD 及び抗腫瘍効果の評価に必要とされる全データの一貫した審査結果を提供できるように、コンピュータプログラム化されたアルゴリズムを開発した。これは 039 試験の登録例全例 (669 例) について、3 名の IRC 委員だけで評価するのは困難であるが、逆に大規模な委員会では評価者によるバラツキが生じてしまうとの懸念から、抗腫瘍効果の評価に用いる血清及び尿中 M 蛋白、補正血清カルシウム値、骨髓中の形質細胞割合などの検査データを基にデザインされたものである。

中間解析に先立ち、試験実施施設の 170 例中 54 例のデータ (約 3 分の 2 が PD) を選択し、PD の判定について、コンピュータ・アルゴリズムと 3 名の IRC による評価とを比較した結果、91% (49/54 例) で判定が一致していた。IDMC は、IRC 判定による PD とアルゴリズム判定による PD

に十分な一致が認められるもの判断し、中間解析で TTP の判定にコンピュータ・アルゴリズムを使用することとした。

最終解析前には、更に別の 100 例の無作為化サンプル（全体の約 15%）を選択し、PD、CR からの再発、抗腫瘍効果（CR、PR 又は MR）を評価した結果、コンピュータ・アルゴリズムと IRC 間の PD 判定に十分な一致性が認められた（ κ 係数；0.88，95%信頼区間；0.79～0.97）。 κ 係数が 0.75 以上の場合、十分な一致性であると報告されている⁵⁾。PD の判定は 100 例中 94 例（94%）で一致しており、TTP の Kaplan-Meier 曲線も実質的には同一であった。抗腫瘍効果の判定（CR 又は PR vs. 効果なし）でも両者で十分な一致性が認められた（ κ 係数；0.93，95%信頼区間；0.86～1.00）。抗腫瘍効果判定は、100 例中 97 例（97%）で同一であった。

以上の検証結果に基づき、039 試験の TTP 及び抗腫瘍効果の最終解析はコンピュータ・アルゴリズムにて実施することとした。なお、このコンピュータ・アルゴリズムは、20 年 月 日に FDA の審査を受け、20 年 月 日に書面にて FDA に提出した。

8) 統計手法

主要評価項目である TTP 及び副次評価項目は、ITT 解析対象例により検討した。抗腫瘍効果、奏効到達期間及び奏効持続期間の解析は、抗腫瘍効果解析対象例により検討した。抗腫瘍効果解析対象例は、1 回以上の治験薬投与を受け、投与開始前に測定可能病変を有する患者と定義した。

本剤群と対照群間の TTP 比較のため、層別化した Log-rank 検定を行った。解析の層別因子として、実際に無作為化した層を用いた。両群の TTP 分布の推定には、Kaplan-Meier 法を用いた。Log-rank 検定〔有意水準 $\alpha = 0.05$ （両側）〕にて統計学的に有意な場合に、本剤が高用量デキサメタゾンに比べ、TTP を延長させると結論付けることとした。

生存期間、1 年生存期間、奏効率、Grade 3 以上の感染症の発現率、骨関連事象の発現までの期間の各副次評価項目における投与群間の差については、有意水準 $\alpha = 0.05$ の両側検定を行った。生存期間の解析、骨関連事象の発現までの期間、Grade 3 以上の感染症発生までの期間は、層別化した Log-rank 検定を用いた。抗腫瘍効果の解析には、層別因子より調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定を用いた。また、本剤とデキサメタゾン間の奏効率の差に関する信頼区間（両側 95%）を算出した。

部分集団解析は、前治療回数（1 回のみと 2 回以上）、 β_2 ミクログロブリン値（2.5 mg/L 以下と > 2.5 mg/L）、直近の前治療に対する治療抵抗性（直近の前治療中又は治療後 6 ヶ月以内の PD と直近の前治療後 6 ヶ月を超えてからの PD）、年齢（< 65 歳と 65 歳）及び性別について行った。

(3) 結果

1) 症例の内訳

039 試験における症例の内訳の概要を表 2.7.3-7 に示す。039 試験では、北米、EU、イスラエルの 93 施設にて、計 669 例の多発性骨髄腫患者が登録され、333 例（50%）が本剤群、336 例（50%）が対照群に無作為に割り付けられた。669 例のうち 253 例（38%）が米国、416 例（62%）がカナダ、EU 又はイスラエルの試験実施施設から登録された。この 669 例が ITT 解析対象例とされた。

表 2.7.3-7 症例の内訳

項目	本剤群 n (%)	対照群 n (%)	計 n (%)
ITT 解析対象例	333 (100)	336 (100)	669 (100)
安全性解析対象例	331 (99)	332 (99)	663 (99)
抗腫瘍効果解析対象例	315 (95)	312 (93)	627 (94)
終了例			
すべてのサイクルを完了 ^a	31 (9)	16 (5)	47 (7)
CR	9 (3)	2 (<1)	11 (2)
PD	98 (29)	174 (52)	272 (41)
投与中の症例 ^b	92 (28)	50 (15)	142 (21)
中止例 ^c	103 (31)	95 (28)	198 (30)
有害事象	67 (20)	50 (15)	117 (17)
その他の理由	36 (11)	45 (13)	81 (12)

a：本剤群では3週サイクルを8サイクル投与後，5週サイクルを3サイクル投与，対照群では5週サイクルを4サイクル投与後，4週サイクルを5サイクル投与した症例

b：Data cut-off（2004年1月13日）時点で投与中の症例

c：CR例とPD例を除く

全669例中272例（41%）がPDにより試験を中止した。PDによる試験中止は，本剤群が対照群に比べて少なかった（それぞれ29%及び52%）。

039試験では，対照群でPDとなった場合，040試験に登録の上，本剤の投与を受けることを認めている。その結果，対照群の336例中147例（44%）が，2003年12月15日以前に040試験にて本剤投与へと変更した。

2) 投与状況

治験薬への曝露状況は両群間で同様であり，本剤群の56%が5サイクル（15週間）以上，29%が8サイクル（24週間）までの投与を完了し，対照群の56%が3サイクル（15週間）以上，28%が5サイクル（24週間）までの投与を完了した（5.3.5.1項 Table 14.1.1.1 参照）。

本剤群の安全性解析対象例331例の全サイクルで投与された本剤の総投与量の平均値は，48.5 mg（範囲：2.4～114.4 mg）であった。試験期間全体での投与回数の平均値及び中央値は，それぞれ22.4回及び20回であった（範囲：1～44回）。全11サイクルのサイクルごとでの投与回数の中央値は4.0回であった（表2.7.6.2.6-22 参照）。

対照群の安全性解析対象例332例の全サイクルで投与されたデキサメタゾンの総投与量の平均値は，1372.5 mg（範囲：40～2720 mg）であった。試験期間全体での投与回数の平均値及び中央値は，それぞれ35.5回及び36.0回であった（範囲：1～68回）（表2.7.6.2.6-22 参照）。

3) 人口統計学的特性及びベースライン時の基準値の特性

ITT解析対象例669例の人口統計学的特性及び原疾患に関連する特性を表2.7.3-8に示す。人口統計学的特性及び原疾患の特性について，両群間での不均衡は認められなかった。多発性骨髄腫のタイプ（IgG型，IgA型及びBJP型）は，典型的な分布を示した。投与開始前の β_2 ミクログロブリンの平均値は，全患者の28%が >5.5 mg/Lであった。クレアチニンクリアランスは34%の患者が60 mL/min以下と軽度以上の腎機能障害を有しており，ヘモグロビンは30%の患者で <10 g/dL，血小板数は5%の患者で $<75 \times 10^9/L$ であった。

039 試験は登録時において、PD 又は CR からの再発が認められた患者を対象とした。登録時に PD が確認された症例は全例で 97%(648/669 例)、本剤群で 97%(324/333 例)、対照群で 96%(324/336 例) であった (5.3.5.1 項 Table14.1.5 参照)。

表 2.7.3-8 人口統計学的特性及び原疾患に関連する特性 (ITT 解析対象例 , N=669)

特性 / 統計	本剤群 (n=333) n (%)	対照群 (n=336) n (%)	計 (n=669) n (%)
年齢 , 中央値 (歳)	62.0	61.0	62.0
性別 (男性) , [n/N (%)]	188/333 (56)	200/336 (60)	388/669 (58)
白人 , [n/N (%)]	301/333 (90)	293/334 (88)	594/667 (89)
KPS 80 , [n/N (%)]	280/322 (87)	271/325 (83)	551/647 (85)
骨髄腫のタイプ , N	333	336	669
IgG	200 (60)	199 (59)	399 (60)
IgA	76 (23)	79 (24)	155 (23)
BJP	41 (12)	45 (13)	86 (13)
非分泌型	4 (1)	5 (1)	9 (1)
その他	12 (4)	8 (2)	20 (3)
罹病期間 , N	331	332	663
中央値 (年)	3.5	3.1	3.3
髄外性形質細胞腫 [n/N (%)]	32/328 (10)	22/330 (7)	54/658 (8)
β_2 ミクログロブリン , N	324	328	652
2.5 mg/L	80 (25)	71 (22)	151 (23)
>2.5 ~ 5.5 mg/L	163 (50)	156 (48)	319 (49)
>5.5 mg/L	81 (25)	101 (31)	182 (28)
CRP , 中央値 (mg/L)	4.0	4.0	4.0
ヘモグロビン , 中央値 (g/L)	108.0	109.0	109.0
ヘモグロビン <100 g/L (Grade 2) [n/N (%)]	107/331 (32)	95/335 (28)	202/666 (30)
血小板数 , 中央値 ($\times 10^9$ /L)	192.5	188.0	189.0
血小板数 <75 $\times 10^9$ /L (Grade 2) [n/N (%)]	21/330 (6)	15/335 (4)	36/665 (5)
クレアチニンクリアランス , N	330	323	653
> 60 mL/min	220 (67)	212 (66)	432 (66)
31-60 mL/min	93 (28)	100 (31)	193 (30)
21-30 mL/min	9 (3)	6 (2)	15 (2)
20 mL/min	8 (2)	5 (2)	13 (2)

4) 前治療歴

ITT 解析対象例 669 例の前治療歴を表 2.7.3-9 に示す。前治療の回数及びその種類について、両群は同様の分布を示した。前治療回数の中央値は、両群で 2 回 (範囲 1 ~ 8) であった (表 2.7.6.2.6-6 参照)。前治療内容が不明であった 1 例を除き、前治療回数が 1 回のみの患者は、全体で 38% (251/668 例)、本剤群で 40% (132/332 例)、対照群で 35% (119/336 例) であった。

前治療回数が 1 回のみの患者 251 例のうち、85% がアルキル化剤、71% がアントラサイクリン類の投与を受けていたが、これら薬剤は MP 療法や VAD 療法又は VAD 後の大量化学療法 (高用量のメルファラン又はシクロホスファミド) など、大部分は治療ラインの一部を表している可能性が高いと考えられた。この患者集団でアルキル化剤及び (又は) アントラサイクリン類の投与を受けた症例は、全体で 95% (239/251 例)、本剤群で 98% (129/132 例)、対照群で 92% (110/119

例)であった。したがって、前治療回数が1回のみの患者のほぼ全例で、標準的治療を受けていた。

コンピュータ・アルゴリズムによりデキサメタゾンに対して治療抵抗性を示していると判定された症例の割合は、全体で9%(60/669例)、本剤群で10%(32/333例)、対照群で8%(28/336例)であった。TTP、生存期間及び抗腫瘍効果の感度分析はこれら60例を除外して実施した。

表 2.7.3-9 多発性骨髄腫に対する前治療歴 (ITT 解析対象例, N=669)

特性 / 統計	全例 (ITT 解析対象例)		前治療回数が1回のみ	
	本剤群 (n=333) n (%)	対照群 (n=336) n (%)	本剤群 (n=132) n (%)	対照群 (n=119) n (%)
前治療の施行回数 (中央値)	2.0	2.0	1.0	1.0
1 回	132 (40)	119 (35)	132 (100)	119 (100)
2~3 回	186 (56)	194 (58)	0	0
4 回以上	14 (4)	23 (7)	0	0
不明 ^a	1	0	0	0
前治療の種類, N	332	336	132	119
ステロイド投与	325 (98)	332 (99)	125 (95)	117 (98)
高用量デキサメタゾン	124 (37)	145 (43)	48 (36)	54 (45)
アルキル化剤	302 (91)	310 (92)	114 (86)	99 (83)
アントラサイクリン類	256 (77)	257 (76)	96 (73)	81 (68)
サリドマイド	160 (48)	168 (50)	25 (19)	28 (24)
上記薬剤中, 2 種類以上投与 ^b	326 (98)	331 (99)	126 (95)	115 (97)
上記薬剤中, 3 種類以上投与 ^b	272 (82)	281 (84)	90 (68)	79 (66)
上記薬剤 4 種類全て投与 ^b	114 (34)	119 (35)	13 (10)	12 (10)
アルキル化剤又はアントラサイクリン類	328 (98)	327 (97)	129 (98)	110 (92)
Revlamid/Actimid	0	2 (<1)	0	0
ビンカ・アルカロイド	248 (74)	242 (72)	94 (71)	77 (65)
幹細胞移植/他の大量化学療法	222 (67)	229 (68)	84 (64)	72 (61)
研究的治療又はその他の治療 ^c	11 (3)	8 (2)	2 (2)	3 (3)

a: 被験者番号 158-002 は割付け後、投与せずデータ未入手

b: ステロイド, アルキル化剤, アントラサイクリン類, サリドマイドのうち2種類, 3種類又は4種類

c: Revlamid 又は Actimid を投与された患者を除く

5) TTP

TTPは無作為化された日から最初にPDが確認された日又はCR後に再発した日までと定義した。PDの確認はBladeらの基準に準じたコンピュータ・アルゴリズムを用いて判定した。代替療法を開始した患者, 追跡調査を実施できなかった患者, PDを確認する前に死亡した患者のデータは打ち切りとした。これら症例のデータの打ち切りは、患者の状態が安定又は改善したと考えられる最終来院日とした。さらに、本剤群の中で適応症によらずステロイド治療(10 mg/day以上のプレドニゾロンを5日以上, 20 mg/day以上のデキサメタゾンを2日以上等)を受けた症例は、有効性の結果と交絡する可能性があるため、ステロイド治療を開始する前で、患者の状態が安定又は改善したと考えられる最終来院日の時点で打ち切りとした。2003年12月15日の時点で全例に本剤投与の機会が提供されたことから、TTPの最終打ち切り日は2003年12月14日であった。投与開始前以降いずれの来院日においても、抗腫瘍効果を評価するための十分なデータがない患者は、

無作為化された日をもって打ち切りとした。

ITT 解析対象例 669 例と、前治療回数が 1 回のみ患者 251 例の TTP を表 2.7.3-10 に示す。また、これらの Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ図 2.7.3-1 と図 2.7.3-2 に示す。

ITT 解析対象例 669 例において、TTP の中央値は本剤群で 189 日 (6.2 ヶ月)、対照群で 106 日 (3.5 ヶ月) であり、本剤群で有意に長かった (ハザード比=0.55, $p < 0.0001$)。本剤群は対照群に比べ、TTP の中央値を 78%改善した。

同様に、前治療回数が 1 回のみ患者 251 例においても、TTP の中央値は本剤群で 212 日 (7.0 ヶ月)、対照群で 169 日 (5.6 ヶ月) であり、本剤群で有意に長かった (ハザード比=0.56, $p=0.0021$)。

表 2.7.3-10 腫瘍増殖抑制期間 (ITT 解析対象例, N=669)

	全例 (ITT 解析対象例)		前治療回数が 1 回のみ	
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	本剤群 (n=132)	対照群 (n=119)
イベント発生数, N (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)
打ち切り例数, N (%)	186 (56)	140 (42)	77 (58)	55 (46)
25%点 (95%信頼区間)	84 (66, 92)	45 (43, 60)	87 (65, 165)	47 (43, 86)
中央値 (95%信頼区間)	189 (148, 211)	106 (86, 128)	212 (188, 267)	169 (105, 191)
75%点 (95%信頼区間)	314 (252, NE)	192 (172, 217)	NE (276, NE)	217 (192, NE)
最小値, 最大値	0+, 452+	0+, 418	0+, 441+	0+, 378+
ハザード比 (95%信頼区間)	0.55 (0.44, 0.69)		0.56 (0.38, 0.81)	
p 値	<0.0001 ^a		0.0021 ^b	

+ : 打ち切り, NE : 推定できず

a : 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

b : 無作為化の層別因子 (但し, 前治療回数を除く) により調整した Log-rank 検定での p 値

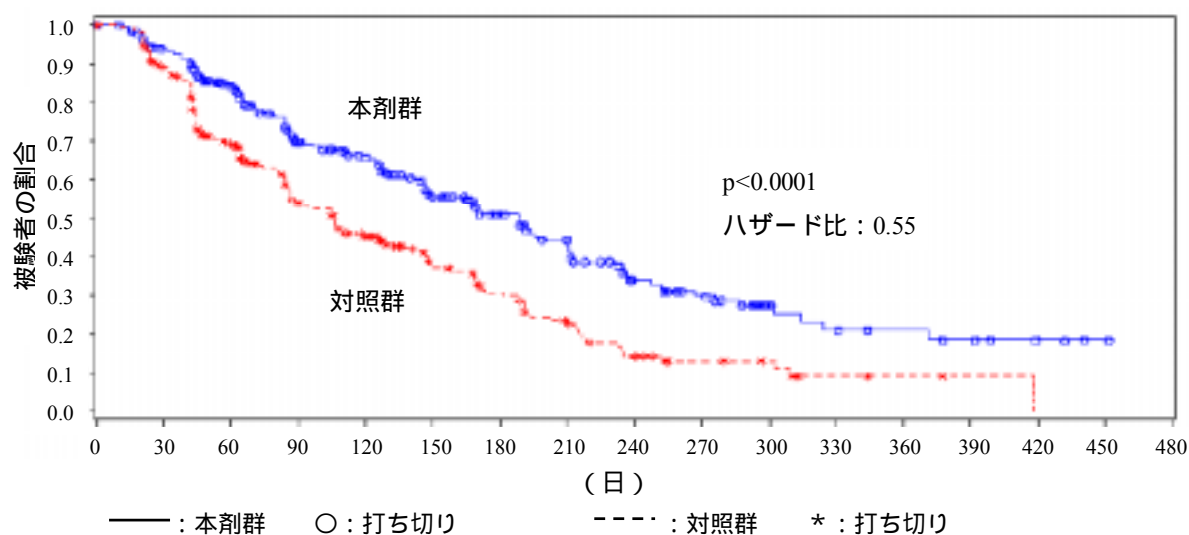


図 2.7.3-1 TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象例, N=669)

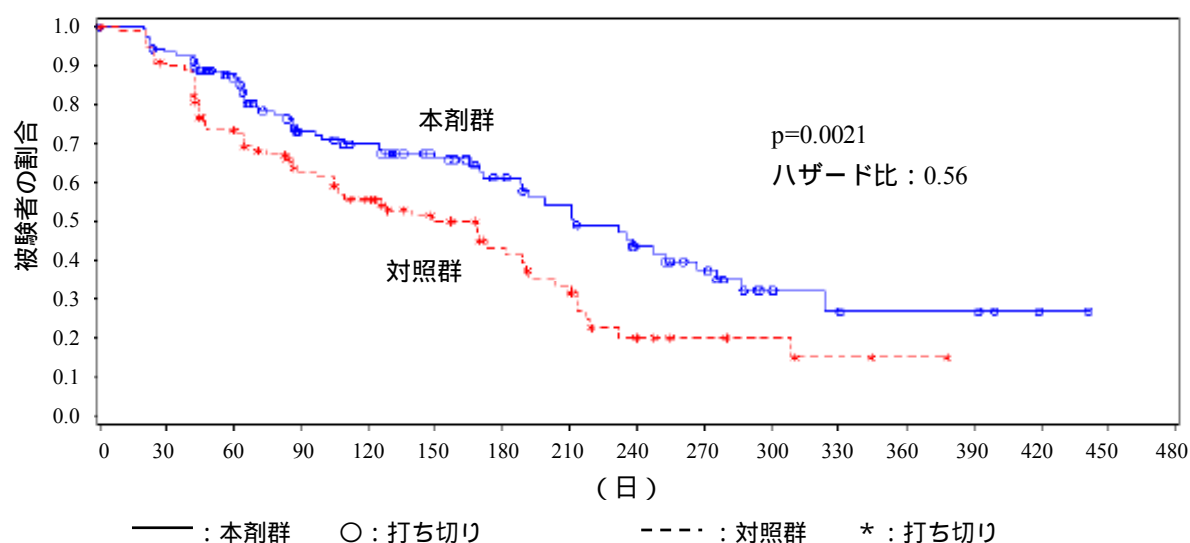


図 2.7.3-2 TTP の Kaplan-Meier 曲線（前治療回数が 1 回のみの患者，N=251）

PD と判定された大半の症例（83%，283/343 例）は，中央検査センターによる評価，つまり血清又は尿中 M 蛋白，あるいは補正血清カルシウム値に基づいて判定された。また，全身骨検査，骨髓検査又は X 線画像，軟部組織腫瘍の理学的検査等の試験実施施設内での検査により PD と判定された症例は 17%（60/343 例）であった。

6) 生存期間

生存期間は，無作為化された日から死亡日までと定義した。また，2004 年 1 月 13 日までの最後の追跡調査日をもってデータの打ち切りとした。無作為化されたが投与されなかった患者は無作為化された日で打ち切りを行った。本解析の時点で，生存期間の中央値は 8.3 カ月であった。

ITT 解析対象例 669 例と，前治療回数が 1 回のみの患者 251 例の生存期間に関する要約を表 2.7.3-11 に示す。また，これらの Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3-3 を図 2.7.3-4 に示す。なお，これらの生存時間解析には，対照群で PD となり，040 試験にて本剤投与に切り替えた 147 例（44%）のデータが含まれている（これらの患者は 2003 年 12 月 15 日以前に本剤投与へ切り替えた）。これらの患者については，本剤への切り替え後のデータ及び他の代替療法施行中のデータも生存時間解析に含まれている。

ITT 解析対象例 669 例において，本剤群の生存期間は，対照群に比べて有意に延長した（ハザード比=0.57， $p=0.0013$ ）。同様に，前治療回数が 1 回のみの患者においても，本剤群の生存期間は，対照群に比べて有意に延長した（ハザード比=0.42， $p=0.0130$ ）。

本剤群の生存曲線は 500 日目付近で対照群と交差している。これは，本剤群において無作為割付け後 504 日時点の 3 例の追跡データのうち，1 例が死亡したことに起因している。なお，500 日目以前で打ち切りとした症例の多くは，500 日を超えてもほとんどが生存しているため，生存期間の追加情報が得られれば，本剤群の生存期間の中央値も延長すると考えられた。一方，対照群は，PD の有無に関わらず 2003 年 12 月 15 日時点で本剤への切り替えが可能となったため，これらの症例の生存期間は更新されない。

表 2.7.3-11 生存期間 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	全例 (ITT 解析対象例)		前治療回数が 1 回のみ	
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	本剤群 (n=132)	対照群 (n=119)
死亡患者数 [N (%)]	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)
打ち切り例数 [N (%)]	282 (85)	252 (75)	120 (91)	95 (80)
25%点 (95%信頼区間)	422 (352, NE)	248 (203, 302)	NE (422, NE)	353 (188, NE)
中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (504, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
最小値, 最大値	0+, 518+	0+, 533+	16+, 511+	16, 533+
ハザード比 (95%信頼区間)	0.57 (0.40, 0.81)		0.42 (0.21, 0.85)	
p 値	0.0013 ^b		0.0130 ^c	

+: 打ち切り, NE: 推定できず

a: 1 例の死亡例より中央値を算出した

b: 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

c: 無作為化の層別因子 (但し, 前治療回数を除く) により調整した Log-rank 検定での p 値

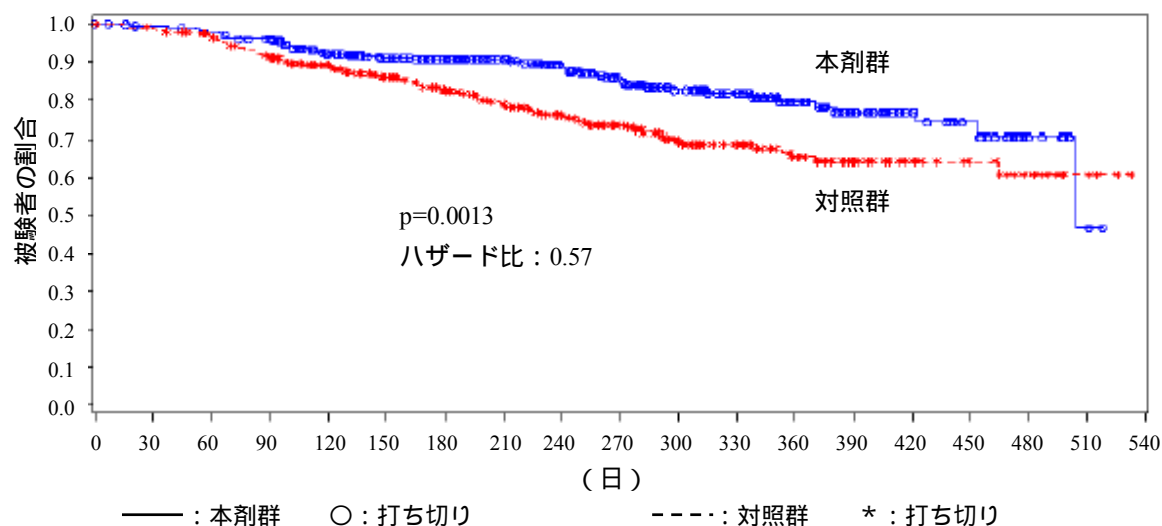


図 2.7.3-3 生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象例, N=669)

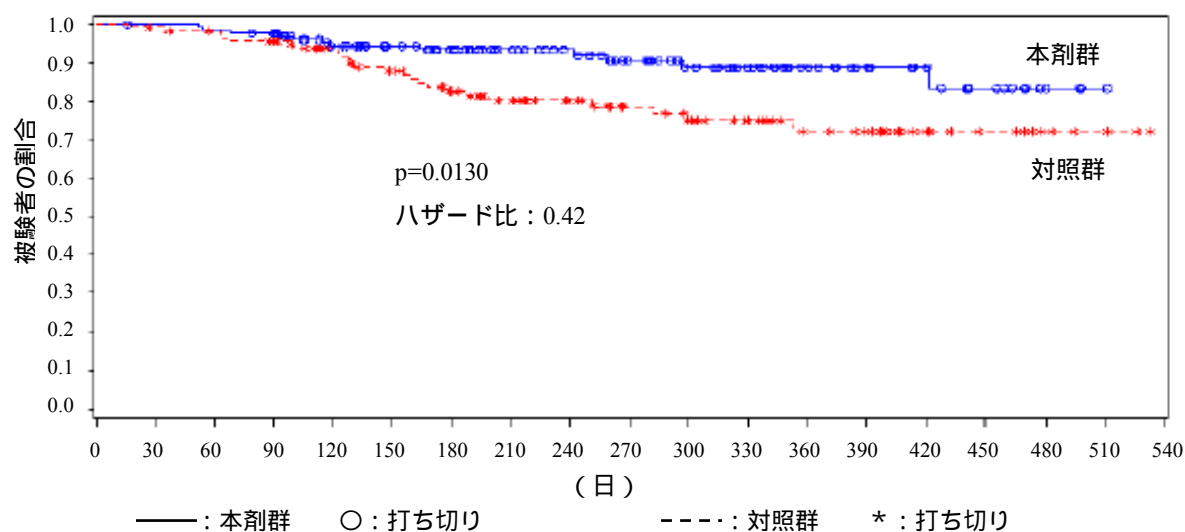


図 2.7.3-4 生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (前治療回数が 1 回のみ患者, N=251)

図 2.7.3-5 に示すように、ITT 解析対象例 669 例において、本剤群の 1 年生存期間は、対照群に比べて有意に延長した（ハザード比=0.53， $p=0.0005$ ）。1 年時点の生存率は本剤群で 80%，対照群で 66%であり（ $p=0.0025$ ），これは、本剤投与により 1 年時点の死亡リスクが 41%低下したことを表している（つまり、1 年目の死亡リスクが対照群で 34%に対し、本剤群で 20%であった）。

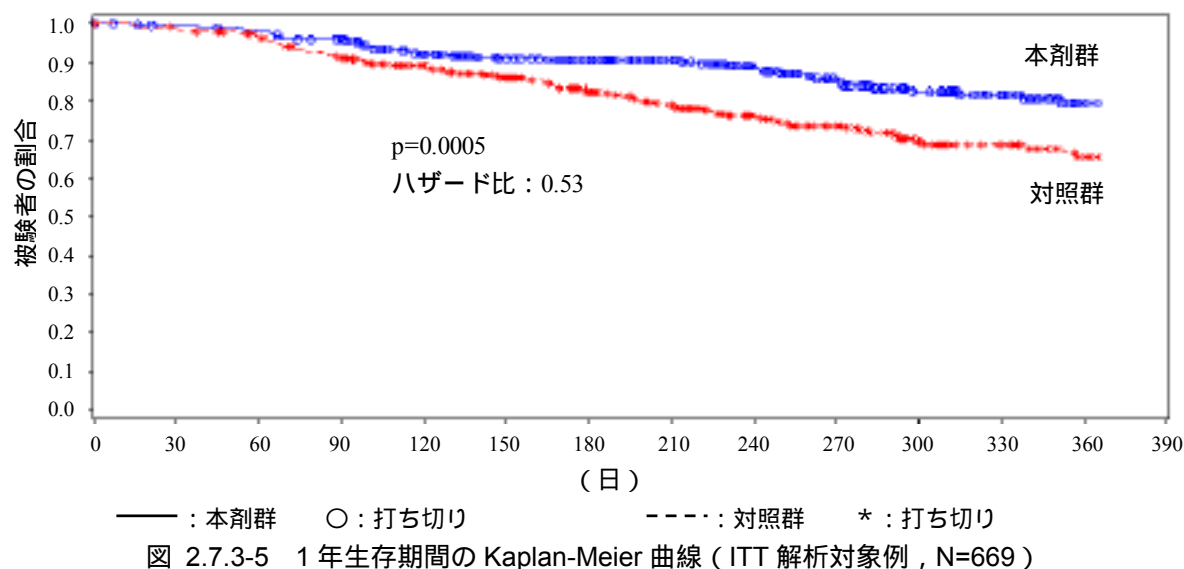


図 2.7.3-5 1 年生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象例，N=669）

7) 抗腫瘍効果

Blade らの基準にしたがって判定された抗腫瘍効果を表 2.7.3-12 に示す。抗腫瘍効果解析対象例 627 例における奏効率（CR + PR）は、本剤群で 38%，対照群で 18%であり、本剤群が有意に高かった（ $p<0.0001$ ）。CR 率も、本剤群（6%）が対照群（<1%）に比べて有意に高く（ $p=0.0001$ ），PR 率（本剤群 32%，対照群 17%）も同様であった（ $p<0.0001$ ）。CR + CR^{IF+} の割合は、本剤群で 13%（41 例），対照群で 2%（5 例）であった。

抗腫瘍効果解析対象例のうち前治療回数が 1 回のみの患者 238 例においても、奏効率（CR + PR）は、本剤群（45%）は対照群（26%）に比べて有意に高かった（ $p=0.0035$ ）。

表 2.7.3-12 抗腫瘍効果（抗腫瘍効果解析対象例，N=627）

	全例（抗腫瘍効果解析対象例）			前治療回数が1回のみ		
	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	p 値 ^a	本剤群 (n=128) n (%)	対照群 (n=110) n (%)	p 値 ^b
最良効果						
CR + PR	121 (38)	56 (18)	<0.0001	57 (45)	29 (26)	0.0035
CR	20 (6)	2 (<1)	0.0001	8 (6)	2 (2)	
PR	101 (32)	54 (17)	<0.0001	49 (38)	27 (25)	
near CR : IF+	21 (7)	3 (<1)		8 (6)	2 (2)	
MR	25 (8)	52 (17)		9 (7)	16 (15)	
CR + PR + MR	146 (46)	108 (35)		66 (52)	45 (41)	
NC	137 (43)	149 (48)		50 (39)	48 (44)	
PD	22 (7)	41 (13)		9 (7)	12 (11)	
NE	10 (3)	14 (4)		3 (2)	5 (5)	

IF+：免疫固定法にて陽性，CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

a：無作為化の層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

b：無作為化の層別因子（但し，前治療回数を除く）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

8) 奏効到達期間

奏効到達期間は，治験薬投与開始日から最初の治療効果が確認された日までの期間と定義した。奏効例（CR 又は PR）177 例と，この部分集団である前治療回数が1回だけの患者 86 例の奏効到達期間の中央値を表 2.7.3-13 に示す。CR 又は PR が得られた患者での奏効到達期間の中央値は，両群間で同様であり，両群とも CR が得られた患者の方が短かった。

表 2.7.3-13 奏効到達期間（CR 又は PR であった症例，N=177）

	全例		前治療回数が1回のみ	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
CR+PR				
N	N=121	N=56	N=57	N=29
中央値（日）	43	43	44	46
CR				
N	N=20	N=2	N=8	N=2
中央値（日）	22.5	23.5	22.5	23.5

CR：完全奏効，PR：部分奏効

9) 奏効持続期間

奏効持続期間は，抗腫瘍効果が最初に確認された日からコンピュータ・アルゴリズムにて PD と判定された日までと定義した。データの打ち切りは，TTP と同様に取り扱った。奏効例（CR 又は PR）177 例と，この部分集団である前治療回数が1回だけの患者 86 例の奏効持続期間の中央値を表 2.7.3-14 に示す。また，奏効持続期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-6 に示す。

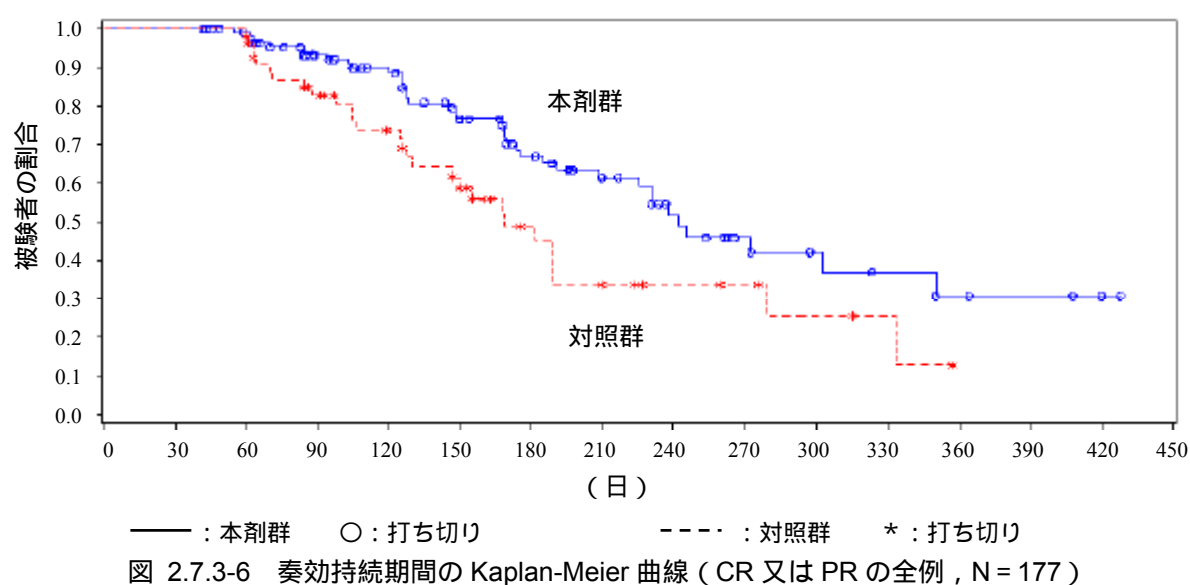
本剤群の奏効持続期間は，対照群で観察された期間より長かった。CR 又は PR が認められた本剤群 121 例の奏効持続期間の中央値は 242 日（8.0 ヲ月）であった。CR が認められた本剤群 20 例の奏効持続期間の中央値は 302 日（9.9 ヲ月）であり，PR が認められた本剤群 101 例の中央値

は 238 日(7.8 ヶ月)であった。CR 又は PR が認められた対照群 56 例の奏効持続期間の中央値[169 日 (5.6 ヶ月)] は , 本剤群に比べて短かった。前治療回数が 1 回のみの部分集団においても同様の結果であった。

表 2.7.3-14 奏効持続期間 (CR 又は PR の症例 , N = 177)

	全例		前治療回数が 1 回のみ	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
CR+PR , N	121	56	57	29
打ち切り例数 (%)	83 (69)	28 (50)	40 (70)	19 (66)
25%点 (95%信頼区間)	169 (127, 191)	106 (88, 150)	175 (148, 242)	150 (130, 189)
中央値 (95%信頼区間)	242 (209, 350)	169 (147, 280)	246 (231, NE)	189 (155, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (302, NE)	333 (189, NE)	NE (302, NE)	NE (189, NE)
最小値 , 最大値	42+, 428+	60+, 357+	42+, 420+	61+, 357+
CR , N	20	2	8	2
打ち切り例数 (%)	13 (65)	1 (50)	5 (63)	1 (50)
25%点 (95%信頼区間)	185 (94, 302)	189 (189, NE)	246 (185, NE)	189 (189, NE)
中央値 (95%信頼区間)	302 (185, NE)	NE (189, NE)	302 (246, NE)	NE (189, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (246, NE)	NE (189, NE)	NE (246, NE)	NE (189, NE)
最小値 , 最大値	42+, 428+	189, 315+	42+, 420+	189, 315+
PR , N	101	54	49	27
打ち切り例数 (%)	70 (69)	27 (50)	35 (71)	18 (67)
25%点 (95%信頼区間)	148 (127, 209)	106 (84, 147)	169 (147, 231)	150 (130, 189)
中央値 (95%信頼区間)	238 (209, 350)	168 (130, 280)	242 (226, NE)	189 (150, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (273, NE)	280 (182, NE)	NE (242, NE)	NE (189, NE)
最小値 , 最大値	42+, 408+	60+, 357+	42+, 350+	61+, 357+

+ : 打ち切り , CR : 完全奏効 , NE : 推定できず , PR : 部分奏効
解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく



10) その他の副次評価項目の解析

骨関連事象〔新規骨折（脊椎圧迫又は肋骨骨折を除く）、骨への放射線照射あるいは手術、脊髄圧迫等〕が最初に発現するまでの期間を、Kaplan-Meier 法にて解析した（5.3.5.1 項 Table 14.2.2）。2004 年 1 月 13 日以前において入手可能であった追跡情報によれば、本剤群 333 例中 24 例（7%）及び対照群 336 例中 30 例（9%）に骨関連事象が発生したのみであり、発現までの期間に両群間で統計学的有意差は検出されなかった（ハザード比=0.76, $p=0.3153$ ）。両群の骨関連事象の発現率が低い原因としては、全例が試験期間中にビスフォスフォネート製剤を併用していたこと及び骨関連事象の追跡調査期間が短かったことが考えられた。

また、無作為化された日から、データ打ち切りとした 2004 年 1 月 13 日以前で観察終了日（治験薬の最終投与から最低 30 日後）までに、Grade 3 以上の感染症を発現した患者の割合を評価した（5.3.5.1 項 Table 14.2.3.1）。本剤群 333 例中 42 例（13%）及び対照群 336 例中 55 例（16%）に、Grade 3 以上の感染症が認められたが両群間で発現率に差は認められなかった（ $p=0.188$ ）。治験実施計画書では抗生剤の予防投与を行わないよう規定したが、対照群では約 3 分の 1〔安全性解析対象例 332 例中 112 例（34%）〕、本剤群では 9%（331 例中 29 例）が、試験中にサルファ剤／トリメトプリム（Bactrim 等）による予防投与を行った（5.3.5.1 項 Table 14.4.7.3）。本試験中は、高用量デキサメタゾンと比較して本剤投与により QOL が改善されるかどうかを検討するために、2 種類の QOL 調査 EORTC-QLQ C30 及び EQ-5D を予備的な有効性データとして収集した。QOL スコアの解析において、ベースライン時からの平均値の変化に両群間で有意差は認められなかった。対照群に比べ、本剤群では悪心 / 嘔吐、食欲不振及び便秘の症状スコアが有意に高値（それぞれ $p=0.0001$ ）を示した（5.3.5.1 項 Table 14.2.7.6）が、この結果は本剤の外国第 II 相試験までに得られた安全性プロファイルと一致していた。

11) 感度分析

コンピュータ・アルゴリズムにてデキサメタゾンに治療抵抗性と判定された症例は、ITT 解析対象例で 669 例中 60 例（9%）、本剤群で 333 例中 32 例（10%）、対照群で 336 例中 28 例（8%）であった。これら患者集団を除外した 609 例について感度分析を実施した。TTP 及び生存期間の感度分析結果を ITT 解析対象例の結果と対比して表 2.7.3-15 に示す。デキサメタゾンに治療抵抗性と判定された患者を除外した感度分析の結果は、ITT 解析対象例の結果と一致していた。

表 2.7.3-15 感度分析：デキサメタゾン非治療抵抗性例及び ITT 解析対象例における TTP と生存期間

項目	デキサメタゾン非治療抵抗性例 (n=609)			全例 (ITT 解析対象例) (n=669)		
	本剤群 (n=301)	対照群 (n=308)	ハザード比 (95%CI) p 値 ^a	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	ハザード比 (95%CI) p 値 ^a
TTP						
中央値 (95%CI)	189 (148, 211)	106 (86, 128)	0.57 (0.45, 0.72) <0.0001	189 (148, 211)	106 (86, 128)	0.55 (0.44, 0.69) <0.0001
生存期間						
中央値 (95%CI)	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	0.55 (0.38, 0.80) 0.0015	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	0.57 (0.40, 0.81) 0.0013

CI：信頼区間，NE：推定できず

a：無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

対照群 336 例のうちデキサメタゾンに治療抵抗性と判定された 28 例の TTP は 106 日であり，デキサメタゾンに治療抵抗性ではないと判定された 308 例の TTP (106 日) と同様であった。また，この部分集団における奏効率も同様であった (5.3.5.1 項 Table14.2.1.3 及び 14.2.5.1B 参照)。

(4) 結論

本剤単独療法により，TTP 及び生存期間は対照群と比較して有意に延長した。また，本剤投与による奏効率は，高用量デキサメタゾン療法と比較して有意に優れていた。これらの結果は，前症例と前治療回数が 1 回のみの部分集団においていずれも同様であった。したがって本剤は，前治療回数が 1～3 回の再発又は難治性多発性骨髄腫患者の治療において，高用量デキサメタゾン療法よりも優れた臨床上のベネフィットを有する薬剤であると考えられた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，1～3 回の前治療後に再発した多発性骨髄腫患者を対象に実施された 039 試験の重要な結果について，2 回以上の前治療歴を有し直近の治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者を対象に実施された 025 試験と比較した。特に組み入れ基準の違いによる患者集団の差異を区別するため，これらの試験に登録した患者の人口統計学的及び投与開始前の疾患特性について考察した。同様に TTP，奏効率，奏効持続期間等の有効性に関する重要な結果についても考察する。生存期間は，調査期間が限られるため比較できるものではないこと (025 試験は 23 ヶ月，039 試験は 8 ヶ月) 及び 039 試験での本剤群の死亡率が 15% でしかないため，比較対象から除外した。

024 試験では，1.3 mg/m² の投与例数が 26 例と少なく，かつ限定された施設で実施された試験であるため，他の試験成績と直接比較することは困難であるが，1.0 mg/m² 投与の使用成績と併せて参考として示した。

JPN101 試験の第 I 相部分について，20 年 月 日を Data cut-off とした中間集計結果をまと

めている。これらは例数，期間ともにごく限られた情報であるため，外国臨床試験成績との比較検討は困難であるが，両者を対比し，国内における本剤の抗腫瘍効果について考察した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

(1) 背景因子

JPN101 試験及び各外国試験（025 試験，024 試験及び 039 試験）における，人口統計学的特性（性別，年齢，KPS）を表 2.7.3-16 に示す。

性別については，JPN101 試験，025 試験及び 039 試験において，男性患者の割合が高い傾向を示し，024 試験のみ女性患者の割合が高かった。年齢については，JPN101 試験及び外国試験いずれも 60 歳前後であった。ベースライン時の KPS については各試験いずれも 80 以上の患者が大部分であったが，025 試験において 60 以下の患者の割合が比較的高い傾向を示した。人口統計学的特性については JPN101 試験と外国試験で若干の違いはあるが，年齢及び KPS に関しては JPN101 試験と外国試験において顕著な差はなかった。

表 2.7.3-16 外国及び国内試験における人口統計学的特性

特性 / 統計	JPN101 試験 (n=16) n (%)	025 試験 (n=202) n (%)	024 試験 (n=54) n (%)	039 試験	
				本剤群 (n=333) n (%)	対照群 (n=336) n (%)
性別					
男	9 (56.3)	121 (60)	23 (43)	188 (56)	200 (60)
女	7 (43.8)	81 (40)	31 (57)	145 (44)	136 (40)
年齢					
平均値	56.4	60	62	61.3	60.7
中央値	57.5	59	63	62.0	61.0
最小値，最大値	34，72	34，84	30，84	33，84	27，86
KPS					
N	16	196	54	322	325
60 以下	1 (6.3)	19 (10)	4 (7)	18 (6)	13 (4)
70	0	21 (11)	3 (6)	24 (7)	41 (13)
80	3 (18.8)	74 (38)	16 (30)	98 (30)	100 (31)
90 以上	12 (75.0)	82 (42)	31 (57)	182 (57)	171 (53)

JPN101 試験及び外国試験（025 試験，024 試験，039 試験）における，原疾患の特性及び罹病期間を表 2.7.3-17 に示す。なお，039 試験ではスクリーニング時の Durie & Salmon 病期分類の調査は実施されなかった。

最も多い骨髄腫のタイプは IgG 型，続いて IgA 型，BJP 型であり，各試験それぞれ類似していた。外国試験では少数ではあるが，IgD 型及び IgM 型の患者も登録された。診断時に原疾患が進行性（Durie & Saimon で III 期）であった患者の割合は，JPN101 試験では 50%，025 試験及び 024 試験ではそれぞれ 72%及び 58%であり，025 試験が最も高かった。罹病期間（中央値）は JPN101 試験，025 試験及び 039 試験の本剤群と対照群それぞれ 3.5 年，4.0 年，3.5 年，3.1 年であったのに対し，024 試験は 2.0 年と短期間であった。024 試験では初回治療に対し再発が認められた患者

を対象としたことから，予測された患者集団の特性と一致していた。

表 2.7.3-17 外国及び国内試験における原疾患の特性及び罹病期間

特性 / 統計	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験	
	(n=16) n (%)	(n=202) n (%)	(n=54) n (%)	本剤群 (n=333) n (%)	対照群 (n=336) n (%)
骨髄腫のタイプ					
N	16	202	54	333	336
IgG	8 (50.0)	122 (60)	32 (59)	200 (60)	199 (59)
IgA	6 (37.5)	48 (24)	14 (26)	76 (23)	79 (24)
IgG + IgA	0	0	0	3 (<1)	3 (<1)
IgD	0	2 (<1)	0	6 (2)	5 (1)
IgM	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0
BJP	2 (12.5)	28 (14)	7 (13)	41 (12)	45 (13)
その他	0	1 (<1)	1 (2)	5 (2)	5 (1)
Durie & Salmon					
N	16	185	53	-	-
IA	0	17 (9)	11 (21)	-	-
IB	0	0	0	-	-
IIA	8 (50.0)	33 (18)	11 (21)	-	-
IIB	0	2 (<1)	0	-	-
IIIA	7 (43.8)	117 (63)	27 (51)	-	-
IIIB	1 (6.3)	16 (9)	4 (8)	-	-
罹病期間 (年)					
N	16	202	54	331	332
平均値 (± SD)	4.3 (3.4)	4.5 (3.00)	3.1 (3.61)	4.2 (3.34)	3.8 (2.39)
中央値	3.5	4.0	2.0	3.5	3.1
最小値，最大値	1.0，13.7	1.0，18.0	0.0，20.0	0.4，24.9	0.3，14.7

JPN101 試験及び外国試験 (025 試験，024 試験及び 039 試験) における，M 蛋白及び原疾患に関連する各種パラメータを表 2.7.3-18 に示す。なお，原疾患に関連する各種パラメータは JPN101 試験で集計を実施したデータに基づき，外国試験と比較可能な項目 (β_2 ミクログロブリン，クレアチンクリアランス，CRP，溶骨性病変，軟部組織腫瘍) のみ示した。

β_2 ミクログロブリンの平均値は JPN101 試験，025 試験及び 039 試験において同程度あったが，024 試験では高値を示した。クレアチンクリアランスの平均値は JPN101 試験，025 試験及び 024 試験において同程度であった。なお，039 試験のクレアチンクリアランスのデータに関しては，基本統計量が算出されていないことから，表には示していない。溶骨性病変は各試験において，大部分の患者で認められた。軟部組織腫瘍を有する患者の割合は JPN101 試験では 31.3% であった。それに対し，各外国試験では 10% 以下と少数であった。13 番染色体欠失が認められた患者の割合は，JPN101 試験で 25%，025 試験で 15%，024 試験で 11% であった。

表 2.7.3-18 外国及び国内試験における M 蛋白及び原疾患に関連する各種パラメータ

特性 / 統計	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験	
	(n=16) n (%)	(n=202) n (%)	(n=54) n (%)	本剤群 (n=333) n (%)	対照群 (n=336) n (%)
血清 M 蛋白 : IgG (g/L) ^a					
N	8	103	25	195	195
平均値 (± SD)	45.188 (20.502)	36.6 (20.53)	27.6 (13.15)	33.4 (21.82)	35.4 (20.71)
中央値	40.785	31.8	27.3	30.0	30.0
最小値 , 最大値	24.30 , 90.23	10.0 , 127.4	11.0 , 62.4	0.0 , 106.0	1.0 , 100.0
血清 M 蛋白 : IgA (g/L) ^a					
N	6	43	12	74	76
平均値 (± SD)	32.005 (19.735)	30.4 (22.62)	20.7 (12.23)	24.0 (18.08)	26.3 (18.35)
中央値	34.46	22.0	19.0	20.0	22.0
最小値 , 最大値	8.50 , 58.00	0 , 98.5	5.0 , 42.6	0.0 , 74.0	0.0 , 68.0
β ₂ ミクログロブリン (mg/L)					
N	16	187	47	324	328
平均値 (± SD)	4.544 (3.665)	5.6 (11.06)	18.1 (24.72)	5.1 (5.29)	5.3 (5.25)
中央値	3.365	3.5	4.3	3.7	3.6
最小値 , 最大値	1.28 , 15.5	0.1 , 133.0	0.1 , 108.0	1.2 , 58.2	1.1 , 63.4
クレアチニンクリアランス (mL/min)					
N	16	201	54	-	-
平均値 (± SD)	81.54 (27.58)	80.0 (35.01)	80.2 (36.35)	-	-
中央値	83	73.9	74.5	-	-
最小値 , 最大値	35 , 128.1	13.8 , 220.9	22.9 , 183.4	-	-
CRP (mg/L)					
N	16	187	46	301	299
平均値 (± SD)	8.0 (12.6)	13.0 (16.89)	13.4 (34.49)	10.9 (19.26)	11.3 (22.74)
中央値	3	7.0	6.0	4.0	4.0
最小値 , 最大値	<0.9 , 49	0.4 , 103.1	1.0 , 217.8	0.0 , 154.2	1.5 , 175.2
溶骨性病変					
N	16	192	54	327	334
なし	1 (6.3)	9 (5)	6 (11)	47 (14)	39 (12)
あり	15 (93.8)	183 (95)	48 (89)	278 (85)	286 (86)
不明	-	-	-	2 (<1)	9 (3)
軟部組織腫瘍					
N	16	202	53	328	330
あり	5 (31.3)	15 (7)	2 (4)	32 (10)	22 (7)
なし	11 (68.8)	187 (93)	51 (96)	296 (90)	308 (93)
細胞遺伝学的所見					
N	16	172	47	-	-
核型正常	15 (93.8)	108 (63)	28 (60)	-	-
核型異常	0	60 (35)	18 (38)	-	-
Unevaluable/Missing	1	4	1	-	-
13 番染色体欠失 [n/N (%)]	4/16 (25)	26/172 (15)	5/47 (11)	- ^b	- ^b

- : 未集計又は集計は実施しているが、集計方法が異なる（基本統計量が求められていない）。

a 骨髄腫のタイプ別に集計。なお、微量分泌型及び非分泌型の患者データは集計から除外した。

b 039 試験では細胞遺伝学的検査並びに染色体検査をスクリーニング時に実施したが、詳細な検討は未実施。

JPN101 試験及び各外国試験（025 試験，024 試験，039 試験）における，ベースライン時の血液学的特性を表 2.7.3-19 に示す。

039 試験及び 024 試験と 025 試験において対象とする患者集団の違いから推測されるように，前治療と腫瘍の骨髄浸潤の影響による造血器機能の低下が認められる患者は，039 試験及び 024 試験よりも 025 試験の患者で多かった。ベースライン時のヘモグロビンの平均値は，039 試験（本剤群：108.5 g/L，対照群：108.6 g/L）及び 024 試験（113.1 g/L）よりも 025 試験（102.6 g/L）で低値を示し，ベースライン時に Grade 2 又は 3 の貧血が認められた患者の割合は 039 試験（本剤群：32%，対照群：28%）及び 024 試験（19%）よりも 025 試験（44%）で高かった。ベースライン時の血小板数の平均値も同様に，039 試験（本剤群： $198.6 \times 10^9/L$ ，対照群： $189.1 \times 10^9/L$ ）及び 024 試験（ $186.7 \times 10^9/L$ ）より 025 試験（ $161.9 \times 10^9/L$ ）で低値を示し，ベースライン時に Grade 2 又は 3 の血小板減少症が認められた患者の割合は 039 試験（本剤群：6%，対照群：4%）及び 024 試験（10%）よりも 025 試験（21%）で高かった。

骨髄中の形質細胞の割合は 025 試験，024 試験及び 039 試験で同程度であった。

表 2.7.3-19 外国及び国内試験におけるベースライン時の血液学的特性

特性 / 統計	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験	
	(n=16) n (%)	(n=202) n (%)	(n=54) n (%)	本剤群 (n=333) n (%)	対照群 (n=336) n (%)
ベースライン時のヘモグロビン値 (g/L)					
N	16	202	54	331	335
平均値	105.44	102.6	113.1	108.5	108.6
($\pm$ SD)	(15.15)	(16.40)	(17.2)	(16.84)	(16.62)
中央値	105	102.0	115.0	108.0	109.0
最小値，最大値	81, 129	54.0, 146.0	79.0, 145.0	73.0, 155.0	67.0, 174.0
Hgb <100 g/L (NCI-CTC Grade 2) [n (%)] ^a	6 (37.5)	88 (44)	10 (19)	107 (32)	95 (28)
Hgb <80 g/L (NCI-CTC Grade 3) [n (%)] ^a	0	11 (5)	1 (2)	9 (3)	15 (4)
ベースライン時の血小板数 ($\times 10^9/L$) ^a					
N	16	202	54	330	335
平均値	218.94	161.9	186.7	198.6	189.1
($\pm$ SD)	(115.98)	(92.85)	(72.6)	(88.06)	(73.99)
中央値	173	161.5	186.0	192.5	188.0
最小値，最大値	117, 594	11.0, 479.0	54.0, 343.0	24.0, 523.0	8.0, 488.0
Plt < $75 \times 10^9/L$ (NCI-CTC Grade 2) ^a [n (%)]	0	42 (21)	5 ^b (10)	21 (6)	15 (4)
Plt < $50 \times 10^9/L$ (NCI-CTC Grade 3) ^a [n (%)]	0	27 (13)	0	7 (2)	9 (3)
形質細胞の割合 (%)					
骨髄穿刺：平均値 ($\pm$ SD)	-	36 (30.9)	36 (29.4)	32.5 (28.23)	30.0 (25.92)
骨髄生検：平均値 ($\pm$ SD)	-	50 (32.3)	42 (30.7)	41.1 (29.87)	40.2 (29.69)

- : 未集計

a : NCI-CTC ver.2

b : 母数は 51 例

JPN101 試験及び外国試験（025 試験，024 試験及び 039 試験）における前治療歴を表 2.7.3-20 に示す。

JPN101 試験における前治療回数の中央値（範囲）は 2.5 回（1～8 回）であった。外国試験においては，前治療回数が 2 回以上の患者を対象とした 025 試験の前治療回数（レジメン数）の中央値（範囲）は 6.0 回（2～15 回）であり，前治療回数が 1 回以上の患者を対象とした 024 試験及び 039 試験の本剤群では，それぞれ 1.0 回（1～3 回）及び 2.0 回（1～7 回）であった。治療内容としては，国内試験及び外国試験を問わず，ステロイドがほぼ全例で投与されていた。

表 2.7.3-20 外国及び国内試験における前治療歴及び内容

前治療歴	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験	
	(n=16)	(n=202)	(n=54)	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)
治療回数 ^a					
N	16	202	54	332	336
平均値（±SD）	3.06 (2.24)	6 (2.8)	1 (0.3)	1.9 (0.96)	2.0 (1.02)
中央値	2.5	6.0	1.0	2.0	2.0
最小値，最大値	1, 8	2, 15	1, 3	1, 7	1, 8
治療内容，N (%)					
ステロイド	16 (100.0)	201 (>99)	53 (98)	325 (98)	332 (99)
アルキル化剤	15 (93.8)	186 (92)	39 (72)	302 (91)	310 (92)
アントラサイクリン類	11 (68.8)	163 (81)	29 (54)	256 (77)	257 (76)
サリドマイド	5 (31.3)	168 (83)	16 (30)	160 (48)	168 (50)
幹細胞移植又は その他の大量化学療法	6 (37.5)	129 (64)	26 (48)	222 (67)	229 (68)

a：025 試験はレジメン数

(2) 投与状況

各試験における投与サイクル数の内訳及び中止理由を表 2.7.3-21 に示す。025 試験及び 024 試験における投与状況は，2 サイクル以上完了した症例の割合は，それぞれ 83%及び 89%，4 サイクル以上完了した症例はそれぞれ 60%及び 80%，8 サイクル以上完了した症例はそれぞれ 27%及び 44%であった。039 試験では，2 サイクル以上完了した症例の割合は 92%，4 サイクル以上した症例の割合は 69%，8 サイクル以上完了した症例の割合は 29%であり，全ての投与サイクル（計 11 サイクル）を完了した症例の割合は 9%であった。JPN101 試験では，用量レベル 3（1.3 mg/m²）における用量制限毒性（DLT）の評価が終了した 20██年██月██日を Data cut-off として集計を行った。Data cut-off 時点における投与状況は，2 サイクル以上完了した症例の割合は 75%，4 サイクル以上完了した症例の割合は 50%，6 サイクル以上完了した症例の割合は 13%であった。

各試験での早期中止例の主な理由は，効果不十分（PD）及び有害事象による中止であった。

表 2.7.3-21 外国及び国内試験における投与サイクル数の内訳及び中止理由

項目	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験	
				本剤群	対照群
	(n=16) n (%)	(n=202) n (%)	(n=54) n (%)	(n=333) n (%)	(n=336) n (%)
投与あり (1 回以上)	16 (100)	202 (100)	54 (100)	331 (99)	332 (99)
1 サイクル以上完了 ^a	14 (87.5)	196 (97)	52 (96)	328 (98)	318 (95)
2 サイクル以上完了	12 (75)	168 (83)	48 (89)	307 (92)	260 (77)
4 サイクル以上完了	8 (50)	122 (60)	43 (80)	231 (69)	120 (36)
6 サイクル以上完了 ^b	2 (12.5)	89 (44)	36 (67)	150 (45)	70 (21)
8 サイクル以上完了 ^c	-	54 (27)	24 (44)	96 (29)	36 (11)
9 サイクル以上完了 ^d	-	-	-	75 (23)	16 (5)
10 サイクル以上完了	-	-	-	54 (16)	-
11 サイクル完了 ^e	-	-	-	31 (9)	-
主な中止理由					
効果不十分 (PD)	5 (31.25)	54 (27)	11 (20)	98 (29)	174 (52)
有害事象	1 (6.25)	45 (22)	12 (22)	67 (20)	50 (15)
患者希望	2 (12.5)	8 (4)	2 (4)	17 (5)	12 (4)

- : 該当データなし

a : サイクルの 4 回の投与中 3 回以上投与が行われた場合、サイクル完了とした。

b : JPN101 試験の投与期間は、最大 6 サイクル

c : 025 試験及び 024 試験の投与期間は、最大 8 サイクル

d : 039 試験の本剤群の投与期間は 3 週サイクルを 8 サイクル投与後、5 週サイクルで 3 サイクル投与

e : 039 試験の対照群の投与期間は 5 週サイクルを 4 サイクル投与後、4 週サイクルを 5 サイクル投与

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 腫瘍増殖抑制期間 (TTP)

039 試験の症例 (本剤群又は対照群の ITT 解析対象例全例、前治療回数が 1 回のみ又は 2 回以上受けた本剤群の部分集団) 及び 025 試験の ITT 解析対象例全例の TTP 中央値及び信頼区間を表 2.7.3-22 及び図 2.7.3-7 に示す。

039 試験における本剤群の TTP の中央値と、025 試験における TTP 中央値の信頼区間は重なっていた。しかし、両試験の本剤群の TTP 中央値は、039 試験の対照群より大きく、対照群の信頼区間の上限は、本剤群について報告されたいずれの信頼区間とも重ならなかった。

025 試験の対象患者は、039 試験に比して前治療歴の多い集団であるにもかかわらず、TTP 中央値が 213 日 (95%信頼区間: 154 ~ 297) と、039 試験の本剤群における 189 日 (95%信頼区間: 148 ~ 211) より若干大きかった。しかし、これは 025 試験における前治療回数のバラツキの大きさ (2 ~ 15)、2 試験間での有効性評価の間隔又は追跡調査期間の違いの影響によるものと考えられた。

表 2.7.3-22 039 試験及び 025 試験における腫瘍増殖抑制期間

	評価例数	TTP 中央値 (日)	95% 信頼区間
039 試験			
本剤群	333 ^a	189	148, 211
本剤群 (前治療回数が 1 回のみ)	132	212	188, 267
本剤群 (前治療回数が 2 回以上)	200	148	129, 192
対照群	336 ^a	106	86, 128
025 試験	202 ^b	213	154, 297

a: ITT 解析対象例

b: 全投与例

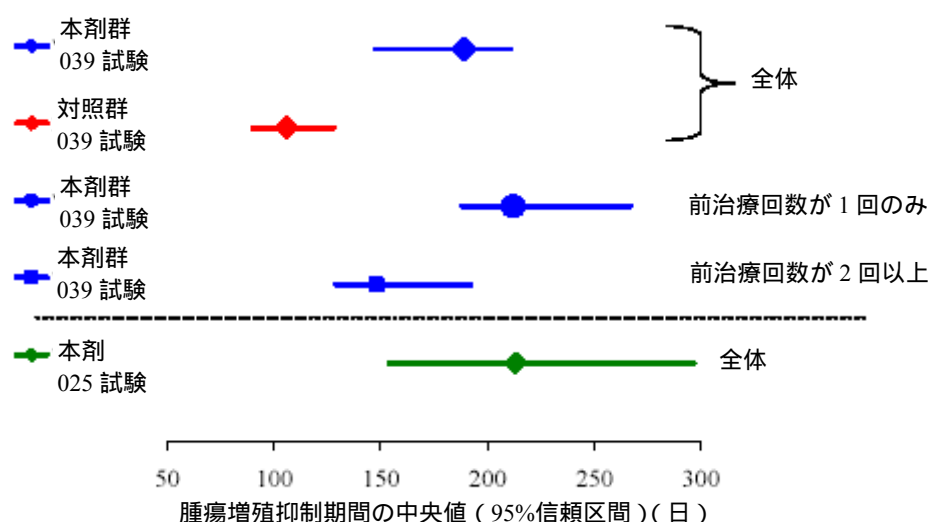


図 2.7.3-7 039 試験及び 025 試験における腫瘍増殖抑制期間の中央値 (95%信頼区間)

2.7.3.3.2.2 抗腫瘍効果

JPN101 試験の第 I 相部分, 外国第 II 相試験 (024 試験及び 025 試験) 及び外国第 III 相試験 (039 試験) の抗腫瘍効果を表 2.7.3-23 に示す。

025 試験で認められた奏効率 (CR+PR) は 27% (53/193 例) で, そのうち CR^{IF+} を含む CR 率は 10% (19/193 例) であった。024 試験でも同程度の効果が認められており, 1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群の奏効率 (CR+PR) はそれぞれ, 30% (8/27 例) 及び 38% (10/26 例) であった。039 試験における本剤群及び対照群の奏効率 (CR+PR) は 38% (121/315 例) 及び 18% (56/312 例) であった。

JPN101 試験の第 I 相部分においては, 事後不適格の 1 例を除く 15 例についての抗腫瘍効果 (主治医判定) を示した。この成績は, 0.7 mg/m² から 1.3 mg/m² までの増量計画の最終コホートの症例が 1 サイクルを完了した時点まで Data cut-off としたため, 抗腫瘍効果の確定に必要な複数回の有効性確認を行うまでの日程を経過していない症例を含み, かつ効果判定委員会による客観的評価を経ていない主治医評価を集計した暫定的な成績である。しかし, 1.0 mg/m² 群の 6 例中 2 例に PR, 及び 1.3 mg/m² 群の 6 例中 3 例に PR in (PR レベルの効果はあるが, 6 週間の効果持続の確認にまで至っていない状態) が認められた。これは 1.0 mg/m² 又は 1.3 mg/m² 群で少なくとも 1 回の有効

性確認が行われた 11 例では 45.5%に相当する症例で有効性を示唆するものである。このことから本剤は、国内の前治療回数が 1 回以上の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対しても、外国と同じ用法・用量にて同程度の抗腫瘍効果を発揮すると推察された。

表 2.7.3-23 国内及び外国試験における抗腫瘍効果

	JPN101 試験	025 試験	024 試験		039 試験	
	(n=15) n (%)	1.3 mg/m ² (n=193) n (%)	1.0 mg/m ² (n=27) n (%)	1.3 mg/m ² (n=26) n (%)	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)
最良効果						
CR + PR	2 (13.3)	53 (27)	8 (30)	10 (38)	121 (38)	56 (18)
CR ^a	0	19 (10)	3 (11)	1 (4)	41 (13)	5 (2)
PR ^b	2 (13.3)	34 (18)	5 (19)	9 (35)	80 (25)	51 (16)
MR	2 ^c (13.3)	14 (7)	1 (4)	3 (12)	25 (8)	52 (17)
NC	3 (20.0)	46 (24)	7 (26)	5 (19)	137 (43)	149 (48)
PD	3 (20.0)	38 (20)	8 (30)	5 (19)	22 (7)	41 (13)
NE	5 ^{d,e} (33.3)	42 (22)	3 (11)	3 (12)	10 (3)	14 (4)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

a：CR=CR^{Blade}+CR^{IF+}（CR^{IF+}：CR の効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ満たさない）

b：CR^{IF+}を除く PR

c：Data cut-off 時点で PRin を認めた 1 例を含む

d：Data cut-off 時点で PRin を認めた 2 例を含む

e：日程未到達のため、有効性確認が実施されていない 1 例を含む

039 試験の症例（本剤群又は対照群の抗腫瘍効果解析対象例全例，前治療回数が 1 回のみ又は 2 回以上の本剤群の部分集団）及び 025 試験の症例（ITT 解析対象例から前治療が十分でなかった 5 例を除く 188 例）の奏効率（CR+PR）及び 95%信頼区間を，表 2.7.3-24 及び図 2.7.3-8 に示す。

奏効率の判定には評価の間隔による影響が TTP に比べて少ないことから，奏効率は外国第 II 相試験と第 III 相試験を比較する上でより適切な評価項目と言える。025 試験及び 039 試験で前治療回数が 2 回以上の部分集団，及び 039 試験で前治療回数が 1 回のみ部分集団にみられる奏効率（それぞれ 28%，34%及び 45%）は，治療歴の少ない患者では奏効率が高いという予測と一致する。039 試験で前治療回数が 1 回のみ部分集団の奏効率の信頼区間は，025 試験の奏効率の信頼区間とは重ならなかった。039 試験では，本剤による奏効率はすべて，対照群で観察された奏効率（18%）を上回っていた。

表 2.7.3-24 039 試験及び 025 試験における奏効率（95%信頼区間）

	評価例数 n	奏効率（CR+PR） n (%)	95% 信頼区間
039 試験			
本剤群	315	121 (38)	33，44
本剤群（前治療回数が 1 回のみ）	128	57 (45)	36，54
本剤群（前治療回数が 2 回以上）	187	64 (34)	28，42
対照群	312	56 (18)	14，23
025 試験	188 ^a	52 (28)	21，35

CR：完全奏効，PR：部分奏効

a：ITT 解析対象例（193 例）から，前治療が十分でなかった 5 例を除く

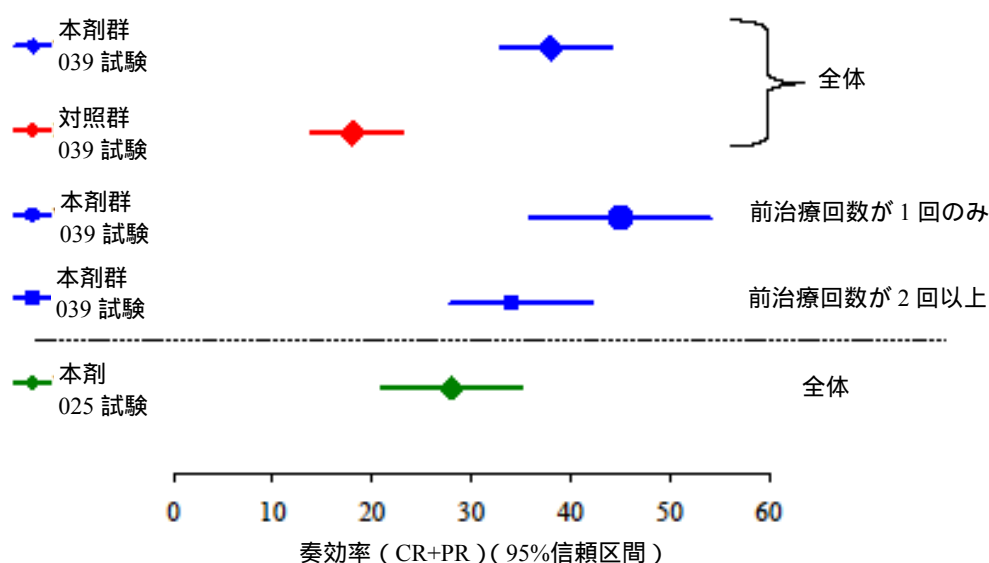


図 2.7.3-8 039 試験及び 025 試験における奏効率 (95%信頼区間)

2.7.3.3.2.3 奏効持続期間

039 試験の症例 (本剤群又は対照群で CR 又は PR が認められた患者全例, この患者集団で前治療回数が 1 回のみ又は 2 回以上の本剤群の部分集団) 及び 025 試験で CR 又は PR が認められた奏効例全例の奏効持続期間を表 2.7.3-25 に示す。

表 2.7.3-25 039 試験及び 025 試験における奏効持続期間 (CR 又は PR の症例)

	評価例数	奏効持続期間 中央値 (日)	95% 信頼区間
039 試験			
本剤群	121	242	209, 350
本剤群 (前治療回数が 1 回のみ)	57	246	231, NE
本剤群 (前治療回数が 2 回以上)	64	238	170, NE
対照群	56	169	147, 280
025 試験	53	385	245, 538

NE: 推定できず

025 試験における本剤の奏効持続期間の中央値は, 039 試験に比べて大きい, 信頼区間は広く重なっていた。デキサメタゾンの奏効持続期間の点推定値は, 本剤群で示されたいずれの値よりも小さかった。025 試験はより前治療歴が多い患者集団であるにもかかわらず, 奏効持続期間が 039 試験よりも若干長い, これは試験実施施設が限定されていることや追跡調査期間が長いことに起因しているものと考えられた。また有効性評価の間隔が 025 試験 (6 週間) では 039 試験 (3 週間) よりも長い, TTP の考察でも述べたとおり, 025 試験の奏効持続期間の推定値がより長い方へとバイアスがかかると考えられた。

2.7.3.3.2.4 結論

039 試験及び 025 試験は、多少異なる患者集団の治療を目的としてデザインされている。本剤の有効性の主要項目に関する結果の試験間比較からは、これらの試験を通して本剤の有効性が非常に一貫性のあるものであることが実証され、また、039 試験に登録された初回治療後の患者では治療歴が多い患者よりも高い治療効果がみられた。2 試験間にわたる本剤の有効性データの一貫性、及び 039 試験で検討された有効性に関する全主要評価項目（TTP、生存期間、奏効率）について示された高用量デキサメタゾンに対する優越性は、申請する効能・効果である再発又は難治性多発性骨髄腫に対する本剤の有効性を支持するものである。また、国内においては、臨床試験継続中で、例数及び評価期間が限られたものであるが、 1.0 mg/m^2 の投与から 6 例中 2 例の奏効例（PR）が認められ、 1.0 及び 1.3 mg/m^2 群で有効性評価を行った 11 例のうち 5 例で PR が認められる可能性が示唆され、外国第 II 相及び第 III 相試験とほぼ同様の抗腫瘍効果が認められる可能性が高いと考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

JPN101 試験の Data cut-off までの成績について、有効性の部分集団解析は実施していない。本項では 025 試験及び 039 試験で検討された有効性の部分集団解析結果を示す。

2.7.3.3.3.1 外国第 Ⅱ 相試験

025 試験における本剤単独投与時の効果について、人口統計学的特性、原疾患の特性と既知の予後因子及び前治療の種類と回数に関する部分集団解析を行った。これらの因子が本剤の奏効率に及ぼす影響について一変量及び多変量解析を実施した。一変量解析では、カテゴリー変数の場合は Fisher の直接確率法、連続変数の場合にはロジスティック回帰を用いた。すべての予後因子を含む全体的多変量解析も行い、これらの因子の結合的な影響を検討した。但し正確な奏効率の推定に十分な統計的検出力を得るためには本試験の全症例数が必要であり、部分集団ごとの症例数が少ないため、部分集団間の差を検証することは困難であった。なお、024 試験は症例数が少数のため、部分集団解析は実施していない。

(1) 人口統計学的特性別の奏効率

年齢、性別、人種、体表面積及び投与開始前の KPS 別に奏効率（CR+PR）を比較した部分集団解析の結果を表 2.7.3-26 に示す。奏効率は、65 歳以上の患者（19%）に比べて 65 歳未満の患者（32%）で高く、黒人（48%）は白人（24%）及びその他の人種（33%）に比べて高かった。これらの差は統計的有意差に近いものであったが、黒人患者及びその他の人種の患者数は、白人患者数と比し、少数であった。性別、KPS 及び投与開始前の体表面積は、本剤の奏効率に影響しないと考えられた。

表 2.7.3-26 人口統計学的特性別の本剤単独投与による奏効率 (ITT 解析対象例; 025 試験)

特性	CR+PR n/N (%)	p 値 ^a
年齢 (歳)		
< 65 (N = 124)	40/124 (32)	0.064
65 (N = 69)	13/69 (19)	
性別		
男性 (N = 118)	31/118 (26)	0.741
女性 (N = 75)	22/75 (29)	
人種		
白人 (N = 157)	38/157 (24)	0.064
黒人 (N = 21)	10/21 (48)	
その他 (N = 15)	5/15 (33)	
体表面積 (m ²)		
2 (N = 123)	31/123 (25)	0.403
> 2 (N = 70)	22/70 (31)	
KPS		
70 (N = 34)	12/34 (35)	0.524
80 (N = 74)	20/74 (27)	
90 (N = 80)	20/80 (25)	

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効

a: Fisher の直接確率法

(2) 投与開始前の疾患特性及び予後因子別の奏効率

投与開始前の疾患特性及び予後因子別 (骨髄腫のタイプ, 骨髄中の形質細胞割合, 13 番染色体欠失等の細胞遺伝学的異常, 及び投与開始前のヘモグロビン値) に本剤投与の奏効率を比較した部分集団解析の結果を表 2.7.3-27 に示す。

本剤単独投与による奏効率は, 骨髄腫のタイプ又は投与開始前のヘモグロビン値の影響を受けなかった。投与開始前における骨髄中の形質細胞割合が > 50% の患者の奏効率 (20%) は, 50% の患者の奏効率 (35%) と比較して有意に低かった ($p=0.030$)。さらに, 開始前に細胞遺伝学的異常が認められた患者の奏効率 (19%) は, 正常な患者の奏効率 (35%) よりも有意に低かった ($p=0.047$)。しかし, 予後不良因子である 13 番染色体欠失が検出された患者の奏効率 (24%) と, 欠失がない患者の奏効率 (28%) には差はなかった ($p=0.812$)。

その他, 開始前のアルブミン値, 血小板数又は CRP 別による奏効率の一変量ロジスティック回帰分析では, 有意差は認められなかった (Wald の χ^2 検定による p 値はそれぞれ 0.842, 0.382, 及び 0.093)。 β_2 ミクログロブリン値の増加に伴う奏効率の低下を示した結果は, 統計的有意水準に近似していた ($p=0.071$)。

表 2.7.3-27 疾患特性及び予後因子別の本剤単独投与による奏効率 (ITT 解析対象例; 025 試験)

特性	CR+PR n/N (%)	p 値 ^a
骨髄腫のタイプ		
重鎖型 (N = 166)	44/166 (27)	0.489
軽鎖型 (N = 27)	9/27 (33)	
骨髄腫のタイプ		
IgG (N = 116)	28/116 (24)	0.414
IgA (N = 47)	15/47 (32)	
BJP (N = 27)	9/27 (33)	
骨髄中の形質細胞の割合		
> 50% (N = 85)	17/85 (20)	0.030
50% (N = 93)	33/93 (35)	
細胞遺伝学的所見		
異常 (N = 57)	11/57 (19)	0.047
正常 (N = 105)	37/105 (35)	
13 番染色体欠失		
あり (N = 25)	6/25 (24)	0.812
なし (N = 168)	47/168 (28)	
ヘモグロビン		
< 10.5 g/dL (N = 105)	24/105 (23)	0.145
10.5 g/dL (N = 88)	29/88 (33)	

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効

a: Fisher の直接確率法

(3) 前治療の種類及び回数別の奏効率

前治療の種類及び回数別の本剤投与による奏効率を表 2.7.3-28 に示す。また, 前治療別の本剤投与による奏効率の部分集団解析の結果を表 2.7.3-29 に示す。

ステロイド剤, アルキル化剤, アントラサイクリン類又はサリドマイドを含む前治療の種類, 又は一般的に多く投与されるこれら 4 種類の化学療法剤のうち 2 種類, 3 種類又は全 4 種類の投与歴の有無で分類して比較したところ, 本剤単独投与による奏効率に差は認められなかった。サリドマイドの前治療歴を有する患者の奏効率 (28%) と無い患者の奏効率 (24%) 及び幹細胞移植 / 他の大量化学療法の前治療歴を有する患者の奏効率 (30%) と無い患者の奏効率 (24%) の比較では, 統計的有意差は認められなかった。さらに, 前治療の施行回数別に分類して比較した結果, 奏効率には一定の傾向はみられなかった。

表 2.7.3-28 前治療の種類/回数別の本剤単独投与による奏効率 (ITT 解析対象例; 025 試験)

前治療	CR + PR n/N (%)
ステロイド (デキサメタゾン, VAD 等)	53/192 (28)
アルキル化剤 (MP, VBMCP 等)	48/177 (27)
アントラサイクリン類 (VAD, ミトキサントロン等)	46/154 (30)
サリドマイド	45/159 (28)
上記薬剤中, 2 種類以上投与 ^a	52/189 (28)
上記薬剤中, 3 種類以上投与 ^a	50/176 (28)
上記薬剤 4 種類全て投与 ^a	37/125 (30)
幹細胞移植 / 他の大量化学療法	36/122 (30)
研究的治療又はその他治療	25/87 (29)
前治療の施行回数	
2 ~ 3	10/31 (32)
4 ~ 6	22/95 (23)
7	21/67 (31)

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効

a: 前治療でデキサメタゾン, アルキル化剤, アントラサイクリン類, 及びサリドマイドのうち 2, 3 又は 4 種の化学療法剤を投与した患者

表 2.7.3-29 前治療別の本剤単独投与による奏効率の部分集団解析 (ITT 解析対象例; 025 試験)

前治療	CR 又は PR n/N (%)	p 値
サリドマイド		
あり (N = 159)	45/159 (28)	0.675 ^a
なし (N = 34)	8/34 (24)	
幹細胞移植 / 他の大量化学療法		
あり (N = 122)	36/122 (30)	0.504 ^a
なし (N = 71)	17/71 (24)	
前治療回数		
2 ~ 3 (N = 31)	10/31 (32)	0.794 ^b
4 ~ 6 (N = 95)	22/95 (23)	
7 (N = 67)	21/67 (31)	

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効

a: Fisher の直接確率法 b: Mantel-Haenszel χ^2 検定

(4) 多変量解析

025 試験では, 以下の因子による多変量解析を行った。

- ・年齢 (65 歳未満, 65 歳以上)
- ・性別
- ・人種 (白人, 黒人, その他)
- ・体表面積 (2m² 以下, 2m² 超)
- ・KPS (70 以下, 80, 90 以上)
- ・前治療回数 (2 ~ 3, 4 ~ 6, 7 以上)
- ・サリドマイド投与歴 (有無)
- ・大量化学療法施行歴 (有無)
- ・骨髄中の形質細胞の割合 (50%以下, 50%超)
- ・細胞遺伝学的異常 (有無)
- ・ヘモグロビン値 (10.5 g/dL 未満, 10.5 g/dL 以上)
- ・ β_2 ミクログロブリン値 (連続変数)
- ・アルブミン値 (連続変数)
- ・血小板数 (連続変数)
- ・CRP (連続変数)
- ・骨髄腫のタイプ (重鎖型, 軽鎖型)
- ・骨髄腫のタイプ (IgG, IgA, BJP)
- ・13 番染色体欠失 (有無)

効果に影響があると考えられる各因子の相対的寄与を検討するため、最初に多変量ロジスティック回帰法を用いて全因子を対象に解析を行い、次に有意な予後因子の最小の組み合わせを決定するため、同じ因子を用いて逐次変数選択法によるロジスティック回帰分析を行った。

最初の解析では統計的に有意な因子は示されなかったが、カテゴリー変数であるベースライン時の骨髓中の形質細胞割合では、有意に近い p 値 0.073 が得られた。逐次変数選択法を用いた解析では、カテゴリー変数である年齢と骨髓中形質細胞の割合のいずれにも統計的有意差が認められ ($p < 0.05$)、年齢が高く形質細胞の割合が高いほど奏効率は低下した。 β_2 ミクログロブリン値は、多変量解析においては統計的有意水準に近いとはいえ、有意な予後因子とはならなかった ($p = 0.295$)。

(5) 直近の前治療における臨床病期 (Disease status) 別の奏効率

前治療に対する効果別に本剤単独投与の CR 及び CR+PR 率を分析した感度分析の結果を表 2.7.3-30 に示す。本試験参加前の前治療中又は投与終了後 60 日以内に PD が認められた患者 (Refractory) と、投与終了後 61 日から 180 日までの間に PD あるいは本試験開始前に NC と判定された患者 (Stable Disease) とで、CR 率は同程度であった (それぞれ 10% 及び 13%)。また、CR+PR 率は、それぞれ 28% と 31% で同様であった。

表 2.7.3-30 登録時に治療抵抗性を示した患者集団の本剤単独投与による奏効率
(ITT 解析対象例；025 試験)

抗腫瘍効果	計 (n = 193)	Sponsor Supplemental Review	
		Refractory (n = 172)	Stable disease (n = 16)
CR + PR [N (%)]	53 (27)	48 (28)	5 (31)
CR [N (%)]	19 (10)	17 (10)	2 (13)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，Refractory：試験参加前の前治療中又は投与終了後 60 日以内に PD が認められた患者，Stable disease：投与終了後 61 日から 180 日までの間に PD あるいは試験開始前に NC と判定された患者

(6) 罹病期間別の効果

多発性骨髄腫の罹病期間を各効果分類別に表 2.7.3-31 に示す。本剤単独投与による奏効例と非奏効例との比較では、罹病期間の平均値又は中央値に差は認められなかった。本試験に参加した患者が比較的均一であることと、より条件の良い患者集団 (罹病期間が長い患者) で本剤の効果が得られるわけではないとする根拠が裏付けられた。

表 2.7.3-31 抗腫瘍効果別の罹病期間 (ITT 解析対象例；025 試験)

	CR / PR (n = 53)	MR / NC (n = 60)	PD (n = 38)	NE (n = 42)	計 (n = 193)
罹病期間 (年)					
平均値 ± SD	4.8 ± 3.67	4.4 ± 2.69	4.0 ± 2.48	4.9 ± 3.17	4.6 ± 3.05
中央値	3.5	3.9	3.5	4	3.8
最小値, 最大値	0.8, 18.5	0.9, 11.8	0.6, 10.2	0.8, 14.3	0.6, 18.5

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

(7) 実施施設別の効果

試験実施施設ごとの奏効率（CR+PR）を検討した結果，施設間で明らかな差は認められなかった。ITT 解析対象例として 20 例以上実施した施設で得られた奏効率を検討した結果，登録症例数の多い施設が解析結果に影響を及ぼすことはなかった。これらの施設における奏効率は，平均 33%，範囲は 31%～36%であり，全施設における奏効率 27%と同程度であった。症例数 20 例未満の 10 施設における全体の奏効率は 20%であり，全施設における奏効率 27%と同程度であった。

2.7.3.3.3.2 外国第 相試験

039 試験において TTP，生存期間，奏効率，奏効到達期間，及び奏効持続期間に対し，以下の層別因子に関する部分集団解析を実施した。

- ・ 前治療回数（1 回のみと 2 回以上）
- ・ β_2 ミクログロブリン値（ ≤ 2.5 mg/L と > 2.5 mg/L）
- ・ 直近の前治療に対する治療効果〔治療抵抗性（Refractory）と非治療抵抗性（Not refractory）〕
- ・ 年齢（ < 65 歳と ≥ 65 歳）
- ・ 性別

(1) 前治療の回数による部分集団解析

TTP，生存期間，奏効率，奏効到達期間，及び奏効持続期間に対し，投与群別に，前治療回数によって層別した患者の部分集団解析を実施した。前治療回数は，1 回のみ受けていた患者（669 例中 251 例，38%）と，2 回以上受けていた患者（669 例中 417 例，62%）に層別した。なお，ITT 解析対象例のうち前治療に関するデータのない患者は 1 例であった。

前治療の回数における TTP と生存期間の部分集団解析の結果を表 2.7.3-32 に示す。TTP は，前治療回数によらず本剤群が対照群と比較して有意に延長した。前治療回数が 1 回をのみ受けた患者における TTP の中央値は，本剤群が 212 日（7.0 ヶ月），対照群が 169 日（5.6 ヶ月）であり（ハザード比=0.56； $p = 0.0021$ ），前治療回数が 2 回以上の患者における TTP の中央値は，本剤群が 148 日（4.9 ヶ月），対照群が 87 日（2.9 ヶ月）であった（ハザード比=0.55； $p < 0.0001$ ）。

両群の TTP は前治療回数が 1 回をのみ受けた患者の方が，2 回以上の患者よりも延長していた。この結果は，多発性骨髄腫においては前治療回数が少ない患者ほど予後が良好であるとの報告と一致する⁶⁾。

生存期間も，前治療回数によらず本剤群が対照群と比較して有意に延長した。ハザード比は，前治療回数が 1 回をのみ受けた患者では 0.42（ $p = 0.0130$ ），2 回以上の患者では 0.63（ $p = 0.0231$ ）であった。

表 2.7.3-32 部分集団解析：039 試験の前治療別の TTP 及び生存期間（ITT 解析対象例；N=669）

項目	本剤群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP (日) ^b			
前治療回数が 1 回のみ			
N	132	119	0.56 (0.38, 0.81)
中央値 (95%信頼区間)	212 (188, 267)	169 (105, 191)	0.0021
前治療回数が 2 回以上			
N	200	217	0.55 (0.41, 0.72)
中央値 (95%信頼区間)	148 (129, 192)	87 (84, 107)	<0.0001
生存期間 (日) ^c			
前治療回数が 1 回のみ			
N	132	119	0.42 (0.21, 0.85)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	0.0130
前治療回数が 2 回以上			
N	200	217	0.63 (0.42, 0.94)
中央値 (95%信頼区間)	504 (454, NE)	NE (465, NE)	0.0231

NE：推定できず

a：無作為化の層別因子（但し，前治療回数を除く）により調整した Log-rank 検定での p 値

b：TTP 解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

c：生存期間解析は打ち切り又は 2004 年 1 月 13 日以前のデータに基づく

前治療回数が 1 回のみの患者と 2 回以上の患者における，奏効率（CR+PR），CR 率，及び PR 率の部分集団解析の結果を表 2.7.3-33 に示す。

奏効率（CR+PR）は，前治療の回数によらず，対照群と比較して本剤群が有意に高かった。前治療回数が 1 回のみの患者 238 例における奏効率は，対照群が 26%（110 例中 29 例），本剤群が 45%（128 例中 57 例）であった（ $p = 0.0035$ ）。前治療回数が 2 回以上の患者 389 例の奏効率は，本剤群の 34%（187 例中 64 例）に対し，対照群が 13%（202 例中 27 例）であった（ $p < 0.0001$ ）。両群において前治療回数が 1 回のみの患者で奏効率が高いことが示唆された。

表 2.7.3-33 部分集団解析：039 試験の前治療別の奏効率（抗腫瘍効果解析対象例；N=627）

項目	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^b
前治療回数が 1 回のみ				
N	128	110		
奏効率 (CR + PR), N (%)	57 (45)	29 (26)	0.18 (0.06, 0.30)	0.0035
CR, N (%)	8 (6)	2 (2)		
PR, N (%)	49 (38)	27 (25)		
near CR, N (%)	8 (6)	2 (2)		
前治療回数が 2 回以上				
N	187	202		
奏効率 (CR + PR), N (%)	64 (34)	27 (13)	0.21 (0.13, 0.29)	<0.0001
CR, N (%)	12 (6)	0		
PR, N (%)	52 (28)	27 (13)		
near CR, N (%)	13 (7)	1 (<1)		

CR：完全奏効，PR：部分奏効，near CR：免疫固定法陽性（IF+）の CR

a：奏効率の差からの信頼区間（漸近）

b：無作為化の層別因子（但し，前治療回数を除く）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

前治療回数が1回のみの患者と2回以上の患者における、奏効到達期間の部分集団解析を行った。奏効到達期間の中央値は、前治療回数が1回のみの患者では本剤群が44日、対照群が46日であり、2回以上の患者では本剤群が41日、対照群が27日であった（5.3.5.1項 Table 14.2.5.7）。

前治療回数による奏効持続期間の部分集団解析の結果を表 2.7.3-34 に示す。いずれの部分集団においても、奏効持続期間の中央値は、対照群に比して本剤群が長かった。本剤群の奏効持続期間は、前治療回数が1回のみの患者と、2回以上の患者で同様であった〔それぞれ中央値：246日（8.1ヵ月）及び238日（7.8ヵ月）〕。対照群では、前治療回数が1回のみの患者における奏効持続期間の中央値は189日（6.2ヵ月）であったが、2回以上の患者においては126日（4.1ヵ月）と若干短かった。

表 2.7.3-34 部分集団解析：039試験の前治療別の奏効持続期間（日）（CR 又は PR の症例；N=177）

項目	本剤群 (n = 121)	対照群 (n = 56)
前治療回数が1回のみの患者、CR + PR 例 ^a ：N	57	29
打ち切り例数 (%)	40 (70)	19 (66)
25%点 (95%信頼区間)	175 (148, 242)	150 (130, 189)
中央値 (95%信頼区間)	246 (231, NE)	189 (155, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (302, NE)	NE (189, NE)
最小値，最大値	42+, 420+	61+, 357+
前治療回数が2回以上、CR + PR 例 ^a ：N	64	27
打ち切り例数 (%)	43 (67)	9 (33)
25%点 (95%信頼区間)	127 (126, 191)	98 (64, 125)
中央値 (95%信頼区間)	238 (170, NE)	126 (105, 189)
75%点 (95%信頼区間)	NE (273, NE)	189 (127, 333)
最小値，最大値	42+, 428+	60+, 333

CR：完全奏効，PR：部分奏効，+：打ち切り，NE：推定できず

a：解析は打ち切り又は2003年12月14日以前のデータに基づく

(2) 投与開始前の β_2 ミクログロブリン値に基づいた部分集団解析

投与開始前の β_2 ミクログロブリン値に基づく TTP 及び生存期間の部分集団解析の結果を表 2.7.3-35 に示す。 β_2 ミクログロブリン値が >2.5 mg/L の患者と、 ≤ 2.5 mg/L の患者のいずれにおいても、TTP 及び生存期間ともに、対照群に比して本剤群が有意に長かった。

表 2.7.3-35 部分集団解析：039 試験の β_2 ミクログロブリン別の TTP 及び生存期間
(ITT 解析対象例；N=669)

項目	本剤群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP ^b			
β_2 ミクログロブリン 2.5 mg/L			
N	80	71	0.41 (0.26, 0.67)
中央値 (95%信頼区間)	236 (142, 371)	85 (64, 128)	p=0.0004
β_2 ミクログロブリン > 2.5 mg/L			
N	244	257	0.59 (0.46, 0.76)
中央値 (95%信頼区間)	170 (147, 192)	106 (87, 146)	p<0.0001
生存期間 ^c			
β_2 ミクログロブリン 2.5 mg/L			
N	80	71	0.26 (0.07, 0.93)
中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	(p=0.0222)
β_2 ミクログロブリン > 2.5 mg/L			
N	244	257	0.59 (0.41, 0.87)
中央値 (95%信頼区間)	NE (454, NE)	NE (465, NE)	p=0.0061

注) ITT 解析対象例のうち計 17 例の患者でスクリーニング時の β_2 ミクログロブリン検査が未実施。

NE：推定できず

a：無作為化の層別因子（但し，スクリーニング時の β_2 ミクログロブリン値を除く）により調整した Log-rank 検定での p 値

b：TTP 解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

c：生存期間解析は打ち切り又は 2004 年 1 月 13 日以前のデータに基づく

β_2 ミクログロブリン値に基づく奏効率の部分集団解析の結果を表 2.7.3-36 に示す。奏効率は，投与開始前の β_2 ミクログロブリン値に関わらず，対照群に比して本剤群が有意に高かった。

表 2.7.3-36 部分集団解析：039 試験の β_2 ミクログロブリン別の最良効果
(抗腫瘍効果解析対象例；N=627)

項目	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^b
β_2 ミクログロブリン 2.5 mg/L				
N	77	62		
奏効率 (CR + PR), N (%)	29 (38)	10 (16)	0.22 (0.07, 0.36)	0.0049
β_2 ミクログロブリン > 2.5 mg/L				
N	230	244		
奏効率 (CR + PR), N (%)	89 (39)	44 (18)	0.21 (0.13, 0.29)	<0.0001

注) 有効性解析対象例のうち計 14 例の患者でスクリーニング時の β_2 ミクログロブリン検査が未実施。

a：奏効率の差からの信頼区間（漸近）

b：無作為化の層別因子（但し，スクリーニング時の β_2 ミクログロブリン値を除く）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

投与開始前の β_2 ミクログロブリン値に基づく奏効持続期間の部分集団解析では， β_2 ミクログロブリン値が > 2.5 mg/L の患者における奏効持続期間の中央値は，本剤群（89 例）が 242 日，対照群（44 例）が 168 日であった。 β_2 ミクログロブリン値が 2.5 mg/L の患者においては，本剤群（N

= 29) が 238 日, 対照群 (N = 10) が 333 日と, 対照群が長かった。しかし, 95%信頼区間下限は両群間で同様であり, 本剤群が 191 日, 対照群が 182 日であった (5.3.5.1 項 Table 14.2.5.2c)。

(3) 直近の前治療に対する効果に基づいた部分集団解析

直近の前治療中又は治療中止後 6 ヶ月以内に PD (Refractory) 又は直近の前治療から 6 ヶ月超経過して PD (Not refractory) の患者で分類した TTP 及び生存期間の部分集団解析の結果を表 2.7.3-37 に示す。直近の前治療に対して治療抵抗性 (Refractory) を示した患者では, TTP 及び生存期間ともに, 対照群に比して本剤群が有意に長かった。非治療抵抗性 (Not refractory) であった患者の生存期間も同様であり, TTP も統計的に有意ではなかったが, 対照群に比して本剤群が長く, ハザード比は 0.71 であった ($p = 0.0742$)。

表 2.7.3-37 部分集団解析：039 試験の直近の前治療に対する効果で分類した TTP 及び生存期間 (ITT 解析対象例；N=669)

項目	本剤群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP (日) ^b			
直近の前治療が Refractory であった患者			
N	212	219	0.49 (0.37, 0.64)
中央値 (95%信頼区間)	168 (140, 211)	85 (73, 106)	$p < 0.0001$
直近の前治療が Not refractory であった患者			
N	121	117	0.71 (0.49, 1.04)
中央値 (95%信頼区間)	196 (169, 238)	149 (119, 192)	$p = 0.0742$
生存期間 (日) ^c			
直近の前治療が Refractory であった患者			
N	212	219	0.60 (0.40, 0.90)
中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE)	NE (465, NE)	$p = 0.0125$
直近の前治療が Not refractory であった患者			
N	121	117	0.46 (0.22, 0.96)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	$p = 0.0351$

Refractory：直近の前治療中又は治療中止後 6 ヶ月以内に PD, Not refractory：直近の前治療から 6 ヶ月超経過してから PD, NE：推定できず

a：無作為化の層別因子（但し，直近の治療に対する治療効果を除く）により調整した Log-rank 検定での p 値

b：TTP 解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

c：生存期間解析は打ち切り又は 2004 年 1 月 13 日以前のデータに基づく

また，直近の前治療中又は治療中止後 6 ヶ月以内に PD (Refractory) 又は直近の前治療から 6 ヶ月超経過して PD (Not refractory) の患者で分類した奏効率の部分集団解析の結果を表 2.7.3-38 に示す。奏効率は，治療抵抗性 (Refractory) 及び非治療抵抗性 (Not refractory) に問わず，対照群に比して本剤群で有意に高かった。

表 2.7.3-38 部分集団解析：039 試験の直近の前治療に対し治療抵抗性（Refractory）又は非治療抵抗性（Not refractory）を示す患者の奏効率（抗腫瘍効果解析対象例；N=627）

項目	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^b
直近の前治療が Refractory であった患者				
N	199	202		
奏効率 (CR + PR), N (%)	69 (35)	27 (13)	0.21 (0.13, 0.29)	<0.0001
直近の前治療が Not refractory であった患者				
N	116	110		
奏効率 (CR + PR), N (%)	52 (45)	29 (26)	0.18 (0.06, 0.31)	0.0042

Refractory：直近の前治療中又は治療中止後 6 ヶ月以内に PD，Not refractory：直近の前治療から 6 ヶ月超経過してから PD

a：奏効率の差からの信頼区間（漸近）

b：無作為化の層別因子（但し，直近の治療に対する治療効果を除く）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

奏効例における奏効持続期間は，前治療に対する効果（Refractory 又は Not refractory）にかかわらず，本剤群が対照群に比して長かった。奏効持続期間の中央値は，Refractory であった患者では，本剤群が 273 日，対照群が 168 日であり，Not refractory であった患者では，本剤群が 242 日，対照群が 189 日であった（5.3.5.1 項 Table 14.2.5.2B）。

(4) 年齢に基づいた部分集団解析

年齢が 65 歳以上の患者では，TTP 及び生存期間ともに，対照群に比して本剤群で有意に長く，65 歳未満の患者の TTP についても同様であった（表 2.7.3-39）。65 歳未満の患者の生存期間についても，統計的に有意ではなかったが，ハザード比は 1 未満（ハザード比 = 0.68， $p = 0.0970$ ）であり，最終追跡時点での死亡例の比率は，対照群の 22%に対し本剤群では 15%であった（5.3.5.1 項 Table 14.2.4.3）。

表 2.7.3-39 部分集団解析：039 試験の無作為割付時における年齢別の TTP 及び生存期間
(ITT 解析対象例；N=669)

項目	本剤群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP (日) ^b			
< 65 歳			
N	208	216	0.57 (0.44, 0.75)
中央値 (95%信頼区間)	192 (150, 212)	89 (84, 111)	p<0.0001
65 歳			
N	125	120	0.55 (0.38, 0.81)
中央値 (95%信頼区間)	168 (142, 211)	132 (92, 168)	p=0.0019
生存期間 (日) ^c			
< 65 歳			
N	208	216	0.68 (0.43, 1.08)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	p=0.0970
65 歳			
N	125	120	0.41 (0.24, 0.72)
中央値 (95%信頼区間)	504 (NE, NE)	NE (299, NE)	p=0.0012

NE：推定できず

a：無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

b：TTP 解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

c：生存期間解析は打ち切り又は 2004 年 1 月 13 日以前のデータに基づく

表 2.7.3-40 に示したように、奏効率は、無作為割付け時の患者の年齢にかかわらず、対照群に比して本剤群で有意に高かった。

表 2.7.3-40 部分集団解析：039 試験の無作為割付時における年齢別の奏効率
(抗腫瘍効果解析対象例；N=627)

項目	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^b
< 65 歳				
N	199	197		
奏効率 (CR + PR), N (%)	75 (38)	35 (18)	0.20 (0.11, 0.29)	<0.0001
65 歳				
N	116	115		
奏効率 (CR + PR), N (%)	46 (40)	21 (18)	0.21 (0.10, 0.33)	0.0004

a：奏効率の差からの信頼区間（漸近）

b：無作為化の層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

奏効持続期間は、年齢に関係なく、対照群に比して本剤群が長かった。奏効持続期間の中央値は、65 歳未満の患者では、本剤群が 302 日、対照群が 182 日であり、65 歳以上の患者では、本剤群が 242 日、対照群が 150 日であった（5.3.5.1 項 Table 14.2.5.2A）。

(5) 性別に基づいた部分集団解析

女性では、TTP 及び生存期間ともに、対照群に比して本剤群で有意に長く、男性の TTP についても同様であった（表 2.7.3-41）。男性の生存期間では統計的に有意ではなかったが、ハザード比は 1 未満（ハザード比 = 0.73, $p = 0.1505$ ）であり、最終追跡時点での死亡例の比率は、対照群の 25%に対し本剤群では 19%であった。

表 2.7.3-41 部分集団解析：039 試験の性別による TTP 及び生存期間（ITT 解析対象例；N=669）

項目	本剤群 (n = 333)	対照群 (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP ^b (日)			
男性			
N	188	200	0.59 (0.45, 0.78)
中央値 (95%信頼区間)	169 (142, 211)	106 (85, 142)	$p=0.0002$
女性			
N	145	136	0.53 (0.38, 0.76)
中央値 (95%信頼区間)	199 (147, 236)	106 (84, 148)	$p=0.0004$
生存期間 ^c (日)			
男性			
N	188	200	0.73 (0.47, 1.12)
中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	$p=0.1505$
女性			
N	145	136	0.35 (0.19, 0.66)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (465, NE)	$p=0.0007$

NE：推定できず

a：無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

b：TTP 解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

c：生存期間解析は打ち切り又は 2004 年 1 月 13 日以前のデータに基づく

奏効率は、男女とも対照群に比して本剤群で有意に高かった（表 2.7.3-42）。

表 2.7.3-42 部分集団解析：039 試験の性別による奏効率（抗腫瘍効果解析対象例；N=627）

項目	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^b
男性				
N	180	189		
奏効率 (CR + PR), N (%)	68 (38)	33 (17)	0.20 (0.11, 0.29)	<0.0001
女性				
N	135	123		
奏効率 (CR + PR), N (%)	53 (39)	23 (19)	0.21 (0.10, 0.31)	0.0003

a：奏効率の差からの信頼区間（漸近）

b：無作為化の層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定での p 値

奏効持続期間は、性別に因らず、対照群に比して本剤群が長かった。奏効持続期間の中央値は、

男性では、本剤群が 273 日で対照群が 147 日であり、女性では、本剤群が 238 日で対照群が 189 日であった (5.3.5.1 項 Table 14.2.5.2D)。

(6) 地域間における TTP

有効性の主要評価項目である TTP について、地域別〔米国内の施設か米国外（カナダ，欧州，イスラエル）の施設か〕に解析した。結果は表 2.7.3-43 に要約する。どちらの地域別においても、TTP には ITT 解析対象例全例での解析で観察されたものと同様の結果が認められた（表 2.7.3-10 参照）。米国内の本剤群の TTP 中央値は 189 日（6.2 カ月）、同対照群の 105 日（3.5 カ月）に比べて有意に長かった（ハザード比=0.59, $p=0.0039$ ）。米国外の本剤群の TTP 中央値も 170 日（5.6 カ月）と、同対照群の 106 日（3.5 カ月）に比べて有意に延長した（ハザード比=0.53, $p<0.0001$ ）。

表 2.7.3-43 部分集団解析：039 試験の地域間による TTP（ITT 解析対象例；N=669）

項目	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
米国			
N	129	124	0.59 (0.41, 0.85)
TTP(日) 中央値(95%信頼区間)	189 (147, 212)	105 (84, 147)	0.0039
カナダ，欧州，イスラエル			
N	204	212	0.53 (0.40, 0.70)
TTP(日) 中央値(95%信頼区間)	170 (147, 232)	106 (85, 140)	<0.0001

a：無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 緒言

本剤の用法・用量は、各種造血器悪性腫瘍及び固形癌患者を対象とした用量漸増法による外国第 Ⅲ 相試験（104A 試験，9834 / 31 試験，及び 194 試験）、多発性骨髄腫患者を対象とした JPN101 試験、外国第 Ⅲ 相試験（024 試験及び 025 試験）及び外国第 Ⅲ 相試験（039 試験）の成績に基づき設定した。

2.7.3.4.2 用法・用量に関する非臨床試験成績

本剤の用法は、以下の非臨床試験成績を踏まえ、週 1 回又は週 2 回の間欠投与に設定された。

- ・腫瘍モデルを用いた動物実験では、プロテアソーム活性阻害率が最大の時に、腫瘍体積の増加抑制も最大であった。
- ・動物モデルにおいてプロテアソーム活性を持続的に阻害すると強い毒性が発現するが、プロテアソーム活性が回復する期間を設け間欠的に投与した場合は、有効性、安全性はともに良好であった。カニクイザルに週 2 回の用法で本剤を投与した場合、連続 4 週間投与すること

が可能であった。

- ・ プロテアソームの活性阻害率は用量依存的であったが、投与回数を増やしてもその最大阻害率は同程度であった。

2.7.3.4.3 外国臨床試験の概要及び用法・用量の検討

(1) 外国第Ⅰ相試験の概要

本剤単独投与による外国第Ⅰ相試験（104A 試験，9834 / 31 試験，及び 194 試験）は各種進行性悪性腫瘍患者を対象に実施された。外国第Ⅰ相試験の目的は，進行性悪性腫瘍患者における本剤の MTD 並びに DLT を決定し，第Ⅰ相試験における適切な用量と投与スケジュールを検討することであった。104A 試験では各種固形癌患者を対象に本剤を週 2 回，2 週間静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールにて 0.13 ~ 1.56 mg/m² の用量で実施し，MTD は 1.3 mg/m² であった。9834 / 31 試験では各種造血器悪性腫瘍（多発性骨髄腫を含む）患者を対象に本剤を週 2 回，4 週間静脈内投与後 14 ~ 17 日間休薬する投与スケジュールにて 0.40 ~ 1.38 mg/m² の用量で実施し，MTD は 1.04 mg/m² であった。194 試験では各種固形癌患者を対象に週 1 回，4 週間静脈内投与後 13 日間休薬する投与スケジュールにて 0.13 ~ 2.00 mg/m² の用量で実施し，MTD は 1.60 mg/m² であった。外国第Ⅰ相試験で認められた DLT の詳細は 2.7.4.2.1 項に示す。

本剤の MTD は投与スケジュールによって異なり，最も用量強度（dose intensity）の高い週 2 回，4 週間の投与スケジュールにおいて，MTD は最小値（1.04 mg/m²）を示し，最も用量強度（dose intensity）の低い週 1 回，4 週間の投与スケジュールにおいて，MTD は最大値（1.60 mg/m²）を示した。

本剤の薬物動態学的 / 薬力学的特性は以下のとおりであった。

静脈内投与後，本剤は循環血液中から循環血液中の細胞及び組織に速やかに分布するため（ $t_{1/2\alpha}$ < 30 分），大きな分布容積を示した。血漿中未変化体濃度は，投与直後より速やかに低下し，その後 24 時間かけて定量下限（0.5 ng/mL）付近まで低下し，消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は 9 ~ 15 時間であった。本剤は，用量依存的かつ可逆的に 20S プロテアソーム活性を阻害した。20S プロテアソーム活性阻害率は投与後 6 ~ 24 時間以内に速やかに低下後，次回投与時まで低値で阻害作用が持続した。本剤の血漿中未変化体濃度と 20S プロテアソーム活性阻害率との関係は，Simple E_{max} モデルにて十分説明可能であった。

また，20S プロテアソーム活性阻害の程度と用量及び有害事象の重症度との間には関連性が認められた。

以上に示した結果より，薬力学的検討の成績は，用量の選択と現在の推奨用法・用量を裏付ける重要なデータと考えられた。

(2) 外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要

1) 臨床試験における投与方法の設定

9834 / 31 試験では，本剤 1.04 mg/m² 以上を投与した形質細胞性腫瘍患者 13 例中 6 例（多発性骨髄腫 5 例，原発性マクログロブリン血症 1 例）に抗腫瘍効果が認められたことから，多発性骨

髄腫患者に有効な用量は 1.0 mg/m^2 以上と考えられた。

外国第Ⅰ相試験のうち2試験（104A試験及び9834 / 31試験）では週2回の投与スケジュールの検討を実施した。9834 / 31試験で選択した週2回、4週間（1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 及び 25 日目）静脈内投与後 14～17 日間休薬（6 週サイクル）の用法において、約半数の患者（52%, 14/27 例）がサイクル1にて投与を休止又は中止した。サイクル1における投与が8回未満であった症例のうち、14 例中 8 例では3週目の投与（15 及び 18 日目）で休止し、2週目の投与（8 及び 11 日目）で休止した症例は 14 例中 5 例であった。1週目の投与（1 及び 4 日目）で休止した症例はなかった。一方、104A試験で選択した週2回、2週間（1, 4, 8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬（3 週サイクル）の用法では、ほとんどの症例（93%, 40/43 例）がサイクル1における4回投与を完了した。さらに、約半数の症例（56%, 24/43 例）がサイクル2までの8回投与を完了した。以上のように、週2回投与で実施した外国第Ⅰ相試験の2試験において、それぞれ2週間投与と4週間投与を行った結果から、より早期（週2回で2週間）から休薬する用法の方が忍容性が良好であると考えられた。

前臨床毒性試験の結果からも週2回の投与スケジュールの選択を裏付ける根拠が得られた。げっ歯類とカニクイザルを用いて実施した試験では、本剤を連日投与した際の忍容性は、投与量に限らず低いことが認められた。別の投与スケジュールをラット、マウス及びカニクイザルを用いて検討した結果、週2回の投与スケジュールが忍容性に優れており、毒性と効果の関係も明らかとなった。カニクイザルでは週2回の投与方法で本剤を4週間まで連続投与可能であった。さらに、前臨床毒性試験から、次投与前にプロテアソーム活性がベースライン値近くまで回復する投与間隔を設定すれば、長期間にわたり投与可能となることが示唆された。

上記試験の結果に基づき、外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では週2回2週間（1, 4, 8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールが選択された。025試験及び039試験では、同じ投与スケジュールで実施した104A試験で得られたMTDである投与量 1.3 mg/m^2 を再発又は難治性多発性骨髄腫患者に投与した。024試験では、再発性多発性骨髄腫（疾患の早い段階にある）患者を 1.0 mg/m^2 と 1.3 mg/m^2 の2用量群に無作為に割り付け、低用量での抗腫瘍効果を検討した。

2) 用量反応関係の検討

024試験では投与量（ 1.0 及び 1.3 mg/m^2 ）と有効性の関係を検討した。これら2用量群の有効性に関して統計的比較検討は実施されていないが、記述統計量の要約は一定の用量反応性の違いを示していた。奏効率（CR+PR+MR）は 1.0 mg/m^2 群で 33%, 1.3 mg/m^2 群で 50%であった。90%両側信頼区間下限は、 1.3 mg/m^2 群で 32.7%であったのに対し、 1.0 mg/m^2 群では 18.6%であった。したがって、 1.3 mg/m^2 群の奏効率は、当該患者集団において臨床的意義があると判断する客観的評価基準の20%を上回った。さらに、CR+PR率は 1.0 mg/m^2 群で 30%, 1.3 mg/m^2 群で 38%であった。CR+PR率も同様に、 1.3 mg/m^2 群における90%両側信頼区間下限は20%を上回った（90%信頼区間下限：22.6%）。CR率は 1.0 mg/m^2 群で 11%, 1.3 mg/m^2 群で 4%であり、両群において CR^{Blade} が1例認められた。CR^{SWOG}率は両群とも15%であった。M蛋白の減少率では2用量群間で用量効果の可能性が示唆された。

025 試験では、投与量 1.3 mg/m^2 における 20S プロテアソーム活性阻害率と本剤単独投与による治療効果との関係の検討を行った。M 蛋白値のベースラインからの最大変化を 20S プロテアソーム活性阻害の程度別（50%未満又は 50%以上）に解析した回帰分析と、臨床効果を 20S プロテアソーム活性阻害の程度別（50%未満又は 50%以上）に解析したロジスティック回帰分析を実施した。20S プロテアソーム活性阻害率のデータが得られた 141 例を対象としたこれら解析の結果からは、 1.3 mg/m^2 の用量で投与したときの 20S プロテアソーム活性阻害の程度と治療効果又は M 蛋白値のベースラインからの最大変化との間に有意な関連性は認められなかった。

025 試験では、試験中の減量の有無別でも奏効率の解析を行った。025 試験では 76 例が有害事象により減量した。76 例中 32 例（42%）は本剤単独投与で抗腫瘍効果が認められた。 1.3 mg/m^2 から 1.0 mg/m^2 への減量が最も多かった。本剤 1.0 mg/m^2 は、024 試験において抗腫瘍効果が確認されている。

025 試験の ITT 解析対象例における本剤の曝露量を抗腫瘍効果別に分類した結果を表 2.7.3-44 に示す。奏効例では、投与期間、総投与量及び投与回数から明らかなように、治療継続期間が長く、総投与量も多かった。025 試験における本剤投与開始時から抗腫瘍効果が認められるまでの期間は 38 日と短く（2.7.3.2.2 項参照）、一度 CR が得られた症例は効果を確認するために、さらに 2 サイクル投与を継続した。また、024 及び 025 試験での非奏効例は試験中止に至る可能性が高いと考えられた（5.3.5.3 項 Table 2.7.8 L）。

表 2.7.3-44 本剤の投与期間及び総投与量（ITT 解析対象例；025 試験）

曝露量	本剤単独による抗腫瘍効果				計 (n=193)
	CR / PR (n=53)	MR / NC (n=60)	PD (n=38)	NE (n=42)	
総投与量 (mg/m^2)					
平均値 ($\pm \text{SD}$)	32.1 (7.53)	26.8 (11.71)	18.9 (11.69)	10.9 (7.83)	23.2 (12.64)
中央値	33.8	28.9	16.9	10.4	24.1
最小値, 最大値	13.0, 43.5	4.3, 41.6	3.9, 41.6	1.3, 34.3	1.3, 43.5
総投与量 (mg)					
平均値 ($\pm \text{SD}$)	60.2 (15.86)	49.8 (21.48)	34.2 (20.46)	20.1 (14.12)	43.1 (23.66)
中央値	62.6	52.9	33.8	19.7	42.2
最小値, 最大値	25.9, 86.6	8.6, 86.0	6.9, 80.6	2.2, 61.7	2.2, 86.6
投与期間 (日)					
平均値 ($\pm \text{SD}$)	155.5 (32.03)	127.7 (49.28)	86.6 (64.24)	45.5 (44.37)	109.4 (62.69)
中央値	159.0	156.0	70.0	32.0	116.0
最小値, 最大値	53.0, 207.0	25.0, 198.0	11.0, 278.0	1.0, 177.0	1.0, 278.0

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

039 試験の本剤群においては、 1.3 mg/m^2 、3 週間の投与スケジュールにて投与を開始した結果、サイクル 6 まで継続投与した症例は 51%（168/331 例）で、サイクル 8 及びサイクル 11 まで継続投与した症例は、それぞれ 34%（112/331 例）及び 13%（42/331 例）であった。また、これらの症例のうち、1 回 1.3 mg/m^2 から 1.0 mg/m^2 又は 0.7 mg/m^2 へ 1 回以上の減量を行ったのは、サイクル 6 では 54%（90/168 例）、サイクル 8 で 60%（67/112 例）、サイクル 11 で 52%（22/42 例）であった。サイクルごとの投与回数の中央値は全サイクルで 4.0 回、投与回数の平均値は 3.6～3.9 回の

範囲にあった（2.7.6.2.6 項 表 2.7.6.2.6-21, -22 参照）。

抗腫瘍効果が CR 又は PR の症例における投与状況を表 2.7.3-45 に示す。本剤群における試験期間全体での完了サイクル数の中央値は、CR 例が 7.0、PR 例が 8.0 であった。本剤群全例での完了サイクル数の中央値は 5～6 の間であった（5.3.5.1 項 Table 14.1.1.1）。

表 2.7.3-45 奏効例における投与状況のまとめ（有効性解析対象例；039 試験）

曝露量	本剤群 (n=315)		対照群 (n=312)	
	CR	PR	CR	PR
全投与期間				
総投与量（mg）				
N	20	101	2	54
平均値（±SD）	60.4 (23.3)	66.5 (23.4)	2400.0 (452.5)	2112.3 (542.3)
中央値	52.4	68.0	2400.0	2240.0
最小値，最大値	19.8, 112.0	18.8, 114.4	2080.0, 2720.0	880.0, 2720.0
総投与量（mg/m ² ）				
N	20	100		
平均値（±SD）	32.2(10.9)	35.4 (12.7)		
中央値	29.6	36.3		
最小値，最大値	10.4, 54.4	9.4, 59.3		
投与サイクル数				
N	20	101	2	54
平均値（±SD）	7.2 (2.4)	7.8 (2.7)	7.0 (2.8)	6.1 (2.3)
中央値	7.0	8.0	7.0	6.0
最小値，最大値	2.0, 11.0	2.0, 11.0	5.0, 9.0	2.0, 9.0
効果発現時				
総投与量（mg）				
N	20	101	2	54
平均値（±SD）	14.9 (9.4)	21.9 (11.7)	480.0 (0.0)	784.1 (406.4)
中央値	11.8	20.3	480.0	640.0
最小値，最大値	6.3, 46.2	3.9, 76.2	480.0, 480.0	360.0, 1920.0
総投与量（mg/m ² ）				
N	20	100		
平均値（±SD）	8.0 (4.9)	11.7 (6.7)		
中央値	6.3	10.6		
最小値，最大値	3.9, 24.3	2.3, 42.3		
投与サイクル数				
N	20	100	2	54
平均値（±SD）	1.6 (0.9)	2.4 (1.3)	1.0 (0.0)	1.6 (0.8)
中央値	1.3	2.3	1.0	1.3
最小値，最大値	1.0, 4.3	0.3, 8.3	1.0, 1.0	1.0, 4.0

CR：完全奏効，PR：部分奏効

(3) 外国において承認された用法・用量

本剤は、外国第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）までの成績により 2005 年 7 月 28 日現在で欧米をはじめとする世界 55 カ国において「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 2 回治療歴があり、直近の治療で病勢の進行が認められた患者）」に対する適応で承認が得られている。本適応に対する用法・用量は「本剤 1.3 mg/m²/回を週 2 回、2 週間（1, 4, 8 及び 11 日目）静脈内ボラス投与後、10 日間休薬（12～21 日目）する。上記投与スケジュールの 3 週間を 1 サイクルとする。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。」である。また、用量変更については、本剤投与による副作用の程度に応じて、1 回あたりの投与量を 1.0 mg/m² 又は 0.7 mg/m² へ減量することが認められている。

また、039 試験の成績により欧米では「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者）」の効能・効果で追加承認が得られ、用法・用量は「本剤 1.3 mg/m²/回を週 2 回、2 週間（1, 4, 8 及び 11 日目）、3～5 秒かけ静脈内ボラス投与後、10 日間休薬（12～21 日目）する。8 サイクルを超えて継続投与する場合には、標準的な用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1, 8, 15 及び 22 日目）静脈内ボラス投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）を 1 サイクルとして投与を行う。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。」であり、8 サイクルを超えて投与継続する場合に 5 週間の投与スケジュールが追加された。用量変更に関する記載は、変更されていない。

2.7.3.4.4 国内臨床試験の概要及び用法・用量の検討

(1) 国内第 I/II 相試験の概要

1) 投与方法・投与スケジュールの設定

JPN101 試験では、外国第 I 相及び第 II 相試験の成績に基づき、本剤を週 2 回、2 週間（1, 4, 8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬（12～21 日目）する 3 週間の投与スケジュールを採用した。

外国における本剤の多発性骨髄腫に対する承認用量は 1.3 mg/m² であり、投与中の有害事象等に応じて 1.3 mg/m² → 1.0 mg/m² → 0.7 mg/m² と 2 段階までの減量が認められている。JPN101 試験の第 I 相部分の初回投与量として設定した 0.7 mg/m² は、外国で承認されている最低投与量である。

初回投与量の設定に際しては、「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」で、海外におけるヒトの MTD 又は最大許容量（MAD）の情報があれば、動物での毒性試験成績に基づかなくても初回投与量の設定が可能とされている点を勘案した。すなわち、外国においてすでに信頼できる臨床成績が示されている治験薬の取り扱いについては、「初回投与量は、薬剤の特性に関する基礎及び臨床データを科学的に評価し、安全性確保に特別な問題がない限り、国外の他の人種で決定された MTD 又は MAD の 1/2 量以上に設定することができる。」と記載されていることから、JPN101 試験では外国における承認用量の下限であり、臨床推奨用量（1.3 mg/m²）の約 54%に相当する 0.7 mg/m² を初回投与量として設定した。

なお、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」では、マウスに対する 10%致死量（LD₁₀ , mg/m²）の 1/10 量及びイヌにおける

toxic dose low (TDL, mg/m^2) の $1/3$ 量のいずれかが低い用量が初回投与量となるとされている。本剤の毒性試験では、これらの動物種に対していずれも臨床試験と同一の用法(週2回, 2週間投与後10日間休薬)を用いた毒性試験は実施していないものの、Sprague-Dawley系ラットにおける週2回投与による2週間静脈内投与試験ではMTDの $0.25 \text{ mg}/\text{kg}$ ($1.5 \text{ mg}/\text{m}^2$)の投与で雌の10匹中1匹が死亡(雄は死亡例なし)しており、本試験で設定した初回投与量は、この $1/10$ 量の更に約 $1/2$ 量に相当する。

また、「抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン」ではMTDの推定を求めているが、本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、外国臨床試験成績を分析・評価し、さらに「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」を勘案した結果、JPN101試験ではMTDの推定を目的とはせず、第I相部分において、外国における承認用量の上限である $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ まで忍容性に問題なく増量可能であった場合は、当該用量を国内推奨用量とすることとした。

2) 国内における推奨される用法・用量の検討

本剤の国内推奨用量は、「抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン」に準じ、初回投与量を $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群として3例、 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群及び $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群をそれぞれ6例とした3用量レベルでの増量計画に基づき、忍容性を検討した。その結果、事後不適格1例を除いた15例中、サイクル1でのDLTは、 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群の6例中1例に認められたのみであった(5.3.5.2.1項 治験総括報告書12.3.3.3.4項参照)。

以上の結果に加え、Data cut-offまでの有害事象の発現又は回復状況、投与延期や中止の頻度及びその内容、薬物動態及び抗腫瘍効果等を総合的に検討し、IDMC及び医学専門家からの提言を踏まえ、本剤の国内推奨用量及び用法は、外国と同様に $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ を週2回、2週間(1, 4, 8及び11日目)静脈内投与後10日間休薬(12~21日目)することと設定した。

JPN101試験の第I相部分のData cut-offまでの成績は、 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群において本剤の投与開始からの期間が短く、本剤投与開始後に2回以上(6週以上持続を確認)の有効性評価が可能であった症例は6例中2例のみであったことから、用量反応関係の検討は困難であるが、 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群で2例のPR、及び $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群で3例のPR in(その後PR確定)の反応を示す症例が確認されている。また、外国で推奨される用法・用量に関する注意事項として、本剤投与による副作用の程度に応じて、 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 又は $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$ へ減量することを規定しており、国内においても本剤の継続投与による利益と患者の安全性確保とを勘案した上での用量調節を可能とした。

有害事象による減量については、J039試験の本剤群(安全性解析対象例331例)では141例(43%)にみられたが、一方で、サイクルごとの投与回数の中央値は4.0回、平均3.6~3.9回と、投与期間中のコンプライアンスは良好であった(2.7.6.2.6項参照)。

JPN101試験の第I相部分のData cut-offまでに有害事象による減量(又は中止)を要した症例は、 $1.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群の6例中3例、 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 群の7例中2例であった。各サイクルの投与回数の中央値は4.0回、平均が3~4回とコンプライアンスは良好であった。なお、Data cut-off以降のモニタリング情報を含むが、JPN101試験の第I相部分全体での投与状況を表2.7.3-46に示す。

表 2.7.3-46 JPN101 試験の第 I 相部分における投与状況（有効性解析対象例，N=15）

	サイクル					
	1	2	3	4	5	6
0.7 mg/m ² 群 N=3						
サイクル投与例 ^a	3 (100)	3 (100)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
サイクル完了例 ^b	3 (100)	2 (66.7)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
1 回以上未投与例	0	1 (33.3)	0	0	0	0
1.0 mg/m ² 群 N=6						
サイクル投与例 ^a	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	2 (33.3)
サイクル完了例 ^b	6 (100)	6 (100)	5 (100)	5 (100)	3 (100)	2 (100)
1 回以上未投与例	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0
1 回以上減量例	0	0	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	0
1.3 mg/m ² 群 N=6						
サイクル投与例 ^a	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)
サイクル完了例 ^b	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (100)	3 (75.0)	3 (100)
1 回以上未投与例	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (50.0)	0
1 回以上減量例	0	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	2 (66.7)

() 内は，サイクル投与例では各群全例に対する%，その他はサイクル投与例に対する%を示す。

a：1 回以上の投与が行われた症例数

b：1 サイクル 4 回中 3 回の投与が行われた場合をサイクル完了とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1 効果の持続

JPN101 試験では，効果の持続に関するデータは得られていない。

外国第 Ⅲ 相試験（024 試験及び 025 試験）及び外国第 Ⅳ 相試験（039 試験）の奏効持続期間及び TTP に関する詳細は 2.7.3.2 項に示す。

2.7.3.5.2 長期安全性データ

本剤の長期投与の安全性に関するデータは，外国第 Ⅲ 相試験（024 試験及び 025 試験，以下，前試験）の継続投与試験（029 試験）に登録された多発性骨髄腫患者 63 例から得られている。本試験成績の総投与量，投与期間及び安全性データの概要は 2.7.6.2.10 項に示す。

本剤の長期投与による忍容性は概ね良好であり，新たな遅発毒性及び永続的な長期毒性と考えられる所見は認められなかった。

2.7.3.6 付録

該当なし。