

ベルケイド注射用 3mg

第 2 部 : CTD の概要

2.7 臨床概要

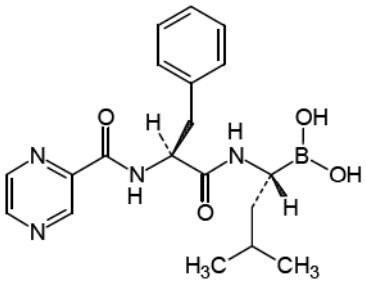
－ 個々の試験のまとめ －

ヤンセンファーマ株式会社

目次

全臨床試験一覧表	5
2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験 (26866138-CAN-1004, 参考資料 : 5.3.3.2.1)	7
2.7.6.2 海外臨床第 III 相試験 (26866138-MMY-3021, 評価資料 : 5.3.5.1.1-1, 5.3.5.1.1-2)	17
2.7.6.3 海外臨床第 III 相試験 (26866138-MMY-3002)	111
2.7.6.4 国内臨床第 I/II 相試験 (JNJ-26866138-JPN-MM-102)	117

略号一覧表

一般名	化学名	構造式
ボルテゾミブ	{(1 <i>R</i>)-3-Methyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl} boronic acid	

略号又は略称	名称及び内容
ALP	アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
ANOVA	分散分析 (analysis of variance)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度—時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUE	効果—時間曲線下面積
BMI	body mass index
BSA	体表面積 (body surface area)
BUN	尿素窒素 (blood urea nitrogen)
Ca	カルシウム (calcium)
ChT:T	トリプシン様活性に対するキモトリプシン様活性比 (chymotryptic-to-tryptic activity ratio)
CIOMS	国際医科学機構評議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences)
CL	全身クリアランス (total body clearance)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
CR	完全奏効 (complete response)
CRF	症例報告書 (case report form)
CT	コンピュータ断層撮影 (computed tomography)
CTC	共通毒性基準 (common toxicity criteria)
CTD	コモン・テクニカル・ドキュメント (Common Technical Document)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
CV	変動係数 (coefficient of variation)
DLT	用量制限毒性 (dose limiting toxicity)
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplant
EC ₅₀	50%有効濃度 (50% effective concentration)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E _{max}	20S プロテアソーム活性阻害率
E _{max,obs}	観察された最大効果
FACT/GOG-Ntx	神経毒性質問票 (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Oncology Group-Neurotoxicity)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
HBs	B型肝炎表面 (hepatitis B surface)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus)
HLT	高位語 (high level term)
ICH	薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議 (international

略号又は略称	名称及び内容
	conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)
Ig	免疫グロブリン (immunoglobulin)
ILD	急性肺障害・間質性肺炎 (interstitial lung disease)
ISS	国際病期分類 (International Staging System)
ITT	intent-to-treat
IURC	International Uniform Response Criteria
IV	静脈内の (Intravenous(ly))
LDH	乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase)
KPS	一般状態 (Karnofsky Performance Status)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MP	メルファラン/プレドニゾン又はプレドニソン (melphalan / prednisolone or prednisone)
MPB	メルファラン/プレドニゾン又はプレドニソン/ボルテゾミブ (melphalan / prednisolone or prednisone / bortezomib)
MR	最小奏効 (minimal response)
MRI	磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging)
Na	ナトリウム (sodium)
NC	不変 (no change)
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
nCR	near CR
NE	算出不能 Not evaluable
NEC	他に分類されない (not elsewhere classified)
NYHA	ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association)
ORR	全奏効率
PaO ₂	動脈血酸素分圧
PD	進行 (progressive disease)
PFS	無増悪生存期間 (progression free survival)
PK	薬物動態 (pharmacokinetics)
PR	部分奏効 (partial response)
PT	基本語 (preferred term)
RD	推奨用量 (recommended dose)
SAE	重篤な有害事象 (serious adverse event)
SC	皮下の (subcutaneous)
SD	安定 (stable disease)
SD	標準偏差 (standard deviation)
SOC	器官別大分類 (system organ class)
SP	安全性解析対象集団 (safety population)
SpO ₂	動脈血酸素飽和度
T _{20Smax}	E _{max} に到達するまでの時間
t _{1/2}	消失半減期 (elimination half-life)
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time to reach the maximum plasma concentration)
TTP	腫瘍増殖抑制期間 (time to progression)
VGPR	非常によい部分奏効 (very good PR)
Vd _{ss}	定常状態における分布容積 (volume of distribution at steady state)
Vd _z	最終消失相における分布容積 (volume of distribution at the terminal phase)
WBC	白血球 (white blood cell)
λ _z	最終相における消失速度定数 (elimination rate constant at the terminal phase)

2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
薬物動態 (PK)	26866138-CAN-1004	5.3.3.2.1	本剤の皮下投与と静脈内投与の薬物動態及び薬力学の比較	多施設共同、非盲検、ランダム化試験	本剤：1.3 mg/m ² 3週間を1サイクルとし、1, 4, 8 及び11日目に静脈内又は皮下に投与した後、10日間 (12～21 日目) 休薬した。	24	前治療のある多発性骨髄腫患者	3 週間/サイクル × 8 サイクル	完了 完全な報告書
安全性及び有効性	26866138-MMY-3021	5.3.5.1.1	本剤の皮下投与と静脈内投与の有効性 (4 サイクルまでの全奏効率) の検証	多施設共同、非盲検、ランダム化試験	本剤：1.3 mg/m ² 3週間を1サイクルとし、1, 4, 8 及び11日目に静脈内又は皮下に投与した後、10日間 (12～21 日目) 休薬した。 4 サイクル後の抗腫瘍効果が NC 又は PR で進行が認められない場合、デキサメタゾン 20 mg (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 日目) の併用可とした。	222	前治療のある多発性骨髄腫患者	3 週間/サイクル × 8 サイクル	完了 完全な報告書及び簡略化された報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性及び有効性	26866138-MMY-3002	5.3.5.1.2	メルファラン/プレドニゾン（以下、MP）療法に本剤を上乗せしたMPB療法の有効性（TTP）の検証	多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較試験	本剤：1.3 mg/m ² サイクル1～4では週2回、5週間（1, 4, 8, 11, 22, 25, 29及び32日目）静脈内投与した後、10日間（33～42日目）休薬した。 サイクル5～9では週1回、5週間（1, 8, 22及び29日目）静脈内投与した後、13日間（30～42日目）休薬した。 メルファラン：9 mg/m ² プレドニゾン：60 mg/m ² サイクル1～9で、1日1回、1～4日目に経口投与した後、38日間（5～42日目）休薬した。	711	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者	42日間 × 9サイクル	完了 簡略化された報告書
安全性及び有効性	JNJ-26866138-JPN-MM-102	5.3.5.2.1	第I相部分： MPB療法の最大耐量の推定、MP併用時の本剤の国内推奨用量の決定 第II相部分： MPB療法の有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、非ランダム化試験	本剤：0.7, 1.0又は1.3 mg/m ² サイクル1～4では週2回、5週間（1, 4, 8, 11, 22, 25, 29及び32日目）静脈内投与した後、10日間（33～42日目）休薬した。 サイクル5～9では週1回、5週間（1, 8, 22, 29日目）静脈内投与した後、13日間（30～42日目）休薬した。 メルファラン：9 mg/m ² プレドニゾン：60 mg/m ² サイクル1～9で、1日1回、1～4日目に経口投与した後、38日間（5～42日目）休薬した。	101	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者	42日間 × 9サイクル	完了 簡略化された報告書

2.7.6.1 海外臨床第Ⅰ相試験（26866138-CAN-1004，参考資料：5.3.3.2.1）

標題：多発性骨髄腫患者を対象とした JNJ-26866138（ボルテゾミブ）の皮下投与と静脈内投与の薬物動態及び薬力学の比較

概要を以下に示す。

試験実施計画書番号：26866138-CAN-1004	
試験の標題：多発性骨髄腫患者を対象とした JNJ-26866138（ボルテゾミブ）の皮下投与と静脈内投与の薬物動態及び薬力学の比較	
試験依頼者（医師主導試験）：Professor Jean-Luc Harousseau, M.D. — University Hospital, Nantes, France	
公表文献（引用文献）：Moreau P, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. Haematologica. 2008 Dec;93(12):1908-11.	
試験期間：試験開始日：2006年1月26日，試験終了日：2007年2月25日	開発の相：第Ⅰ相
目的：主要目的は，2種類の投与経路の薬物動態特性を明確にすることであった。 副次目的は，2種類の投与経路による薬力学（血液中 20S プロテアソーム活性阻害），安全性（心臓に対する安全性を含む）及び有効性の特徴を明確にすることであった。	
試験方法：本試験は，前治療を1回以上施行された症候性多発性骨髄腫患者を対象とした，非盲検，ランダム化，第Ⅰ相試験であった。被験者は，静脈内投与群（IV 群）又は皮下投与群（SC 群）に層別化なしでランダム化された。JNJ-26866138（以下，本剤）を 1.3 mg/m ² （体表面積）の用量で週2回，2週間（1，4，8，11日目）投与した後，10日間（12～21日目）休薬した。このサイクルを最大8回繰り返した。	
被験者数（計画時及び解析時）：計画時：20例（各群10例），解析時：24例（各群12例）	
診断及び主要な組入れ基準： • Southwest Oncology Group（SWOG）基準に基づき多発性骨髄腫と診断されていること。 • Durie-Salmon 病期システムの病期Ⅱ又はⅢの症候性多発性骨髄腫，又は症候性溶骨性病変1つを伴う病期Ⅰの症候性多発性骨髄腫を有する一前治療を1回以上施行された後に進行が確認され，また骨髄移植を既に施行された又は骨髄移植の適応ではない—血清中（≥1 g/dL）又は尿中（≥0.2 g/24h）のパラプロテイン値が測定可能なレベルであること。 • 75歳以下。 • 文書により同意が得られていること。 • 妊娠していない又は妊娠可能な女性。試験期間中，適切な避妊を実施した女性（妊娠可能な場合）及び男性。 • 活動性全身感染症を有さない，又は何らかの活動性全身感染症を有している場合は適切な広域スペクトル抗生物質又は菌特異的抗生物質を投与されていること。抗生物質を投与されている患者は，本剤投与開始前の少なくとも48時間は，熱がなく，バイタルサインが安定していること。 • 体重 50 kg 以上，Body Mass Index（BMI）30 kg/m² 以下。	
被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：両群の被験者は本剤を最大8サイクル（1サイクル21日）投与された。 IV 群：本剤は1，4，8，11日目に 1.3 mg/m² の用量で静脈内投与された後，10日間（12～21日目）休薬した。調製液の濃度は 1 mg/mL とした。 ロット番号：4IBSG01，5EBS101，KBS700 SC 群：本剤は静脈内投与と同じスケジュール及び用量（1，4，8，11日目に 1.3 mg/m²）で皮下投与された後，10日間（12～21日目）休薬した。最終調製濃度は 1 mg/mL であった。皮下投与は大腿又は腹部に1回の投与で行われ，同一サイクル内で投与部位を交互に切り替えた。 ロット番号：4IBSG01，5EBS101，KBS700	
対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：該当なし。両群に本剤が投与された。	
治療期間：21日を1サイクルとし，最大8サイクル	
評価基準：	
薬物動態：	
本剤投与時の薬物動態パラメータは，血漿中ボルテゾミブ濃度—時間データより，ノンコンパート	

メント解析により算出した。全被験者より、サイクル1の1及び11日目の C_{max} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2}$, AUC_{last} , AUC_{∞} , CL 又は CL/F, Vd 又は Vd/F を算出した。

薬力学：

本剤投与時の薬力学パラメータは、ベースラインからの血液中 20S プロテアソーム活性の変化に基づき、20S プロテアソーム活性阻害率 (%) - 時間データより、サイクル1の1及び11日目の E_{max} , t_{max} , AUE_{last} を算出した。

有効性：

有効性の主要評価項目は全奏効率 (CR+VGPR+PR) であった。抗腫瘍効果の評価のため、ベースライン、各サイクル終了時及び最終サイクルから4週間後に血液検体及び24時間尿検体が採取された。血液検体は血清中タンパク質電気泳動により、実施可能な場合には血清免疫固定法により分析され、尿検体は尿中タンパク質電気泳動により、実施可能な場合には尿免疫固定法により分析された。他の評価項目は骨髄穿刺及び骨格検査であった。抗腫瘍効果の評価は、European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) 基準に基づいて治験責任医師が行い、完全奏効 (CR), 部分奏効 (PR), very good PR (VGPR), 最小奏効, 安定, 進行のいずれかに分類された。

安全性：

臨床検査, バイタルサイン, 心電図, 投与部位反応 (SC 群) 及び有害事象の発現率と重症度により安全性を評価した。

心電図：

心電図は中央判読機関 (Biomedical Systems) で読図された。MUSE Interval Editor ソフトウェアにより, RR, PR, QRS, QT, QTc 間隔 (QTcF 及び QTcB), 心拍数が測定された。QT 間隔は QT tangent 法により測定された。標準 12 誘導心電図が, スクリーニング時 (被験者の適格性判定のため), サイクル1の1日目における11時点 (投与前: 被験薬投与の2時間, 1時間, 0.5時間前, 投与後: 5分, 15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 10時間後) で記録された。治験責任医師が必要と判断した場合, サイクル1の11日目に11時点 (1日目と同じ時点) にて追加で記録する措置が取られた。

統計手法：

本治験は医師主導型臨床試験である。治験終了後, 治験責任医師-治験依頼者は臨床及び心電図のデータベースを Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C (JJPRD) に転送した。JJPRD は, 本治験データの再解析及び報告のため, 統計解析計画を作成した。この再解析の目的は, 本治験総括報告書を完成させることであった。

薬物動態：

薬物動態解析対象集団には, サイクル1実施中に投与漏れ又は減量がなく, すべての薬物動態評価を完了した全被験者 20 例が含まれた。20 例 (各群 10 例) について, 薬物動態が評価可能と判断された。

血漿中濃度-時間推移を, 各被験者及び平均値で投与群ごとに図示した。各時点での血漿中ボルテゾミブ濃度データについて, 平均値, 標準偏差及び変動係数を投与群ごとに算出した。各投与群の薬物動態パラメータについて, 平均値, 中央値, 幾何平均値, 最小値, 最大値, 標準偏差及び変動係数 (記述統計量) を算出した。

薬物動態パラメータはすべて記述統計量を用いて集計した。統計解析には, 主要なパラメータとして血漿中ボルテゾミブの AUC_{∞} 及び C_{max} の対数変換値を用いて実施した。

薬力学：

薬力学解析対象集団は, 薬物動態解析対象集団と同一であった。血液中 20S プロテアソーム活性阻害率 (%) に基づき算出した E_{max} 及び AUE_{last} について, 投与群ごとに記述統計量を算出した。また血液中 20S プロテアソーム活性-時間推移を図示した。統計解析には対数変換し, ベースライン値で補正した薬力学パラメータを用いた。

有効性：

有効性の主要評価項目である全奏効率は, 投与群別に各カテゴリーの度数集計を行った。

安全性：

安全性は, 臨床検査, バイタルサイン, 投与部位反応 (SC 群) 及び有害事象の発現率と重症度を用いて要約した。重篤な有害事象の要約表を示した。治験薬に関連する重篤な有害事象についても要約表を示した。重篤な有害事象ならびに有害事象による中止についてデータ一覧表を作成した。臨床検査及びバイタルサインに関するデータは, 記述統計量を用いて要約した。

心電図：

各心電図のパラメータは, 第1日に各群の各時点 (本剤投与 5分, 15分, 30分, 60分, 2時間, 4

時間、6時間及び10時間後)について、ベースラインからの平均(±標準偏差)変化量として要約した。両群でのQT, QTcF及びQTcBのベースラインからの平均変化量の経時的变化を図示した。さらに、各群について、各心電図のパラメータの有意な異常値及びベースラインからの変化量の度数分布表も示し、また、別の表には性別ごとの結果を示した。各群について、ベースライン後の最悪値及び値の平均変化量と比較したベースラインQT, QTcB及びQTcF値のシフトテーブルを示した。QT, QTcB及びQTcFの経時的推移の被験者別一覧表も示した。

要約—結論:

薬物動態:

本剤単回(1日目)又は反復投与後(11日目)の血漿中ボルテゾミブのAUCは、IV群とSC群で同程度であった(相対的バイオアベイラビリティ(F)は1日目で82.5%, 11日目で99.0%)。本剤IV投与後の C_{max} は、ほとんどの場合投与後5分にみられ、IV群での1及び11日目の平均値はそれぞれ286 ng/mL及び162 ng/mLであった。SC群での1及び11日目の C_{max} の平均値は、それぞれ16.5 ng/mL及び22.5 ng/mLであった。血漿中濃度は多相性に低下し、初期の顕著で速やかな低下(分布相)とそれに続く緩やかな消失相を示した。SC群の C_{max} は、IV群の C_{max} の1/8~1/10であった。また、SC時の t_{max} はIV時と比較し遅延していた(それぞれ中央値で0.53時間及び0.03時間)。

本剤反復投与後のCL(SCではCL/F)は、IV群とSC群で同様であった。 $t_{1/2\alpha}$ の平均値は65.7時間~98.1時間であり、大きな個体間変動が認められたが、IV群とSC群で同様であった。

薬力学:

全体的な血液中20Sプロテアソーム阻害率—時間推移は、IV群とSC群で同様であった。単回及び反復投与後のいずれの時点でも、90%超の被験者で、血液中20Sプロテアソーム活性阻害率は50%以上であった。最終投与後72時間での阻害率は約50%(ベースラインとの比較)であり、血液中20Sプロテアソーム活性阻害の可逆性が示された。

AUE_{last}に、IV群とSC群で統計学的に有意な差は認められなかった。

有効性:

全体では、被験者の50%(12/24例)が治験責任医師又は治験分担医師によって奏効と判定され、その内訳はCRが8%(2/24例)、VGPR及びPRが各21%(各5/24例)であった。全奏効率(CR+VGPR+PR)は、IV群及びSC群で顕著な差は認められず、IV群42%(5/12例)、SC群58%(7/12例)であった。CRは各群1例であった。VGPRは、IV群3例、SC群2例であった。

安全性:

安全性プロファイルは、IV群とSC群で類似していた。また、同じ患者集団で以前に実施した試験とも類似していた。皮下投与による新たな全身性の有害事象は報告されなかった。全体としては、被験者の96%に因果関係が否定できない有害事象が認められた。IV群の12例中12例(100%)、SC群の12例中11例(92%)に1件以上の有害事象が認められ、そのすべては因果関係が否定できないと判断された。各群の被験者の大部分(IV群9/12例; 75%, SC群7/12例; 58%)でGrade 3以上の有害事象が認められた。両群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、血液及びリンパ系障害であった。全体では、6例(6/24例; 25%)に重篤な有害事象が認められた。IV群の5例(5/12例; 42%)で重篤な有害事象が認められ、そのうち2例は因果関係が否定できないと判断された。SC群では1例(1/12例; 8%)で重篤な有害事象が認められ、因果関係が否定できないと判断された。

試験中の死亡は認められなかった。

全体では、8例(8/24例; 33%)が有害事象により本剤を中止した。IV群の50%(6/12例)及びSC群の17%(2/12例)が有害事象により本剤を中止した。全体で最も多い中止理由は、神経系障害であった(5/24例; 21%)。

ほとんどの被験者で認められた血液毒性はGrade 2以下であった。重症度の高い血液毒性の発現率においてIV群とSC群で顕著な差異は認められなかった。Grade 3以上の血液毒性は以下のとおり: ヘモグロビン減少各群1例、血小板減少及びリンパ球減少各群の2例、白血球減少各群の3例、好中球減少はIV群の12例中7例、SC群の12例中2例。ほとんどの被験者で認められた血液生化学検査の毒性の重症度はGrade 2以下であった。IV群とSC群で血液生化学検査の毒性の重症度に顕著な差異は認められなかった。

皮下投与された12例中11例(92%)で投与部位反応が認められた。最も多く認められた反応は、注射部位紅斑であった(11/12例; 92%)。

心電図:

すべての測定時点で、全被験者におけるQTcB及びQTcFのベースラインからの変化量は一貫して

30 msec 未満であった。SC 群では、1 例を除くすべての被験者の QTcB 及び QTcF 値はあらゆる時点で 480 msec 以下であった（この 1 例はベースライン時にすでに QTcB 及び QTcF の測定値が高かった）。QTcB 又は QTcF の平均値は両群でほとんどの時点でベースラインから負の変化を示し、本剤投与後のいずれの時点においても両群で臨床的に重要な増加は認められなかった。

結論：

前治療歴のある多発性骨髄腫患者で本剤の静脈内投与と皮下投与を比較したところ、薬物動態、薬力学、安全性（心臓に対する安全性を含む）、全奏効率に顕著な差は認められなかった。本試験の結果により、本剤の皮下投与は新たな投与経路となりうると考える。

治験総括報告書発行日：20 年 月 日

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

組み入れられた 24 例（IV 群，SC 群各 12 例）の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

24 例の年齢の平均値は 60.4 歳であり，75%（18/24 例）は 65 歳未満であった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0 の被験者の割合は 71%（17/24 例），スコアが 1 の被験者の割合は 29%（7/24 例）であった。

表 2.7.6.1-1. 人口統計学的特性 [ITT 集団]

	IV 群 (N=12)	SC 群 (N=12)	合計 (N=24)
年齢（歳）			
N	12	12	24
分類，n (%)			
< 65	9 (75)	9 (75)	18 (75)
≥ 65	3 (25)	3 (25)	6 (25)
平均値（標準偏差）	60.4 (6.10)	60.4 (5.88)	60.4 (5.86)
中央値（範囲）	61.0(51;71)	61.5(49;71)	61.0(49;71)
性別，n (%)			
N	12	12	24
男性	3 (25)	7 (58)	10 (42)
女性	9 (75)	5 (42)	14 (58)
体重（kg）			
N	12	12	24
平均値（標準偏差）	69.25 (12.484)	71.25 (16.499)	70.25 (14.344)
中央値（範囲）	72.00(50.0;88.0)	67.00(47.0;97.0)	69.50(47.0;97.0)
身長（cm）			
N	12	12	24
平均値（標準偏差）	161.58 (9.681)	163.75 (9.440)	162.67 (9.416)
中央値（範囲）	158.50(152.0;180.0)	164.00(145.0;176.0)	160.00(145.0;180.0)
体表面積（m ² ）			
N	12	12	24
平均値（標準偏差）	1.73 (0.188)	1.76 (0.237)	1.74 (0.210)
中央値（範囲）	1.70(1.4;2.1)	1.73(1.4;2.1)	1.72(1.4;2.1)
ECOG PS，n (%)			
N	12	12	24
0	9 (75)	8 (67)	17 (71)
1	3 (25)	4 (33)	7 (29)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 6

(2) 試験薬が投与された被験者数，期間及び用量

試験薬の投与状況を表 2.7.6.1-2 に示す。

IV 群，SC 群ともに投与サイクル数の中央値は 6 サイクルであった。

表 2.7.6.1-2. 治験薬の投与状況 [安全性解析対象集団]

	IV 群 (N=12)	SC 群 (N=12)	合計 (N=24)
投与サイクル数			
N	12	12	24
平均値 (標準偏差)	5.92 (1.782)	5.42 (2.875)	5.67 (2.353)
中央値 (範囲)	6.00(3.0;8.0)	6.00(1.0;8.0)	6.00(1.0;8.0)
分類, n (%)			
N	12	12	24
サイクル 1	0	2 (17)	2 (8)
サイクル 3	1 (8)	1 (8)	2 (8)
サイクル 4	2 (17)	3 (25)	5 (21)
サイクル 5	2 (17)	0	2 (8)
サイクル 6	3 (25)	0	3 (13)
サイクル 8	4 (33)	6 (50)	10 (42)
総投与量 (mg/m ²)			
N	12	12	24
平均値 (標準偏差)	28.00 (10.861)	23.83 (12.725)	25.91 (11.765)
中央値 (範囲)	28.55(11.7;41.6)	24.25(5.2;41.6)	27.50(5.2;41.6)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 13

(3) 有効性の結果

抗腫瘍効果（最良効果）を表 2.7.6.1-3 に示す。

全奏効率（CR+VGPR+PR）は IV 群で 42%（5/12 例），SC 群で 58%（7/12 例）であり，両群で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.1-3. 抗腫瘍効果（最良効果） [ITT 集団]

	IV 群 (N=12) n (%)	SC 群 (N=12) n (%)	合計 (N=24) n (%)
評価例数	12 (100)	12 (100)	24 (100)
CR	1 (8)	1 (8)	2 (8)
VGPR	3 (25)	2 (17)	5 (21)
PR	1 (8)	4 (33)	5 (21)
MR	4 (33)	1 (8)	5 (21)
SD	3 (25)	1 (8)	4 (17)
PD	0	1 (8)	1 (4)
NE	0	2 (17)	2 (8)
全奏効 (CR+PR+VGPR)	5 (42)	7 (58)	12 (50)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 12

(4) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6.1-4 に，すべての有害事象を表 2.7.6.1-5 に示す。

IV 群の 12 例中 12 例（100%），SC 群の 12 例中 11 例（92%）に 1 件以上の有害事象が認められ，そのすべては因果関係が否定できないと判断された。各群の被験者の大部分（IV 群 9 例；75%，SC 群 7 例；58%）で Grade 3 以上の有害事象が認められた。IV 群の 5 例（42%）と SC 群の 1 例（8%）で重篤な有害事象が認められ，IV 群の 2 例と SC 群の 1 例は因果関係が否定できないと判断された。試験中の死亡は認められなかった。IV 群の 6 例（50%），SC 群の 2 例（17%）は有害事象により本剤を中止した。

IV 群と SC 群で発現率に 25%以上の差が認められた SOC は、「全身障害および投与局所様態」（IV 群 83%, SC 群 58%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（IV 群 67%, SC 群 25%）であった。

表 2.7.6.1-4. 有害事象の概要 [安全性解析対象集団]

	IV 群 (N=12) n (%)	SC 群 (N=12) n (%)
有害事象発現例数	12 (100)	11 (92)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	12 (100)	11 (92)
重篤な有害事象発現例数	5 (42)	1 (8)
因果関係が否定できない重篤な有害事象発現例数	2 (17)	1 (8)
Grade 3 以上の有害事象発現例数	9 (75)	7 (58)
因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象発現例数	8 (67)	6 (50)
投与中止に至った有害事象発現例数	6 (50)	2 (17)
因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象発現例数	4 (33)	2 (17)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 16

表 2.7.6.1-5. すべての有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV 群 (N=12) n (%)	SC 群 (N=12) n (%)	合計 (N=24) n (%)
有害事象発現例数	12 (100)	11 (92)	23 (96)
血液およびリンパ系障害	9 (75)	9 (75)	18 (75)
貧血	6 (50)	6 (50)	12 (50)
白血球減少症	4 (33)	6 (50)	10 (42)
好中球減少症	8 (67)	4 (33)	12 (50)
汎血球減少症	1 (8)	0	1 (4)
血小板減少症	3 (25)	4 (33)	7 (29)
心臓障害	1 (8)	0	1 (4)
心房細動	1 (8)	0	1 (4)
心不全	1 (8)	0	1 (4)
耳および迷路障害	2 (17)	3 (25)	5 (21)
聴力低下	1 (8)	0	1 (4)
耳鳴	0	1 (8)	1 (4)
回転性めまい	1 (8)	2 (17)	3 (13)
眼障害	2 (17)	1 (8)	3 (13)
眼瞼痙攣	1 (8)	0	1 (4)
結膜炎	1 (8)	0	1 (4)
光視	0	1 (8)	1 (4)
胃腸障害	9 (75)	8 (67)	17 (71)
腹痛	0	1 (8)	1 (4)
上腹部痛	1 (8)	0	1 (4)
アフタ性口内炎	1 (8)	0	1 (4)
便秘	1 (8)	3 (25)	4 (17)
下痢	7 (58)	4 (33)	11 (46)
口内乾燥	0	1 (8)	1 (4)
鼓腸	0	1 (8)	1 (4)
痔核	1 (8)	0	1 (4)
悪心	5 (42)	4 (33)	9 (38)
嘔吐	3 (25)	4 (33)	7 (29)
全身障害および投与局所様態	10 (83)	7 (58)	17 (71)
無力症	8 (67)	7 (58)	15 (63)
疲労	1 (8)	0	1 (4)
高熱	0	1 (8)	1 (4)
注射部位紅斑	1 (8)	0	1 (4)
末梢性浮腫	0	2 (17)	2 (8)
疼痛	1 (8)	1 (8)	2 (8)
発熱	2 (17)	1 (8)	3 (13)
免疫系障害	0	1 (8)	1 (4)
アミロイドーシス	0	1 (8)	1 (4)
感染症および寄生虫症	7 (58)	6 (50)	13 (54)
急性扁桃炎	2 (17)	0	2 (8)
気管支炎	0	2 (17)	2 (8)
慢性副鼻腔炎	1 (8)	0	1 (4)
真菌感染	0	1 (8)	1 (4)
帯状疱疹	1 (8)	1 (8)	2 (8)
口腔真菌感染	1 (8)	0	1 (4)
口腔ヘルペス	2 (17)	2 (17)	4 (17)
肺炎	0	1 (8)	1 (4)
鼻炎	0	2 (17)	2 (8)

表 2.7.6.1-5. すべての有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V10.0 器官別大分類 (SOC)	IV 群 (N=12)	SC 群 (N=12)	合計 (N=24)
基本語 (PT)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚感染	1 (8)	0	1 (4)
尿路感染	1 (8)	0	1 (4)
代謝および栄養障害	2 (17)	1 (8)	3 (13)
食欲不振	1 (8)	1 (8)	2 (8)
高血糖	1 (8)	0	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	8 (67)	3 (25)	11 (46)
関節痛	1 (8)	0	1 (4)
背部痛	2 (17)	1 (8)	3 (13)
骨痛	3 (25)	0	3 (13)
筋痙攣	1 (8)	1 (8)	2 (8)
筋骨格系胸痛	1 (8)	0	1 (4)
筋痛	0	1 (8)	1 (4)
四肢痛	2 (17)	0	2 (8)
重感	1 (8)	0	1 (4)
斜頸	2 (17)	0	2 (8)
神経系障害	11 (92)	10 (83)	21 (88)
異常感覚	0	1 (8)	1 (4)
頭痛	2 (17)	1 (8)	3 (13)
感覚鈍麻	0	1 (8)	1 (4)
不全単麻痺	0	1 (8)	1 (4)
ニューロパシー	7 (58)	7 (58)	14 (58)
末梢性感覚ニューロパシー	2 (17)	1 (8)	3 (13)
失神	1 (8)	0	1 (4)
振戦	0	1 (8)	1 (4)
精神障害	0	1 (8)	1 (4)
うつ病	0	1 (8)	1 (4)
不眠症	0	1 (8)	1 (4)
腎および尿路障害	1 (8)	1 (8)	2 (8)
血尿	1 (8)	0	1 (4)
ネフローゼ症候群	0	1 (8)	1 (4)
生殖系および乳房障害	1 (8)	0	1 (4)
精巣痛	1 (8)	0	1 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (25)	3 (25)	6 (25)
咳嗽	1 (8)	0	1 (4)
呼吸困難	1 (8)	2 (17)	3 (13)
労作性呼吸困難	1 (8)	1 (8)	2 (8)
咽喉頭疼痛	0	1 (8)	1 (4)
呼吸不全	1 (8)	0	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	3 (25)	3 (25)	6 (25)
剥脱性発疹	1 (8)	0	1 (4)
過角化	0	1 (8)	1 (4)
発疹	1 (8)	1 (8)	2 (8)
麻疹様発疹	0	1 (8)	1 (4)
皮膚剥脱	1 (8)	0	1 (4)
皮膚病変	0	1 (8)	1 (4)
皮膚潰瘍	0	1 (8)	1 (4)
うつ滞性皮膚炎	0	1 (8)	1 (4)
皮下結節	0	1 (8)	1 (4)
蕁麻疹	1 (8)	0	1 (4)
外科および内科処置	1 (8)	0	1 (4)
骨接合	1 (8)	0	1 (4)
血管障害	2 (17)	1 (8)	3 (13)
低血圧	1 (8)	1 (8)	2 (8)
頸静脈血栓症	1 (8)	0	1 (4)

参照元: 26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 17

SC 群における投与部位反応の概要を表 2.7.6.1-6 に示す。

SC 群の 12 例中 11 例 (92%) で投与部位反応が認められた。最も多く認められた反応は、注射部位紅斑であった (11/12 例; 92%)。

表 2.7.6.1-6. 投与部位反応の概要 [安全性解析対象集団]

	SC 群 (N=12) n (%)
有害事象発現例数	11 (92)
注射部位紅斑	11 (92)
薬疹	4 (33)
注射部位炎症	4 (33)
注射部位血腫	3 (25)
注射部位反応	2 (17)
注射部位発疹	1 (8)
過角化	1 (8)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 20

(5) 薬物動態／薬力学の結果

薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団（ともに 20 例，IV 群及び SC 群：各 10 例）について，本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 1 及び 11 日目の薬物動態及び薬力学を比較検討した。なお，以下の文章中の数値は，特別な記載がない限り「平均値」を代表値として使用した。

1) 薬物動態

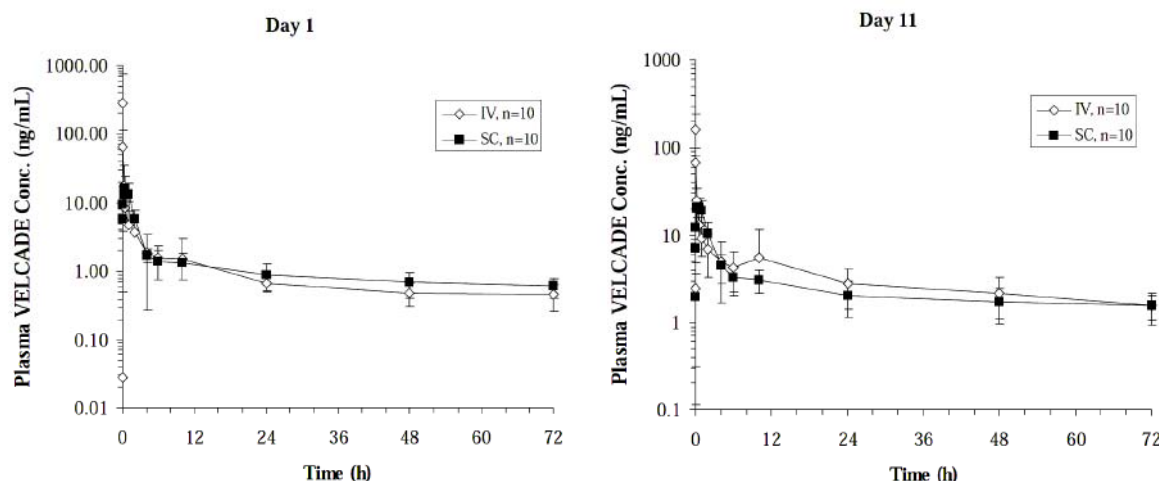
IV 及び SC 投与時の血漿中ボルテゾミブの濃度－時間推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-7 に示す。

血漿中ボルテゾミブ濃度は多相性に低下し，初期（SC 群は $t_{\max}$ 以降）の顕著で速やかな低下（分布相）とそれに続く緩やかな消失相を示した。

本剤単回（1 日目）又は反復投与後（11 日目）の血漿中ボルテゾミブの AUC は，IV 群と SC 群で同程度（表 2.7.6.1-8）であり，AUC_∞に基づく SC 投与時の相対的バイオアベイラビリティ (F) は 1 日目で 82.5%，11 日目で 99.0%であった。

本剤 IV 投与後の C_{max} は，ほとんどの場合投与後 5 分までにみられ，IV 群での 1 及び 11 日目の平均値はそれぞれ 286 ng/mL 及び 162 ng/mL であった。一方，SC 群での 1 及び 11 日目の C_{max} はそれぞれ 16.5 ng/mL 及び 22.5 ng/mL であり，IV 群の C_{max} の 1/8～1/10 であった。また，SC 群の $t_{\max}$ は IV 群と比較し遅延していた（それぞれ中央値で 0.53 時間及び 0.03 時間）。

本剤反復投与後の CL（SC では CL/F）は，IV 群と SC 群で同様であった。単回投与後の Vd（SC では Vd/F）は大きく，本剤が末梢組織に広範に分布することを示唆される。 $t_{1/2}$ は 65.7 時間～98.1 時間であり，大きな個体間変動が認められたが，IV 群と SC 群で同様であった。



参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Figure 1 及び Figure 2

図 2.7.6.1-1. 本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 1 日目（左図）及び 11 日目（右図）の血漿中ボルテゾミブ濃度－時間推移（平均値±標準偏差）
[薬物動態解析対象集団]

表 2.7.6.1-7. 本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 1 及び 11 日目の血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（平均値（標準偏差）） [薬物動態解析対象集団]

Parameter	Day 1		Day 11	
	IV (n=10)	SC (n=10)	IV (n=10)	SC (n=10)
t _{max} ^a (h)	0.03 (0.03-0.05)	0.53 (0.30-1.02)	0.03 (0.03-0.50)	0.50 (0.25-1.00)
C _{max} (ng/mL)	286 (466)	16.5 (8.35)	162 (79.9)	22.5 (5.36)
C ₀ (ng/mL)	794 (1723)	--	321 (181)	--
AUC _{last} (ng·h/mL)	104 (99.0)	92.1 (17.8)	241 (82.0)	195 (51.2)
AUC _∞ (ng·h/mL)	183 (158)	151 (53.5)	409 (187)	405 (138)
CL (L/h)	17.9 (8.22)	--	6.60 (3.15)	--
CL/F (L/h)	--	16.6 (5.82)	--	6.22 (2.41)
Vd (L)	1636 (850)	--	538 (194)	--
Vd/F (L)	--	1330 (578)	--	765 (322)
Vd _{ss} (L)	1370 (757)	--	463 (180)	--
t _{1/2} (h)	98.1 (145.0)	65.7 (46.5)	66.7 (40.7)	95.2 (52.2)
λ _z (1/h)	0.0173 (0.0159)	0.0157 (0.0102)	0.0139 (0.00743)	0.00909 (0.00436)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 8

^a Median (Min - Max)

表 2.7.6.1-8. 血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータの統計解析（ANOVA）結果
[薬物動態解析対象集団]

Day	Type	Parameter	SC		IV		SC-IV		p-value
			N	LS mean	N	LS mean	Diff.	95% CI	
1	Plasma	C _{max}	10	2.7	10	5.1	-2.4	(-3.04,-1.81)	<0.001
1	Plasma	AUC _∞	10	5.0	10	5.0	0.0	(-0.50,0.49)	0.979
1	Plasma	AUC _{last}	10	4.5	10	4.4	0.1	(-0.33,0.46)	0.738
11	Plasma	C _{max}	10	3.1	10	4.9	-1.8	(-2.38,-1.21)	<0.001
11	Plasma	AUC _∞	10	6.0	10	5.9	0.0	(-0.34,0.41)	0.865
11	Plasma	AUC _{last}	10	5.2	10	5.4	-0.2	(-0.47,0.10)	0.187

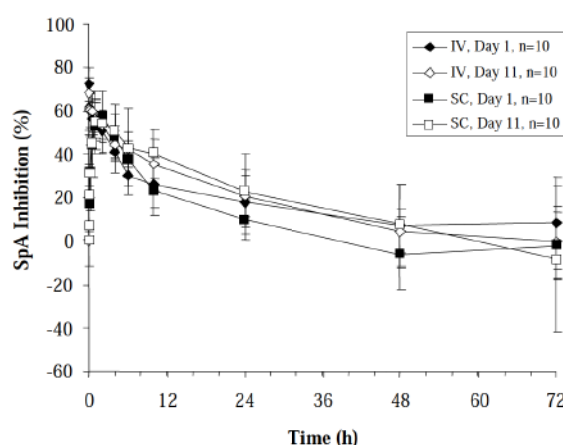
参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 9

2) 薬力学

IV 及び SC 投与時の血液中 20S プロテアソーム活性（SpA）阻害率の時間推移及び薬力学パラメータを図 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-9 に示す。

本剤単回（1日目）又は反復投与後（11日目）の血液中 20S プロテアソーム活性阻害率－時間推移は IV 群及び SC 群で同様であった。単回及び反復投与後のいずれの時点でも、90%を超える被験者で、血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は 50%以上であった。しかし、最終投与後 72 時間での阻害率は約 50%（ベースラインとの比較）であり、血液中 20S プロテアソーム活性阻害の可逆性が示された。

本剤投与後の $E_{\max}$ （ベースラインとの比較）は、IV 群及び SC 群でそれぞれ投与後 2 時間及び 5 分にみられ、60.1～86.5%及び 33.4～77.7%であった。 AUE_{last} は IV 群及び SC 群で同程度であり、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.1-10）。



参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Figure 6

図 2.7.6.1-2. 本剤 1.3 mg/m²を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 1 及び 11 日目の血液中 20S プロテアソーム活性 (SpA) 阻害率－時間推移（平均値+/-標準偏差）
[薬力学解析対象集団]

表 2.7.6.1-9. 本剤 1.3 mg/m²を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 1 及び 11 日目の薬力学パラメータ（平均値（標準偏差）） [薬力学解析対象集団]

Parameter	Day 1		Day 11	
	IV (n=10)	SC (n=10)	IV (n=10)	SC (n=10)
$t_{\max}^a$ (h)	0.03 (0.03-0.97)	2.02 (0.57-4.00)	0.05 (0.03-0.50)	2.00 (1.00-4.00)
$E_{\max}$ (%)	71.3 (7.28)	57.7 (11.8)	68.8 (6.49)	57.0 (12.8)
AUE_{last} (%·h)	1297 (734)	822 (542)	1283 (595)	1619 (804)

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 10

^a Median (Min - Max)

表 2.7.6.1-10. 薬力学パラメータの統計解析 (ANOVA) 結果 [薬力学解析対象集団]

Day	Type	Parameter	SC		IV		SC-IV		p-value
			N	LS mean	N	LS mean	Diff.	95% CI	
1	Blood	$E_{\max}$	10	4.0	10	4.3	-0.2	(0.38, 0.07)	0.006
1	Blood	AUE_{last}	10	6.4	10	7.0	-0.6	(1.33, 0.15)	0.113
11	Blood	$E_{\max}$	10	4.0	10	4.2	-0.2	(0.39, 0.03)	0.022
11	Blood	AUE_{last}	10	7.2	10	7.0	0.1	(0.48, 0.76)	0.640

参照元：26866138-CAN-1004 Clinical Study Report Table 11

2.7.6.2 海外臨床第 III 相試験（26866138-MMY-3021, 評価資料：5.3.5.1.1-1, 5.3.5.1.1-2）

標題：前治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブの皮下投与及び静脈内投与の非盲検ランダム化試験

2.7.6.2.1 海外臨床第 III 相試験（26866138-MMY-3021, 評価資料：5.3.5.1.1-1）

治験総括報告書（2010 年 8 月 31 日データカットオフ）の概要を以下に示す。

治験実施計画書番号：26866138-MMY-3021	
治験の標題：前治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ（以下、本剤）の皮下投与及び静脈内投与の非盲検ランダム化試験	
治験総括医師：Philippe Moreau, MD, Ph.D. - CHU Hotel Dieu, Nantes Cedex; France	
公表文献（引用文献）：Moreau P, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):431-40.	
治験期間：最初の被験者の組み入れ日：2008 年 7 月 16 日 最後の被験者の組み入れ日：2010 年 2 月 26 日	開発の相：第 III 相
目的： 主要目的： 前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤を 4 サイクル投与した際の全奏効率（ORR）〔完全奏効（CR）+部分奏効（PR）〕を皮下投与及び静脈内投与で比較する。 副次目的： 1) 本剤の 4 サイクル皮下投与又は静脈内投与時の CR, near CR (nCR) 及び very good PR (VGPR) の各割合、デキサメタゾンの追加効果を含めた本剤の 8 サイクル投与時の ORR, 奏効持続期間, 無増悪期間 (TTP), 無増悪生存期間 (PFS), 1 年生存率及び奏効到達期間を検討する。 2) 皮下投与したときの局所忍容性を含む両投与経路の安全性及び忍容性を評価する。 3) 皮下投与したときと静脈内投与したときの薬物動態（血漿中ボルテゾミブ濃度測定）及び薬力学（血液中 20S プロテアソーム活性阻害測定）を比較する。 探索的目的： 1) 皮下投与又は静脈内投与による合併症の診断及び治療に関する医療資源利用データを収集する。 2) ベースラインの骨髄中プロテアソーム活性レベルの検出について可能性を検討する。	
治験方法： 本治験は 1～3 回の前治療歴を有し、直近の治療後に進行が確認された多発性骨髄腫患者を対象としたランダム化、非盲検、国際多施設共同、第 III 相試験である。被験者を前治療回数（1 又は 2 以上）及び国際病期分類（ISS）による病期（β_2-ミクログロブリン値及びアルブミン値による基準；I, II 又は III）により層別化し、2：1 の割合で本剤 1.3 mg/m² の皮下投与群（SC 群）又は静脈内投与群（IV 群）にランダムに割り付けた。予定被験者数は約 216 例（SC 群 144 例、IV 群 72 例）であった。本治験は、スクリーニング期、非盲検投与期、追跡調査期の 3 期から構成された。21 日間のスクリーニング期に被験者の適格性を確認し、SC 群又は IV 群にランダムに割り付けた。24 週間の非盲検投与期に、3 週間を 1 サイクルとしてサイクル 8 までの各サイクルの 1, 4, 8, 11 日目に本剤を投与した。サイクル 5 以降、治験責任医師により最良効果が不変（NC）又は PR で進行なしと評価された場合、デキサメタゾンの追加投与を可能とした。デキサメタゾンを追加する場合、投与量は 20 mg とし、本剤の投与日及びその翌日に経口投与した（各サイクルの 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 日目）。必要に応じ、本剤又はデキサメタゾンの用量変更を可能とした。追跡調査期では、進行のない被験者に対して、進行が確認されるまで 8 週ごとの評価を継続した。進行が確認された場合は、12 週ごとに生存及び後治療について調査した。最後の被験者のランダム化から 1 年後まで追跡調査を継続した。主要解析は、すべての被験者がサイクル 8 の本剤の投与を終えるか早期中止した時点に実施する計画とし、最後の被験者のランダム化から 1 年後に解析を更新する。安全性については、報告された有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン測定結果、体重測定結	

果、身体所見、注射部位の評価、Karnofsky Performance Status (KPS) スコアをもとに治験期間を通して評価した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：SC 群 144 例及び IV 群 72 例、計 216 例 解析時：SC 群 148 例及び IV 群 74 例、計 222 例
診断及び主要な組入れ基準： 以下の基準を満たした被験者を本治験の適格例として組み入れた。 ・ 18 歳以上の男女 ・ 標準的な基準に従い、多発性骨髄腫と診断されている。 ・ 測定可能な分泌型多発性骨髄腫 [定義：血清モノクローナル免疫グロブリン G (IgG) ≥ 10 g/L, 血清モノクローナル免疫グロブリン A (IgA) 又は免疫グロブリン E (IgE) ≥ 5 g/L, 又は血清モノクローナル免疫グロブリン D (IgD) ≥ 0.5 g/L, あるいは尿中 M 蛋白 ≥ 200 mg/24 時間]。 ・ 本剤を除く全身性抗腫瘍療法による前治療歴が 3 回以下で、治療後に再発又は進行が確認された多発性骨髄腫。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 各バイアルはボルテゾミブ無菌凍結乾燥粉末 3.5 mg、添加物としてマンニトール 35 mg を含有する。各バイアルはプリスター包装として封入した。バイアルは、遮光のため箱に入れたまま 30°C 未満で保管することとした。 静脈内投与は、各バイアルを 3.5 mL の生理食塩水 (0.9%) で溶解し、調製液のボルテゾミブ濃度が 1 mg/mL となるようにした。皮下投与は、各バイアルを 1.4 mL の生理食塩水 (0.9%) で溶解し、調製液のボルテゾミブ濃度は 2.5 mg/mL とした。 ロット番号：7HZSZ01, 8DZSX00, 8IZTE00
対照治療、用量及び投与方法、ロット番号： デキサメタゾン市販用量の経口錠剤で、プリスター包装として市販されているものを使用した。 4 mg ロット番号：7511202, 7511202/2 8 mg ロット番号：7508705, 7483401
治療期間： 3 週を 1 サイクルとしてサイクル 8 (24 週間) までの各サイクルの 1, 4, 8, 11 日目に本剤 1.3 mg/m ² /回を皮下又は静脈内投与した。サイクル 8 終了時点の最良効果が安定 (SD) 又は PR であるが、PR 又は CR への改善傾向が期待される場合は治験依頼者の了承のもと、治験薬を 2 サイクル追加投与できることとした。 サイクル 5 以降、最良効果が NC 又は PR で進行なしと治験責任医師が判断した場合、デキサメタゾンの追加投与が認められた。デキサメタゾンを追加する場合、投与量は 20 mg とし、本剤の投与日及びその翌日に経口投与した (各サイクルの 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 日目)。
評価基準： 薬物動態： 薬物動態解析対象集団は、サイクル 1 の薬物動態評価をすべて実施し (評価不能サンプルが 1 つだけの場合は可とした)、投与漏れ及び減量がなかった全被験者とした。解析にあたっては治験薬投与時点を起点とする実際の採血時点を使用した。サイクル 1 の 11 日目について血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータを算出した。サイクル 1 に投与漏れ又は減量した被験者は薬物動態解析対象集団から除外した。被験者ごとの評価不能サンプル数は 1 を上限とした。 薬力学： 特定の薬物動態実施施設に参加した被験者について、薬力学解析用血液サンプルをサイクル 1 の 1 日目及び 11 日目の予定時点に採取することとした。また、これらの被験者では、同意を得た上でベースラインの骨髓検体中のプロテアソーム活性測定用としてスクリーニング期に骨髓検体も採取可能とした。ボルテゾミブの薬力学パラメータは、初回投与 (サイクル 1 の 1 日目) をベースラインとし、その後のプロテアソーム活性の変化 [20S プロテアソーム活性阻害率 (%)] の経時データを用いて算出した。プロテアソーム阻害の解析にあたっては治験薬投与時点を起点とする実際の採血時点を使用した。 有効性： 主要評価項目及び副次評価項目の解析にあたっては、効果判定解析対象集団を主要な解析対象集団とした。効果判定解析対象集団 (SC 群 145 例 + IV 群 73 例) は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験参加時点で測定可能病変を有していた被験者とした。 主要評価項目は ORR とし、サイクル 4 まで (かつデキサメタゾン追加以前) に CR 又は PR を達成

した被験者の割合と定義した。有効性の主要評価項目であるサイクル4までの ORR (CR + PR) の解析は主要な解析対象集団である効果判定解析対象集団を用い、感度分析には ITT 集団を用いた。サイクル4時点では未確定の CR 又は PR であり、その後の効果判定で確定した被験者については、それぞれ CR 例又は PR 例として取り扱った。

サイクル4までの最良効果判定により被験者を分類し、各分類の被験者数及び割合を算出した。ORR (SC 群) - ORR (IV 群) $\times 0.60$ の 95%信頼区間を算出し、非劣性の条件を信頼区間下限が 0 以上とした。また、この非劣性仮説に関する p 値を算出した。非劣性が示された場合、優越性評価のため引き続き、投与群間差 [ORR (SC 群) - ORR (IV 群)] の 95%信頼区間を算出することとした。優越性の条件を信頼区間下限が 0 以上とした。また、この優越性仮説に関する p 値を算出した。信頼区間及び p 値は正規近似によって算出した。また、国際病期分類 (I, II, III) 及び前治療回数 (1 又は 2 以上) で層別化した Mantel-Haenszel 法に基づく相対リスク推定値を算出した。有効性の副次評価項目は、サイクル4までの CR, nCR 及び VGPR の割合、サイクル8までの ORR, 奏効持続期間, TTP, PFS, 1 年生存率, 奏効到達期間とした。事象発現までの時間に関する評価項目の TTP, 1 年生存率, PFS では ITT 集団を主要な解析対象集団とした。

安全性：

安全性の解析対象集団は本剤を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。安全性及び忍容性評価として、有害事象、臨床検査 (血液学的検査及び血液生化学検査)、注射部位の局所忍容性、KPS, Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) 質問票、身体所見、体重、体表面積 (BSA)、バイタルサインを評価した。スクリーニング期に心電図及び胸部 X 線を実施し、臨床的に必要と判断されれば治験中の再検査も可能とした。さらに、スクリーニング期に 12 誘導心電図検査を実施し、臨床的に必要と判断されれば治験中の再検査も可能とした。

症例報告書に治験責任医師が記載した有害事象用語は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA ver.13.0) を用いて読み替えた。有害事象の報告期間は同意説明文書に署名・日付を記載してから治験薬最終投与後 30 日までとした。すべての有害事象について、治験薬最終投与後 30 日以内に治験責任医師に対し、その消失 (転帰) に関する情報の提出を求めた。治験実施計画書に規定した期間を超えて治験責任医師から自発報告があった安全性情報についてもすべて治験依頼者が評価した。

治験薬との因果関係が否定できないすべての Grade 3 又は 4 の有害事象は、Grade が 0 又は 1 に回復するまで、Grade 2 以上の神経障害又は心臓関連の有害事象についても Grade 0 又は 1 に改善するまで追跡調査した。これらの事象が消失しないときは最長 6 カ月間追跡調査した。治験実施計画書規定の評価の一つである病勢の進行 (PD) は有害事象として報告する必要はないが、予期せぬ PD の症状及び臨床的徴候については報告することとした。重篤な有害事象の定義を満たす事象は重篤な有害事象として取り扱った。

有害事象が発現した各群の被験者の割合を重症度別 [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 3.0) 分類]、治験薬との因果関係別、並びに器官別大分類 (SOC) 別、基本語 (PT) 別に集計した。

ゲノム薬理学：

本治験のゲノム薬理学部分への参加に同意した被験者から血液サンプル 10 mL を採取した。本治験のゲノム薬理学部分は、治験関連解析 (パート 1) と将来の解析用の DNA 保管 (パート 2) という 2 つのパートからなる。

統計手法：

本治験では、サイクル4までの ORR (CR + PR) を指標として静脈内投与に対する皮下投与の非劣性を確認することを目的とした。本治験における非劣性の定義は、ORR を指標とする治療効果について静脈内投与 (実薬対照) の 60%に劣らないこととした。非劣性仮説は以下のとおりである。

H0 : ORR (SC 群) - ORR (IV 群) $\times 0.60 < 0$ に対し

H1 : ORR (SC 群) - ORR (IV 群) $\times 0.60 \geq 0$ (非劣性)

被験者を SC 群, IV 群のいずれかに 2 : 1 の比率でランダムに割り付けた。比率を 2 : 1 とした理由は、再発の多発性骨髄腫に対する本剤の単独静脈内投与時の有効性及び安全性は既に明らかであることから、SC 群における全奏効率の推定及び安全性評価に、より多くの被験者を充てるためであり、また、比率を 1 : 1 としたときよりも本非劣性試験における検出力を向上させることができる。M34101-039 試験において、KPS スコア 70 以上で前治療歴が 1~3 回である 278 例の 4 サイクル静脈内投与時の ORR は 41%であった。ECOG スコアが 0 又は 1 (KPS ≥ 70) の 310 例を対象として実施された別の第 III 相試験 (DOXIL-MMY3001) では、本剤単独投与群におけるサイクル4までの ORR は 38%であった。この 2 試験の ORR を併合した全奏効率の 95%信頼区間下限である 35.5%を

両群の ORR と仮定した対立仮説のもとで、片側 α を 0.025、検出力を約 80% とすると、静脈内投与に対する皮下投与の非劣性を示すには、約 216 例（SC 群 144 例、IV 群 72 例）が必要であった。

要約－結論

薬物動態／薬力学：

薬物動態／薬力学の解析対象集団は SC 群 17 例、IV 群 14 例であった。

ボルテゾミブの AUC_{last} は両群で同等（90%信頼区間は 0.8018～1.2280 で生物学的同等性の標準的な基準である 0.80～1.25 の範囲内）であった。 C_{max} の平均値は静脈内投与後と比較して皮下投与後の方が低く、 t_{max} （中央値）は 0.5 時間以内であった。皮下投与後の E_{max} 及び AUE_{72} は静脈内投与後と同様であった。

本治験の薬物動態／薬力学パートの被験者数は少ないが、探索的解析の結果、皮下投与部位（腹部又は大腿部）による薬物動態／薬力学のパラメータに明確な差はなかった。

本剤の皮下投与時の調製液濃度は 2.5 mg/mL になるように調製した。CAN-1004 試験では、皮下投与時の調製液濃度は 1 mg/mL であったが、皮下投与後の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータは両試験間で同様であった。したがって、皮下投与時の調製液濃度はボルテゾミブの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさないと考えられた。

対象：

主要評価項目及び有効性の副次評価項目の解析にあたっては、効果判定解析対象集団を主要な解析対象集団とした。効果判定解析対象集団（SC 群 145 例、IV 群 73 例）は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験参加時点で測定可能病変を有していた被験者とした。事象発現までの時間に関する評価項目の TTP、1 年生存率、PFS では ITT 集団（SC 群 148 例、IV 群 74 例）を主要な解析対象集団とした。安全性解析対象集団は治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とし、SC 群 147 例、IV 群 74 例であった。SC 群の 1 例はランダム化されたが投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外した。

SC 群 148 例のうち 81 例（55%）が 8 サイクルの投与を完了し、24 例（16%）が PD により、42 例（28%）が PD 以外の理由で中止した。この 42 例の中止理由としては有害事象が最も多く（31 例、21%）、6 例（4%）は本治験の投与期間中に死亡した。IV 群 74 例のうち 39 例（53%）が 8 サイクルの投与を完了し、11 例（15%）が PD により、24 例（32%）が PD 以外の理由で中止した。この 24 例のうち 18 例（24%）は有害事象のため中止し、3 例（4%）は本治験の投与期間中に死亡した。

両群ともに多くの被験者が白人であり、年齢の中央値は 64.5 歳（範囲：38～88 歳）、65 歳未満の被験者の割合は 50% であった。SC 群における男女比は同じ（50%）であったが、IV 群では女性（36%）よりも男性（64%）の方が多かった。ベースラインの KPS スコアの中央値は IV 群が SC 群よりも高く（90% vs. 80%）、スコアが 90% 以上であった被験者の割合は SC 群で 40%、IV 群で 51% であった。層別化因子のベースラインの国際病期分類は両群ともに被験者の 27% が I 期、41% が II 期、32% が III 期であり、不均衡は認められなかった。もう一つの層別化因子である前治療回数についても、1、2、3 回である被験者の割合は SC 群で 62%、24%、14%、IV 群で 65%、23%、12% であり、両群間で均衡が取れていた。

SC 群 18 例（12%）及び IV 群 9 例（12%）がサイクル 9～10 の追加投与を受けた。SC 群では 14 例（9%）がサイクル 9～10 を完了し、2 例（1%）が有害事象のため中止し、2 例（1%）は投与継続中である。IV 群では 7 例（9%）がサイクル 9～10 を完了し、2 例（3%）が有害事象により中止した。IV 群では投与継続中の被験者はいなかった。

有効性：

EBMT 基準に準じて作成されたコンピュータアルゴリズムにより判定した結果、効果判定解析対象集団におけるサイクル 4 までの ORR（CR+PR）は両群ともに 42% であった。IV 群におけるサイクル 4 までの ORR は再発の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤単独投与試験でこれまでに得られている結果と一致した。SC 群と IV 群で得られた奏効率に関する共通相対リスクを層別化 Mantel-Haenszel 推定量により推定した結果、推定値（95%信頼区間）は 0.99（0.71～1.37）であった。ORR（SC 群）－ORR（IV 群） $\times 0.6$ の 95%信頼区間は 6.1～27.1 と 0 を含まず、本治験の目的である非劣性が確認された（ $p=0.00201$ ）。ITT 集団でも同様に静脈内投与に対する皮下投与の非劣性が示された。

サイクル 4 までの CR 率は SC 群で 6%、IV 群で 8%、nCR 率は SC 群で 6%、IV 群で 5%、VGPR 率は SC 群で 4%、IV 群で 3% であった。

効果判定解析対象集団におけるサイクル 8 までの ORR（CR+PR）は両群ともに 52% であった。SC 群と IV 群で得られた奏効率に関する共通相対リスクを層別化 Mantel-Haenszel 推定量により推定し

た結果、推定値（95%信頼区間）は1.00（0.77～1.31）であった。SC群の25%及びIV群の25%で最初の8サイクル中にVGPR以上が得られた。サイクル5以降、抗腫瘍効果に関する最良効果がNC又はPRで進行なしと治験責任医師が判断した場合、デキサメタゾンの追加投与が認められていた。サイクル5以降、デキサメタゾンが投与された被験者数はSC群で82例（56%）、IV群で39例（53%）であった。デキサメタゾン追加投与による効果改善の程度は両群で大きな差はなく、サイクル4終了時点で奏効に達しなかった被験者のうち両群ともに30%の被験者がその後PRとなり、サイクル4終了時点でPRであった被験者のうち両群ともに13%の被験者がその後CRとなった。

TTPの中央値（Kaplan-Meier推定値）はSC群で10.4カ月、IV群で9.4カ月であった。ハザード比（95%信頼区間）が0.839（0.564～1.249）であり、p値が0.3866（層別log-rank検定）であったことから、SC群とIV群の結果が同様であったことが示された。

PFSの中央値（Kaplan-Meier推定値）はSC群で10.2カ月、IV群で8.0カ月であった。ハザード比（95%信頼区間）が0.824（0.574～1.183）であり、p値が0.2945（層別log-rank検定）であったことから、SC群とIV群の結果が同様であったことが示された。

11.8カ月（中央値）の追跡調査の結果、1年生存率はSC群で72.6%、IV群で76.7%であった。1年生存率の差に関するp値は0.5037であったことから、SC群とIV群の結果が同様であることが示された。

初回奏効到達期間の中央値（Kaplan-Meier推定値）は両群ともに3.5カ月であった。ハザード比（95%信頼区間）が1.059（0.716～1.567）であり、p値が0.7725（層別log-rank検定）であったことから、SC群とIV群の結果が同様であることが示された。奏効例に限ると、初回奏効到達期間の中央値はSC群で1.4カ月（44日）、IV群で1.4カ月（43日）であり、奏効持続期間の中央値（Kaplan-Meier推定値）はSC群で9.7カ月、IV群で8.7カ月であった。

SC群とIV群の有効性の結果は同様であり、本治験において静脈内投与に対する皮下投与の非劣性が示された。

安全性：

SC群とIV群において、多くの器官別大分類（SOC）で顕著な差はなかったが、特定項目の発現率でSC群に望ましい傾向がみられた。1件以上の有害事象が発現した被験者数はSC群140例（95%）、IV群73例（99%）であった。また、Grade3以上の有害事象の発現率はSC群57%、IV群70%とSC群の方が低く、投与中止に至った有害事象の発現率もSC群22%、IV群27%とSC群の方が低かった。さらに、用量変更を要した有害事象の発現率についても、減量についてはSC群33%、IV群45%、休薬についてはSC群30%、IV群39%、サイクル遅延についてはSC群20%、IV群34%とSC群の方が低かった。重篤な有害事象の発現率はSC群36%、IV群35%と両群で同様であった。

いくつかの有害事象の発現率はSC群の方が低かった。末梢性ニューロパチー関連事象（全Grade）の発現率はSC群38%、IV群53%であり、Grade2以上の末梢性ニューロパチー関連事象の発現率はSC群24%、IV群41%、Grade3以上の末梢性ニューロパチー関連事象の発現率はSC群6%、IV群16%であった。また、胃腸障害の有害事象の発現率についても、SC群37%、IV群58%とSC群の方が低くなる傾向がみられた（主にGrade1～2の腹痛、下痢、消化不良）。さらに、SC群とIV群で発現率に5%以上の差が認められたGrade3及び4の血液学的検査は、白血球数（SC群8%、IV群18%）、好中球数（SC群22%、IV群28%）、血小板数（SC群18%、IV群23%）であった。

投与期間中（最終投与後30日以内）の死亡はSC群の5%、IV群の7%に認められた。治験期間（追跡調査期を含む）では被験者の26%が死亡した（SC群27%、IV群24%）。SC群における主な死因はPD（18%）であったが、IV群ではPD（9%）と有害事象（9%）が最も多い死因であった。因果関係が否定できない有害事象による死亡例はSC群2例（1%）、IV群2例（3%）であった。因果関係が否定できない有害事象で死亡したSC群の2例（1%）及びIV群の2例中1例（1%）は投与期間中（最終投与日から30日以内）に死亡した。

皮下投与の局所忍容性は許容可能であった。9例（6%）に皮下投与による局所反応の有害事象が発現した。SC群の85例（58%）で局所注射部位反応が1件以上報告された。局所注射部位反応のうち、発現率が最も高かった事象は発赤で84例（57%）に発現した。多くの被験者における注射部位反応の程度は軽度（38%）又は中等度（18%）であった。高度の注射部位反応が報告された被験者は2例（1%）のみであった。局所注射部位反応はすべて完全に消失し、用量変更を要したものはほとんどなかった。

以上より、皮下投与の局所忍容性は良好であった。一方、皮下投与の安全性についても、Grade3以上の有害事象及び用量変更（中止及び減量）に至る有害事象の発現率は低く、末梢性ニューロパ

チーNECの発現率は特に低かった。

結論：

本剤の皮下投与は、これまでに明らかになっているベネフィット・リスクのプロファイルを維持したまま、さらなる安全性が得られる重要な代替投与経路である。結論の要点は、皮下投与後と静脈内投与後の全身曝露量は同程度であり、同様のプロテアソーム活性阻害が得られ、その結果、本治験の主要評価項目である ORR 及び副次評価項目の TTP, PFS, 1 年生存率を指標とする有効性についても同程度の結果が得られたことにある。皮下投与の安全性は、Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が低く、末梢性ニューロパチーの発現率が低いことにより特徴づけられた。

ボルテゾミブの AUC_{last} は両投与経路間で同程度であり、ボルテゾミブの C_{max} の平均値は静脈内投与後と比較して皮下投与後の方が低く、 t_{max} (中央値) は 0.5 時間以内であった。皮下投与後の E_{max} 及び AUE_{72} は静脈内投与後と同程度であった。探索的解析から、皮下投与部位又は皮下投与時の調製液濃度による薬物動態及び薬力学の差がないことが示された。

本治験の有効性の主要評価項目であるサイクル 4 までの ORR (CR+PR) について、SC 群の IV 群に対する非劣性が確認された ($p < 0.00201$)。ORR は両群ともに 42% であり、この結果はこれまでに確認されている再発の多発性骨髄腫に対する本剤の抗腫瘍効果と一致していた。有効性の副次評価項目である TTP, PFS, 1 年生存率、奏効到達期間、奏効持続期間等についても両投与経路に顕著な差はなかった。さらに、皮下投与はサイクル 5 以降にデキサメタゾンを追加することによって更なる効果が得られ、この効果を維持した。

SC 群と IV 群の安全性について、ほとんどの器官別大分類 (SOC) では顕著な差はなかったが、特定項目の発現率で SC 群に望ましい傾向がみられた。Grade 3 以上の有害事象及び用量変更 (減量、投与中止) に至る有害事象の発現率は SC 群の方が低い傾向がみられ、末梢性ニューロパチーの発現率は特に低かった。皮下投与の局所忍容性は良好であった。静脈内投与と比較して皮下投与による安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

以上より、本治験で前治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象として本剤の皮下投与を検討した結果、皮下投与時においても、既に確立されている本剤のベネフィット・リスクのプロファイルが維持されることが裏付けられた。したがって、本剤 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の皮下投与は静脈内投与が制限される、あるいは難しい患者及び末梢性ニューロパチーのリスクが高い患者にとって新たな選択肢となる。

治験総括報告書発行日：20 年 月 日

(1) 被験者の内訳

地域及び国別の登録例の内訳を表 2.7.6.2.1-1 に、被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-2 及び図 2.7.6.2.1-1 に示す。

10 カ国から 222 例が登録され、SC 群に 148 例、IV 群に 74 例がランダム化された。登録例の 59% は東欧諸国からであり、31% はウクライナからであった。登録例の 33% は西欧諸国からであり、16% はフランスからであった。登録例の 9% は、欧州以外のアルゼンチンとインドからであった。

SC 群では、81 例 (55%) が 8 サイクルの投与を完了し、24 例 (16%) が PD により、42 例 (28%) が PD 以外の理由で中止した。PD 以外で最も多かった中止理由は有害事象 (31 例、21%) であった。6 例 (4%) は本治験の投与期間中に死亡した。IV 群では、39 例 (53%) が 8 サイクルの投与を完了し、11 例 (15%) が PD により、24 例 (32%) が PD 以外の理由で中止した。18 例 (24%) は有害事象のため中止し、3 例 (4%) は本治験の投与期間中に死亡した。

SC 群の 18 例 (12%) 及び IV 群の 9 例 (12%) が 8 サイクルを超える追加投与を受けた。SC 群では、14 例 (9%) がサイクル 9 及び 10 を完了し、2 例 (1%) は有害事象のため中止し、2 例 (1%) は投与継続中である。IV 群では、7 例 (9%) がサイクル 9 及び 10 を完了し、2 例 (3%) は有害事象のため中止した。IV 群では投与継続中の被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.1-1. 地域別及び国別の登録例の内訳 [ITT 集団]

地域 国	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=148) n (%)	合計 (N=222) n (%)
西欧諸国	30 (41)	43 (29)	73 (33)
フランス	14 (19)	22 (15)	36 (16)
ベルギー	5 (7)	7 (5)	12 (5)
オランダ	4 (5)	6 (4)	10 (5)
英国	3 (4)	6 (4)	9 (4)
ドイツ	4 (5)	2 (1)	6 (3)
東欧諸国	33 (45)	97 (66)	130 (59)
ウクライナ	17 (23)	51 (34)	68 (31)
ロシア	9 (12)	26 (18)	35 (16)
ポーランド	7 (9)	20 (14)	27 (12)
欧州以外	11 (15)	8 (5)	19 (9)
アルゼンチン	8 (11)	5 (3)	13 (6)
インド	3 (4)	3 (2)	6 (3)

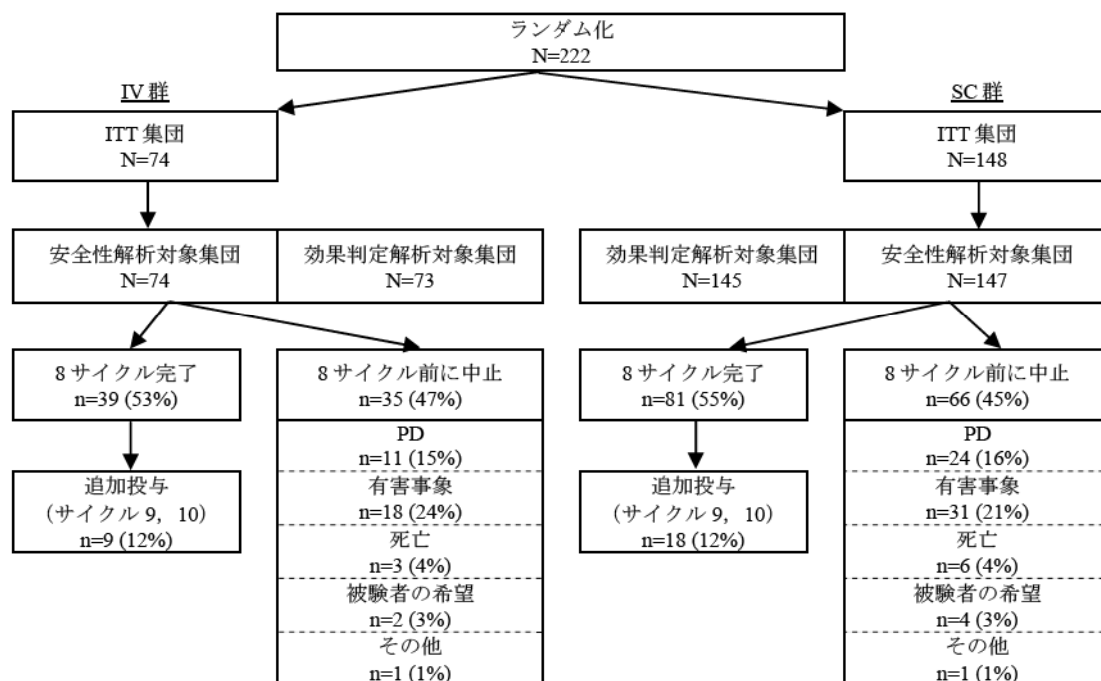
参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 5

表 2.7.6.2.1-2. 被験者の内訳 [ITT 集団]

	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=148) n (%)	合計 (N=222) n (%)
治験薬未投与例	0	1 (1)	1 (<1)
治験薬投与例	74 (100)	147 (99)	221 (>99)
サイクル 1～8	74 (100)	147 (99)	221 (>99)
治験完了	50 (68)	105 (71)	155 (70)
投与完了	39 (53)	81 (55)	120 (54)
PD により投与中止	11 (15)	24 (16)	35 (16)
投与中止	24 (32)	42 (28)	66 (30)
被験者の希望	2 (3)	4 (3)	6 (3)
有害事象	18 (24)	31 (21)	49 (22)
因果関係の否定できない有害事象	15 (20)	24 (16)	39 (18)
因果関係の否定できる有害事象	3 (4)	7 (5)	10 (5)
死亡	3 (4)	6 (4)	9 (4)
その他	1 (1)	1 (1)	2 (1)
サイクル 9～10	9 (12)	18 (12)	27 (12)
治験完了	7 (9)	14 (9)	21 (9)
投与完了	7 (9)	14 (9)	21 (9)
投与継続中 ^a	0	2 (1)	2 (1)
投与中止	2 (3)	2 (1)	4 (2)
有害事象	2 (3)	2 (1)	4 (2)
因果関係の否定できない有害事象	2 (3)	2 (1)	4 (2)
PK 評価に参加	14 (19)	18 (12)	32 (14)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 6

^a カットオフ時点で、2 例がサイクル 9～10 の投与継続中であり、1 例は追跡調査期の評価を完了していなかった。



参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Figure 1

図 2.7.6.2.1-1. 被験者の内訳

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.1-3 に示す。

主要評価項目及び有効性の副次評価項目の解析では、効果判定解析対象集団を主要な解析対象集団とした。効果判定解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験参加時点で測定可能病変を有していた被験者とし、SC 群 145 例、IV 群 73 例であった。事象発現までの時間に関する評価項目の TTP、1 年生存率、PFS では ITT 集団（SC 群 148 例、IV 群 74 例）を主要な解析対象集団とした。安全性解析対象集団は治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とし、SC 群 147 例、IV 群 74 例であった。SC 群の 1 例はランダム化されたが投与を受けなかったため、安全性解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.2.1-3. 解析対象集団の内訳

解析対象集団	IV 群	SC 群	合計
ITT 集団	74	148	222
安全性解析対象集団	74	147	221
効果判定解析対象集団	73	145	218

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2.1-4 に示す。

両群ともに多くの被験者が白人であり、年齢の中央値は 64.5 歳（範囲：38～88 歳）、65 歳未満の被験者の割合は 50%であった。SC 群における男女比は同じ（50%）であったが、IV 群では女性（36%）よりも男性（64%）の方が多かった。ベースラインの KPS スコアの中央値は IV 群

が SC 群よりも高く (90% vs. 80%) , スコアが 90%以上であった被験者の割合は SC 群で 40%, IV 群で 51%であった。

表 2.7.6.2.1-4. 人口統計学的特性 [ITT 集団]

	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=148)	合計 (N=222)
年齢 (歳)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
<65	37 (50)	74 (50)	111 (50)
≥65	37 (50)	74 (50)	111 (50)
平均値 (標準偏差)	64.0 (12.11)	64.3 (8.96)	64.2 (10.09)
中央値 (範囲)	64.5 (38;86)	64.5 (42;88)	64.5 (38;88)
性別, n (%)			
N	74	148	222
男性	47 (64)	74 (50)	121 (55)
女性	27 (36)	74 (50)	101 (45)
人種, n (%)			
N	74	148	222
白人	71 (96)	143 (97)	214 (96)
アジア人	3 (4)	5 (3)	8 (4)
KPS (%)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
70	12 (16)	32 (22)	44 (20)
80	24 (32)	57 (39)	81 (36)
≥90	38 (51)	59 (40)	97 (44)
平均値 (標準偏差)	84.6 (8.94)	82.5 (8.72)	83.2 (8.83)
中央値 (範囲)	90.0 (70;100)	80.0 (70;100)	80.0 (70;100)

参照元 : 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 7

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2.1-5 に示す。

層別化因子のベースラインの国際病期分類は両群ともに、被験者の 27%が I 期, 41%が II 期, 32%が III 期であり、不均衡は認められなかった。多くの被験者 (61%) は多発性骨髄腫と診断されてから 2 年を超えており、診断からの時間の中央値は、SC 群 2.68 年, IV 群 2.93 年であった。

表 2.7.6.2.1-5. ベースラインの疾患特性 [ITT 集団]

	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=148)	合計 (N=222)
骨髄腫のタイプ, n (%)			
N	74	148	222
分泌型	71 (96)	144 (97)	215 (97)
微量分泌型	3 (4)	4 (3)	7 (3)
詳細な骨髄腫のタイプ, n (%)			
N	74	148	222
IgG	53 (72)	96 (65)	149 (67)
- IgG, kappa	40 (54)	64 (43)	104 (47)
- IgG, lambda	13 (18)	32 (22)	45 (20)
IgA	14 (19)	38 (26)	52 (23)
- IgA, kappa	11 (15)	19 (13)	30 (14)
- IgA, lambda	3 (4)	19 (13)	22 (10)
IgD	0	1 (1)	1 (<1)
- IgD, lambda	0	1 (1)	1 (<1)
IgM	1 (1)	1 (1)	2 (1)
- IgM, kappa	1 (1)	1 (1)	2 (1)
軽鎖	6 (8)	12 (8)	18 (8)
- kappa	3 (4)	8 (5)	11 (5)
- lambda	3 (4)	4 (3)	7 (3)
国際病期分類 ^a , n (%)			
N	74	148	222
I	20 (27)	40 (27)	60 (27)
II	30 (41)	60 (41)	90 (41)
III	24 (32)	48 (32)	72 (32)
診断からの時間			
N	74	148	222
分類, n (%)			
<1 年	15 (20)	36 (24)	51 (23)
1~2 年	10 (14)	26 (18)	36 (16)
>2 年	49 (66)	86 (58)	135 (61)
平均値 (標準偏差)	3.32 (2.477)	3.35 (3.213)	3.34 (2.982)
中央値 (範囲)	2.93 (0.2; 13.4)	2.68 (0.2; 20.7)	2.77 (0.2; 20.7)

参照元: 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 8, 9

骨髄腫のタイプ及び詳細な骨髄腫のタイプは中央測定検査結果に基づく。

尿中 M 蛋白は測定可能値が得られた被験者について要約した。

^a 国際病期分類は中央測定検査結果に基づく。

前治療の概要を表 2.7.6.2.1-6 に示す。

多くの被験者で、外科治療や放射線治療は施行されていなかった (92%及び 78%)。

層別化因子である前治療回数が 1, 2, 3 回である被験者の割合は、SC 群で 62%, 24%, 14%, IV 群で 65%, 23%, 12%であった。前治療の内容としては、ステロイド、アルキル化剤及びビンカ・アルカロイドの使用が多く、ステロイドは SC 群で 98%, IV 群で 96%, アルキル化剤は SC 群で 86%, IV 群で 88%, ビンカ・アルカロイドは SC 群で 63%, IV 群で 55%に使用されていた。

表 2.7.6.2.1-6. 前治療の概要 [ITT 集団]

	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=148) n (%)	合計 (N=222) n (%)
前治療回数			
1	48 (65)	92 (62)	140 (63)
2	17 (23)	36 (24)	53 (24)
3	9 (12)	20 (14)	29 (13)
前治療の内容			
幹細胞移植	20 (27)	31 (21)	51 (23)
ステロイド	71 (96)	145 (98)	216 (97)
アルキル化剤	65 (88)	127 (86)	192 (86)
アントラサイクリン系	32 (43)	58 (39)	90 (41)
サリドマイド	34 (46)	57 (39)	91 (41)
レナリドミド	9 (12)	12 (8)	21 (9)
免疫調節薬	39 (53)	62 (42)	101 (45)
ビンカ・アルカロイド	41 (55)	93 (63)	134 (60)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 14

ベースラインの臨床検査値を表 2.7.6.2.1-7 に示す。両群に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-7. ベースラインの臨床検査値 [ITT 集団]

	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=148)	合計 (N=222)
β_2 -ミクログロブリン (mg/L)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
<3.5	26 (35)	49 (33)	75 (34)
≥3.5-<5.5	24 (32)	51 (34)	75 (34)
≥5.5	24 (32)	48 (32)	72 (32)
平均値 (標準偏差)	4.90 (2.993)	5.70 (4.814)	5.43 (4.303)
中央値 (範囲)	4.25 (1.6; 19.4)	4.20 (1.7; 38.4)	4.20 (1.6; 38.4)
アルブミン (g/dL)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
<3.5	32 (43)	70 (47)	102 (46)
≥3.5	42 (57)	78 (53)	120 (54)
平均値 (標準偏差)	3.52 (0.604)	3.48 (0.581)	3.49 (0.588)
中央値 (範囲)	3.60 (2.1; 4.6)	3.55 (2.0; 4.6)	3.60 (2.0; 4.6)
クレアチニンクリアランス (mL/min)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
>20-30	2 (3)	5 (3)	7 (3)
>30-60	22 (30)	55 (37)	77 (35)
>60	50 (68)	88 (59)	138 (62)
平均値 (標準偏差)	74.6 (25.29)	72.2 (26.75)	73.0 (26.24)
中央値 (範囲)	73.0 (28; 150)	67.5 (23; 144)	69.7 (23; 150)
ヘモグロビン (g/L)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
Grade ≥3	0	4 (3)	4 (2)
平均値 (標準偏差)	112.61 (17.255)	109.22 (18.826)	110.35 (18.348)
中央値 (範囲)	111.00 (81.0;165.0)	107.00 (73.0;156.0)	107.50 (73.0;165.0)
好中球数 (giga/l)			
N	74	148	222
分類, n (%)			
Grade ≥3	0	2 (1)	2 (1)
平均値 (標準偏差)	3.00 (1.363)	3.14 (1.615)	3.10 (1.534)
中央値 (範囲)	2.60 (1.0;9.4)	2.80 (0.8;11.7)	2.80 (0.8;11.7)
血小板数 (giga/l)			
N	74	148	222
平均値 (標準偏差)	203.6 (74.56)	217.4 (89.36)	212.8 (84.79)
中央値 (範囲)	207.5 (55;433)	207.0 (50;571)	207.0 (50;571)
白血球数 (giga/l)			
N	74	148	222
平均値 (標準偏差)	5.05 (1.780)	5.27 (1.954)	5.20 (1.896)
中央値 (範囲)	4.85 (2.3;11.2)	5.01 (2.1;14.1)	5.00 (2.1;14.1)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 11, 12

(4) 治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.2.1-8 に示す。

投与サイクル数の中央値（両群ともに 8 サイクル）及び投与期間の中央値（両群ともに 22.57 週）は両群で同じであった。本剤の累積投与量の中央値は IV 群（31.46 mg/m²）に比べ、SC 群（33.76 mg/m²）の方が高かった。

表 2.7.6.2.1-8. 治験薬の投与状況 [安全性解析対象集団]

	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=147)
投与サイクル数		
N	74	147
平均値（標準偏差）	6.1 (2.77)	6.4 (2.71)
中央値（範囲）	8.0 (1;10)	8.0 (1;10)
投与期間（週）		
N	74	147
平均値（標準偏差）	17.52 (8.800)	18.07 (8.568)
中央値（範囲）	22.57 (0.6;30.7)	22.57 (0.1;33.1)
本剤の用量強度（サイクル 1～4）（mg/m ² /サイクル） ^a		
N	74	147
平均値（標準偏差）	4.70 (0.664)	4.83 (0.645)
中央値（範囲）	4.89 (2.4;5.4)	5.13 (1.2;5.3)
本剤の用量強度（サイクル 5 以降）（mg/m ² /サイクル） ^a		
N	48	105
平均値（標準偏差）	4.35 (1.078)	4.41 (1.048)
中央値（範囲）	4.91 (1.4;5.5)	4.88 (1.3;5.3)
本剤の相対用量強度（サイクル 1～4） ^b		
N	74	147
平均値（標準偏差）	0.904 (0.1276)	0.930 (0.1240)
中央値（範囲）	0.940 (0.45;1.04)	0.987 (0.24;1.02)
本剤の相対用量強度（サイクル 5 以降） ^b		
N	48	105
平均値（標準偏差）	0.837 (0.2073)	0.848 (0.2015)
中央値（範囲）	0.944 (0.27;1.05)	0.938 (0.25;1.02)
デキサメタゾン投与, n (%)		
N	74	147
あり	39 (53)	82 (56)
なし	35 (47)	65 (44)
デキサメタゾン用量強度（mg/サイクル）		
N	39	82
平均値（標準偏差）	149.20 (22.459)	148.00 (23.940)
中央値（範囲）	160.00 (72.0;160.0)	160.00 (40.0;163.3)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 18

^a用量強度（mg/m²/サイクル）：全サイクルでの総投与量（mg）をベースラインの BSA と投与サイクル数で割って算出する。

^b相対用量強度：予定用量強度に対する用量強度の比

本剤のサイクル別の用量変更を表 2.7.6.2.1-9 に示す。

SC 群におけるサイクル遅延及び休薬の頻度は、治験期間を通して、IV 群に比べ、低かった。SC 群における投与中止の頻度はサイクル 1～4 で、SC 群における減量の頻度はサイクル 5 以降で低かった。

表 2.7.6.2.1-9. 本剤のサイクル別の用量変更 [安全性解析対象集団]

投与群	項目	サイクル											
		1	2	3	4	1～4	5	6	7	8	9	10	5以降
IV 群	例数	74	70	64	55	74	48	45	41	40	9	7	48
	サイクル遅延 ^a	0	6(9)	6(9)	3(5)	14(19)	8(17)	4(9)	2(5)	3(8)	1(11)	0	15(31)
	用量変更 ^b	7(9)	14(20)	13(20)	18(33)	34(46)	15(31)	11(24)	6(15)	6(15)	1(11)	1(14)	27(56)
	減量	0	2(3)	5(8)	8(15)	13(18)	9(19)	7(16)	2(5)	3(8)	1(11)	0	21(44)
	休業	7(9)	12(17)	10(16)	12(22)	28(38)	6(13)	4(9)	2(5)	1(3)	0	1(14)	12(25)
	1～2	7(9)	11(16)	9(14)	11(20)	-	6(13)	4(9)	2(5)	1(3)	0	1(14)	-
	3～4	0	1(1)	1(2)	1(2)	-	0	0	0	0	0	0	-
	中止	4(5)	6(9)	9(14)	7(13)	26(35)	3(6)	4(9)	1(2)	1(3)	2(22)	0	11(23)
	例数	147	136	128	117	147	105	95	90	83	18	15	105
	SC 群	サイクル遅延 ^a	0	3(2)	7(5)	7(6)	15(10)	9(9)	8(8)	4(4)	3(4)	2(11)	1(7)
用量変更 ^b		11(7)	21(15)	18(14)	22(19)	56(38)	16(15)	15(16)	15(17)	11(13)	2(11)	2(13)	44(42)
減量		0	4(3)	5(4)	16(14)	24(16)	9(9)	11(12)	7(8)	4(5)	1(6)	0	29(28)
休業		10(7)	17(13)	14(11)	8(7)	38(26)	7(7)	3(3)	7(8)	6(7)	1(6)	2(13)	17(16)
1～2		10(7)	17(13)	13(10)	8(7)	-	7(7)	3(3)	6(7)	6(7)	1(6)	2(13)	-
3～4		0	0	1(1)	0	-	0	0	1(1)	0	0	0	-
中止		11(7)	8(6)	11(9)	12(10)	42(29)	10(10)	5(5)	7(8)	2(2)	1(6)	1(7)	26(25)

参照元 : 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 21

^a 5 日以上サイクルの開始が遅延した場合

^b サイクルごとの規定投与回数 (4 回) に満たなかった場合又は減量した場合
n (%)

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

サイクル 4 までの抗腫瘍効果（最良効果）を表 2.7.6.2.1-10 に示す。

SC 群では 9 例（6%）が CR に、52 例（36%）が PR に到達し、IV 群では 6 例（8%）が CR に、25 例（34%）が PR に到達した。本治験の主要評価項目であるサイクル 4 までの全奏効率（CR+PR, ORR）は、SC 群、IV 群いずれも 42%（SC 群 61/145 例、IV 群 31/73 例）であった。ORR（SC 群）－ORR（IV 群）×0.6 の 95%信頼区間は 6.1～27.1%であり、0 は含まれないため、本治験の目的である静脈内投与に対する皮下投与の非劣性が確認された（ $p=0.00201$ ）。なお、本治験での非劣性の定義は、ORR について実薬対照である IV 群の 60%に劣らないこととした。

表 2.7.6.2.1-10. サイクル 4 までの抗腫瘍効果（最良効果） [効果判定解析対象集団]

	IV 群 N (%)	SC 群 N (%)
例数	73	145
Complete response (CR)	6 (8)	9 (6)
Partial response (PR)	25 (34)	52 (36)
near CR (nCR)	4 (5)	9 (6)
very good PR (VGPR)	2 (3)	6 (4)
Minor response (MR)	10 (14)	20 (14)
No change (NC)	25 (34)	49 (34)
Progressive disease (PD)	5 (7)	9 (6)
Not evaluable (NE)	2 (3)	6 (4)
ORR (CR+PR)	31 (42)	61 (42)
≥ VGPR (CR+nCR+VGPR)	12 (16)	24 (17)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 30

2) 副次評価項目

a) サイクル 8 までの抗腫瘍効果（最良効果）

サイクル 8 までの抗腫瘍効果（最良効果）を表 2.7.6.2.1-11 に示す。

SC 群では 15 例（10%）が CR に、61 例（42%）が PR に到達し、IV 群では 9 例（12%）が CR に、29 例（40%）が PR に到達した。サイクル 8 までの全奏効率（CR+PR, ORR）は、SC 群、IV 群いずれも 52%（SC 群 76/145 例、IV 群 38/73 例）であった。

表 2.7.6.2.1-11. サイクル 8 までの抗腫瘍効果（最良効果） [効果判定解析対象集団]

	IV 群 N (%)	SC 群 N (%)
例数	73	145
CR	9 (12)	15 (10)
PR	29 (40)	61 (42)
nCR	7 (10)	14 (10)
VGPR	2 (3)	7 (5)
MR	11 (15)	14 (10)
NC	17 (23)	40 (28)
PD	5 (7)	9 (6)
NE	2 (3)	6 (4)
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
≥ VGPR (CR+nCR+VGPR)	18 (25)	36 (25)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 32

b) TTP

TTPを表 2.7.6.2.1-12に、TTPのKaplan-Meier曲線を図 2.7.6.2.1-2に示す。

TTPは、ランダム化された日から最初にPD（又はCR後の再発）が認められた日までの期間と定義した。PDは、EBMT基準に準じて作成されたコンピュータアルゴリズムにより判定された。後治療を開始した場合は、後治療が開始される直前の評価時点で打ち切りとした。追跡不能、同意の撤回又はPD以外の理由で死亡した場合は、最終評価時点で打ち切りとした。PDで死亡した場合、死亡より前にPDが確認されていない場合、死亡日をPDが認められた日とした。ベースライン後のデータが不十分でPD判定ができない被験者は、ベースラインで打ち切りとした。PDが確認されていない被験者は、最終評価時点で打ち切りとした。

PD（又はCR後の再発）がSC群で64例（43.2%）に、IV群で41例（55.4%）に認められた。TTPの中央値はSC群10.4カ月（316.0日）、IV群9.4カ月（287.0日）であり、両群で同程度であった〔ハザード比（SC群 vs. IV群）0.839（95%信頼区間：0.564～1.249）、 $p=0.38657$ 、層別log-rank検定〕。

表 2.7.6.2.1-12. TTP [ITT 集団]

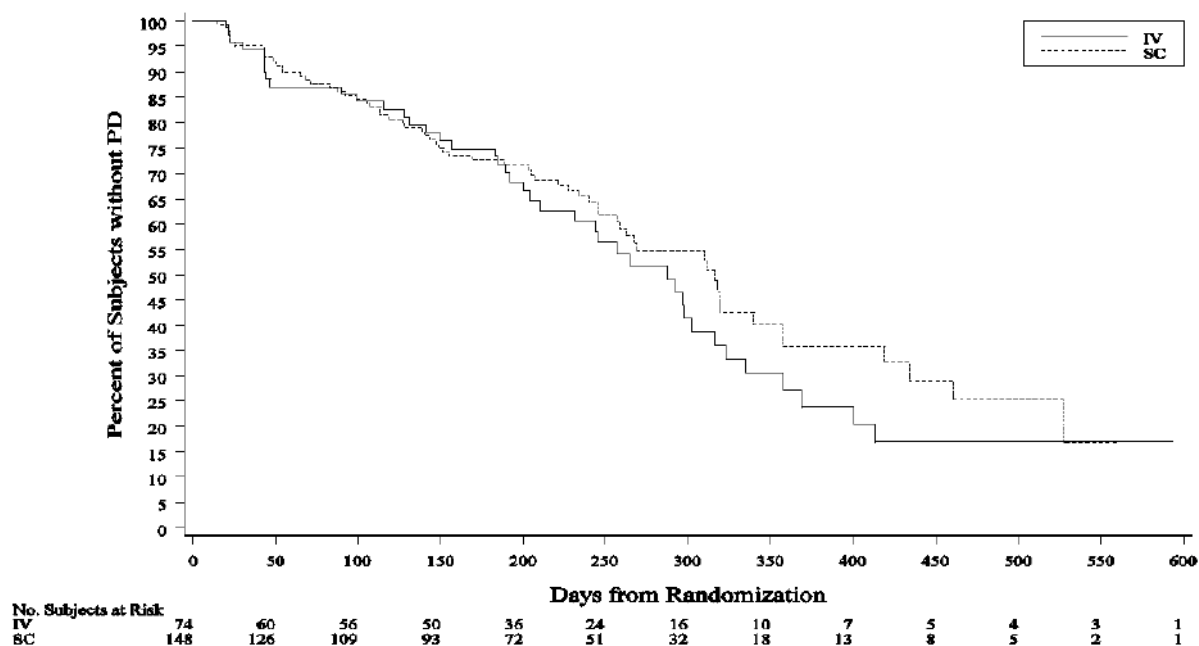
	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=148)	合計 (N=222)
評価例数	74	148	222
打ち切り例数 (%)	33 (44.6)	84 (56.8)	117 (52.7)
イベント発生数 (%)	41 (55.4)	64 (43.2)	105 (47.3)
25%点 (日) (95%信頼区間)	156.0 (116.0;210.0)	151.0 (113.0;227.0)	151.0 (128.0;205.0)
中央値 (日) (95%信頼区間)	287.0 (231.0;323.0)	316.0 (259.0;357.0)	298.0 (259.0;320.0)
75%点 (日) (95%信頼区間)	369.0 (302.0;NE)	527.0 (358.0;NE)	434.0 (358.0;NE)
P 値 ^a	0.38657		
ハザード比 (95%信頼区間) ^b	0.839 (0.564;1.249)		

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 35

NE=推定不能

^a 層別 log-rank 検定（国際病期分類及び前治療回数を層別化因子とする）

^b ハザード比の推定値は層別化因子（国際病期分類及び前治療回数）で補正した Cox 回帰モデルに基づく。



参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Figure 6

図 2.7.6.2.1-2. TTP の Kaplan-Meier 曲線 [ITT 集団]

c) PFS

PFS を表 2.7.6.2.1-13 に示す。

PFS は、ランダム化された日から PD、CR 後の再発又は死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義した。後治療を開始した場合は、後治療が開始される直前の評価時点で打ち切りとした。PD 又は CR 後の再発前に中止した場合は、最終評価時点で打ち切りとした。本試験を完了し、PD が認められず、カットオフ時点まで生存している被験者は、最終評価時点で打ち切りとした。追跡不能となった被験者は、最終評価時点で打ち切りとした。

イベント (PD、CR 後の再発又は死亡) が、SC 群で 82 例 (55.4%) に、IV 群で 48 例 (64.9%) に認められた。PFS の中央値は SC 群 10.2 カ月 (310.0 日)、IV 群 8.0 カ月 (245.0 日) であり、両群で顕著な差は認められなかった [ハザード比 (SC 群 vs. IV 群) 0.824 (95%信頼区間：0.574~1.183)、 $p=0.29450$ 、層別 log-rank 検定]。

表 2.7.6.2.1-13. PFS [ITT 集団]

	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=148)	合計 (N=222)
評価例数	74	148	222
打ち切り例数 (%)	26 (35.1)	66 (44.6)	92 (41.4)
イベント発生数 (%)	48 (64.9)	82 (55.4)	130 (58.6)
25%点 (日) (95%信頼区間)	141.0 (85.0;192.0)	139.0 (103.0;203.0)	139.0 (105.0;183.0)
中央値 (日) (95%信頼区間)	245.0 (204.0;298.0)	310.0 (246.0;330.0)	267.0 (244.0;316.0)
75%点 (日) (95%信頼区間)	358.0 (298.0;NE)	434.0 (357.0;520.0)	413.0 (355.0;472.0)
P 値 ^a	0.29450		
ハザード比 (95%信頼区間) ^b	0.824 (0.574;1.183)		

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 38

NE=推定不能

^a 層別 log-rank 検定 (国際病期分類及び前治療回数を層別化因子とする)

^b ハザード比の推定値は層別化因子 (国際病期分類及び前治療回数) で補正した Cox 回帰モデルに基づく。

d) 1 年生存率

生存期間を表 2.7.6.2.1-14 に、生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2.1-3 に示す。

生存期間は、ランダム化された日から死亡までの期間と定義した。生存している被験者又は生存情報が不明である被験者は、生存が確認された最終時点で打ち切りとした。

SC 群で 41 例 (27.7%)、IV 群で 18 例 (24.3%) の死亡が確認された。データカットオフ時点 (観察期間の中央値：11.8 カ月) での生存期間の中央値は SC 群では推定不能、IV 群 21.5 カ月 (654.0 日) であった。1 年生存率 (95%信頼区間) は、SC 群 72.6% (63.1~80.0%)、IV 群 76.7% (64.1~85.4%) であり、両群で顕著な差は認められなかった ($p=0.50368$)。

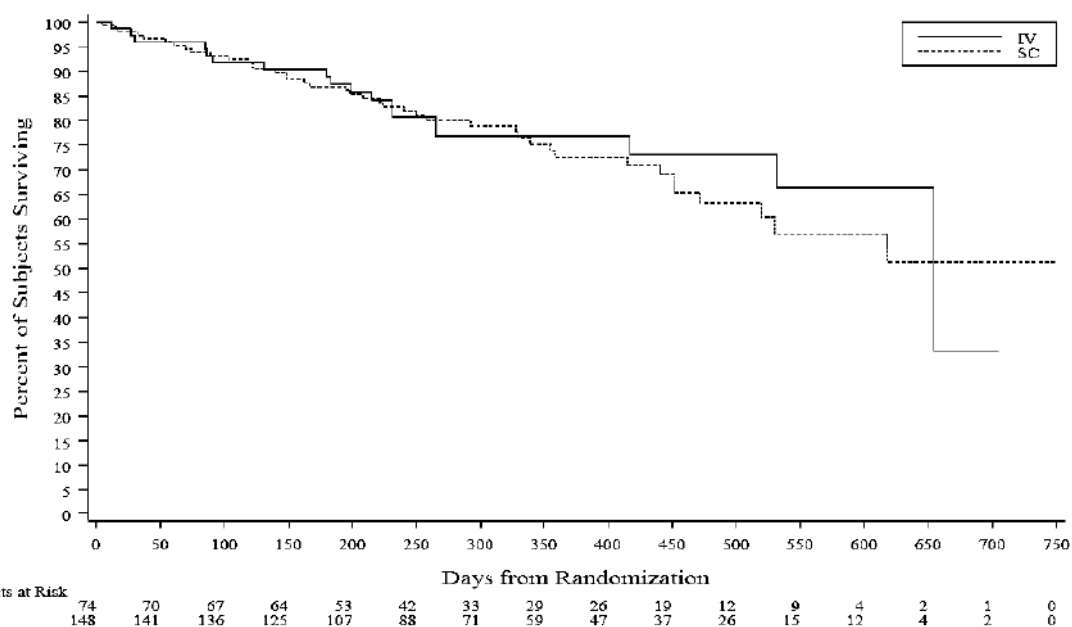
表 2.7.6.2.1-14. 生存期間 [ITT 集団]

	IV 群 (N=74)	SC 群 (N=148)	合計 (N=222)
評価例数	74	148	222
打ち切り例数 (%)	56 (75.7)	107 (72.3)	163 (73.4)
イベント発生数 (%)	18 (24.3)	41 (27.7)	59 (26.6)
25%点 (日) (95%信頼区間)	417.0 (231.0;NE)	355.0 (250.0;472.0)	355.0 (258.0;472.0)
中央値 (日) (95%信頼区間)	654.0 (532.0;NE)	NE (520.0;NE)	654.0 (532.0;NE)
75%点 (日) (95%信頼区間)	NE (654.0;NE)	NE (NE;NE)	NE (NE;NE)
1 年生存率 (%) (95%信頼区間)	76.7 (64.1;85.4)	72.6 (63.1;80.0)	73.9 (66.6;79.9)
P 値 ^a	0.50368		

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 40

NE=推定不能

^a 両群の 1 年生存率に違いがないとする仮説に基づく。



参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Figure 9

図 2.7.6.2.1-3. 生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [ITT 集団]

e) 奏効到達期間

効果判定解析対象集団における奏効到達期間を表 2.7.6.2.1-15 に、効果判定解析対象集団の奏効例における奏効到達期間を表 2.7.6.2.1-16 に示す。

初回奏効到達期間は、ランダム化された日から最初に奏効（CR 又は PR）が認められた日までの期間と定義した。奏効が認められない場合は、PD 又は後治療前の最終評価時点で打ち切りとした。

初回奏効到達期間の中央値は、SC 群 3.5 カ月（106.0 日）、IV 群 3.5 カ月（108.0 日）であり、両群で顕著な差は認められなかった [ハザード比（SC 群 vs. IV 群）1.059（95%信頼区間：0.716～1.567）、 $p=0.77247$ 、層別 log-rank 検定]。

表 2.7.6.2.1-15. 奏効到達期間 [効果判定解析対象集団]

	IV 群 (N=73)	SC 群 (N=145)	合計 (N=218)
初回奏効到達期間（日）			
評価例数	73	145	218
打ち切り例数（%）	35 (47.9)	69 (47.6)	104 (47.7)
イベント発生数（%）	38 (52.1)	76 (52.4)	114 (52.3)
25%点（95%信頼区間）	41.0 (23.0;51.0)	43.0 (25.0;45.0)	43.0 (26.0;44.0)
中央値（95%信頼区間）	108.0 (51.0;162.0)	106.0 (64.0;127.0)	106.0 (64.0;127.0)
75%点（95%信頼区間）	NE (150.0;NE)	NE (148.0;NE)	NE (180.0;NE)
P 値 ^a	0.77247		
ハザード比（95%信頼区間） ^b		1.059 (0.716;1.567)	
最良奏効到達期間（日）			
評価例数	73	145	218
打ち切り例数（%）	35 (47.9)	69 (47.6)	104 (47.7)
イベント発生数（%）	38 (52.1)	76 (52.4)	114 (52.3)
25%点（95%信頼区間）	44.0 (41.0;85.0)	45.0 (43.0;64.0)	44.0 (43.0;63.0)
中央値（95%信頼区間）	128.0 (87.0;162.0)	106.0 (86.0;128.0)	108.0 (99.0;128.0)
75%点（95%信頼区間）	NE (150.0;NE)	NE (161.0;NE)	NE (191.0;NE)
P 値 ^a	0.80777		
ハザード比（95%信頼区間） ^b		1.049 (0.710;1.552)	
完全奏効到達期間（日）			
評価例数	73	145	218
打ち切り例数（%）	64 (87.7)	128 (88.3)	192 (88.1)
イベント発生数（%）	9 (12.3)	17 (11.7)	26 (11.9)
25%点（95%信頼区間）	NE (192.0;NE)	NE (278.0;NE)	NE (NE;NE)
中央値（95%信頼区間）	NE (NE;NE)	NE (NE;NE)	NE (NE;NE)
75%点（95%信頼区間）	NE (NE;NE)	NE (NE;NE)	NE (NE;NE)
P 値 ^a	0.95127		
ハザード比（95%信頼区間） ^b		1.026 (0.456;2.308)	

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 41

NE=推定不能

注：初回奏効到達期間及び最良奏効到達期間は CR、PR（nCR 及び VGPR）を含む。

注：完全奏効到達期間は骨髄評価日を含まない。

^a 層別 log-rank 検定

^b ハザード比（SC vs. IV）が 1 未満の場合、IV の方が有効であることを意味する。

表 2.7.6.2.1-16. 奏効到達期間 [効果判定解析対象集団の奏効例]

	IV 群 (N=38)	SC 群 (N=76)
初回奏効到達期間 (日)		
N	38	76
平均値 (標準偏差)	59.3 (43.40)	55.4 (38.12)
中央値 (範囲)	43.0 (21;162)	44.0 (20;180)
最良奏効到達期間 (日)		
N	38	76
平均値 (標準偏差)	71.8 (48.62)	71.6 (51.20)
中央値 (範囲)	46.0 (22;192)	49.5 (21;278)
完全奏効到達期間 (日)		
N	9	17
平均値 (標準偏差)	77.4 (63.19)	107.9 (67.67)
中央値 (範囲)	44.0 (22;192)	87.0 (22;278)

参照元: 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 42

注: 完全奏効到達期間は骨髄評価日を含まない。

f) 奏効持続期間

効果判定解析対象集団の奏効例における奏効持続期間を表 2.7.6.2.1-17 に示す。

奏効例における奏効持続期間の中央値は SC 群 9.7 カ月 (295.0 日), IV 群 8.7 カ月 (266.0 日) であった。奏効が確認された後に, PD 又は CR からの再発が認められなかった SC 群の 45 例 (59.2%), IV 群の 20 例 (52.6%) は最終評価時点で打ち切りとした。

表 2.7.6.2.1-17. 奏効持続期間 [効果判定解析対象集団の奏効例]

	IV 群 (N=38)	SC 群 (N=76)	合計 (N=114)
評価例数	38	76	114
打ち切り例数 (%)	20 (52.6)	45 (59.2)	65 (57.0)
イベント発生数 (%)	18 (47.4)	31 (40.8)	49 (43.0)
25%点 (日) (95%信頼区間)	204.0(162.0; 254.0)	184.0(144.0; 255.0)	197.0(164.0; 247.0)
中央値 (日) (95%信頼区間)	266.0(230.0; 369.0)	295.0(255.0; 464.0)	295.0(254.0; 391.0)
75%点 (日) (95%信頼区間)	369.0(294.0; NE)	464.0(399.0; NE)	464.0(391.0; NE)

参照元: 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 43

NE=推定不能

g) 後治療

多発性骨髄腫に対する後治療を受けた被験者の割合は, SC 群 43%, IV 群 36% であった。多く (>10%) 投与された薬剤は, デキサメタゾン (27%), レナリドミド (13%), メルファラン (12%) 及びシクロホスファミド (12%) であった。

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

本項では, 治験薬の投与開始から投与終了又は最終投与後 30 日までに発現したすべての有害事象, 発現日に関係なく治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (治験薬との因果関係が「可能性小」, 「可能性大」又は「ほぼ確実」と判定された有害事象), 投与開始後に悪化した又は新たに因果関係が否定できないと判定された有害事象を対象とした。

症例報告書に治験責任医師が記載した有害事象用語は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA ver.13.0) を用いて読み替えた。重症度の評価には NCI CTCAE Version 3.0 を用いた。

a) 有害事象の分析

有害事象の発現状況の概要を表 2.7.6.2.1-18 に示す。

全有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、SC 群に比べ、IV 群の方が高かった。重篤な有害事象発現率は両群で同程度であった。

表 2.7.6.2.1-18. 有害事象の発現状況の概要 [安全性解析対象集団]

	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)
有害事象	73 (99)	140 (95)
因果関係が否定できない ^b	67 (91)	124 (84)
因果関係が否定できる	6 (8)	16 (11)
重篤な有害事象	26 (35)	53 (36)
因果関係が否定できない ^b	14 (19)	29 (20)
因果関係が否定できる	12 (16)	24 (16)
有害事象の重症度 (最悪値)	73 (99)	140 (95)
Grade 1	3 (4)	4 (3)
Grade 2	18 (24)	52 (35)
Grade 3	35 (47)	54 (37)
Grade 4	9 (12)	23 (16)
Grade 5	8 (11)	7 (5)
Grade ≥3	52 (70)	84 (57)
投与中止に至った有害事象 ^a	20 (27)	33 (22)
因果関係が否定できない ^b	17 (23)	26 (18)
因果関係が否定できる	3 (4)	7 (5)

参照元: 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 46

^a有害事象により治験薬投与を中止したと CRF で報告された被験者

^b本剤又はデキサメタゾンとの因果関係が否定できない

b) すべての有害事象

因果関係を問わないすべての有害事象及び因果関係が否定できないすべての有害事象を表 2.7.6.2.1-19 に示す。

有害事象発現率は、SC 群 95% (140/147 例)、IV 群 99% (73/74 例) であった。いずれの群でも多く認められた有害事象の SOC は、血液およびリンパ系障害、神経系障害、全身障害および投与局所様態、感染症および寄生虫症及び胃腸障害であった。

SC 群に比べ、IV 群で発現率が 10%以上高い SOC は、胃腸障害 (IV 群 58% vs. SC 群 37%)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (IV 群 35% vs. SC 群 23%) 及び神経系障害 (IV 群 66% vs. SC 群 56%) であった。胃腸障害で最も多く発現した有害事象は両群ともに下痢であり、IV 群で 36%、SC 群で 24%に発現した。神経系障害で最も多く発現した有害事象は両群ともに末梢性感覚ニューロパチーであり、IV 群で 49%、SC 群で 35%に発現した。呼吸器、胸郭および縦隔障害で多く発現した有害事象の 1 つである呼吸困難は、IV 群で 12%、SC 群で 7%に発現した。

IV 群に比べ、SC 群で発現率が 10%以上高い SOC は、臨床検査 (SC 群 18% vs. IV 群 5%) であった。臨床検査で最も多く発現した有害事象は両群ともに体重減少であり、SC 群で 15%、IV 群で 3%に発現した。

表 2.7.6.2.1-19. すべての有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV群 (N=74)		SC群 (N=147)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象発現例	73 (99)		140 (95)	
血液およびリンパ系障害	40 (54)	34 (46)	86 (59)	66 (45)
貧血	26 (35)	17 (23)	53 (36)	28 (19)
血液障害	0	0	1 (1)	1 (1)
好酸球増加症	0	0	1 (1)	1 (1)
白血球増加症	0	0	1 (1)	1 (1)
白血球減少症	16 (22)	15 (20)	29 (20)	26 (18)
リンパ球増加症	0	0	1 (1)	0
リンパ球減少症	0	0	2 (1)	1 (1)
好中球減少症	20 (27)	20 (27)	42 (29)	34 (23)
好中球増加症	0	0	2 (1)	2 (1)
脾臓梗塞	0	0	1 (1)	0
脾腫	0	0	1 (1)	0
血小板減少症	27 (36)	25 (34)	52 (35)	44 (30)
心臓障害	8 (11)	3 (4)	18 (12)	5 (3)
狭心症	0	0	1 (1)	1 (1)
不整脈	0	0	2 (1)	0
冠動脈硬化症	0	0	1 (1)	0
心房細動	1 (1)	0	2 (1)	1 (1)
徐脈性不整脈	0	0	1 (1)	0
心停止	1 (1)	0	0	0
心不全	1 (1)	0	2 (1)	0
急性心不全	0	0	1 (1)	0
心筋症	0	0	1 (1)	1 (1)
冠動脈不全	1 (1)	1 (1)	0	0
左室機能不全	1 (1)	1 (1)	0	0
心筋梗塞	1 (1)	0	1 (1)	0
動悸	0	0	3 (2)	0
洞性徐脈	0	0	1 (1)	1 (1)
上室性期外収縮	0	0	1 (1)	1 (1)
上室性頻脈	1 (1)	1 (1)	0	0
頻脈	1 (1)	0	2 (1)	0
発作性頻脈	1 (1)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (3)	1 (1)	8 (5)	1 (1)
急性前庭症候群	0	0	1 (1)	1 (1)
難聴	0	0	1 (1)	0
耳痛	0	0	1 (1)	0
耳鳴	0	0	1 (1)	0
回転性めまい	2 (3)	1 (1)	4 (3)	0
内分泌障害	0	0	1 (1)	1 (1)
クッシング症候群	0	0	1 (1)	1 (1)
眼障害	10 (14)	2 (3)	15 (10)	5 (3)
動脈硬化性網膜症	1 (1)	0	0	0
眼瞼炎	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
白内障	1 (1)	0	0	0
霰粒腫	4 (5)	1 (1)	2 (1)	0
結膜出血	0	0	1 (1)	0
結膜炎	3 (4)	0	4 (3)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1)	0
眼の障害	0	0	1 (1)	1 (1)
眼瞼刺激	0	0	1 (1)	1 (1)
眼瞼浮腫	2 (3)	1 (1)	0	0
流涙増加	1 (1)	0	0	0
黄斑症	1 (1)	0	0	0
霧視	3 (4)	0	3 (2)	1 (1)
視力障害	0	0	1 (1)	0
硝子体出血	0	0	1 (1)	1 (1)
胃腸障害	43 (58)	31 (42)	55 (37)	46 (31)
腹部不快感	0	0	1 (1)	0
腹部膨満	0	0	3 (2)	0
腹痛	8 (11)	4 (5)	5 (3)	3 (2)
上腹部痛	8 (11)	3 (4)	3 (2)	3 (2)
結腸ポリープ	0	0	1 (1)	0

表 2.7.6.2.1-19. すべての有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV群 (N=74)		SC群 (N=147)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
便秘	11 (15)	3 (4)	21 (14)	12 (8)
下痢	27 (36)	21 (28)	35 (24)	28 (19)
口内乾燥	1 (1)	1 (1)	0	0
消化不良	7 (9)	3 (4)	3 (2)	2 (1)
嚥下障害	1 (1)	0	0	0
胃炎	2 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
胃腸障害	1 (1)	0	2 (1)	2 (1)
胃腸出血	0	0	1 (1)	1 (1)
消化器痛	0	0	1 (1)	1 (1)
胃食道逆流性疾患	1 (1)	0	3 (2)	0
歯肉出血	1 (1)	1 (1)	0	0
吐血	0	0	1 (1)	1 (1)
血便排泄	0	0	1 (1)	1 (1)
痔核	1 (1)	0	0	0
腸閉塞	0	0	2 (1)	1 (1)
マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (1)	1 (1)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1)	1 (1)
悪心	14 (19)	10 (14)	27 (18)	24 (16)
嚥下痛	0	0	1 (1)	0
慢性膵炎	0	0	1 (1)	1 (1)
歯周炎	1 (1)	1 (1)	0	0
直腸出血	1 (1)	0	2 (1)	0
口内炎	2 (3)	1 (1)	0	0
歯痛	0	0	1 (1)	0
嘔吐	12 (16)	8 (11)	17 (12)	13 (9)
全身障害および投与局所様態	43 (58)	29 (39)	79 (54)	50 (34)
無力症	14 (19)	12 (16)	23 (16)	10 (7)
胸痛	2 (3)	1 (1)	5 (3)	0
悪寒	4 (5)	3 (4)	6 (4)	4 (3)
疲労	15 (20)	11 (15)	17 (12)	11 (7)
異常感	0	0	1 (1)	0
全身症状	1 (1)	0	0	0
ヘルニア	1 (1)	0	0	0
高熱	2 (3)	1 (1)	6 (4)	5 (3)
炎症	0	0	1 (1)	0
炎症性疼痛	0	0	1 (1)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	5 (3)	5 (3)
注射部位硬結	0	0	1 (1)	1 (1)
注射部位疼痛	0	0	2 (1)	2 (1)
注射部位そう痒感	0	0	2 (1)	1 (1)
注射部位反応	0	0	1 (1)	1 (1)
易刺激性	0	0	1 (1)	1 (1)
限局性浮腫	0	0	1 (1)	1 (1)
倦怠感	1 (1)	0	2 (1)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (1)	1 (1)
多臓器不全	1 (1)	0	1 (1)	0
小結節	1 (1)	0	0	0
末梢性浮腫	6 (8)	2 (3)	9 (6)	2 (1)
疼痛	2 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
発熱	12 (16)	6 (8)	28 (19)	18 (12)
突然死	0	0	1 (1)	1 (1)
肝胆道系障害	7 (9)	5 (7)	16 (11)	4 (3)
胆嚢炎	0	0	1 (1)	0
急性胆嚢炎	0	0	1 (1)	0
胆汁うっ滞	1 (1)	1 (1)	0	0
肝不全	0	0	1 (1)	0
肝機能異常	4 (5)	3 (4)	11 (7)	2 (1)
慢性活動性肝炎	1 (1)	1 (1)	0	0
中毒性肝炎	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
高ビリルビン血症	2 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (1)	0

表 2.7.6.2.1-19. すべての有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV群 (N=74)		SC群 (N=147)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	1 (1)	0	1 (1)	0
過敏症	1 (1)	0	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	40 (54)	14 (19)	72 (49)	28 (19)
四肢腫痛	0	0	1 (1)	1 (1)
急性出血性結膜炎	0	0	1 (1)	0
急性扁桃炎	0	0	2 (1)	0
細菌感染	0	0	1 (1)	0
気管支炎	1 (1)	1 (1)	10 (7)	2 (1)
蜂巣炎	1 (1)	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (1)	0	1 (1)	0
大腸菌性膀胱炎	0	0	1 (1)	0
耳感染	1 (1)	0	0	0
丹毒	1 (1)	0	0	0
大腸菌性敗血症	1 (1)	0	0	0
ウイルス性眼感染	1 (1)	0	0	0
毛包炎	0	0	2 (1)	0
真菌感染	1 (1)	1 (1)	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (1)	0
胃腸炎	1 (1)	0	2 (1)	0
B型肝炎	1 (1)	0	0	0
C型肝炎	0	0	1 (1)	0
単純ヘルペス	2 (3)	1 (1)	3 (2)	2 (1)
ヘルペスウイルス感染	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
带状疱疹	7 (9)	5 (7)	16 (11)	12 (8)
麦粒腫	0	0	2 (1)	1 (1)
インフルエンザ	1 (1)	0	2 (1)	0
注射部位腫痛	1 (1)	0	0	0
限局性感染	2 (3)	1 (1)	0	0
鼻咽頭炎	6 (8)	3 (4)	4 (3)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (1)	0
口腔ヘルペス	3 (4)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
咽頭炎	2 (3)	1 (1)	3 (2)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (1)	1 (1)
肺炎	7 (9)	2 (3)	12 (8)	4 (3)
腎盂腎炎	0	0	1 (1)	1 (1)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (1)	0
気道感染	2 (3)	1 (1)	4 (3)	0
ウイルス性気道感染	2 (3)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
鼻炎	2 (3)	0	3 (2)	1 (1)
敗血症	1 (1)	1 (1)	0	0
副鼻腔炎	1 (1)	0	2 (1)	0
皮膚感染	1 (1)	0	0	0
扁桃炎	3 (4)	0	0	0
気管炎	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
上気道感染	7 (9)	0	7 (5)	1 (1)
尿路感染	0	0	4 (3)	1 (1)
ウイルス感染	0	0	1 (1)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1)	0	1 (1)	0
外陰腔真菌感染	0	0	1 (1)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3)	0	6 (4)	1 (1)
挫傷	0	0	1 (1)	0
転倒	0	0	1 (1)	0
腓骨骨折	0	0	1 (1)	0
上腕骨骨折	1 (1)	0	1 (1)	0
腎周囲血腫	0	0	1 (1)	1 (1)
処置合併症	1 (1)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1)	0
臨床検査	4 (5)	2 (3)	26 (18)	11 (7)
血中リン減少	1 (1)	1 (1)	0	0
体温上昇	0	0	2 (1)	2 (1)
全身健康状態異常	0	0	1 (1)	0
血小板凝集亢進	0	0	1 (1)	1 (1)
血清フェリチン増加	0	0	1 (1)	1 (1)

表 2.7.6.2.1-19. すべての有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV群 (N=74)		SC群 (N=147)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重減少	2 (3)	1 (1)	22 (15)	7 (5)
体重増加	1 (1)	0	0	0
代謝および栄養障害	21 (28)	8 (11)	41 (28)	17 (12)
食欲減退	7 (9)	5 (7)	14 (10)	8 (5)
脱水	1 (1)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
糖尿病	0	0	1 (1)	1 (1)
酵素異常	1 (1)	0	5 (3)	2 (1)
高カルシウム血症	2 (3)	0	3 (2)	0
高クレアチニン血症	1 (1)	0	0	0
高血糖	5 (7)	1 (1)	7 (5)	1 (1)
高カリウム血症	1 (1)	0	7 (5)	1 (1)
高蛋白血症	1 (1)	0	0	0
高尿酸血症	2 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
低アルブミン血症	0	0	2 (1)	1 (1)
低カルシウム血症	0	0	4 (3)	2 (1)
低クロール血症	1 (1)	0	0	0
低血糖症	0	0	2 (1)	1 (1)
低カリウム血症	3 (4)	0	3 (2)	2 (1)
低マグネシウム血症	1 (1)	0	1 (1)	0
低ナトリウム血症	1 (1)	0	0	0
低蛋白血症	0	0	1 (1)	1 (1)
鉄欠乏	1 (1)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)
2型糖尿病	0	0	1 (1)	0
ビタミンB12欠乏	1 (1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (39)	10 (14)	48 (33)	17 (12)
関節痛	6 (8)	1 (1)	7 (5)	2 (1)
背部痛	8 (11)	0	21 (14)	3 (2)
骨痛	2 (3)	0	12 (8)	3 (2)
滑液包炎	1 (1)	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (1)	0
単径部痛	0	0	2 (1)	0
関節硬直	0	0	1 (1)	1 (1)
四肢不快感	1 (1)	0	0	0
筋拘縮	1 (1)	0	0	0
筋痙縮	5 (7)	4 (5)	4 (3)	4 (3)
筋緊張	0	0	1 (1)	1 (1)
筋力低下	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
筋骨格系胸痛	2 (3)	0	2 (1)	0
筋骨格痛	4 (5)	1 (1)	2 (1)	0
筋肉痛	1 (1)	1 (1)	3 (2)	3 (2)
頸部痛	2 (3)	0	0	0
四肢痛	8 (11)	4 (5)	8 (5)	3 (2)
病的骨折	0	0	1 (1)	0
軟部組織障害	0	0	1 (1)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1)	0
腱炎	1 (1)	0	1 (1)	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)	2 (3)	0	3 (2)	0
結腸癌	1 (1)	0	0	0
肺新生物	1 (1)	0	0	0
形質細胞腫	0	0	2 (1)	0
偽リンパ腫	0	0	1 (1)	0
神経系障害	49 (66)	45 (61)	82 (56)	75 (51)
意識変容状態	1 (1)	0	0	0
平衡障害	0	0	1 (1)	1 (1)
脳浮腫	1 (1)	0	1 (1)	0
灼熱感	0	0	2 (1)	2 (1)
手根管症候群	0	0	1 (1)	0
脳血管障害	1 (1)	1 (1)	0	0
浮動性めまい	2 (3)	0	10 (7)	1 (1)
異常感覚	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
味覚異常	2 (3)	0	0	0

表 2.7.6.2.1-19. すべての有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV群 (N=74)		SC群 (N=147)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脳症	2 (3)	1 (1)	0	0
頭痛	8 (11)	4 (5)	5 (3)	2 (1)
感覚鈍麻	1 (1)	1 (1)	6 (4)	5 (3)
運動低下	1 (1)	1 (1)	0	0
第3脳神経麻痺	0	0	1 (1)	1 (1)
虚血性脳卒中	1 (1)	0	0	0
嗜眠	2 (3)	2 (3)	3 (2)	3 (2)
記憶障害	0	0	1 (1)	1 (1)
不全単麻痺	0	0	2 (1)	1 (1)
運動障害	0	0	2 (1)	2 (1)
神経痛	17 (23)	17 (23)	35 (24)	34 (23)
末梢性ニューロパチー	2 (3)	2 (3)	2 (1)	2 (1)
錯感覚	6 (8)	6 (8)	9 (6)	8 (5)
不全対麻痺	0	0	2 (1)	0
対麻痺	0	0	1 (1)	0
末梢性運動ニューロパチー	3 (4)	2 (3)	7 (5)	5 (3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (1)	1 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	36 (49)	34 (46)	51 (35)	51 (35)
多発ニューロパチー	0	0	1 (1)	1 (1)
ヘルペス後神経痛	1 (1)	1 (1)	0	0
感覚障害	0	0	1 (1)	1 (1)
傾眠	1 (1)	1 (1)	0	0
脊髄圧迫	0	0	1 (1)	0
失神	3 (4)	2 (3)	2 (1)	1 (1)
中毒性脳症	0	0	2 (1)	2 (1)
振戦	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
血管性脳症	1 (1)	0	1 (1)	0
精神障害	12 (16)	6 (8)	22 (15)	11 (7)
不安	1 (1)	1 (1)	0	0
錯乱状態	1 (1)	0	1 (1)	0
抑うつ気分	0	0	1 (1)	0
うつ病	1 (1)	0	0	0
気分変調性障害	0	0	1 (1)	0
不眠症	8 (11)	4 (5)	18 (12)	10 (7)
神経過敏	0	0	1 (1)	0
神経症	0	0	1 (1)	1 (1)
人格障害	1 (1)	0	0	0
睡眠障害	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0
腎および尿路障害	6 (8)	2 (3)	21 (14)	4 (3)
高窒素血症	3 (4)	1 (1)	1 (1)	0
尿路結石	0	0	1 (1)	0
排尿困難	0	0	2 (1)	0
血尿	0	0	1 (1)	1 (1)
白血球尿	0	0	1 (1)	0
腎結石症	0	0	1 (1)	0
蛋白尿	0	0	1 (1)	0
腎不全	2 (3)	0	5 (3)	1 (1)
急性腎不全	0	0	2 (1)	0
腎機能障害	3 (4)	2 (3)	11 (7)	2 (1)
尿閉	0	0	1 (1)	0
生殖系および乳房障害	2 (3)	2 (3)	4 (3)	2 (1)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (1)	0
骨盤痛	0	0	1 (1)	0
精巣障害	1 (1)	1 (1)	0	0
精巣痛	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
女性外陰部潰瘍	0	0	1 (1)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (35)	11 (15)	34 (23)	5 (3)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (1)	0
急性呼吸不全	1 (1)	0	0	0
アレルギー性気管支炎	0	0	1 (1)	0
慢性気管支炎	1 (1)	1 (1)	0	0
気管支痙攣	0	0	1 (1)	1 (1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1)	0	2 (1)	0

表 2.7.6.2.1-19. すべての有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV群 (N=74)		SC群 (N=147)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽	6 (8)	1 (1)	12 (8)	1 (1)
発声障害	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0
呼吸困難	9 (12)	6 (8)	11 (7)	2 (1)
労作性呼吸困難	2 (3)	0	2 (1)	0
鼻出血	1 (1)	1 (1)	0	0
しゃっくり	0	0	1 (1)	1 (1)
低酸素症	1 (1)	0	0	0
肺障害	1 (1)	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (1)	0
口腔咽頭痛	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
胸水	1 (1)	0	0	0
胸膜炎	1 (1)	0	1 (1)	0
湿性咳嗽	1 (1)	0	0	0
肺水腫	1 (1)	0	0	0
ラ音	1 (1)	0	0	0
呼吸障害	1 (1)	0	0	0
気道うっ血	0	0	1 (1)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1)	0	1 (1)	0
鼻漏	1 (1)	0	3 (2)	0
上気道抵抗症候群	1 (1)	0	0	0
上気道うっ血	1 (1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	13 (18)	5 (7)	35 (24)	23 (16)
集簇性ざ瘡	1 (1)	0	0	0
皮膚炎	2 (3)	0	1 (1)	1 (1)
アレルギー性皮膚炎	1 (1)	0	3 (2)	3 (2)
皮膚乾燥	2 (3)	0	5 (3)	2 (1)
湿疹	0	0	2 (1)	0
紅斑	2 (3)	0	5 (3)	4 (3)
嵌入爪	0	0	1 (1)	0
寝汗	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
そう痒症	2 (3)	0	7 (5)	6 (4)
発疹	5 (7)	3 (4)	10 (7)	7 (5)
斑状丘疹状皮疹	1 (1)	1 (1)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (1)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1)	1 (1)
皮膚萎縮	0	0	1 (1)	1 (1)
皮膚硬結	1 (1)	0	0	0
皮膚反応	0	0	1 (1)	1 (1)
顔面腫脹	0	0	2 (1)	1 (1)
蕁麻疹	1 (1)	0	1 (1)	0
血管障害	13 (18)	7 (9)	28 (19)	14 (10)
動脈硬化症	0	0	1 (1)	0
血腫	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
高血圧	3 (4)	0	14 (10)	4 (3)
低血圧	4 (5)	3 (4)	6 (4)	2 (1)
起立性低血圧	3 (4)	2 (3)	8 (5)	6 (4)
末梢冷感	0	0	1 (1)	0
静脈炎	3 (4)	2 (3)	0	0
静脈瘤	1 (1)	0	0	0
血管炎	0	0	1 (1)	1 (1)

参照元: 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Attachment 4.1.4

c) Grade 3 以上の有害事象

いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.2.1-20 に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、SC 群 57% (84/147 例)、IV 群 70% (52/74 例) であった。Grade 3 以上の有害事象の多くは血液およびリンパ系障害であった (SC 群 33%, IV 群 34%)。貧血、白血球減少症及び好中球減少症は両群で同程度であったが、血小板減少症は IV 群に比べ、

SC 群で低かった（SC 群 13%，IV 群 19%）。神経系障害の Grade 3 以上の有害事象の発現率は，IV 群（23%）に比べ，SC 群（14%）で低く，特に，末梢性感覚ニューロパチーは SC 群で低かった（SC 群 5%，IV 群 15%）。

表 2.7.6.2.1-20. Grade 3 以上の有害事象（5%以上）〔安全性解析対象集団〕

MedDRA/J V13.0 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)
Grade 3 以上の有害事象発現例	52 (70)	84 (57)
血液およびリンパ系障害	25 (34)	49 (33)
貧血	6 (8)	18 (12)
白血球減少症	5 (7)	9 (6)
好中球減少症	13 (18)	26 (18)
血小板減少症	14 (19)	19 (13)
胃腸障害	5 (7)	10 (7)
下痢	4 (5)	3 (2)
全身障害および投与局所様態	9 (12)	11 (7)
無力症	4 (5)	3 (2)
感染症および寄生虫症	11 (15)	15 (10)
肺炎	6 (8)	8 (5)
神経系障害	17 (23)	20 (14)
神経痛	7 (9)	5 (3)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (15)	7 (5)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 50

2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

a) 死亡

死亡例の概要を表 2.7.6.2.1-21 に示す。最終投与後 30 日以内の死亡例の詳細を「(8)死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細」に示す。

治験期間（追跡調査期を含む）中に SC 群の 40 例（27%）及び IV 群の 18 例（24%）が死亡した。SC 群で最も多い死因は PD（18%），IV 群で最も多い死因は PD 及び有害事象（各 9%）であった。SC 群の 2 例（1%）及び IV 群の 2 例（3%）は，因果関係の否定できない有害事象により死亡した。因果関係の否定できない有害事象により死亡した SC 群の 2 例（1%）及び IV 群の 1 例（1%）は，投与期間（最終投与後 30 日以内）中に死亡した。

表 2.7.6.2.1-21. 死亡例の概要 [安全性解析対象集団]

	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)	合計 (N=221) n (%)
死亡した被験者	18 (24)	40 (27)	58 (26)
治験期間中の死亡	18 (24)	40 (27)	58 (26)
PD	7 (9)	26 (18)	33 (15)
有害事象	7 (9)	5 (3)	12 (5)
因果関係が否定できない有害事象	2 (3)	2 (1)	4 (2)
因果関係が否定できる有害事象	5 (7)	3 (2)	8 (4)
その他	4 (5)	9 (6)	13 (6)
初回投与後 30 日以内の死亡	3 (4)	3 (2)	6 (3)
PD	0	1 (1)	1 (<1)
有害事象	3 (4)	2 (1)	5 (2)
因果関係が否定できない有害事象	0	1 (1)	1 (<1)
因果関係が否定できる有害事象	3 (4)	1 (1)	4 (2)
初回投与後 60 日以内の死亡	3 (4)	7 (5)	10 (5)
PD	0	3 (2)	3 (1)
有害事象	3 (4)	4 (3)	7 (3)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (1)	2 (1)
因果関係が否定できる有害事象	3 (4)	2 (1)	5 (2)
最終投与後 30 日以内の死亡	5 (7)	8 (5)	13 (6)
PD	0	4 (3)	4 (2)
有害事象	5 (7)	4 (3)	9 (4)
因果関係が否定できない有害事象	1 (1)	2 (1)	3 (1)
因果関係が否定できる有害事象	4 (5)	2 (1)	6 (3)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 53

b) 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.1-22 に示す。因果関係の否定できない重篤な有害事象の詳細を「(8)死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細」に示す。

重篤な有害事象の発現率は、SC 群 36% (53/147 例)、IV 群 35% (26/74 例) であった。全身障害および投与局所様態 (SC 群 7%, IV 群 1%) 以外の SOC において、両群で顕著な差は認められなかった。全身障害および投与局所様態で最も多く発現した重篤な有害事象は発熱であった (SC 群 3%, IV 群 0%)。最も多く発現した重篤な有害事象は、感染症および寄生虫症の肺炎であった (SC 群 6%, IV 群 7%)。

表 2.7.6.2.1-22. 重篤な有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)
重篤な有害事象発現例	26 (35)	53 (36)
血液およびリンパ系障害	2 (3)	3 (2)
貧血	1 (1)	0
好中球減少症	1 (1)	1 (1)
脾腫	0	1 (1)
血小板減少症	1 (1)	1 (1)
心臓障害	5 (7)	7 (5)
狭心症	0	1 (1)
不整脈	0	1 (1)
冠動脈硬化症	0	1 (1)
心房細動	0	2 (1)
徐脈性不整脈	0	1 (1)
心停止	1 (1)	0
心不全	0	1 (1)
急性心不全	0	1 (1)
冠動脈不全	1 (1)	0
心筋梗塞	1 (1)	0
上室性頻脈	1 (1)	0
発作性頻脈	1 (1)	0
耳および迷路障害	0	1 (1)
急性前庭症候群	0	1 (1)
胃腸障害	4 (5)	8 (5)
腹部不快感	0	1 (1)
腹痛	1 (1)	1 (1)
下痢	3 (4)	3 (2)
吐血	0	1 (1)
腸閉塞	0	1 (1)
マロリー・ワイス症候群	0	1 (1)
悪心	0	1 (1)
慢性膵炎	0	1 (1)
嘔吐	1 (1)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	1 (1)	11 (7)
無力症	0	2 (1)
胸痛	0	1 (1)
倦怠感	0	1 (1)
多臓器不全	1 (1)	1 (1)
疼痛	0	1 (1)
発熱	0	4 (3)
突然死	0	1 (1)
肝胆道系障害	1 (1)	3 (2)
急性胆嚢炎	0	1 (1)
肝不全	0	1 (1)
肝機能異常	1 (1)	0
中毒性肝炎	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	8 (11)	16 (11)
気管支炎	0	1 (1)
大腸菌性敗血症	1 (1)	0
C型肝炎	0	1 (1)
带状疱疹	0	2 (1)
注射部位膿瘍	1 (1)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (1)
肺炎	5 (7)	9 (6)
敗血症	1 (1)	0
副鼻腔炎	0	1 (1)
皮膚感染	1 (1)	0
尿路感染	0	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	2 (1)
上腕骨折	1 (1)	1 (1)
腎周囲血腫	0	1 (1)
代謝および栄養障害	2 (3)	6 (4)
食欲減退	0	2 (1)
脱水	0	2 (1)
高カルシウム血症	1 (1)	1 (1)
低カリウム血症	0	1 (1)
腫瘍崩壊症候群	1 (1)	2 (1)

表 2.7.6.2.1-22. 重篤な有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3)	1 (1)
関節痛	1 (1)	0
背部痛	1 (1)	0
病的骨折	0	1 (1)
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)	2 (3)	1 (1)
結腸癌	1 (1)	0
肺新生物	1 (1)	0
形質細胞腫	0	1 (1)
神経系障害	4 (5)	10 (7)
脳浮腫	1 (1)	0
脳血管障害	1 (1)	0
脳症	1 (1)	0
虚血性脳卒中	1 (1)	0
神経痛	0	2 (1)
不全対麻痺	0	2 (1)
対麻痺	0	1 (1)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1)	2 (1)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	1 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3)	2 (1)
脊髄圧迫	0	1 (1)
失神	1 (1)	0
中毒性脳症	0	1 (1)
血管性脳症	1 (1)	0
精神障害	1 (1)	1 (1)
錯乱状態	1 (1)	0
神経症	0	1 (1)
腎および尿路障害	3 (4)	7 (5)
排尿困難	0	1 (1)
血尿	0	1 (1)
腎不全	2 (3)	3 (2)
急性腎不全	0	1 (1)
腎機能障害	1 (1)	0
尿閉	0	1 (1)
生殖系および乳房障害	0	1 (1)
女性外陰部潰瘍	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7)	8 (5)
アレルギー性気管支炎	0	1 (1)
気管支痙攣	0	1 (1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1)	2 (1)
咳嗽	0	1 (1)
呼吸困難	1 (1)	2 (1)
肺障害	1 (1)	0
鼻閉	0	1 (1)
胸水	1 (1)	0
胸膜炎	1 (1)	1 (1)
血管障害	2 (3)	3 (2)
血腫	0	1 (1)
低血圧	1 (1)	0
起立性低血圧	1 (1)	2 (1)

参照元: 26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 54

3) 用量変更 (減量, 休薬, サイクル遅延) に至った有害事象

減量に至った有害事象を表 2.7.6.2.1-23 に示す。

本剤の減量に至った有害事象の発現率は, SC 群 31% (46/147 例), IV 群 43% (32/74 例) であった。本剤の減量に至った事象の多くは, 神経系障害であった (SC 群 25%, IV 群 36%)。最も多く発現した本剤の減量に至った有害事象は, 末梢性感覚ニューロパチー (SC 群 17%, IV 群 31%) であり, 次いで, 神経痛 (SC 群 11%, IV 群 19%) が多かった。デキサメタゾンの減量に至った有害事象の発現率は, 両群で同程度であった (SC 群 6%, IV 群 8%)。

表 2.7.6.2.1-23. 減量に至った有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV 群			SC 群		
	合計	Vel	Dex	合計	Vel	Dex
	(N=74) n (%)	(N=74) n (%)	(N=39) n (%)	(N=147) N (%)	(N=147) n (%)	(N=82) n (%)
減量に至った有害事象発現例	33 (45)	32 (43)	3 (8)	48 (33)	46 (31)	5 (6)
血液およびリンパ系障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
急性前庭症候群	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
胃腸障害	3 (4)	2 (3)	1 (3)	6 (4)	5 (3)	2 (2)
腹痛	1 (1)	0	1 (3)	0	0	0
便秘	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
下痢	1 (1)	1 (1)	0	3 (2)	3 (2)	1 (1)
消化不良	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
胃炎	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
悪心	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
嘔吐	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
全身障害および投与局所様態	4 (5)	2 (3)	2 (5)	4 (3)	1 (1)	3 (4)
無力症	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
悪寒	1 (1)	0	1 (3)	0	0	0
疲労	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
易刺激性	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
限局性浮腫	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
末梢性浮腫	1 (1)	0	1 (3)	1 (1)	0	1 (1)
疼痛	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1)	1 (1)	0	4 (3)	4 (3)	0
関節痛	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
背部痛	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
骨痛	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
四肢痛	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
神経系障害	27 (36)	27 (36)	1 (3)	37 (25)	37 (25)	1 (1)
灼熱感	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
異常感覚	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
神経痛	14 (19)	14 (19)	1 (3)	16 (11)	16 (11)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
錯感覚	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	23 (31)	23 (31)	1 (3)	25 (17)	25 (17)	1 (1)
精神障害	1 (1)	0	1 (3)	1 (1)	1 (1)	0
不安	1 (1)	0	1 (3)	0	0	0
神経症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
腎不全	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
生殖系および乳房障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
精巣障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
発疹	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
血管障害	1 (1)	1 (1)	0	3 (2)	2 (1)	1 (1)
高血圧	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
起立性低血圧	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
血管炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 55

Vel：本剤，Dex：デキサメタゾン

休薬に至った有害事象を表 2.7.6.2.1-24 に示す。

本剤の休薬に至った有害事象の発現率は、SC 群 30% (44/147 例)，IV 群 39% (29/74 例) であった。本剤の休薬に至った有害事象で最も多い SOC は、血液およびリンパ系障害 (SC 群 10%、

IV 群 16%) で、次いで神経系障害であった (SC 群 7%, IV 群 14%)。神経系障害で最も多く発現した本剤の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチーであった (SC 群 3%, IV 群 9%)。

表 2.7.6.2.1-24. 休薬に至った有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	合計 (N=74) n (%)	IV 群 Vel (N=74) n (%)	Dex (N=39) n (%)	合計 (N=147) n (%)	SC 群 Vel (N=147) n (%)	Dex (N=82) n (%)
休薬に至った有害事象発現例	29 (39)	29 (39)	6 (15)	44 (30)	44 (30)	8 (10)
血液およびリンパ系障害	12 (16)	12 (16)	0	15 (10)	15 (10)	1 (1)
貧血	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
好中球減少症	6 (8)	6 (8)	0	10 (7)	10 (7)	0
脾腫	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
血小板減少症	6 (8)	6 (8)	0	3 (2)	3 (2)	1 (1)
心臓障害	0	0	0	3 (2)	3 (2)	1 (1)
不整脈	0	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
冠動脈硬化症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
心房細動	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
心不全	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
胃腸障害	3 (4)	3 (4)	1 (3)	9 (6)	9 (6)	0
腹部膨満	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
腹痛	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
便秘	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
下痢	2 (3)	2 (3)	1 (3)	6 (4)	6 (4)	0
歯肉出血	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
慢性膵炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
嘔吐	0	0	0	4 (3)	4 (3)	0
全身障害および投与局所様態	2 (3)	1 (1)	2 (5)	7 (5)	7 (5)	0
無力症	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
悪寒	1 (1)	1 (1)	1 (3)	2 (1)	2 (1)	0
疲労	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
末梢性浮腫	1 (1)	0	1 (3)	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
発熱	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (1)	1 (1)	1 (1)
肝機能異常	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
中毒性肝炎	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
過敏症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	7 (9)	7 (9)	2 (5)	9 (6)	9 (6)	2 (2)
気管支炎	0	0	0	2 (1)	2 (1)	1 (1)
C型肝炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
带状疱疹	2 (3)	2 (3)	0	2 (1)	2 (1)	0
肺炎	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	2 (1)	1 (1)
気道感染	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
上気道感染	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
食欲減退	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
脱水	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
酵素異常	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
関節痛	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
神経系障害	10 (14)	10 (14)	2 (5)	10 (7)	10 (7)	2 (2)
平衡障害	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
異常感覚	0	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
神経痛	6 (8)	6 (8)	2 (5)	4 (3)	4 (3)	1 (1)

表 2.7.6.2.1-24. 休薬に至った有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	合計 (N=74) n (%)	IV 群 Vel (N=74) n (%)	Dex (N=39) n (%)	合計 (N=147) n (%)	SC 群 Vel (N=147) n (%)	Dex (N=82) n (%)
末梢性ニューロパチー	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (9)	7 (9)	2 (5)	4 (3)	4 (3)	1 (1)
ヘルペス後神経痛	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
中毒性脳症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
精神障害	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0	0	0
不安	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
腎機能障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4)	3 (4)	1 (3)	2 (1)	2 (1)	1 (1)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
胸膜炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
肺水腫	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	5 (3)	4 (3)	1 (1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
紅斑	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
そう痒症	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
発疹	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
皮膚萎縮	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
顔面腫脹	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
血管障害	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
起立性低血圧	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 56

Vel：本剤，Dex：デキサメタゾン

サイクル遅延に至った有害事象を表 2.7.6.2.1-25 に示す。

サイクル遅延に至った有害事象の発現率は、SC 群 20% (30/147 例)，IV 群 34% (25/74 例) であった。サイクル遅延に至った有害事象の多くは、感染症および寄生虫症（各群 8%），並びに神経系障害（各群 7%）であった。

表 2.7.6.2.1-25. サイクル遅延に至った有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)
サイクル遅延 ^a に至った有害事象発現例	25 (34)	30 (20)
血液およびリンパ系障害	6 (8)	3 (2)
貧血	1 (1)	2 (1)
白血球減少症	1 (1)	0
好中球減少症	2 (3)	1 (1)
血小板減少症	3 (4)	1 (1)
心臓障害	0	1 (1)
狭心症	0	1 (1)
胃腸障害	1 (1)	0
下痢	1 (1)	0
嘔吐	1 (1)	0
全身障害および投与局所様態	3 (4)	2 (1)
無力症	3 (4)	1 (1)
胸痛	0	1 (1)
疲労	1 (1)	0
肝胆道系障害	4 (5)	1 (1)
肝機能異常	1 (1)	1 (1)
中毒性肝炎	1 (1)	0
高ビリルビン血症	2 (3)	0
感染症および寄生虫症	6 (8)	12 (8)
気管支炎	0	1 (1)
ウイルス性結膜炎	0	1 (1)
大腸菌性敗血症	1 (1)	0

表 2.7.6.2.1-25. サイクル遅延に至った有害事象 [安全性解析対象集団] (続き)

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	IV 群 (N=74) n (%)	SC 群 (N=147) n (%)
B型肝炎	1 (1)	0
带状疱疹	2 (3)	3 (2)
インフルエンザ	0	1 (1)
咽頭炎	1 (1)	0
肺炎	0	1 (1)
急性腎盂腎炎	0	1 (1)
気道感染	0	3 (2)
ウイルス性気道感染	0	1 (1)
副鼻腔炎	0	1 (1)
扁桃炎	1 (1)	0
上気道感染	1 (1)	0
ウイルス感染	0	1 (1)
臨床検査	0	1 (1)
全身健康状態異常	0	1 (1)
代謝および栄養障害	0	1 (1)
酵素異常	0	1 (1)
神経系障害	5 (7)	10 (7)
虚血性脳卒中	1 (1)	0
神経痛	2 (3)	6 (4)
対麻痺	0	1 (1)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3)	7 (5)
ヘルペス後神経痛	1 (1)	0
脊髄圧迫	0	1 (1)
腎および尿路障害	1 (1)	1 (1)
腎不全	1 (1)	0
腎機能障害	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4)	3 (2)
アレルギー性気管支炎	0	1 (1)
気管支痙攣	0	1 (1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1)
呼吸困難	1 (1)	0
胸水	1 (1)	0
胸膜炎	1 (1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1)	0
集簇性ざ瘡	1 (1)	0
血管障害	2 (3)	2 (1)
高血圧	0	1 (1)
低血圧	1 (1)	0
起立性低血圧	0	1 (1)
静脈炎	1 (1)	0

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 57

* 5 日以上サイクルの開始が遅延し、eCRF にサイクル遅延と記録された場合

4) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2.1-26 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は、SC 群 22% (33/147 例)、IV 群 27% (20/74 例) であった。投与中止に至った有害事象で最も多い SOC は、神経系障害であった (SC 群 12%, IV 群 15%)。神経系障害で最も多く発現した投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチーであった (SC 群 5%, IV 群 12%)。

表 2.7.6.2.1-26. 投与中止に至った有害事象 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	合計 n (%)	IV 群(N=74)		合計 n (%)	SC 群(N=147)	
		因果関係が 否定できる n (%)	因果関係が 否定できない n (%)		因果関係が 否定できる n (%)	因果関係が 否定できない n (%)
投与中止 ^a に至った有害事象発現例	20 (27)			33 (22)		
血液およびリンパ系障害	1 (1)	1 (1)	0	3 (2)	0	3 (2)
貧血	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
好中球減少症	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	2 (1)	0	2 (1)
心臓障害	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
心不全	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
胃腸障害	1 (1)	0	1 (1)	4 (3)	1 (1)	3 (2)
下痢	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
腸閉塞	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
悪心	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
全身障害および投与局所様態	1 (1)	0	1 (1)	3 (2)	2 (1)	1 (1)
無力症	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
悪寒	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
疲労	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
高熱	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
倦怠感	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
肝胆道系障害	3 (4)	0	3 (4)	1 (1)	1 (1)	0
胆汁うっ滞	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
肝不全	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
慢性活動性肝炎	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (4)	2 (3)	1 (1)	4 (3)	2 (1)	2 (1)
ウイルス性結膜炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
C型肝炎	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
肺炎	2 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
臨床検査	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
体重減少	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
神経系障害	11 (15)	2 (3)	9 (12)	17 (12)	1 (1)	16 (11)
平衡障害	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
運動障害	0	0	0	2 (1)	0	2 (1)
神経痛	7 (9)	0	7 (9)	7 (5)	0	7 (5)
末梢性ニューロパチー	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
不全対麻痺	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (12)	2 (3)	7 (9)	8 (5)	0	8 (5)
失神	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
腎および尿路障害	0	0	0	4 (3)	3 (2)	1 (1)
腎不全	0	0	0	3 (2)	2 (1)	1 (1)
腎機能障害	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
呼吸困難	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
そう痒症	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
発疹	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
血管障害	2 (3)	0	2 (3)	1 (1)	0	1 (1)
低血圧	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
起立性低血圧	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 58

^a 有害事象により投与を中止し、eCRF に投与中止と記録された場合

5) 臨床的に重要な有害事象

a) 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチー関連事象は、高位語（HLT）の末梢性ニューロパチーNEC（末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー）を対象とした。

末梢性ニューロパチーNECの概要を表 2.7.6.2.1-27 に示す。

末梢性ニューロパチーNECの発現率は、SC 群 38%（56/147 例）、IV 群 53%（39/74 例）であった。Grade 2 以上の事象の発現率は SC 群 24%、IV 群 41%であり、Grade 3 以上の事象の発現率は SC 群 6%、IV 群 16%であった。末梢性ニューロパチーNECで最も多く発現した事象は、末梢性感覚ニューロパチーであった。

表 2.7.6.2.1-27. 末梢性ニューロパチーNECの概要 [安全性解析対象集団]

MedDRA/J V13.0 高位語 (HLT) 基本語 (PT)	N (%)						
	すべて	G _{≥2}	G _{≥3}	重篤	中止	減量	休薬
IV 群 (N=74)							
末梢性ニューロパチーNEC	39 (53)	30 (41)	12 (16)	2 (3)	10 (14)	24 (32)	8 (11)
末梢性ニューロパチー	2 (3)	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
末梢性運動ニューロパチー	3 (4)	3 (4)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	36 (49)	28 (38)	11 (15)	2 (3)	9 (12)	23 (31)	7 (9)
SC 群 (N=147)							
末梢性ニューロパチーNEC	56 (38)	35 (24)	9 (6)	4 (3)	9 (6)	27 (18)	5 (3)
末梢性ニューロパチー	2 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (1)	0
末梢性運動ニューロパチー	7 (5)	4 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	51 (35)	32 (22)	7 (5)	2 (1)	8 (5)	25 (17)	4 (3)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 59

b) 心律動及び伝導障害

心律動及び伝導障害関連事象は、HLTの心伝導障害、心徴候および症状 NEC（動悸のみ）、心拍障害 NEC、上室性不整脈及び心室性不整脈および心停止を対象とした。

Grade 3 以上の事象（SC 群 1%、IV 群 3%）及び重篤な事象（SC 群 3%、IV 群 4%）の発現率は、両群間で顕著な差は認められなかった。

c) 心不全

心不全関連事象は、高位グループ用語の心不全、並びに PTの左室機能不全、心室機能不全及び拡張機能障害を対象とした。

心不全関連事象は、SC 群の 3 例（2%）、IV 群の 2 例（3%）に認められた。SC 群で認められたすべての事象は Grade 3 以上であり、2 例（1%）では重篤な事象が認められた。IV 群で認められた事象はいずれも Grade 2 以下であり、非重篤であった。

d) 低血圧

低血圧関連事象は、PTの低血圧及び起立性低血圧を対象とした。

低血圧関連事象は、SC 群では 14 例（10%）に認められ、2 例（1%）では重篤な事象が認められた。Grade 3 以上の事象は認められなかった。IV 群では 7 例（9%）に認められ、Grade 3 以上の事象及び重篤な事象が各 2 例（3%）に認められた。

e) 急性びまん性浸潤性肺疾患

急性びまん性浸潤性肺疾患の対象は、5.3.5.1.1-1 の Appendix 2.2 の 2.2.12.2.6 項に記載した。

急性びまん性浸潤性肺疾患は、SC 群の 1 例（1%）で急性呼吸窮迫症候群が認められた。IV 群では認められなかった。

f) 出血

出血関連事象の対象は、5.3.5.1.1-1 の Appendix 2.2 の 3.2 項に記載した。

出血関連事象は、SC 群では 7 例（5%）、IV 群では 2 例（3%）に認められた。SC 群の 7 例中 1 例（1%）では Grade 3 以上の事象（血尿）が認められたが、それ以外は Grade 1 又は 2 であった。

g) 帯状疱疹

帯状疱疹関連事象の対象は、5.3.5.1.1-1 の Appendix 2.2 の 2.2.12.2.9 項に記載した。

帯状疱疹関連事象は、SC 群では 16 例（11%）に認められ、Grade 3 以上の事象及び重篤な事象が各 2 例（1%）に認められた。IV 群では 7 例（9%）に認められ、1 例（1%）では Grade 3 以上の事象が認められた。重篤な事象は認められなかった。

抗ウイルス薬の予防投与別にみた帯状疱疹関連事象の発現状況を表 2.7.6.2.1-28 に示す。

SC 群の 46 例（31%）及び IV 群の 30 例（41%）は抗ウイルス薬の予防投与を受けた。SC 群で抗ウイルス薬の予防投与を受けた被験者のうち、1 例（2%）で帯状疱疹が認められた。IV 群で抗ウイルス薬の予防投与を受けた被験者に帯状疱疹が認められた被験者はいなかった。抗ウイルス薬の予防投与を受けなかった被験者のうち、SC 群では 15%、IV 群では 16%の被験者で帯状疱疹が認められた。

表 2.7.6.2.1-28. 抗ウイルス薬の予防投与別の帯状疱疹関連事象 [安全性解析対象集団]

	合計	IV 群 予防投与 なし	IV 群 予防投与 あり	合計	SC 群 予防投与 なし	SC 群 予防投与 あり
	(N=74) n (%)	(N=44) n (%)	(N=30) n (%)	(N=147) n (%)	(N=101) n (%)	(N=46) n (%)
帯状疱疹関連事象の発現なし	67 (91)	37 (84)	30 (100)	131 (89)	86 (85)	45 (98)
帯状疱疹関連事象の発現あり	7 (9)	7 (16)	0	16 (11)	15 (15)	1 (2)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 63

h) 心膜疾患

心膜疾患関連事象は両群ともに認められなかった。

i) 中枢神経系障害

SC 群において中枢神経系障害は認められなかった。IV 群では 2 例（3%）に脳症が認められ、そのうちの 1 例（1%）では Grade 3 以上の事象が認められた。

6) 局所注射部位反応

SC 群の 85 例（58%）で局所注射部位反応が 1 件以上認められた。局所注射部位反応の多くは軽度（38%）又は中等度（18%）であり、高度の注射部位反応を報告した被験者は 2 例（1%）のみであった。局所注射部位反応はすべて消失した。9 例（6%）では、局所反応の有害事象として報告された。

7) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査の重症度（最悪値）を表 2.7.6.2.1-29 に示す。

すべての Grade 及び Grade 3 以上の臨床検査異常変動で最も多く認められたのは、血液毒性であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少の発現率は、両群で同程度であった（SC 群 14%、IV 群 12%）。Grade 3 以上の白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少の発現率は、IV 群に比べ、SC 群の方が 5%以上低かった。

血液生化学検査で Grade 4 の異常変動が認められたのは、SC 群では AST 増加（1%）、クレアチニン増加（1%）、カリウム低下（1%）及びカルシウム増加（2%）であり、IV 群ではナトリウム低下（1%）であった。

表 2.7.6.2.1-29. 血液学的検査及び血液生化学検査の重症度 (最悪値)

	IV 群 (N=74)					SC 群 (N=147)					合計 (N=221)				
	Grade, n (%)					Grade, n (%)					Grade, n (%)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
血液学的検査	合計	合計				合計	合計				合計	合計			
ヘモグロビン	n	n				n	n				n	n			
白血球数	74	2 (3)	33 (45)	30 (41)	8 (11)	1 (1)	147	3 (2)	51 (35)	72 (49)	16 (11)	5 (3)	84 (38)	102 (46)	6 (3)
好中球数	74	9 (12)	22 (30)	30 (41)	12 (16)	1 (1)	147	30 (20)	49 (33)	56 (38)	12 (8)	0	71 (32)	86 (39)	1 (<1)
血小板数	74	17 (23)	9 (12)	27 (36)	18 (24)	3 (4)	147	48 (33)	24 (16)	42 (29)	29 (20)	4 (3)	65 (29)	69 (31)	7 (3)
血液生化学検査	74	5 (7)	36 (49)	16 (22)	11 (15)	6 (8)	147	17 (12)	75 (51)	29 (20)	19 (13)	7 (5)	111 (50)	45 (20)	13 (6)
AST (SGOT)	71	50 (70)	18 (25)	1 (1)	2 (3)	0	141	85 (60)	49 (35)	4 (3)	2 (1)	1 (1)	67 (32)	5 (2)	1 (<1)
ALT (SGPT)	71	54 (76)	14 (20)	2 (3)	1 (1)	0	140	92 (66)	42 (30)	3 (2)	3 (2)	0	56 (27)	5 (2)	0
クレアチニン	71	43 (61)	21 (30)	2 (3)	5 (7)	0	142	82 (58)	45 (32)	11 (8)	3 (2)	1 (1)	66 (31)	13 (6)	1 (<1)
ALP	71	50 (70)	21 (30)	0	0	0	140	89 (64)	43 (31)	7 (5)	1 (1)	0	64 (30)	7 (3)	0
ビリルビン増加	71	61 (86)	5 (7)	3 (4)	2 (3)	0	141	116 (82)	18 (13)	5 (4)	2 (1)	0	23 (11)	8 (4)	0
カリウム増加	71	53 (75)	11 (15)	6 (8)	1 (1)	0	141	104 (74)	23 (16)	11 (8)	3 (2)	0	34 (16)	17 (8)	0
カリウム低下	71	61 (86)	8 (11)	0	2 (3)	0	141	122 (87)	15 (11)	0	2 (1)	2 (1)	23 (11)	0	2 (1)
ナトリウム増加	70	66 (94)	2 (3)	2 (3)	0	0	141	116 (82)	12 (9)	13 (9)	0	0	14 (7)	15 (7)	0
ナトリウム低下	70	52 (74)	13 (19)	0	4 (6)	1 (1)	141	110 (78)	26 (18)	0	5 (4)	0	39 (18)	0	1 (<1)
アルブミン低下	71	40 (56)	20 (28)	10 (14)	1 (1)	0	142	80 (56)	37 (26)	21 (15)	4 (3)	0	57 (27)	31 (15)	0
高血糖	70	36 (51)	26 (37)	7 (10)	1 (1)	0	139	61 (44)	67 (48)	9 (6)	2 (1)	0	93 (44)	16 (8)	0
低血糖	70	64 (91)	6 (9)	0	0	0	139	118 (85)	19 (14)	2 (1)	0	0	182 (87)	2 (1)	0
カルシウム増加	70	61 (87)	8 (11)	1 (1)	0	0	141	112 (79)	23 (16)	2 (1)	1 (1)	3 (2)	173 (82)	3 (1)	3 (1)
カルシウム低下	70	38 (54)	25 (36)	6 (9)	1 (1)	0	141	73 (52)	55 (39)	10 (7)	3 (2)	0	111 (53)	16 (8)	0

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 66

8) バイタルサイン

治験期間中、SC 群の 71%及び IV 群の 69%の被験者で体重が減少した。5～<10%の体重減少（Grade 1）が SC 群の 22%及び IV 群の 16%、10～<20%の体重減少（Grade 2）が SC 群の 13%及び IV 群の 12%、20%以上の体重減少（Grade 3）が IV 群の 1 例に認められた。SC 群の 15%及び IV 群の 3%で、有害事象として体重減少が報告された。

9) KPS

SC 群のベースライン（147 例）における KPS スコアの平均値は 82.6 であった。その後、KPS スコアは推移し、投与終了時（119 例）では 76.5 であった。IV 群のベースライン（74 例）における KPS スコアの平均値は 84.6 であった。その後、KPS スコアは推移し、投与終了時（64 例）では 80.0 であった。

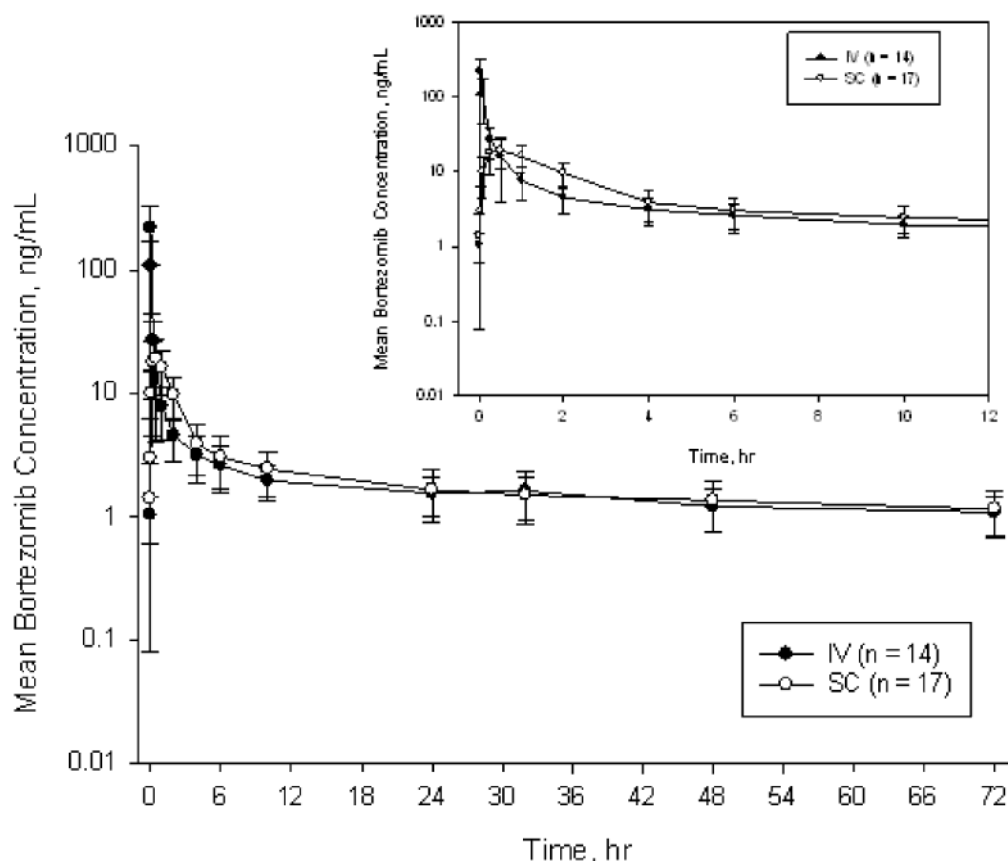
(7) 薬物動態／薬力学の結果

薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団（ともに 31 例、IV 群：14 例、SC 群：17 例）について、本剤 1.3 mg/m²を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の薬物動態及び薬力学を比較検討した。なお、以下の文章中の数値は、特別な記載がない限り「平均値」を代表値として使用した。

1) 薬物動態

薬物動態解析対象集団 31 例（IV 群：14 例、SC 群：17 例）での本剤 1.3 mg/m²を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の血漿中ボルテゾミブの濃度－時間推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.2.1-4 及び表 2.7.6.2.1-30 に示す。

SC 投与時の血漿中ボルテゾミブの C_{max} は IV 投与時の約 1/10 であり、t_{max}（中央値）は SC 及び IV 投与時でそれぞれ 0.50 及び 0.03 時間と SC 時で若干遅延した。一方、AUC_{last} は SC 及び IV 投与時でほぼ同様の値（それぞれ 155 ng·h/mL 及び 151 ng·h/mL）であり、幾何平均値の比（SC / IV）とその 90%信頼区間は 0.992 (0.8018 - 1.2280)であった。



参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Figure 2

図 2.7.6.2.1-4. 本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の血漿中ボルテゾミブ濃度－時間推移（平均値±SD）〔薬物動態解析対象集団〕

表 2.7.6.2.1-30. 本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ〔薬物動態解析対象集団〕

投与経路 (例数)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
IV	Mean	223	0.03	151
(N=14)	SD	101	(0.03 – 0.08)	42.9
SC	Mean	20.4	0.50	155
(N=17)	SD	8.87	(0.08 – 1.00)	56.8

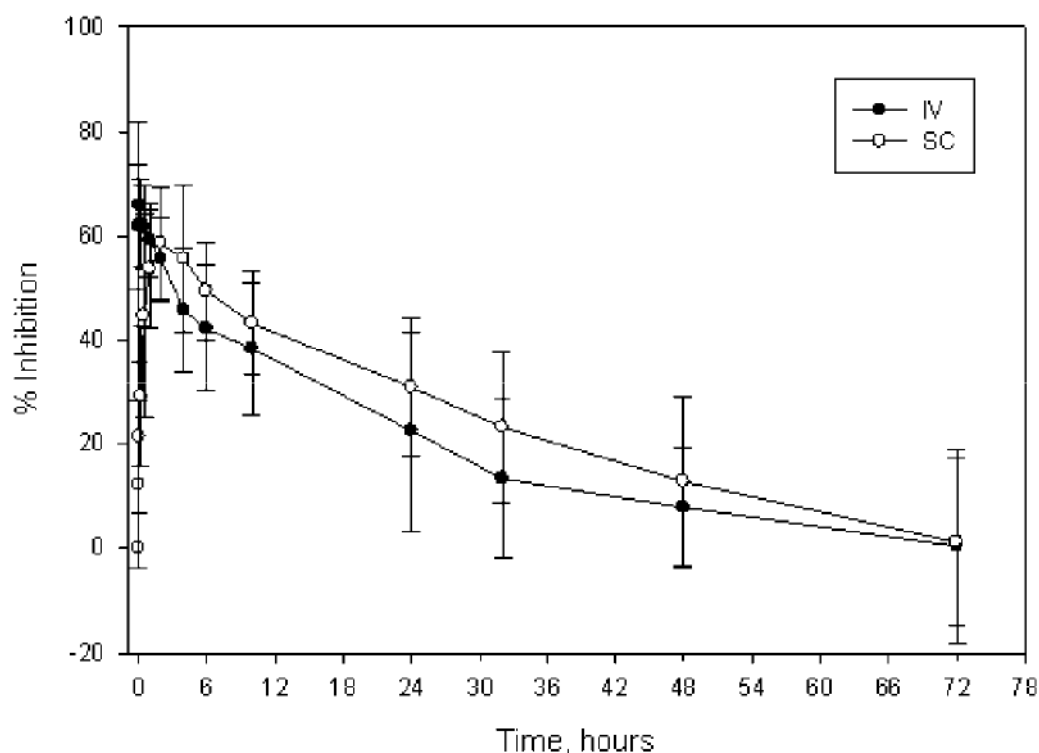
参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 23

^aMedian (Min - Max)

2) 薬力学

薬力学解析対象集団 31 例（IV 群：14 例，SC 群：17 例）での本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の血液中 20S プロテアソーム活性阻害率の時間推移及び薬力学パラメータを図 2.7.6.2.1-5 及び表 2.7.6.2.1-31 に示す。

IV 及び SC 投与時の t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.08 時間及び 2.00 時間であり，SC 投与時で遅延した。IV 及び SC 投与時の E_{max} はそれぞれ 69.3% 及び 63.7% と同程度であった。また AUE₇₂ はそれぞれ 1383 %·h 及び 1714 %·h と SC 時で若干高値を示したが，個体間でのバラツキ（CV% = 36 - 55%）を考慮すると，投与経路間で大きな差はないと考えられた。



参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Figure 3

図 2.7.6.2.1-5. 本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の
血液中 20S プロテアソーム活性阻害率—時間推移（平均値±SD）
〔薬力学解析対象集団〕

表 2.7.6.2.1-31. 本剤 1.3 mg/m² を IV 及び SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の
薬力学パラメータ [平均値 (SD)] 〔薬力学解析対象集団〕

Parameter	Treatment	
	IV (N=14)	SC (N=17)
t _{max} (h) ^a	0.08 (0.03 – 0.5)	2.00 (0.5 – 24)
E _{max} (%)	69.3 (13.2)	63.7 (10.6)
AUE ₇₂ (%·h)	1383 (767)	1714 (617)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 25

^aMedian (Min - Max)

3) 投与部位又は調製液濃度による薬物動態及び薬力学への影響

探索的解析の結果、被験者数は少ないが、薬物動態及び薬力学パラメータの皮下投与部位（大腿部又は腹部）による明確な差はなかった（表 2.7.6.2.1-32 及び表 2.7.6.2.1-33）。

表 2.7.6.2.1-32. 本剤 1.3 mg/m² を大腿部又は腹部に SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の
血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ [薬物動態解析対象集団]

投与部位 (例数)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
大腿部 (N=11)	Mean	17.7	0.50	171
	SD	8.40	(0.08 – 1.00)	62.1
腹部 (N=6)	Mean	25.4	0.38	127
	SD	8.08	(0.25 – 1.00)	33.3

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 26

^aMedian (Min - Max)

表 2.7.6.2.1-33. 本剤 1.3 mg/m²を大腿部又は腹部に SC 投与したときのサイクル 1 の 11 日目の
薬力学パラメータ [薬力学解析対象集団]

投与部位 (例数)		E _{max} (%)	t _{max} ^a (h)	AUE ₇₂ (%・h)
大腿部 (N=11)	Mean	59.1	2	1700
	SD	6.37	(0.5 – 10)	484
腹部 (N=6)	Mean	72.3	3	1741
	SD	12.1	(1 – 24)	863

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 27

^aMedian (Min - Max)

また、本剤の皮下投与時の調製液濃度は 2.5 mg/mL になるように調製した。一方、CAN-1004 試験では、皮下投与時の調製液濃度は 1 mg/mL であったが、皮下投与後の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータは両試験間で同様であった（表 2.7.6.2.1-34）。したがって、皮下投与時の調製液濃度はボルテゾミブの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.2.1-34. 本剤 1.3 mg/m²を 2.5 mg/mL 又は 1 mg/mL の濃度で SC 投与したときの
サイクル 1 の 11 日目の薬物動態及び薬力学パラメータ

Parameter	2.5 mg/mL ^a	1 mg/mL ^b
C _{max} (ng/mL) ^c	20.4 (8.87)	22.5 (5.36)
t _{max} (h) ^d	0.5 (0.08 – 1.00)	0.5 (0.25 – 1.00)
AUC _{last} (ng・h/mL) ^c	155 (56.8)	195 (51.2)
AUE ₇₂ (%・h) ^c	1714 (617)	1619 (804)
E _{max} (%) ^c	63.7 (10.6)	57.0 (12.8)

参照元：26866138-MMY-3021 Clinical Study Report Table 28

^a26866138-MMY-3021^b26866138-CAN-1004^cMean (SD)^dMedian (Min - Max)

(8) 死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

1) 最終投与後 30 日以内の死亡

被験者識別番号 307506

被験者 307506 (IV 群) (死因：冠動脈不全、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象：冠動脈不全、最良効果：MR) は分泌型 (IgG 型) 多発性骨髄腫を有する 81 歳白人男性で、BSA は 1.6 m²、体重は 59 kg、ベースラインの KPS は 70% であった。既往歴の報告はなかった。被験者は多発性骨髄腫に対してプレドニゾロン、メルファラン、シクロホスファミド、ビンクリスチン及び lomustine による前治療を受けており、進行が確認される 2 年以上前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図で臨床的に問題となる異常は認めず、左室駆出率は 65% であった。また、スクリーニング期の血圧は 160/80 mm Hg、脈拍数は 64 bpm であった。ベースラインの胸部 X 線で臨床的に問題となる異常は認めなかった。前治療薬には治験中に継続投与したゾレドロン酸があった。規定した事象以外の事象に対して投与した併用薬は、バラシクロビル塩酸塩、チオクト酸及びシアノコバラミン/ベンフォチアミン (Milgamma) であった。

2009 年 7 月 7 日、被験者を IV 群にランダムに割り付け、同日、治験薬の初回投与を行った [サイクル 1 Day 1 (C1D1), Day 1]。

C4D11 (Day 81), 本剤の最終投与を行った。同日の好中球数は正常範囲内であった。

C4D15 (Day 85), 被験者は重篤な有害事象である冠動脈不全のため自宅で突然死した (CIOMS)。治験責任医師は冠動脈不全と本剤との因果関係を可能性小 (possibly related) と判断した。剖検が実施された。剖検結果は入手できなかった (CIOMS)。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ: 2009-03954

被験者識別番号 307701

被験者 307701 (IV 群) [死因: 心停止 (剖検結果: 敗血症, 肺炎), 最良効果: PR] は分泌型 (IgG 型) 多発性骨髄腫を有する 71 歳白人女性で, BSA は 1.9 m^2 , 体重は 78 kg, ベースラインの KPS は 90% であった。既往歴には, 高血圧及び不整脈があった。被験者は多発性骨髄腫に対してビンクリスチン, lomustine, シクロホスファミド, メルファラン及び prednisone による前治療を受けており, 進行が確認される 5 年以上前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図で臨床的に問題となる異常は認めなかった。スクリーニング期の左室駆出率は入手できなかった。また, スクリーニング期の血圧は 150/90 mm Hg, 脈拍数は 74 bpm であった。スクリーニング時に被験者はニューロパチーを呈していなかった。ベースラインの胸部 X 線は正常であった。前治療薬には, 治験中に継続投与したエナラプリル及びアセチルサリチル酸があった。規定した事象以外の事象に対して投与した併用薬は, プレドロン酸, silybum marianum, アモキシシリン, almagel, meldonium, ピラセタム, neurobion, パラセタモール及び他の抗ウイルス薬であった。

2008 年 12 月 29 日, 被験者を IV 群にランダムに割り付け, 同日, 治験薬の初回投与を行った (C1D1, Day 1)。C5D1 (Day 93), デキサメタゾンの投与を開始した。本剤の最終投与は C8D11 (Day 180), デキサメタゾンの最終投与は C8D12 (Day 181) であった。

Day 180 の好中球数は 8.0 g/L であった (正常範囲: $2.0 \sim 5.0 \times 10^9 / \text{L}$)。

C8D14 (Day 183), 被験者は治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象で Grade 2 の皮膚感染と診断された。同日, 被験者は心停止のため死亡した。治験責任医師は心停止と本剤及びデキサメタゾンとの因果関係を多分なし (doubtfully related) と判断した。Day 185 に実施された剖検で敗血症及び両側性肺炎が明らかになった (CIOMS)。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ: 2009-02669 及び RU-JNJFOC-20090700442 (3)

被験者識別番号 307802

被験者 307802 (SC 群) [死因: 急性心不全 (剖検結果: 原疾患進行), 重要な有害事象: 急性心不全, 最良効果: NE] は分泌型 (IgG 型) 多発性骨髄腫を有する 71 歳白人女性で, BSA は 1.5 m^2 , 体重は 52 kg, ベースラインの KPS は 80% であった。既往歴には, 全身性アテローム性動脈硬化症, 動脈性高血圧症, 心不全, 貧血, 慢性気管支炎, 肺硬化症及び変形性関節症があった。被験者は多発性骨髄腫に対してメルファラン, プレドニゾロン, ビンクリスチン, lomustine 及びシクロホスファミドによる前治療を受けており, 進行が確認された 14 日後に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図は正常, 左室駆出率は 58% であった。また, スクリーニング期の血圧は 135/80 mm Hg, 脈拍数は 70 bpm であった。ベースラインの胸部 X 線で臨床的に問題となる異常は認めなかった。前治

療薬には、治験中に継続投与したエナラプリル、メトプロロール及びアセチルサリチル酸があった。規定した事象以外の事象に対して投与した併用薬は、clodronic acid であった。

2009年6月15日、被験者をSC群にランダムに割り付け、2009年6月16日、治験薬の初回投与を行った（C1D1, Day 2）。

C1D3の好中球数は正常範囲内であった。

C1D4（Day 5）、治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象の急性心不全及び有害事象のGrade 2の発熱と診断された。デキサメタゾン、ケトプロフェン、エピネフリン、アトロピン及びプレドニゾロンが投与された。C1D4（Day 5）、被験者に本剤の最終投与を行った。その後、同日（Day 5）に被験者は急性心不全のため死亡した。治験責任医師は急性心不全と本剤との因果関係を関連なし（not related）と判断した。剖検で原疾患進行による死亡であることが確認された（CIOMS）。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ：RU-JNJFOC-20090606929（2）、2009-02513

被験者識別番号 332801

被験者 332801（IV群）（死因：心筋梗塞、最良効果：NE）は分泌型（IgG型）多発性骨髄腫を有する71歳白人男性で、BSAは1.8 m²、体重は65.6 kg、ベースラインのKPSは90%であった。既往歴には心筋梗塞、心虚血、心不全、高血圧、2型糖尿病及び高コレステロール血症があった。被験者は多発性骨髄腫に対してメルファラン及びサリドマイドによる前治療を受けており、進行が確認される約2年前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図は正常であった。スクリーニング期の左室駆出率は入手できなかった。また、スクリーニング期の血圧は120/70 mm Hg、脈拍数は74 bpmであった。ベースラインの胸部X線は正常であった。前治療薬には、治験中も継続投与したカンデサルタン、アセチルサリチル酸、クロピドグレル、カルベジロール、フロセミド、レパグリニド、アトルバスタチン、citalopram及びpantoprazoleがあった。規定した事象以外の事象に対して投与した併用薬は濃厚赤血球及びロペラミドであった。

2009年10月20日、被験者をIV群にランダムに割り付け、2009年10月22日、治験薬の初回投与を行った（C1D1, Day 3）。C1D8（Day 10）、被験者に本剤の最終投与を行った。この日の好中球数は正常範囲内であった。

同日〔C1D8（Day 10）〕、被験者は治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象である心筋梗塞のため入院した。Nadroparin、パラセタモール及びピペラシリン/タゾバクタム

（Tazocin）が投与された。C1D10（Day 12）、被験者は急性心筋梗塞のため死亡した。剖検は実施されなかった（CIOMS）。治験責任医師は、心筋梗塞と本剤との因果関係を関連なし（not related）と判断した。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ：2009-04590、BE-JNJFOC-20091100550（2）

被験者識別番号 338305

被験者 338305（SC群）（死因：疾患進行、最良効果：PD）は分泌型（IgG型）多発性骨髄腫を有する61歳白人男性で、BSAは1.6 m²、体重は52 kg、ベースラインのKPSは70%であった。既往歴には、慢性気管支炎、肺炎、慢性胃炎、Grade 3の胃下垂、慢性胆管炎、慢性膵炎、慢性

前立腺炎、前立腺腺腫及び Grade 1 の貧血があった。被験者は多発性骨髄腫に対してプレドニゾロン、メルファラン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、lomustine、ドキソルビシン及びデキサメタゾンによる前治療を受けており、進行が確認される 9 日前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴はなかったが、2007 年 5 月 8 日まで多発性骨髄腫に対して放射線療法を受けていた（ランダム化の 1 年以上前）。ベースラインの胸部 X 線で臨床的に問題となる異常は認めなかった。前治療薬には、メベンダゾールがあった。規定した事象以外の事象に対して投与した併用薬には clodronic acid 及び塩化ナトリウムがあった。

2009 年 3 月 3 日、被験者を SC 群にランダムに割り付け、同日、被験者に治験薬の初回投与を行った（C1D1, Day 1）。

C1D4（Day 4）、被験者に本剤の最終投与を行った。

C1D8（Day 8）、被験者は治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象である Grade 3 の不全対麻痺〔急性脊髄血流循環障害（acute spinal blood circulation disorder）、下肢不全対麻痺（lower paraparesis）、骨盤内臓器機能障害（pelvic organs function disorder）〕と診断された。本事象のため、C1D8（Day 8）に本剤の 2 回分の投与を一時中断し、再開されることはなかった。被験者にメチルプレドニゾロン及びアミノフィリンを投与した。C1D14（Day 14）、Grade 3 の不全対麻痺は Grade 2 まで軽快したものの持続した。

C1D11 の好中球数は正常範囲内であった。

C1D15（Day 15）、被験者に治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象である多臓器不全が発現した。本事象のため本剤は永続的に中止された。同日（Day 15）、被験者は多臓器不全のため死亡した。治験責任医師は多臓器不全と本剤との因果関係を関連なし（not related）と判断した。剖検は実施されなかった（CIOMS）。治験責任医師は多臓器不全が疾患進行によるものと判断した（CIOMS）。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ：2009-00955

被験者識別番号 338408

被験者 338408（SC 群）（死因：疾患進行、最良効果：NC）は分泌型（IgA 型）多発性骨髄腫を有する 51 歳白人男性で、BSA は 2.3 m²、体重は 103 kg、ベースラインの KPS は 90% であった。既往歴には、網膜血管症、発作性心房細動を伴う Grade 2 の虚血性心疾患、本態性高血圧症、骨端症、Grade 2 の骨痛（ossalgia）、脳症及び慢性脳血管不全があった。被験者は多発性骨髄腫に対してデキサメタゾン、メルファラン及びプレドニゾロンによる前治療を受けており、進行が確認される 18 日前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図で期外収縮及び徐脈を認めた（臨床的に問題なし）。スクリーニング期の左室駆出率は入手できなかった。また、スクリーニング期の血圧は 130/80 mm Hg、脈拍数は 58 bpm であった。ベースラインの胸部 X 線で臨床的に問題となる異常は認めなかった。被験者に前治療薬は投与されていなかった。併用薬には、ゾレドロン酸、パミドロン酸、アシクロビル、etamsilate、prednisone、nikethamide、セフトリアキソン、ボリコナゾール、metamizole 及びジフェンヒドラミンがあり、新鮮凍結血漿及び赤血球輸血も併用された。

2009 年 7 月 17 日、被験者を SC 群にランダムに割り付け、同日、治験薬の初回投与を行った（C1D1, Day 1）。

C2D6 (Day 27), 被験者は治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象である Grade 2 の心房細動と診断された。本剤に対して取られた措置はなかった。被験者にアミオダロン及びアセチルサリチル酸/酸化マグネシウム (Albylenterosolubile) による治療を行った。発現から 3 日後に本事象は消失した。

C4D11 (Day 67), 本剤の最終投与を行った。

C4D12 (Day 68), 治験薬との因果関係が否定できる重篤な有害事象である Grade 3 の椎骨の形質細胞腫が発現した。C4D26 (Day 82), 有害事象として Grade 2 の貧血及び Grade 2 の血小板減少症が認められた。C4D32 (Day 88), Grade 2 の貧血は Grade 4 に, Grade 2 の血小板減少症は Grade 3 に悪化した。Etamsilate 及び prednisone の投与を開始し, 血小板減少症に対して凍結血漿を輸血した。同時に, 形質細胞腫に対して nalbuphine を投与し, 貧血に対して赤血球を輸血した。また, 感染予防のためセフトリアキソン及びポリコナゾールを投与した。形質細胞腫, 血小板減少症及び貧血は持続した。

明らかな疾患進行のため, Day 82 に被験者は治験を中止した。Day 88 の好中球数は正常範囲内であった。Day 89, 被験者は疾患進行により死亡した。剖検は実施されなかった (CIOMS)。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ: 被験者番号: 2009-03369 及び 2009-03975

被験者識別番号 338705

被験者 338705 (IV 群) [死因: 脳浮腫, 多臓器不全, 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象: 末梢性感覚ニューロパチー (Grade 2), 脳症 (Grade 3), 脳損傷 (Grade 3), 最良効果: PD] は分泌型 (IgG 型) 多発性骨髄腫を有する 41 歳白人男性で, BSA は 1.7 m², 体重は 65 kg, ベースラインの KPS は 70% であった。既往歴には, 心筋症, NYHA Class I の心不全及び貧血があった。被験者は多発性骨髄腫に対してシクロホスファミド, デキサメタゾン, プレドニゾン及びメルファランによる前治療を受けており, 進行が確認される 61 日前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図で臨床的に問題となる異常は認めなかった。また, スクリーニング期の血圧は 120/60 mmHg, 脈拍数は 78 bpm であった。スクリーニング時に被験者はニューロパチーを呈していなかった。ベースラインの胸部 X 線で臨床的に問題となる異常は認めなかった。前治療薬には, 治験中に継続投与した硫酸鉄及びアロプリノールがあった。規定した事象以外の事象に対して投与した併用薬は, パミドロン酸, メロペネム, 乳酸ナトリウム, 塩化マグネシウム, calcium chloride dihydrate, 塩化カリウム及びレボフロキサシンであった。

2009 年 6 月 4 日, 被験者を IV 群にランダムに割り付け, 2009 年 6 月 5 日, 被験者に治験薬の初回投与を行った (C1D1, Day 2)。

C1D19 (Day 20), 被験者に重篤な有害事象である Grade 2 の末梢性感覚ニューロパチー及び運動ニューロパチー, Grade 3 の脳症 (MRI 上), Grade 3 の脳血管障害が発現し, 入院した。Day 22 までに, 被験者に重篤な有害事象で Grade 4 の血管性脳症が発現した。これらの事象のため, C1D11 (Day 12) の投与後に本剤を一時中断した。被験者はガバペンチン, ロルノキシカム, ジアゼパム, ジフェンヒドラミン, trineurin, essential 303, blood calf deprot (除タンパク幼牛血液抽出物), チオクト酸, 非経口栄養液, 塩化カリウム, 血小板凝集阻害薬, 塩化カルシウム, 塩化マグネシウム, 乳酸ナトリウム, カルバマゼピン, metamizole, デキサメタゾン及びクロロ

プロマジンを投与された。3日後に Grade 3 の脳血管発作、9日後に Grade 4 の血管性脳症、11日後に Grade 2 の末梢性感覚及び運動ニューロパチーが消失した。治験責任医師は本剤との因果関係について末梢性感覚ニューロパチー、脳症及び脳血管発作は可能性小 (possibly related)、末梢性運動ニューロパチーは関連なし (not related)、Grade 4 の血管性脳症は多分なし (doubtfully related) と判断した。

C1D11 (Day 12)、被験者に本剤の最終投与を行った。明らかな疾患進行のため、Day 28 に本剤の投与を中止した。

C1D27 (Day 28) の好中球数は正常範囲内であった。

C1D29 (Day 30)、被験者は脳浮腫及び多臓器不全のため死亡した。治験責任医師は両事象とも本剤と関連なしと判断した。

製造者管理番号/SAE 治験ナラティブ : 2009-02530

被験者識別番号 348101

被験者 348101 (SC 群) (死因 : 疾患進行, 最良効果 : NC) は分泌型 (IgA 型) 多発性骨髄腫を有する 51 歳白人男性で, BSA は 1.9 m^2 , 体重は 71.8 kg, ベースラインの KPS は 90% であった。既往歴には, 高血圧があった。被験者は多発性骨髄腫に対してビンクリスチン, ドキソルビシン塩酸塩, デキサメタゾン, シクロホスファミド並びにサリドマイド及びデキサメタゾンによる前治療を受けており, 進行が確認される 1 年以上前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴はなかったが, 2005 年 11 月 23 日まで放射線療法を受けていた (ランダム化の 3 年以上前)。ベースラインの胸部 X 線で臨床的に問題となる異常は認めなかった。前治療薬には, 治験中に継続投与したアロプリノール, ramipril 及びパミドロン酸二ナトリウムがあった。併用薬は, トラマドール及び赤血球 2 単位であった。

2009 年 10 月 20 日, 被験者を SC 群にランダムに割り付け, 同日, 被験者に治験薬の初回投与を行った (C1D1, Day 1)。

C2D12 (Day 32) の好中球数は $2.3 \times 10^9/\text{L}$ (正常範囲 : $2.80 \sim 6.80 \times 10^9/\text{L}$) であった。Grade 4 の血小板減少症の有害事象のため, 本剤の投与を一時中断し, C2D98 (Day 29) の最終投与後は再開しなかった。

Day 54, 被験者は疾患進行により死亡した。

被験者識別番号 348102

被験者 348102 (SC 群) [死因 : 肺炎, 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 : 肺炎, 重要な有害事象 : 心不全 (Grade 3), 最良効果 : NE] は分泌型 (IgG 型) 多発性骨髄腫を有する 71 歳白人女性で, BSA は 1.8 m^2 , 体重は 66.5 kg, ベースラインの KPS は 90% であった。既往歴には, 高血圧, 心筋梗塞, 狭心症及び糖尿病があった。被験者は多発性骨髄腫に対してデキサメタゾン, メルファラン, prednisone 及びサリドマイドによる前治療を受けており, 進行が確認される 210 日前に治療を中止していた。多発性骨髄腫に対する手術歴又は放射線療法歴はなかった。スクリーニング期の心電図で臨床的に問題となる異常は認めなかった。スクリーニング期の左室駆出率は入手できなかった。また, スクリーニング期の血圧は 145/80 mm Hg, 脈拍数は 88 bpm であった。ベースラインの胸部 X 線は正常であった。前治療薬には, 治験中に継続投