

目次

略号一覧表.....	5
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 薬理学的分類及び目標とする適応症.....	7
2.5.1.1.1 薬理学的分類.....	7
2.5.1.1.2 目標とする適応症.....	7
2.5.1.2 関連する科学的背景.....	8
2.5.1.2.1 多発性骨髄腫.....	8
2.5.1.2.2 多発性骨髄腫に対する現在の薬物治療.....	8
2.5.1.2.3 アンメットメディカルニーズ.....	9
2.5.1.2.4 臨床開発プログラム.....	10
2.5.1.2.5 規制当局との協議.....	14
2.5.1.2.6 本剤の経口製剤の今後の開発.....	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	16
2.5.2.1 製剤.....	16
2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ.....	16
2.5.2.3 相対的バイオアベイラビリティ.....	16
2.5.2.4 食事の影響.....	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	18
2.5.3.1 薬物動態.....	18
2.5.3.2 PKに対する内因性要因の影響.....	19
2.5.3.2.1 年齢、性別、疾患.....	19
2.5.3.2.2 人種.....	19
2.5.3.2.3 腎機能障害.....	19
2.5.3.2.4 肝機能障害.....	20
2.5.3.3 薬物相互作用.....	20
2.5.3.3.1 本剤に対する他の薬物の影響.....	20
2.5.3.3.2 併用薬のPKに対する本剤の影響.....	21
2.5.3.3.3 トランスポーターを介した相互作用.....	21
2.5.3.3.4 本剤とレナリドミド/デキサメタゾン (LenDex) 併用時の薬物相互作用.....	22
2.5.3.4 薬力学.....	22
2.5.3.5 QTcに対する本剤の影響.....	22
2.5.3.6 曝露量-反応解析.....	23
2.5.4 有効性の概括評価.....	24
2.5.4.1 試験対象集団.....	24
2.5.4.1.1 C16010 試験.....	24
2.5.4.1.2 第1相試験.....	25
2.5.4.1.3 試験間の比較.....	25

2.5.4.2 試験デザイン .....	26
2.5.4.2.1 試験の全般的デザイン .....	26
2.5.4.3 C16010 試験（国際共同第3相試験）における有効性の結果 .....	27
2.5.4.3.1 C16010 試験における有効性の主要評価項目：無増悪生存期間 .....	27
2.5.4.3.2 C16010 試験における有効性の重要な副次評価項目 .....	35
2.5.4.3.3 C16010 試験における有効性のその他の副次評価項目 .....	37
2.5.4.3.4 C16010 試験における有効性の2回目の中間解析 .....	39
2.5.4.3.5 C16010 試験日本人部分集団における有効性（2回目の中間解析） .....	45
2.5.4.4 有効性の結果の試験間比較：C16010 試験（1回目の中間解析）、C16004 試験及び C16003 試験 .....	51
2.5.4.4.1 抗腫瘍効果 .....	51
2.5.4.4.2 高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者における有効性 .....	52
2.5.4.5 長期の有効性 .....	53
2.5.4.5.1 C16010 試験 .....	53
2.5.4.5.2 第1相試験 .....	53
2.5.4.6 特別な患者集団における有効性 .....	54
2.5.4.6.1 C16010 試験 .....	54
2.5.4.6.2 第1相試験 .....	58
2.5.4.6.3 結論 .....	58
2.5.5 安全性の概括評価 .....	59
2.5.5.1 安全性解析対象集団及び曝露状況 .....	60
2.5.5.2 全体の曝露状況 .....	61
2.5.5.3 試験対象集団の患者背景 .....	62
2.5.5.3.1 C16010 試験における患者背景 .....	62
2.5.5.3.2 Overall safety analysis population における患者背景 .....	62
2.5.5.3.3 C16010 試験及び overall safety analysis population における併用薬 .....	63
2.5.5.4 有害事象 .....	64
2.5.5.4.1 全ての有害事象の概要 .....	64
2.5.5.4.2 有害事象 .....	65
2.5.5.4.3 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 .....	70
2.5.5.5 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象の評価 .....	73
2.5.5.5.1 特に注目すべき有害事象：新規の原発性悪性腫瘍 .....	73
2.5.5.5.2 臨床的に重要な有害事象 .....	74
2.5.5.6 特別な集団における安全性 .....	80
2.5.5.7 安全性に関連する他の観察項目 .....	81
2.5.5.7.1 臨床検査値の結果 .....	81
2.5.5.8 C16010 試験の安全性解析対象集団における安全性成績（2回目の中間解析結果） ..	81
2.5.5.9 C16010 試験の日本人部分集団における安全性成績（2回目の中間解析結果） .....	82
2.5.5.9.1 曝露状況 .....	82
2.5.5.9.2 有害事象 .....	83

2.5.5.10 推奨用法・用量.....	88
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	89
2.5.6.1 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する LenDex の併用投与における本剤の臨床的ベネフィット.....	89
2.5.6.2 本剤と LenDex 併用投与のリスク.....	90
2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論.....	91
2.5.7 参考文献.....	93

表

表 2.5.1.2-1 本剤の臨床試験の概要.....	12
表 2.5.4.3-1 del(17)を有する患者集団及び高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者集団における抗腫瘍効果（C16010 試験、IRC 判定）.....	38
表 2.5.4.3-2 レナリドミドの相対用量強度別の無増悪生存期間（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）.....	47
表 2.5.4.4-1 抗腫瘍効果（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）（1 回目の中間解析）.....	52
表 2.5.4.6-1 人口統計学的な各部分集団における抗腫瘍効果、無増悪生存期間及び無増悪期間（C16010 試験：ITT population）.....	56
表 2.5.4.6-2 予後不良因子を有する部分集団における抗腫瘍効果、無増悪生存期間及び無増悪期間（C16010 試験：ITT population）.....	57
表 2.5.5-1 安全性データパッケージ（本剤の経口投与試験）.....	60
表 2.5.5.2-1 曝露状況（C16010 試験の safety population、ixazomib 4 mg (weekly)+LenDex analysis population 及び overall safety analysis population）.....	62
表 2.5.5.4-1 有害事象の全体的要約（C16010 試験の safety population、ixazomib 4 mg (weekly)+LenDex analysis population 及び overall safety analysis population）.....	65
表 2.5.5.4-2 Overall safety analysis population の 10%以上又は C16010 試験のいずれかの群で 10%以上の患者に認められた有害事象（基本語別）（C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population）.....	67
表 2.5.5.8-1 有害事象の要約（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析）.....	82
表 2.5.5.9-1 曝露状況（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）.....	83
表 2.5.5.9-2 有害事象の要約（C16010 試験：safety population、日本人部分集団及び全集団）.....	84
表 2.5.5.9-3 全体で 5 例以上に認められた主な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）.....	85

図

図 2.5.4.3-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析) .....	29
図 2.5.4.3-2 部分集団別の無増悪生存期間のフォレストプロット (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析) .....	31
図 2.5.4.3-3 17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population) .....	36
図 2.5.4.3-4 17 番染色体欠失を有する患者と有さない患者における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) .....	38
図 2.5.4.3-5 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population) (2 回目 の中間解析) .....	41
図 2.5.4.3-6 17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population) .....	43

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AL amyloidosis	systemic light-chain amyloidosis	軽鎖アミロイドーシス
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APAC	Asia-Pacific	アジア太平洋
ASCT	autologous stem cell transplant	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-last)	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration	投与後、濃度定量値が得られた最後の時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-216)	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 216 hours postdose	投与後 216 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-264)	area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 264 hours postdose	投与後 264 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物製剤分類システム
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short-form	－
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRd	carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone	カルフィルゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Emax	maximum inhibition	最大阻害効果
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	－
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FLC	free light chain	遊離軽鎖
HDT	high dose therapy	大量化学療法
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
IMiD	immunomodulatory drug	免疫調節剤
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	—
ITT	intent-to-treat	—
LenDex	combination with lenalidomide and dexamethasone	レナリドミドとデキサメタゾンの併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMVAR/IFM	Multiple Myeloma Velcade at Relapse/Intergroupe Francophone du Myélome	—
MR	minimal response	—
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MY-20	Multiple Myeloma Module	EORTC Quality of Life Questionnaire の多発性骨髄腫モジュール
NDMM	newly diagnosed multiple myeloma	初発の多発性骨髄腫
NE	not estimable	推定不能
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
OAT	organic anion transporter	—
OATP	organic anion transporting polypeptide	—
OCT	organic cation transporter	—
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PD	progressive disease	病勢の進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
RRMM	relapsed and/or refractory multiple myeloma	再発又は難治性の多発性骨髄腫
RVD	bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone	ボルテゾミブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用
SD	stable disease	安定
SmPC	Summary of Product Characteristics	EU 製品概要
TD	thalidomide and dexamethasone	サリドマイドとデキサメタゾンの併用
Tmax	time of first observed maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTP	time to progression	無増悪期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UPS	ubiquitin-proteasome system	ユビキチン・プロテアソーム系
VD	bortezomib and dexamethasone	ボルテゾミブとデキサメタゾンの併用
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VTD	bortezomib in combination with thalidomide and dexamethasone	ボルテゾミブとサリドマイド及びデキサメタゾンの併用

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類及び目標とする適応症

##### 2.5.1.1.1 薬理学的分類

イキサゾミブは経口の低分子 20S プロテアソーム阻害剤 (PI) である。ユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) は、蛋白質の恒常性を保つ主要な調節系であり、細胞が蛋白質 (増殖制御、細胞周期調節及びアポトーシスに関与する蛋白質など) を分解する重要な機構である。20S プロテアソーム系の阻害は、多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫の治療に有用であることが明らかになっている。

イキサゾミブは、原薬の生物学的活性体であるボロン酸化合物を指し、安定なイキサゾミブクエン酸エステルとして投与される。生理的条件下では、イキサゾミブクエン酸エステルは速やかに加水分解され、生物学的活性体であるボロン酸化合物のイキサゾミブとなり、プロテアソームを強力かつ可逆的かつ特異的に阻害する。イキサゾミブは、20S プロテアソームの  $\beta 5$  サブユニットに選択的に結合し、そのキモトリプシン様活性を阻害する。また、高濃度では  $\beta 1$  及び  $\beta 2$  サブユニットの活性も阻害する。

プロテアソームの阻害により、腫瘍の生存に寄与するいくつかの経路 [Bcl2 ファミリーを介した抗アポトーシス及び Nuclear factor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) による増殖、炎症及び生存など] が阻害される。多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫では NF- $\kappa B$  経路の阻害が特に重要である。また、イキサゾミブは腫瘍の微小環境に作用し、骨髄間質細胞との共培養時には多発性骨髄腫細胞の増殖を阻害する他、血管新生を阻害し、破骨細胞及び骨芽細胞の活性の変化に伴う骨量減少を防ぐ。

イキサゾミブは複数の前治療 (ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンなど) を施行後に再発した患者から採取した骨髄腫細胞に対して、*in vitro* での細胞傷害性を示した。イキサゾミブとレナリドミドの併用は、多発性骨髄腫細胞株に対して相乗的な細胞傷害効果を示した。*In vivo* では、イキサゾミブは多発性骨髄腫モデルを含む様々な腫瘍異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示した。

##### 2.5.1.1.2 目標とする適応症

本申請で提出するデータに基づき、再発又は難治性の多発性骨髄腫 (RRMM) 患者の治療薬として本剤の製造販売承認申請を行う。

主要なデータは日本人を含む RRMM 患者 722 例を対象とした C16010 試験 (国際共同第 3 相試験) で得られたものであり、RRMM 患者の治療における本剤とレナリドミド+デキサメタゾン (LenDex) 併用の有効性及び安全性を示している。RRMM 患者 120 例を対象とした単独投与の第 1 相試験 (C16004 試験及び C16003 試験) からも有効性を補完するデータが得られている。

その他重要な結果として、日本人 RRMM 患者 14 例を対象に、本剤 4 mg 週 1 回の本剤単独投与又は LenDex との併用投与の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した TB-MC010034 試験 (国内第 1 相試験) の結果及び本剤の経口製剤を投与した 990 例 (多発性骨髄腫患者 791 例を含む) を対象とした詳細な安全性解析の結果も提出する。

## 2.5.1.2 関連する科学的背景

### 2.5.1.2.1 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は形質細胞のクローン性疾患であり骨髄（及びその他の臓器）への形質細胞の集積を特徴とし、ときに骨髄機能不全、骨破壊、高カルシウム血症、貧血、感染症、腎不全及び神経学的症状を引き起こす。全世界で報告される全ての腫瘍の約1%を占め、血液腫瘍の約13%を占める[1]。米国がん協会の推計によると、米国では年間約26,850例の多発性骨髄腫の新規症例が発生し、約11,240例が死亡するとされている（2015年）[2]。欧州では年間約38,900例の新規症例が発生し、約24,300例が死亡すると推定されている（2012年）[3]。また国立がん研究センターの推計によると、本邦では年間約8,600例の新規症例が発生し、約4,200例が死亡するとされている（2015年）[4]。アジア諸国においては、多発性骨髄腫の発生率は比較的低いものの欧米諸国の水準に近づいていること、及び人口に占める割合も増えてきていることから、健康上の問題となりつつある[5][6]。

多発性骨髄腫は一般には現時点では治癒不能の疾患とみなされているが、一次治療を受けた患者の治癒率が向上していることを示唆するデータもある[7]。また、近年では新たな治療選択肢の導入に伴い、初発の多発性骨髄腫（NDMM）患者の全生存期間（OS）が延長していることが示されている[8]-[13]。ただし、治療選択肢の著しい改善によっても、現時点で利用可能な治療法に対する反応は一時的なもので再発を繰り返す臨床経過をたどり、多くの患者は多発性骨髄腫の経過中に併用レジメンなどの治療を複数ライン受けることになる[14]。

多発性骨髄腫の治療による改善は一様でなく、予後は種々の予後因子に基づいて大きく異なる。様々な研究から、多発性骨髄腫の最も強力な予後マーカーの1つが蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法により検出される細胞遺伝学的特性であり、特に17番染色体p13領域の欠失〔del(17)〕、4番染色体と14番染色体の転座〔t(4;14)〕、14番染色体と16番染色体の転座〔t(14;16)〕[15][16][17]といった高リスクマーカーの存在（これらは多発性骨髄腫患者の約20%に見られる[18]）が重要であることが示されている。高リスクの細胞遺伝学的異常であるdel(17)、t(14;16)又はt(4;14)を伴う多発性骨髄腫は、早期再発と関連する生存期間の短縮と多剤耐性機構の急速な発現を特徴としており、このうちdel(17)を有する患者集団は、急速な進行が予想される特にリスクが高いグループとみなされている[19]。

### 2.5.1.2.2 多発性骨髄腫に対する現在の薬物治療

多発性骨髄腫の治療法は、本疾患の病態の理解が進み治療戦略が改善されたことにより、近年大きな変化を遂げている。従来の治療アプローチでは細胞傷害性薬剤（アルキル化剤やアントラサイクリン系薬剤など）と副腎皮質ステロイド剤に重点が置かれていたが、ファーストインクラスのPIであるボルテゾミブと免疫調節剤（IMiD）であるサリドマイド及びレナリドミドの導入により治療成績が改善された。現在ではPIやIMiDの単独投与及びステロイド剤又は細胞傷害性薬剤との併用投与が、多発性骨髄腫の治療体系全体を通して推奨される標準治療となっている[20][21]。NDMM患者では、これらの併用レジメンによる寛解導入療法（レナリドミドによる維持療法を続ける場合を含む）が移植適応のない高齢患者に対する標準治療となっている。これらの治療による無増悪生存期間（PFS）の中央値は31ヵ月まで延長される[22][23][24][25]。若年の患者では併用レジメンによる寛解導入療法に続いて、大量化学療法（HDT）及び自家造血幹細胞移植（ASCT）による地固め療法が施行され、中

中央値で3年以上のPFSが得られている[26][27]。このような改善が見られるものの、最終的にはほぼ全ての患者が再発して更なる治療が必要になることから、新たな治療選択のオプションが早急に必要とされている[14]。

RRMM患者に対する治療法の選択は、様々な患者や疾患の因子〔前治療で使用した薬剤に対する耐性及び多発性骨髄腫の感受性、残存している毒性の有無、年齢及びperformance status、疾患の悪性度(高リスクの細胞遺伝学的異常の有無)など〕により変わる[14][21][28][29][30]。欧米では、2つの第3相試験の結果(統合した登録患者703例においてデキサメタゾン単独に対するLenDexの優越性が示された)に基づき、LenDexが1ライン以上の前治療を受けたRRMMを適応として承認されている[31][32][33][34]。また、ボルテゾミブをベースとする単剤又は併用レジメンもRRMMに対する使用が承認されている[35][36]。欧米では近年、ポマリドミド、カルフィルゾミブ、パノビノスタット及びエロツズマブがRRMMを適応として単剤投与(カルフィルゾミブのみ)又は他剤との併用で承認されている[37]-[43]。このうちカルフィルゾミブ、パノビノスタット及びエロツズマブは3剤併用試験の結果が得られている(2.5.1.2.3)。

一方、本邦では、欧米で承認されている多発性骨髄腫に対する治療薬の一部が承認されていないことを除き、多発性骨髄腫の治療体系に国内外で大きな差はない[44]。本邦で多発性骨髄腫を適応として承認された薬剤として、ボルテゾミブ及びレナリドミドはNDMM及びRRMMに使用可能である[45][46]。また、ポマリドミド及びパノビノスタットがRRMMを適応として承認されている[47][48]。なお、カルフィルゾミブ及びエロツズマブは2016年4月時点で承認されていない。

### 2.5.1.2.3 アンメットメディカルニーズ

治療のオプションは増えてきているものの、多発性骨髄腫は依然として治癒不能の疾患であり、治療目標は無増悪期間の延長である。疾患の不均一性(標準リスク及び高リスクの複数の細胞遺伝学的異常が存在することで説明される)とクローンの進化により、二次以降の治療に対する反応は不均一となり、奏効期間が短縮し、耐性が生じて最終的には死に至る。こうしたゲノミクス上の不均一性や患者特性に対応するためにRRMMに対する多剤併用レジメンに更に薬剤を追加すると、より虚弱な患者集団では、毒性の増強を考慮しなければならない。よって様々な患者集団に対して広範な活性を有し、かつ忍容性のプロファイルも良好な薬剤が利用可能となれば、その薬剤は長期の病勢コントロールに使用でき、また治癒を困難にする不均一性とは無関係に使用できると考えられる。

現在利用可能な一部の薬剤は経口以外の投与経路(特に現在利用可能なPIは、ボルテゾミブの静脈内及び皮下注射、カルフィルゾミブの静脈内注射)であることとその投与スケジュールのため、頻繁な通院が必要であり、結果として患者や介護者に更なる負担を強いることから、これらの薬剤は長期の投与と病勢コントロールには最適とは言えない。よって患者や介護者のために、多発性骨髄腫に対する治療の忍容性と利便性を改善する更なる戦略が必要とされている。

RRMMを対象とした臨床試験が増えつつあるが、3剤併用療法の結果については、対象患者集団の差、病勢コントロール、忍容性及び利便性との関係を踏まえて解釈する必要がある。

ボルテゾミブ（静脈内注射剤）とレナリドミド+デキサメタゾンとの併用（RVD）を検討する第2相オープン単群試験[49]では、RVD レジメンにより奏効率 64%、PFS 中央値 9.5 ヶ月という成績が得られ、末梢性感覚ニューロパチーの発現率は 53%、Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現率は 30%であった。ASCT 施行後に再発した RRMM 患者を対象として、静脈内注射剤のボルテゾミブとサリドマイド+デキサメタゾンとの併用（VTD）を検討する第3相試験である MMVAR/IFM 2005-04 試験[50]では、3 剤併用レジメンにより PFS の中央値（18.3 ヶ月）が 2 剤〔サリドマイド+デキサメタゾン（TD）〕併用レジメン（PFS 中央値 13.6 ヶ月）と比較して改善されたが、その一方で毒性の増加が認められ、VTD 群では Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチー（29%及び 12%）がより高頻度に認められ、Grade 3 又は 4 の感染症（14%及び 7%）及び血小板減少症（17%及び 7%）も同様であった。

以下の 3 剤併用療法は本申請の主要な試験である C16010 試験とほぼ同時期に計画され、その結果が公表されている。RRMM 患者を対象としてカルフィルゾミブとレナリドミド+デキサメタゾンとの併用（CRd）を検討する第3相試験では、CRd レジメンにより PFS の中央値（26.3 ヶ月）は 2 剤（LenDex）併用レジメン（PFS 中央値 17.6 ヶ月）と比較して改善された[51]。一方、Grade 3 以上の有害事象は CRd レジメンで 83.7%、LenDex レジメンで 80.7% に認められた。重篤な有害事象はそれぞれ、59.7%及び 53.7%に認められた。この試験では、対照群（LenDex）の PFS が、RRMM 患者を対象として LenDex レジメンを用いた他試験で報告された値よりも長かった[31][52]。このことは対象患者集団の差による可能性があり、試験間の比較には注意が必要である。

パノビノスタット+ボルテゾミブ+デキサメタゾンの 3 剤併用レジメンでは、PFS の中央値（12.0 ヶ月）がボルテゾミブ+デキサメタゾンの 2 剤併用（VD）レジメン（PFS 中央値 8.1 ヶ月）と比べて改善され、この 3 剤併用レジメンでの Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現率は 67%、Grade 3 又は 4 の下痢の発現率は 25%、Grade 3 又は 4 の疲労の発現率は 24%であった[53]。エロツズマブ+レナリドミド+デキサメタゾン併用レジメンにより PFS の中央値（19.4 ヶ月）が 2 剤併用（LenDex）レジメン（PFS 中央値 14.9 ヶ月）と比較して改善されたが、重篤な有害事象の発現率の上昇（65%及び 57%）、infusion reaction（10%）と抗エロツズマブ抗体の発現（15%）が認められた[52]。

申請者は、全て経口剤で構成される本剤+LenDex の併用の開発プログラムで、最大耐量（MTD）未満でかつ有効な用量である本剤 4 mg の週 1 回投与を用いて、毒性の増強や患者と介護者の負担増加を最小限に抑えて患者の生活の質を維持しながらも、疾患の不均一性に対応しながら長期にわたる病勢コントロールを可能にするような開発プログラムをデザインした。本申請で提出するデータにより、本剤+LenDex は、RRMM に対して有益な新たな治療の一つであることを示す。

#### 2.5.1.2.4 臨床開発プログラム

##### 2.5.1.2.4.1 グローバル開発

本剤の臨床開発プログラムは 2009 年に開始され、多発性骨髄腫（RRMM 及び NDMM）に対する寛解導入療法及び維持療法、全身性軽鎖アミロイドーシス（AL アミロイドーシス）に焦点が置かれてきた。本剤の臨床的ベネフィットは、Millennium 社が実施した臨床試験を裏付けとする包括的かつ世界的な開発計画に基づいて検討されている。臨床試験は、日米 EU

医薬品規制調和国際会議の最終ガイドライン（1996年5月1日）に従い、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して実施した。

本剤は、Millennium 社主導の 20 試験において多様な患者集団を対象として検討された。単独投与試験は、複数のがん種（多発性骨髄腫、リンパ腫、固形がんなど）及び AL アミロイドーシスを対象として実施した。固形がん及びリンパ腫を対象とした最初の 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）は本剤の注射剤を、それ以外の全ての臨床試験は本剤の経口製剤を用いて実施した。初期の臨床試験では週 1 回投与と週 2 回投与の両方（単独投与又は他剤との併用投与）を検討し、実施中の全ての第 3 相試験では週 1 回投与（単独投与での維持療法又は他剤との併用投与）を検討中である。本臨床開発プログラムには、薬物相互作用（DDI）、食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ、吸収・分布・代謝・排泄（ADME）、腎機能障害、肝機能障害などを検討する包括的な臨床薬理試験が含まれている。また、アジア人患者における薬物動態（PK）特性及び安全性プロファイルを明らかにし、治療用量を決定するため、アジア人の多発性骨髄腫患者を対象とする試験（日本人患者で 1 試験、日本人以外のアジア人患者で 1 試験）でも本剤の検討を行った。本臨床開発プログラムでは、当初は体表面積（BSA）換算用量を採用したが、母集団 PK 解析の結果に基づいて、BSA 換算用量から固定用量に切り替えた。その後の全ての臨床試験（ピボタル試験を含む）では固定用量で検討を行っている。

国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験である C16010 試験で得られた結果を含む本申請のデータから、経口剤のみで構成される本剤+LenDex レジメンは忍容性があり、有効で、患者及び介護者にとって使用しやすいことが示された。このピボタル試験の結果は、RRMM 患者 120 例を対象とした本剤単独投与の 2 つの第 1 相試験で得られた有効性データ、並びに単独又は他レジメンとの併用で本剤の経口製剤を投与した 990 例（うち多発性骨髄腫患者は 791 例）の併合解析で得られた安全性データによっても補完されている。

#### 2.5.1.2.4.2 国内開発

国内では海外での臨床試験の結果に基づき、武田バイオ開発センター株式会社（現武田薬品工業株式会社）が、2012 年に RRMM 患者を対象とする国内第 1 相試験（TB-MC010034 試験）を開始した。TB-MC010034 試験では、日本人 RRMM 患者 14 例の結果より、本剤 4 mg 週 1 回（28 日サイクルの 1、8、15 日目）の単独投与及び LenDex との併用投与が安全かつ忍容可能であることが示され、奏効例も認められた。そのため、国際共同第 3 相試験（C16010 試験）に日本からも参加することとし、日本人患者 41 例が登録された。日本は、TB-MC010034 試験の成績が得られた後に C16010 試験に参加したため、国際共同試験参加が海外より約 15 ヶ月遅れた（1 例目のランダム化が海外では 2012 年 8 月に対し日本は 2013 年 11 月）。

表 2.5.1.2-1 本剤の臨床試験の概要

試験番号 相	対象疾患 試験デザイン	主目的	用法	被験者数 (登録/予定) 実施期間	添付資料 番号 資料区分
C16010 第3相 (国際共同)	RRMM患者 ランダム化、二重 盲検、プラセボ対 照	有効性 (PFS)	週1回投与、LenDex と併用	全体 722/703 日本人 41/40 2012.8~2015.7 <sup>a</sup> (OS 追跡調査中)	5.3.5.1-1 評価
TB-MC010034 第1相 (国内)	RRMM患者(日本 人) オープン	安全性、忍容性、 薬物動態	週1回投与、単剤又 はLenDexと併用	14/24(最大) 2012.6~2014.1 <sup>a</sup>	5.3.3.3-4 評価
C16003 第1相 (海外)	RRMM患者 オープン、用量漸 増、MTD拡大	安全性、忍容性、 MTD、RP2D	週2回投与、単剤	60/70 20[ ]~20[ ]	5.3.5.2-3 評価
C16004 第1相 (海外)	RRMM患者 オープン、用量漸 増、MTD拡大	安全性、忍容性、 MTD	週1回投与、単剤	60/70 2009.10~20[ ]	5.3.5.2-4 評価
C16005 第1/2相 (海外)	NDMM患者 オープン、導入及 び維持療法、用量 漸増(第1相)及 びRP2Dによる治 療(第2相)	第1相:安全性、 忍容性、MTD、 RP2D 第2相:有効性 (奏効率)、忍 容性、毒性	導入期 週1回投与、LenDex と併用 維持期 週1回投与、単剤	65/58 2010.11~2013.3 <sup>a</sup>	5.3.5.2-5 評価
C16013 第1相 (シンガポ ール、香港、韓国)	RRMM患者(アジ ア人) オープン	薬物動態、RP2D /RP3D、忍容性	週1回投与、LenDex と併用	43/24 2012.12~2014.7 <sup>a</sup>	5.3.3.3-1 評価
C16009 第1相 (海外)	進行性固形がん又 はリンパ腫患者 オープン	安全性、ケトコ ナゾールとの DDI(1群)、相 対的BA(2群)、 食事の影響(3 群)、リファン ピシンとのDDI (4群)、クラ リスロマイシン とのDDI(5群)	サイクル1:28日サ イクル(1、2、3群) 又は21日サイ クル(4、5群) 1、2、3群:単回投与 ×2 4、5群:単回投与 サイクル2以降 週1回投与、単剤	112/125(最大) 2011.11~2015.4 <sup>a</sup>	5.3.1.1-1 評価
C16015 第1/1b相 (海外)	腎機能正常又は重 度腎機能障害を有 するRRMM又は 進行性固形がん患 者 オープン	腎機能正常又は 重度腎機能障害 を有する患者の 薬物動態	パートA 単回投与 パートB(継続を選 択した患者) 週1回投与、デキサ メタゾン併用(任意)	41/28 2013.9~20[ ]	5.3.3.3-2 評価

表 2.5.1.2-1 本剤の臨床試験の概要（続き）

試験番号 相	対象疾患 試験デザイン	主目的	用法	被験者数 (登録/予定) 実施期間	添付資料 番号 資料区分
C16016 第1相 (海外)	進行性固形がん又はリンパ腫患者 オープン	薬物動態、マス バランス（全放 射能、代謝、排 泄）	<u>パートA</u> 放射標識した経口液 剤として単回投与 後、カプセル剤とし て14及び21日目に 投与 <u>パートB（継続を選 択した患者）</u> 週1回投与、単剤	7/10 2014.3~2014.12 <sup>a</sup>	5.3.2.3-1 評価
C16018 第1相 (海外)	肝機能障害を有す る進行性固形がん 又は血液腫瘍患者 オープン	薬物動態、安全 性、忍容性	<u>パートA</u> 単回投与 <u>パートB（継続を選 択した患者）</u> 週1回投与、単剤	48/36 2013.8~2015.3	5.3.3.3-3 評価
C16001 第1相 (海外)	固形がん患者 オープン、用量漸 増、MTD 拡大	安全性、MTD、 RP2D	週2回静脈内投与、 単剤	116/101 2009.3~2012.4	5.3.5.2-1 参考
C16002 第1相 (海外)	リンパ腫患者 オープン、用量漸 増	安全性、MTD、 RP2D	週1回静脈内投与、 単剤	31/34 2009.8~2014.10	5.3.5.2-2 参考
C16007 第1相 (海外)	再発又は難治性の AL アミロイドー シス患者 オープン、用量漸 増、MTD 拡大	安全性、忍容性、 MTD、RP2D	週1回投与、単剤又 はデキサメタゾンと 併用	27/50 2011.5~2013.12 <sup>a</sup>	5.3.5.2-6 参考
C16008 第1/2相 (海外)	NDMM 患者 オープン、導入及 び維持療法、用量 漸増（第1相）及 びRP2Dによる治 療（第2相）	第1相：安全性、 忍容性、MTD、 RP2D 第2相：有効性 （奏効率）、忍 容性、毒性	<u>導入期</u> 週2回投与、LenDex と併用 <u>維持期</u> 週2回投与、単剤	64/58 2011.10~2012.12 <sup>a</sup>	5.3.5.2-7 参考

AL アミロイドーシス：軽鎖アミロイドーシス、BA：相対的バイオアベイラビリティ、DDI：薬物相互作用、LenDex：レナ  
リドミドとデキサメタゾン、MTD：最大耐量、NDMM：初発の多発性骨髄腫、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、  
RP2D：第2相推奨用量、RP3D：第3相推奨用量、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫

a 総括報告書作成時のデータカットオフ日



なお、

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤はイキサゾミブクエン酸エステルとして投与する。血漿中では、本剤は速やかに加水分解され、活性体であるイキサゾミブとなり、イキサゾミブはプロテアソームを強力かつ可逆的かつ特異的に阻害する。本剤は、溶解性が高く膜透過性が低い化合物であり、Biopharmaceutics Classification System (BCS) のクラス 3 化合物に分類される (2.7.1.3.1)。本剤にはキラル中心が 1 ヶ所あり、R 体であることが同定されている。C16016 試験でプールのいずれの血漿検体においても、本剤のエナンチオマーは検出されなかったことから、経口投与時に生体内で本剤のキラル変換は起きないと考えられた [2.7.2.2.2.5 (1)]。

### 2.5.2.1 製剤

本剤は、当初は静脈内注射剤として製剤化され、その後に即放性の経口カプセル剤として製剤化された。臨床開発の過程では 2 種のカプセル剤 (製剤 A 及び製剤 B) を使用した。製剤 A は、最初の第 1 相試験 2 試験 (C16003 試験及び C16004 試験) と、製剤 A に対する製剤 B の相対的バイオアベイラビリティを検討した C16009 試験の第 2 群で使用した。製剤 B は製剤 A の [ ] 及び [ ] を向上させるため、[ ] を追加した製剤である。製剤 B は、イキサゾミブクエン酸エステル、[ ]、[ ] 及び [ ] を充てんした [ ] カプセル剤である。前記の製剤 A を使用した試験及び PK を評価したサイクルで <sup>14</sup>C 標識イキサゾミブの経口液剤を使用した ADME 試験 (C16016 試験) を除き、第 1/2 相試験と第 3 相試験 (C16010 試験) を含む全ての試験で製剤 B を使用した。

### 2.5.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

本剤の絶対的バイオアベイラビリティについて、母集団 PK 解析により検討した (5.3.3.5-2)。臨床試験 10 試験における 755 例の患者 (静脈内投与 108 例、経口投与 647 例) から得られた PK データを用いて解析を実施した。本剤の経口投与量と見かけの経口クリアランスの間で明確な相関性は認められなかった。本知見は、個々の試験でのノンコンパートメント解析結果より得られた本剤の PK は線形性を示すという考察を支持している。成人のがん患者にカプセル剤として投与時の本剤の絶対的経口バイオアベイラビリティは 58% であった。母集団 PK 解析の方法及び結論に関する詳細は 2.7.2.3.1.7 に示した。

### 2.5.2.3 相対的バイオアベイラビリティ

本剤の製剤 A に対する製剤 B の相対的バイオアベイラビリティを C16009 試験の第 2 群で評価した。

2 種のカプセル剤の最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) の中央値は、いずれも約 1.3 時間であった。本剤の総曝露量 (AUC) は同等であった (幾何平均比 1.04)。AUC の 90% 信頼区間 (CI) (0.91, 1.18) は、生物学的同等性評価で一般的に用いられる許容基準である 80~125% の範囲内であった。最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) の幾何平均比 (90% CI) は 1.16 (0.84, 1.61) であった。したがって、いずれの製剤を投与時も本剤の全身曝露量は同程度であると考えられた [2.7.1.2.2.1 (1)]。

第3相ピボタル試験（C16010試験）は、申請する市販用製剤である製剤Bを用いて実施した。したがって、生物学的同等性に関する評価は不要と考えられた（2.7.1.3.4）。

#### 2.5.2.4 食事の影響

製剤B（第3相ピボタル試験用の製剤であり、申請する市販用製剤でもある）に対する食事（高脂肪食）の影響をC16009試験の第3群で評価した。Tmaxの中央値は空腹時投与と比較して食後投与で3時間遅延した。Cmax及びAUC(0-216)は食後投与時でそれぞれ69%及び28%低下したことから、食事は本剤の吸収速度及び吸収量を共に低下させることが示唆された。本試験結果から、本剤を食事の1時間以上前又は2時間以上後に投与することが望ましいと考えられた。なお、本用法は第3相C16010試験で採用したものと同一である〔2.7.1.2.2.1 (2)〕。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理に関する検討は、臨床試験 14 試験の結果を用いて行った（表 2.7.2.2-1）。いずれの試験も、多発性骨髄腫や AL アミロイドーシス等の疾患を有する患者を対象として実施した。健康被験者を対象とした試験は実施していない。臨床試験 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）は静脈内投与で実施し、その他の試験は全て経口投与で実施した。静脈内投与試験では本剤の単独投与のみを検討したが、経口投与試験では本剤の単独投与及び LenDex との併用投与について検討した。臨床試験 10 試験を併合した PK データに基づく母集団 PK 解析を実施し（5.3.3.5-2）、第 3 相 C16010 試験の 1 回目の中間解析データに基づく有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析を行った（5.3.5.3-1）。また、第 1 相試験 4 試験のデータを用いて曝露量－QTc 解析も行った（5.3.4.2-1）。

#### 2.5.3.1 薬物動態

本剤の経口吸収は速やかで、Tmax の中央値は投与後約 1 時間であった。母集団 PK 解析では本剤の用量（0.2～10.6 mg）とクリアランスとの間に明確な関係は認められず、本剤の PK の用量線形性が示唆された（2.7.2.3.1.1）。放射性標識体を用いたマスバランス試験（C16016 試験）では、投与された放射能の 62%が尿中及び 22%が糞中で回収されたことから、経口投与された本剤の少なくとも 62%は吸収されて体循環へ達すると考えられた。尿中で回収された未変化体は本剤の投与量の 3.2%のみであったことから、未変化体の腎排泄は本剤の主要なクリアランス経路ではなく、また、尿中の総放射能の大部分が代謝物に相当すると考えられた（2.7.2.2.2.5）。

本剤の定常状態における分布容積は大きい（543 L）ことが示された。本剤は血漿蛋白（主に血清アルブミン）に対して高い結合率（99%）を示し、重度の腎機能障害や中等度及び重度の肝機能障害でも本剤の蛋白結合率は変化しなかった。本剤の濃度は全血中の方が血漿中よりも高く、15 日目の Cmax 及びの AUC(0-168)の血液／血漿比はそれぞれ 2.89 及び 9.86 であった。これらのデータより、本剤は、20S プロテアソーム濃度が高いことが知られている赤血球に多く分配すると考えられた（2.7.2.3.1.2）。

本剤の主要な消失経路は代謝であることが示唆された。In vitro 試験では、本剤が複数のチトクローム P450（CYP）分子種及び CYP 以外の蛋白により代謝されることが認められた。本剤の臨床使用時に認められる濃度よりも高い濃度〔10 µmol/L：本剤 4 mg を週 1 回経口投与時の Cmax の幾何平均（0.11 µmol/L）の約 90 倍よりも高い濃度〕では、本剤は複数の CYP 分子種によって代謝され、それぞれの寄与率は CYP3A4 が 42.3%、1A2 が 26.1%、2B6 が 16.0%、2C8 が 6.0%、2D6 が 4.8%、2C19 が 4.8%及び 2C9 が 1%未満であった。一方、本剤の臨床使用時に認められる程度の濃度（0.1～0.5 µmol/L）では、in vitro での本剤の代謝において CYP 以外の蛋白が主要な役割を果たしており、本剤のクリアランスに大きく寄与する特定の CYP 分子種は認められなかった。したがって、本剤による治療時に、特定の CYP 分子種選択的阻害剤との間で CYP を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.1.3）。

母集団 PK 解析により推定された本剤の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の幾何平均は 9.5 日であった。静脈内投与と経口投与のどちらでも、AUC に基づくと、週 2 回投与では 11 日目の投与後に約 3 倍の蓄積、週 1 回投与では 15 日目の投与後に約 2 倍の蓄積が認められた。トラフ濃度の値から、どちらの用法でも 1 回のサイクルでは定常状態に達しないことが示唆された。本剤

の血漿中でのクリアランスが 1.86 L/hr 及び血液－血漿分配比が約 10 であることより、本剤は低クリアランス薬物であると推察された。経口クリアランスは 3.21 L/hr であった。本剤の腎クリアランスの幾何平均は 0.119 L/hr であり、この値は経口クリアランスの 3.7% に相当することから、腎クリアランスはヒトにおける本剤のクリアランスには大きく寄与していないと考えられた (2.7.2.3.1.4)。

母集団 PK 解析では、本剤の PK は線形の分布及び消失を考慮した 3 コンパートメントモデルにより説明できることが示された。経口投与時の PK プロファイルは線形の一次吸収により説明できた。BSA は本剤の曝露量 (AUC) には影響を及ぼさず、クリアランスに対する共変量ではなかった (5.3.3.5-2)。本知見は、BSA 換算用量を用いた 4 試験 (C16001 試験、C16002 試験、C16003 試験及び C16004 試験) のデータに基づく予備的な母集団 PK 解析でも認められ、BSA 換算用量から固定用量への切替えが支持されたことから、その後の全ての試験では固定用量を採用した (5.3.3.5-1)。

### 2.5.3.2 PK に対する内因性要因の影響

内因性要因が本剤の PK に及ぼす影響に関する検討として、腎機能障害 (C16015 試験) 又は肝機能障害 (C16018 試験) を有する患者集団を対象とする臨床試験を実施した。他の内因性要因 (年齢、性別、体格、人種など) については、母集団 PK 解析にあらかじめ規定した共変量解析を組み込み、これらの要因が本剤の PK に及ぼす影響について評価した。また、対象疾患の異なる臨床試験間で本剤の PK に及ぼす影響について母集団 PK 解析で評価した。

#### 2.5.3.2.1 年齢、性別、疾患

母集団 PK 解析により、患者の年齢、性別及び疾患 (RRMM、NDMM 及び AL アミロイドーシス) が本剤の曝露量に臨床的に考慮すべき差をもたらさないことが示唆されたため、これらの要因に基づく用量調整は不要と考えられた (2.7.2.3.1.5)。

#### 2.5.3.2.2 人種

母集団 PK 解析により、人種は本剤の PK に対する統計学的に有意な共変量ではないことが示された。白人と黒人の間で本剤の曝露量 (AUC) の個別予測値に臨床的に考慮すべき差は認められなかった。日本人における AUC の平均値は白人より 36% 高かったが、AUC の分布は白人と重複しており、本剤 4 mg の週 1 回投与時の日本人の曝露量は欧米人より若干高くなるものの、欧米人への MTD (5.5 mg) 投与時の曝露量を超えないことが示唆された。これらの知見に加え、本剤投与時の有害事象は治験実施計画書で規定された本剤の投与ガイドラインに従うことでモニタリング可能、回復可能及び臨床的に管理可能であったことから、日本人患者に対する本剤の開始用量を調整する必要はないと考えられた。なお、第 3 相国際共同試験 (C16010 試験) では人種や地域に関わらず同一の開始用量 4 mg を用いた [2.7.2.3.1.5(3)]。

#### 2.5.3.2.3 腎機能障害

本剤の開発過程で実施した全ての臨床試験では、軽度又は中等度の腎機能障害 [クレアチニンクリアランス (CrCL) が 30 mL/min 以上] を有する患者も対象に含めた。母集団 PK 解析では、CrCL は本剤の PK に対する統計学的に有意な共変量ではないことが示された。また、

本剤の曝露量の個別予測値の差から、CrCL (30 mL/min 以上) は本剤の PK に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対して本剤の用量を調整する必要はないと考えられた (2.7.2.3.1.5 (4))。

別途実施した腎機能障害に関する試験 (C16015 試験) では、重度の腎機能障害 (CrCL が 30 mL/min 未満) を有する患者 (血液透析を要する末期腎不全患者を含む) での非結合型の AUC(0-last) 値は、腎機能正常患者よりも 38% 高かった。したがって、重度の腎機能障害患者では本剤の用量を減量 (3 mg) することが望ましいと考えられた。C16015 試験で本剤投与後 24~28 時間に血液透析を受けた末期腎不全患者において、透析器へ導入前後の検体中の本剤の濃度は同程度であった。本剤の血漿蛋白結合率が高い (99%) ことから予想されたとおり、本剤は血液透析により除去されず、血液透析を要する末期腎不全患者でも、透析を実施するタイミングに関係なく、本剤の推奨用量 (3 mg の週 1 回投与) を投与することができると考えられた [2.7.2.2.2.6 (1)]。

#### 2.5.3.2.4 肝機能障害

本剤の開発過程で実施した全ての臨床試験 (C16010 試験を含む) では、軽度の肝機能障害 [総ビリルビン値が基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以下] を有する患者も対象に含めた。母集団 PK 解析では、総ビリルビン値は本剤のクリアランスに対する統計学的に有意な共変量ではないことが示された。また、本剤の曝露量の個別予測値の差から、総ビリルビン値 (ULN の 1.5 倍以下) は本剤の PK に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、軽度の肝機能障害患者に対して本剤の用量を調整する必要はないと考えられた [2.7.2.3.1.5 (5)]。

別途実施した肝機能障害に関する試験 (C16018 試験) では、中等度又は重度の肝機能障害患者での用量補正した非結合型の AUC(0-last) 値は、肝機能正常患者よりも 27% 高かった。したがって、中等度又は重度の肝機能障害患者では本剤の用量を減量 (3 mg) することが望ましいと考えられた [2.7.2.2.2.6 (2)]。

#### 2.5.3.3 薬物相互作用

薬物相互作用が本剤や併用薬の PK に及ぼす影響を検討するため、in vitro 試験並びに臨床試験を実施した。試験デザイン及びデータ解析については、FDA、EMA 及び厚生労働省のガイダンス又はガイドライン最終案に従った [54][55][56]。

##### 2.5.3.3.1 本剤に対する他の薬物の影響

In vitro データから、本剤の臨床使用時に認められる濃度では、本剤の代謝に大きく寄与する特定の CYP 分子種はないことが示唆された。一方、臨床使用時に認められる濃度よりも高い本剤の濃度では、本剤の代謝全体に対する CYP3A の寄与率が 25% を超えたことから、C16009 試験において、強力な CYP3A 阻害剤 (クラリスロマイシン) 及び強力な CYP3A 誘導剤 (リファンピシン) との薬物相互作用の可能性について検討した。クラリスロマイシンは本剤の PK に臨床的に考慮すべき変化をもたらさなかった。C<sub>max</sub> 及び AUC(0-264) の最小二乗幾何平均比とその 90% CI は、それぞれ 0.96 (0.67, 1.36) 及び 1.11 (0.86, 1.43) であっ

た。したがって、本剤を強力な CYP3A 阻害剤と併用する際に本剤の用量を調整する必要はないと考えられた [2.7.2.2.2.4 (1)]。

リファンピシンとの併用時には、本剤の AUC(0-last)は 74%減少し [最小二乗幾何平均比 (90% CI) は 0.26 (0.18, 0.37)]、Cmax は 54%低下した [最小二乗幾何平均比 (90% CI) は 0.46 (0.29, 0.73)]。したがって、本剤と強力な CYP3A 誘導剤の併用は避けることが望ましいと考えられた [2.7.2.2.2.4 (1)]。

本剤の *in vitro* 代謝全体に対する CYP1A2 の寄与率は、本剤の臨床使用時に認められる濃度よりも高い濃度で 25%を超えたことから、強力な CYP1A2 阻害剤 (シプロフロキサシンなど) 及び CYP1A2 の誘導因子 (喫煙) の影響に関して母集団 PK 解析により検討した。前述のとおり、本剤の臨床使用時に認められる濃度では、CYP 以外の蛋白が本剤の *in vitro* 代謝において主要な役割を果たしており、本剤のクリアランスに優位に寄与する特定の CYP 分子種はないことが示唆された。また、母集団 PK 解析により、強力な CYP1A2 阻害剤の併用は本剤の PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。したがって、本剤を強力な CYP1A2 阻害剤と併用する際に本剤の用量を調整する必要はないと考えられた [2.7.2.3.1.6 (1)]。

CYP1A2 活性は喫煙によって誘導される。母集団 PK 解析では、喫煙は本剤の PK に対する統計学的に有意な共変量として認められず、CYP1A2 誘導剤は本剤の PK に有意な変化を及ぼさないことが示唆された。また、自己申告に基づく喫煙者と非喫煙者の間における AUC の個別予測値の相対差は 20%未満であり、これら 2 群間で臨床的に考慮すべき曝露量の差はないことが認められた [(2.7.2.3.1.6 (1)) ]。

#### 2.5.3.3.2 併用薬の PK に対する本剤の影響

本剤は、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 に対する可逆的又は時間依存的な阻害剤ではないことが *in vitro* 試験で認められた (IC<sub>50</sub> が 30 µmol/L 超、K<sub>i</sub> が 15 µmol/L 超)。したがって、本剤の投与により CYP 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

また、典型的な誘導剤が CYP の代謝活性の亢進を引き起こす *in vitro* 試験条件下において、本剤は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の蛋白量や活性を誘導しないことが示された (本剤の最高濃度は 9.67 µmol/L)。したがって、本剤が代謝誘導を介する薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。CYP1A2 の誘導は arylhydrocarbon receptor (AhR) により調節され、CYP2B6 及び CYP3A の誘導は pregnane X receptor (PXR) と constitutive androstane receptor (CAR) により交差調節されることから、AhR、PXR 又は CAR を介した機序を通して、本剤が薬物トランスポーターの誘導 (及びそれによる薬物相互作用) を引き起こす可能性は低いと考えられた [2.7.2.3.1.6 (2) 及び 2.7.2.3.1.6 (3)]。

#### 2.5.3.3.3 トランスポーターを介した相互作用

薬物相互作用に関する厚生労働省のガイドライン最終案に従って、関連する薬物トランスポーターの基質、阻害剤及び誘導剤として本剤を評価した[56]。

本剤は P 糖蛋白質 (P-gp) の基質であるが、C16009 試験において P-gp の阻害剤であるクラリスロマイシンとの併用投与時に本剤の Cmax がほとんど影響を受けなかったことから、

本剤と P-gp 阻害剤との間で臨床的に考慮すべき薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

本剤は breast cancer resistance protein (BCRP) 及び肝臓の organic anion transporting polypeptide (OATP) の基質ではなく、また、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter (OAT) 1、OAT3、OCT2、multi-drug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 及び MATE2-K の阻害剤ではないと考えられた。臨床的に重要と考えられている薬物トランスポーターの基質又は阻害剤との間で、本剤が薬物相互作用を引き起こしたり、また、本剤の PK が薬物相互作用により影響を受けたりする可能性は低いことが示唆された [2.7.2.3.1.6 (2)]。

#### 2.5.3.3.4 本剤とレナリドミド／デキサメタゾン (LenDex) 併用時の薬物相互作用

ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析により、本剤を単独投与及び LenDex との併用投与時で、本剤の PK は類似していることが示唆された。したがって、LenDex との併用による本剤の臨床 PK への明確な影響はないと考えられた。本剤が LenDex の消失経路を阻害又は誘導する可能性は極めて低いことから、本剤との併用はこれら 2 剤の PK に対してほとんど影響を及ぼさないと推察された [2.7.2.3.1.6 (3)]。

#### 2.5.3.4 薬力学

本剤の薬力学的作用の評価として、C16001 試験及び C16002 試験において、本剤の週 1 回及び週 2 回の急速静注時の全血中 20S プロテアソームに対する阻害活性の測定を行った。20S プロテアソーム活性の最大阻害効果 (Emax) は、大半の患者で 30 分以内に認められたことから、血中で標的分子に対する作用が速やかに生じたことが示された。20S プロテアソーム活性の Emax は用量に依存していた。C16001 試験での本剤週 2 回投与時の Emax 平均値の範囲は、10%未満 (0.125 mg/m<sup>2</sup> 投与コホート) から約 70% (2.34 mg/m<sup>2</sup> 投与コホート) までであった。本剤週 1 回投与時にも同様の結果が認められ、2.34 mg/m<sup>2</sup> 以上の用量で約 80% の阻害が認められた。大半の患者において、20S プロテアソーム活性は 24~96 時間以内にベースラインに回復した。この薬力学的プロファイルは、本剤のプロテアソーム阻害活性が可逆的であることから予想できるものであった (2.7.2.3.2)。

#### 2.5.3.5 QTc に対する本剤の影響

本剤は hERG (*human ether-a-go-go related gene*) をわずかに阻害し、その Ki 値は 24.9 µmol/L であった。その Ki 値は、本剤 4 mg を週 1 回経口投与時の非結合型の平均 Cmax (1.14 nmol/L) より 20000 倍以上高い値に相当した。第 1 相試験 4 試験 (245 例) で得られた各 3 回の心電図及び心電図測定時点の血漿中濃度データを用いた濃度-作用関係の併合解析により、本剤による治療時に認められる曝露量では、本剤は QTc 間隔の延長を引き起こしたり、心拍数に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼしたりすることはないことが示唆された。第 3 相試験の本剤の用量 4 mg では、モデルに基づく解析で推定された QTcF のベースラインからの平均変化量 (プラセボで補正) は 0.07 msec (90% CI : -0.22, 0.36) であった。また、本剤の濃度と RR 間隔との間に明確な関連性は認められず、本剤は心拍数に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼさないと考えられた。

C16010 試験での実測データからも、本剤は QTc に明確な影響を及ぼさないことが示された。以上のデータを総合すると、本剤に関連する不整脈誘発のリスクは低いという結論は妥当であると考えられた (2.7.2.3.3)。

#### 2.5.3.6 曝露量－反応解析

C16010 試験で認められた有効性及び安全性データに基づき、曝露量－反応解析を行った。本剤の曝露量の指標は一定時間当たりの全身曝露量 (1 日当たりの AUC) とした。

ロジスティック回帰分析 [完全奏効 (CR) と最良部分奏効 (VGPR) 以下、VGPR 以上と部分奏効 (PR) 以下、及び PR 以上と安定 (SD) 以下の比較] によって、曝露量は臨床効果の予測因子ではないことが示された。また、曝露量は PFS の有意な予測因子でもなかった。これらのことより、LenDex との併用で本剤 4 mg を週 1 回投与時の曝露量の範囲では、有効性のベネフィットが一貫していたことが示唆された。C16010 試験では試験実施期間の中央値は 12 サイクル (最長試験期間は 26 サイクル) に達しており、80% の患者で本剤の減量は実施されておらず、また、本試験対象集団における本剤の全身曝露量の患者間変動は、主に見かけの経口クリアランスの患者間変動に由来するものと考えられた。したがって、本解析で曝露量と臨床効果の間に一定の関係が見出せなかったことについては、C16010 試験で認められた本剤の曝露量の患者間変動よりも、他の予後因子や患者ごとの疾患因子に由来する本剤による治療に対する感受性の患者間変動が大きかったことにより説明が可能であると推察された。

本剤 + LenDex 群において、一部の血液学的有害事象 (Grade 3 以上の血小板減少症及び貧血) 及び非血液学的有害事象 (Grade 2 以上の発疹、末梢性ニューロパチー、下痢、悪心、嘔吐及び疲労) に本剤の曝露量と関連する発現率の増加が認められた。しかしながら、本剤の減量を要した患者は全患者の 20% であり、また、本剤の全身曝露量と減量の間には明確な関係が認められなかったことから、本剤 4 mg 週 1 回投与の開始用量で LenDex との併用を行った試験実施期間の中央値である 12 サイクル (24% の患者が 18 サイクルより長い期間) までの反復投与における忍容性が示唆された。さらに、本解析対象集団における全身曝露量の四分位点で分けた 4 つの層の間で本剤 4 mg の週 1 回投与時に認められた PFS が同等であったことから、RRMM 患者では、本剤の申請投与レジメンのベネフィット/リスクプロファイルは一様に良好であると考えられた (2.7.2.3.4)。

## 2.5.4 有効性の概括評価

本申請の有効性に関する主要な根拠は、国際共同第3相プラセボ対照二重盲検比較試験であるC16010試験より得られたものであり、同試験では少なくとも1ラインの前治療を受けた多発性骨髄腫患者を対象として本剤+LenDex(本剤群)をプラセボ+LenDex(プラセボ群)と比較検討した。本剤の治療上のベネフィットは、同じくRRMM患者集団を対象とした本剤単独投与の第1相試験(C16004試験及びC16003試験)のデータによっても補完されている。C16004試験及びC16003試験の対象集団はRRMM患者であったが、これらの患者はC16010試験の対象集団よりも強力な前治療歴を有しており、C16010試験では除外されたレナリドミドやPI(ボルテゾミブ又はカルフィルゾミブ)に不応性であった患者も含まれていた。これらの第1相試験により、RRMM患者における補完的な有効性データが得られた。有効性に関する詳細な情報は2.7.3に示した。

### 2.5.4.1 試験対象集団

C16010試験、C16004試験及びC16003試験における試験対象集団の要約を表2.7.3.3-2(人口統計学的特性)、表2.7.3.3-3(ベースライン時の疾患特性)、表2.7.3.3-4(前治療)、表2.7.3.3-5(ベースライン時の細胞遺伝学的検査での異常所見)、及び表2.7.3.3-6(患者の内訳)に示した。

#### 2.5.4.1.1 C16010試験

C16010試験の患者集団は、多発性骨髄腫の確定診断を受け、測定可能病変〔血清中若しくは尿中M蛋白又は血清中遊離軽鎖(FLC)〕を有し、1~3ラインの前治療歴を有し、かつ他の適格基準を満たした成人男女とした。投与群間の偏りをなくし、バイアスが生じないようにするため、前治療数〔1ライン(59%)vs2又は3ライン(41%)〕、PI投与歴〔既投与(70%)vs未投与(30%)〕、スクリーニング時のInternational Staging System(ISS)病期分類〔stage I又はII(88%)vs stage III(12%)〕を層別因子として、1:1の割合で層別ランダム化した(C16010試験 総括報告書 表14.1.1.3B)。レナリドミド又はPIをベースとしたいずれかの治療レジメンに不応性であった患者は除外され、89例(12%)がサリドマイドに不応性であった(C16010試験 総括報告書 表14.1.1.3A)。

C16010試験の試験対象集団(722例)は、RRMM患者集団を代表していた。西欧及び東欧、北米及びアジア太平洋地域(APAC)の26ヵ国における147の実施医療機関の患者をランダム化した(C16010試験 総括報告書 10.3.5)。年齢の中央値は66歳(範囲:30~91歳)であった。男性が57%であり、白人が85%、アジア人が9%、黒人が2%であった(C16010試験 総括報告書 表14.1.1.2)。がんの臨床試験においては、黒人患者の数が少なくなることが認められている[57]。米国で登録された51例のうち黒人は7例(14%)であり(2.7.3.3.1.1)、これは第1相試験において米国で登録された黒人患者の割合(8~12%)と同程度であった(表2.7.3.3-2)。

C16010試験全体の試験対象集団には、難治性又は、再発かつ難治性の患者〔23%、うち6%は最良効果がSD又は病勢の進行(PD)〕(C16010試験 総括報告書 表14.1.1.3A)、高齢患者(65歳超が52%、75歳超が15%)(C16010試験 総括報告書 表14.1.1.2)、ISS病期がstage IIIの患者(12%)、Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status

が2の患者(6%) (C16010 試験 総括報告書 10.3.5) など、予後不良因子を有する重要な部分集団が含まれていた。高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)、t(4;14)又はt(14;16)と定義され、Clinical Laboratory Improvement Amendment の認定を受けた中央検査機関が評価する〕は、21%の患者に認められた (C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.3D)。患者背景、層別因子、及びベースラインの疾患特性について、2群間で偏りは認められなかった。

#### 2.5.4.1.2 第1相試験

C16004 試験及び C16003 試験の患者集団は、多発性骨髄腫の確定診断を受け、測定可能病変(血清中又は尿中 M 蛋白)を有し、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、IMiD (サリドマイド又はレナリドミド) 及びステロイド剤のいずれかの併用による前治療歴を有し、前治療後に再発したか前治療に不応性であり、かつ他の適格基準を満たした成人男女とした。米国の実施医療機関で 120 例(各試験 60 例)がこれらの第1相試験に登録された。

C16004 試験及び C16003 試験の患者集団は強力な前治療歴を有しており(前治療ライン数の中央値:4)、4分の1を超える患者が6ライン以上の前治療を受けていた(表 2.7.3.3-4)。高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)、t(4;14)又はt(14;16)〕は、C16004 試験ではデータがある55例中12例(22%)、C16003 試験ではデータがある50例中12例(24%)に認められた(表 2.7.3.3-5)。C16004 試験及び C16003 試験で、MTD を投与され、いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であった患者はそれぞれ14例及び19例、レナリドミドに不応性であった患者はそれぞれ24例及び22例、カルフィルゾミブに不応性であった患者はそれぞれ4例及び1例であった。C16004 試験の12例及び C16003 試験の14例は、いずれかの前治療(同じ又は別のライン)でPIとレナリドミドの両方に不応性であった。

#### 2.5.4.1.3 試験間の比較

上記の3試験全体では、年齢の中央値の範囲は64~66歳(範囲:30~91歳)であり、患者の過半数が男性(53~57%)で白人(85~90%)であった(表 2.7.3.3-2)。ベースライン時の多発性骨髄腫のサブタイプで最も頻度が高かったものはIgG型(55~68%)であった(表 2.7.3.3-3)。高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)、t(4;14)又はt(14;16)〕は161例(C16010 試験:137例、第1相試験:24例)に認められた(表 2.7.3.3-5)。試験登録の時点で、3試験のいずれも大半の患者がISS stage I 又は II であったが、stage III の患者の割合は C16004 試験(20%)及び C16003 試験(32%)の方が C16010 試験(12%)より高かった(表 2.7.3.3-3)。アルブミンが低値(3.5 g/dL 未満)であった患者の割合は、C16004 試験(50%)及び C16003 試験(55%)の方が C16010 試験(15%)より高かった。ヘモグロビン濃度の中央値も、C16004 試験(103.5 g/L)及び C16003 試験(105.0 g/L)の方が C16010 試験(115.0 g/L)より低かった。多発性骨髄腫の初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は、前治療数の多さのため、第1相試験(57.4~58.6ヵ月)の方が C16010 試験(42.8ヵ月)より約14ヵ月長かった(表 2.7.3.3-3)。

## 2.5.4.2 試験デザイン

### 2.5.4.2.1 試験の全般的デザイン

#### 2.5.4.2.1.1 C16010 試験

C16010 試験は、少なくとも 1 ラインの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として本剤の安全性及び有効性をプラセボと比較して評価する、国際共同第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験である。

前治療数（1 ライン vs 2 又は 3 ライン）、PI 投与歴（既投与 vs 未投与）、スクリーニング時の International Staging System (ISS) 病期分類（stage I 又は II vs stage III）を層別因子とし、LenDex+本剤又は LenDex+プラセボに 1:1 の割合で層別ランダム化した。レナリドミド又は PI をベースとしたいずれかの治療レジメンに不応性であった患者、ランダム化前 2 年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍と診断されたか、又はそれに対する治療歴を有する患者は除外した。

28 日サイクルの 1、8、15 日目に本剤 4 mg 又はプラセボカプセルを、1~21 日目にレナリドミド 25 mg、1、8、15、22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与した。投与変更は、治験実施計画書で規定した基準に従って、毒性に基づいて行った。

主要評価項目は PFS であり、盲検化された独立評価委員会（IRC）が中央検査機関の結果に基づき IMWG 基準[58]に従って評価した。重要な副次評価項目は intent-to-treat (ITT) population における OS と del(17)を有する高リスクの多発性骨髄腫患者における OS とした。その他の副次評価項目は、安全性、無増悪期間、抗腫瘍効果、奏効期間、高リスクの多発性骨髄腫患者における PFS 及び OS、生活の質、並びに疼痛緩和とした。

PD 又は忍容不能な毒性が発現するまで投与を継続することとした。PD 以外の何らかの理由により投与を中止した患者は、PFS の追跡調査を継続し、PD が確認されるまで 4 週間ごとに来院することとした。進行後は、死亡まで 12 週間ごとに連絡をとって生存状況を追跡し、486 例の死亡が報告されるまで OS の追跡調査を継続することとした。

試験期間中に 3 回の間中解析を予定しており、1 回目の中間解析の主目的は、RRMM 患者において本剤+LenDex によりプラセボ+LenDex と比較して PFS が延長されるかどうかを判定することである。

本試験の予定登録被験者数は約 703 例とした。この被験者数は、OS を検証するため 80% の検出力を確保して算出したものであり、PFS を検証するための検出力も十分にある。独立データモニタリング委員会（IDMC）は、試験の実施状況と患者の安全を定期的にモニタリングし、予定された 1 回目及び 2 回目の中間解析時に有効性をモニタリングした。あらかじめ計画した 1 回目の有効性解析の結果は 2015 年 2 月 5 日に IDMC がレビューした（2014 年 10 月 30 日をデータカットオフとし、IRC が判定した 286 件のイベントに基づいて実施した）。1 回目の中間解析で、主要評価項目である PFS において本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意性が示されたことから、群逐次デザインによる統計解析計画に基づき、本解析を統計学的検定を目的とする PFS の最終解析とした。2 回目の有効性解析の結果は 2015 年 10 月 15 日に IDMC がレビューした（2015 年 7 月 12 日をデータカットオフとし、IRC が判定した 372 件のイベントに基づいて実施）。2 回目の中間解析では、重要な副次評価項目である OS に注目した。より多くの OS データを得るため、本試験は現在も盲検下で継続している。

本剤の有効性は主に1回目の中間解析(主要評価項目であるPFSの主要解析かつ最終解析)の結果に基づいて評価した。また、有効性及び安全性の最新データを示すため、2回目の中間解析の結果も記載した。また、日本人部分集団の有効性及び安全性については1回目の中間解析では追跡調査期間が不十分であったため、2回目の中間解析の結果に基づき評価することとした。

#### 2.5.4.2.1.2 第1相試験

C16004試験及びC16003試験はともに、成人のRRMM患者を対象として本剤の経口製剤を単独で投与したときの安全性プロファイル、MTD及び抗腫瘍効果を評価する第1相オープン多施設共同用量漸増試験である。各試験の用量漸増パートでMTDの決定後、実臨床で見られる非常に多様な患者集団における本剤の抗腫瘍効果を検討するために、4つのMTD拡大コホート(Relapsed and Refractory cohort、PI-Naive cohort、VELCADE-Relapsed cohort、及びCarfilzomib cohort)に患者を追加登録した。

毒性試験での知見に基づき、両試験とも開始用量は $0.24 \text{ mg/m}^2$ とした。次に3+3の用量漸増デザインを用いてMTDを決定した。用量漸増の指針としてフィボナッチの変法に従った。MTDは、サイクル1でDLTの発現が6例中0又は1例であった最高用量と定義した。C16004試験及びC16003試験の用量漸増コホート及びMTD拡大コホートでは、BSA換算用量を採用した。

これらの試験は投与スケジュールが異なり、C16004試験では週1回投与を、C16003試験では週2回投与を評価した。

- ・C16004試験では、週1回の頻度で1、8、15日目に本剤を経口投与した(28日サイクル)(C16010試験の本剤の投与スケジュールと同じ)。MTDは $2.97 \text{ mg/m}^2$ と決定され、31例がMTDである $2.97 \text{ mg/m}^2$ を投与された。
- ・C16003試験では、週2回の頻度で1、4、8、11日目に本剤を経口投与した(21日サイクル)。MTDは $2 \text{ mg/m}^2$ と決定され、40例がMTDである $2 \text{ mg/m}^2$ を投与された。

奏効は、治験責任医師が評価し、中央検査機関によるM蛋白の評価結果とIMWG基準[59]に欧州血液骨髓移植学会基準[60]におけるminimal response(MR)を追加した基準を用いた。

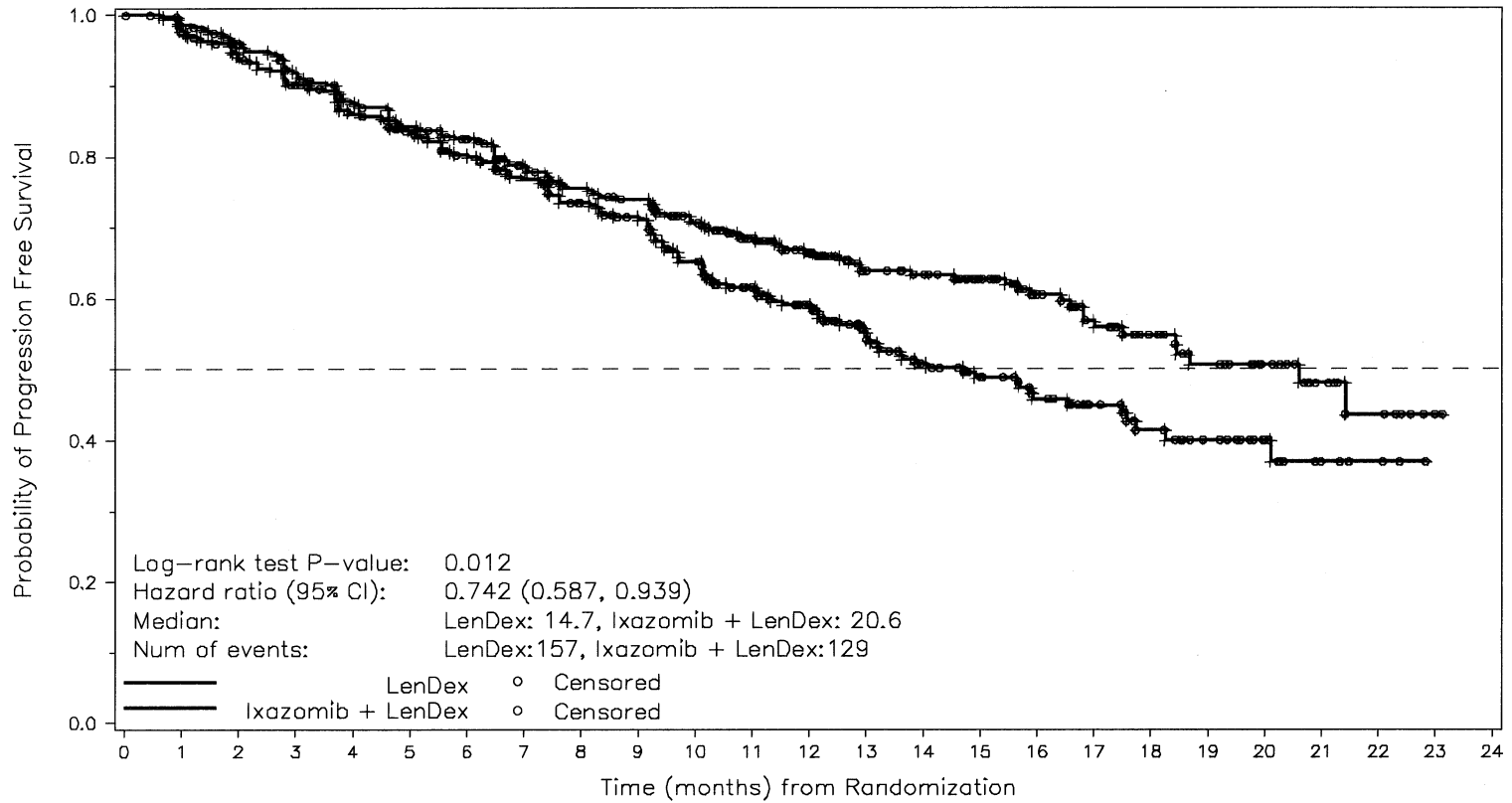
#### 2.5.4.3 C16010試験(国際共同第3相試験)における有効性の結果

C16010試験の1回目の中間解析(データカットオフ日:2014年10月30日)の結果について以下に要約した。2回目の中間解析(データカットオフ日:2015年7月12日)の結果は2.5.4.3.4項に、日本人部分集団の解析結果は2.5.4.3.5項に要約した。なお、1回目の中間解析時点で、日本人部分集団解析は行っていない。

##### 2.5.4.3.1 C16010試験における有効性の主要評価項目:無増悪生存期間

C16010試験では、主要評価項目としたIRC判定によるPFSについて、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が示された(図2.5.4.3-1)。また本剤群ではプラセボ群と比較してPFSの中央値が35%改善した(ランダム化の層別因子を用いた層別Cox回帰分析に基づくハザード比 $=0.742$ 、 $p=0.012$ )。このPFSの差は臨床的にも意味があり、本剤群ではプラセボ群と比較してPFSの中央値が約6ヵ月延長した(本剤群:20.6ヵ月、プラ

セボ群：14.7 ヶ月）。この PFS の改善は、per-protocol population における PFS の解析、4 種類の異なる打ち切り方法及び欠測値評価の取扱い方法を用いた解析を含む、あらかじめ規定した IRC 判定による PFS に関する全ての感度分析によって裏付けられた。それぞれのハザード比（0.713～0.748）からは、本剤群ではプラセボ群と比較して 34～40% の PFS の改善が得られたことが示され（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.1B、表 14.3.1.9、表 14.3.1.11～表 14.3.1.13）、PFS の中央値が一貫して 5.1～6.5 ヶ月延長したことから、主要評価項目の解析結果が頑健であることが示された。286 件のイベントに基づく PFS の初回解析（主要解析）において、あらかじめ規定した O'Brien-Fleming の棄却限界を超える結果が得られ、本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意性が示されたことから、治験実施計画書に従って、これが統計学的検定を目的とする PFS の最終解析となった。



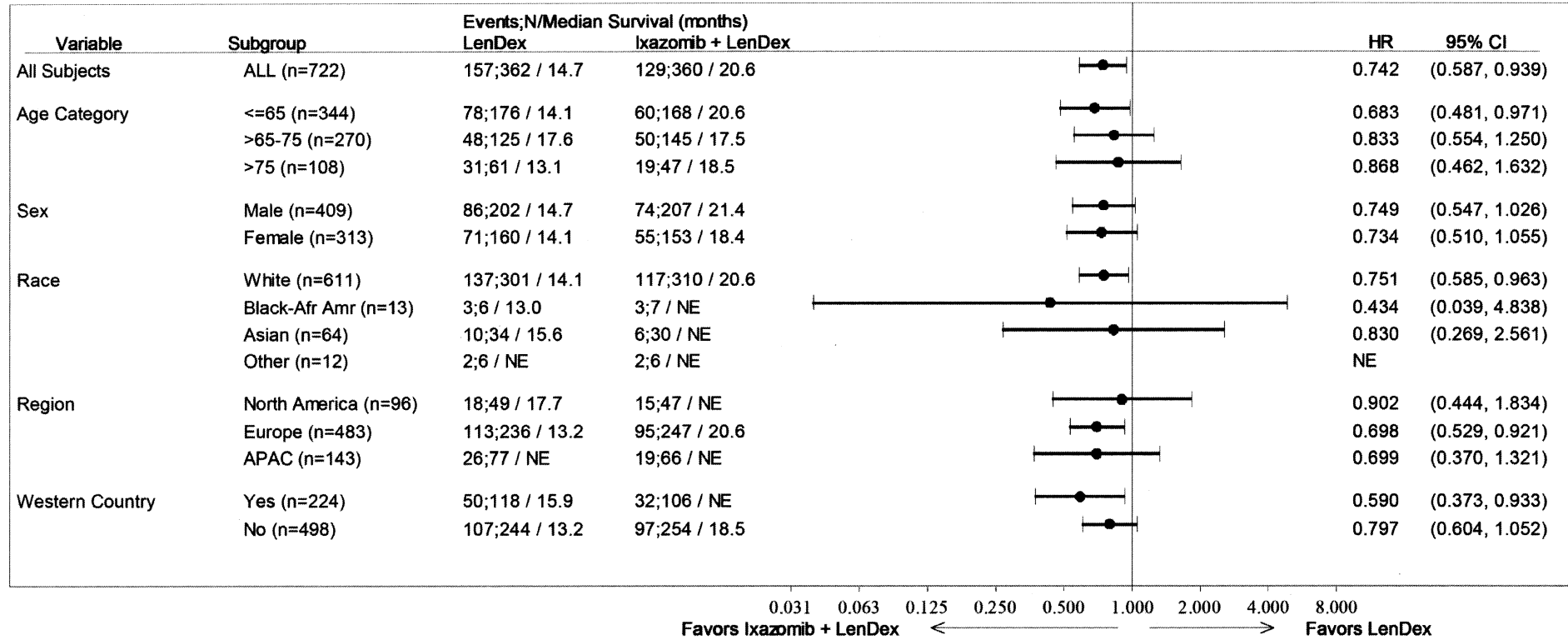
Number of Patients at Risk

LenDex	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Ixazomib + LenDex	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

Source: C16010 Figure 14.3.2.1A.

図 2.5.4.3-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析)

20 項目の患者背景因子（ベースラインの層別因子、患者背景、疾患特性、前治療など）に関して IRC 判定による PFS を評価した。本剤群ではプラセボ群と比較して、あらかじめ規定した部分集団のほとんど全てにおいて PD 又は死亡のリスクに一貫した低下が示された（図 2.5.4.3-2）。高リスク集団又は非高リスク集団、様々なクラスの抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、及び患者背景の相違に関係なく、PFS のベネフィットは一貫して認められた。LenDex に本剤を追加することで認められた PFS の有意な改善は、患者集団全体で一貫して得られた本剤の有効性によるものであり、一部の患者のみで得られた極端に大きな治療効果によるものではないと考えられた。



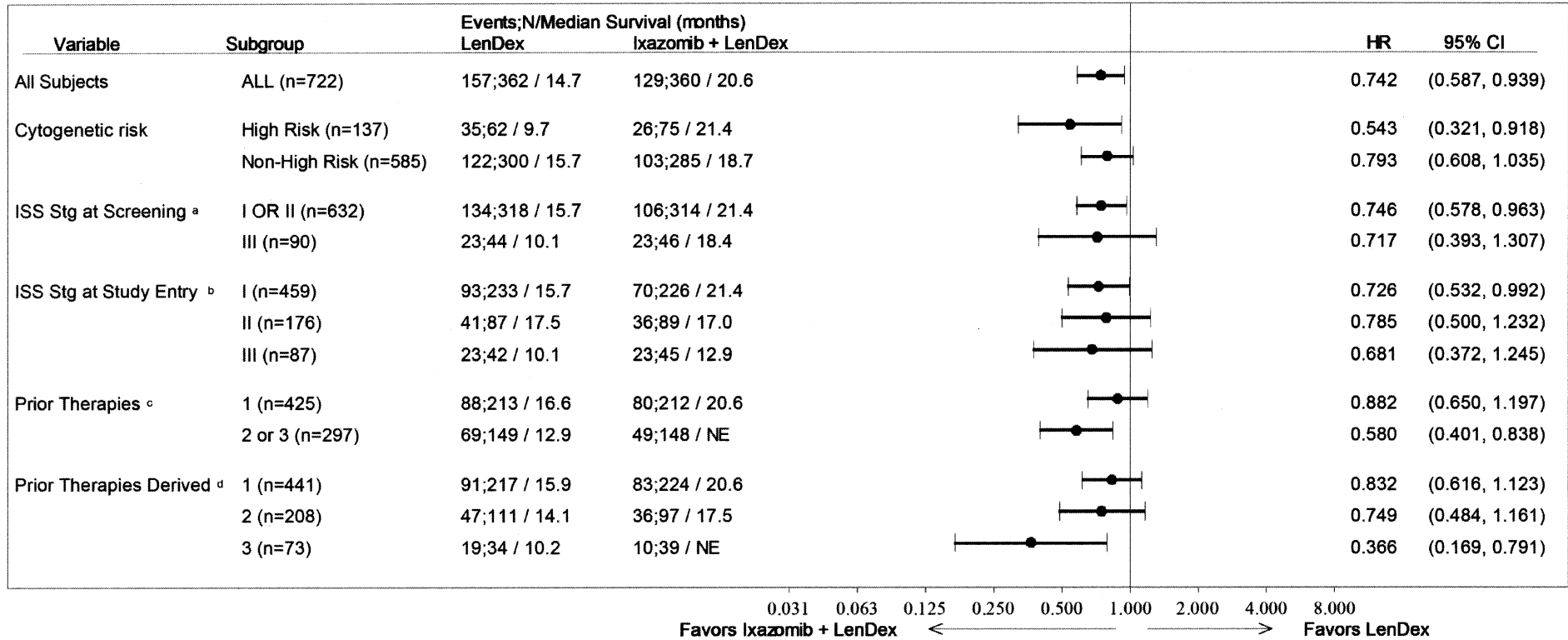
Source: C16010 Figure 14.3.2.6A.

Abbreviations: APAC=Asia-Pacific, CI=confidence interval, CrCl=creatinine clearance, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR=hazard ratio, IMiD=immunomodulatory drug, ISS=International Staging System, NE=not estimable, Stg=stage.

Western countries included North America (Canada and United States) and Western Europe (Austria, Belgium, France, Germany, and Netherlands).

- a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.
- b ISS stage as collected on electronic case report form.
- c Prior therapies stratification per interactive voice response system at enrollment.
- d Prior therapies as determined by sponsor medical review of prior therapy data.

図 2.5.4.3-2 部分集団別の無増悪生存期間のフォレストプロット (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析)



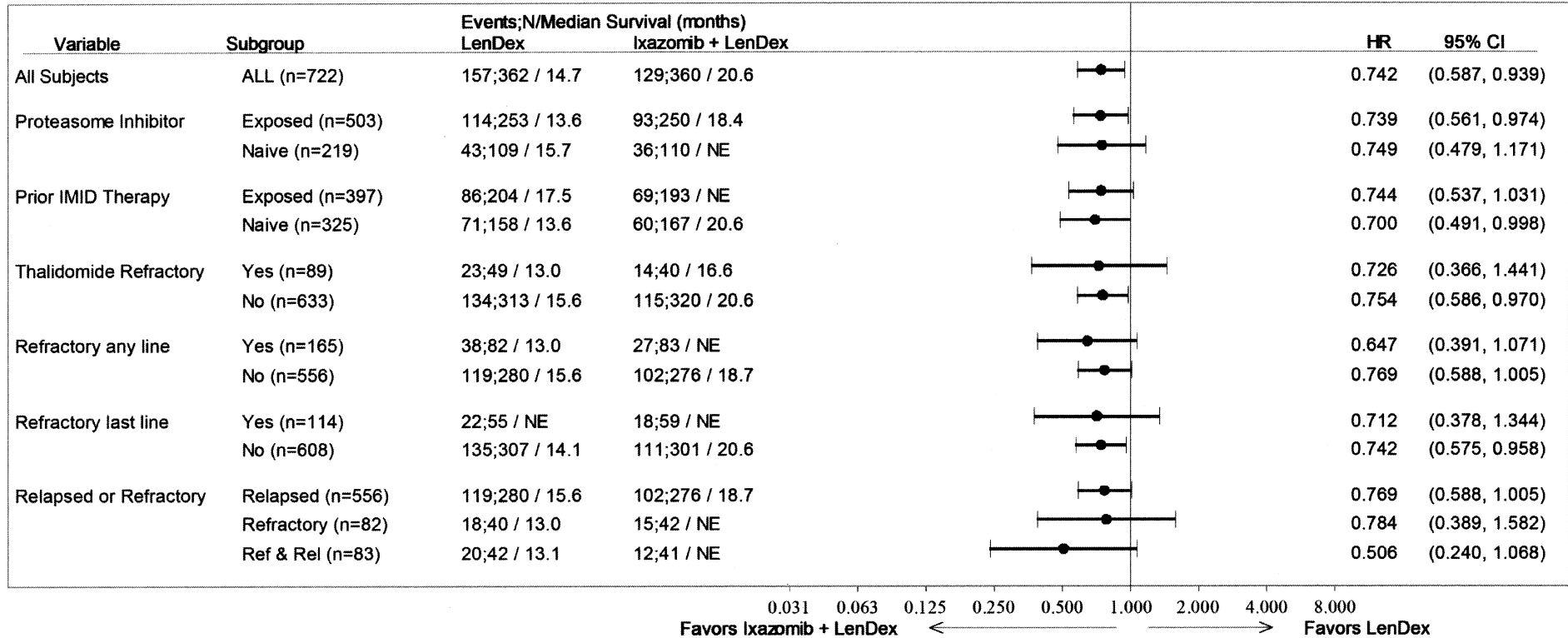
Source: C16010 Figure 14.3.2.6A.

Abbreviations: APAC=Asia-Pacific, CI=confidence interval, CrCl=creatinine clearance, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR=hazard ratio, IMiD=immunomodulatory drug, ISS=International Staging System, NE=not estimable, Stg=stage.

Western countries included North America (Canada and United States) and Western Europe (Austria, Belgium, France, Germany, and Netherlands).

- a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.
- b ISS stage as collected on electronic case report form.
- c Prior therapies stratification per interactive voice response system at enrollment.
- d Prior therapies as determined by sponsor medical review of prior therapy data.

図 2.5.4.3-2 部分集団別の無増悪生存期間のフォレストプロット (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析) (続き)



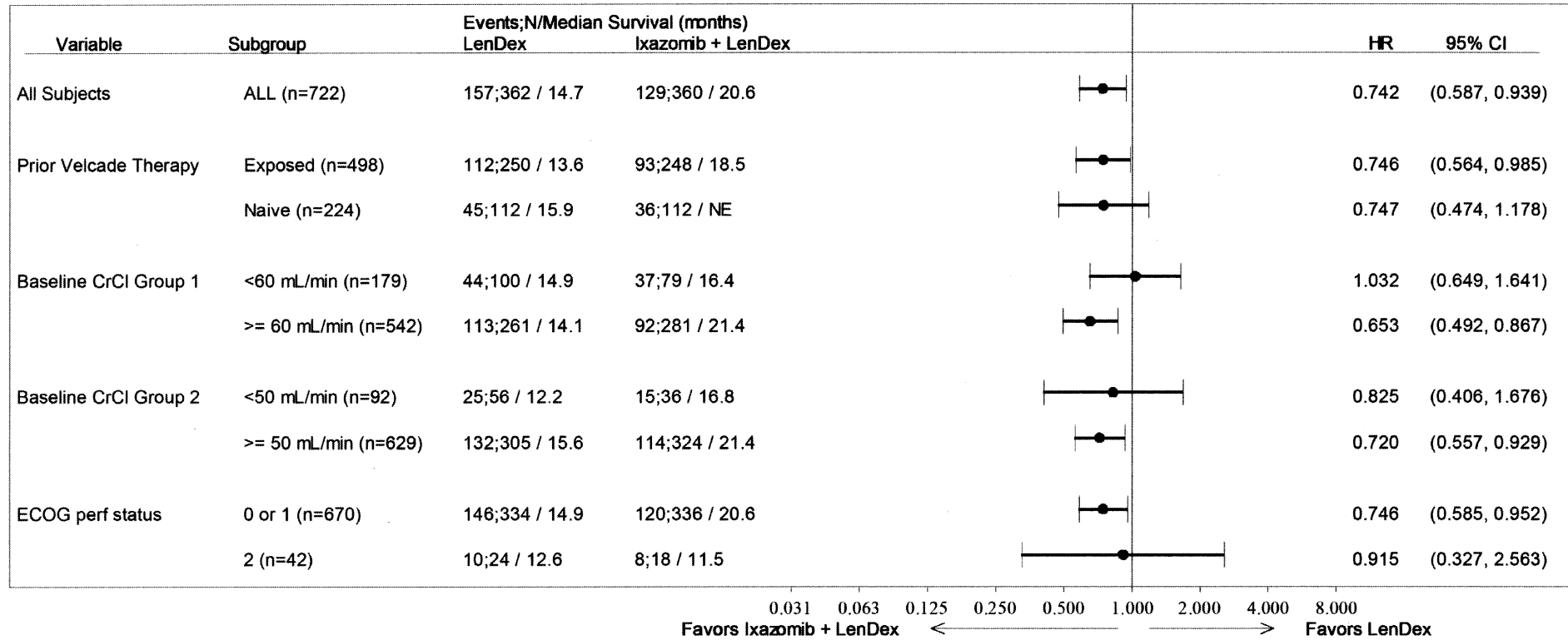
Source: C16010 Figure 14.3.2.6A.

Abbreviations: APAC=Asia-Pacific, CI=confidence interval, CrCl=creatinine clearance, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR=hazard ratio, IMiD=immunomodulatory drug, ISS=International Staging System, NE=not estimable, Stg=stage.

Western countries included North America (Canada and United States) and Western Europe (Austria, Belgium, France, Germany, and Netherlands).

- a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.
- b ISS stage as collected on electronic case report form.
- c Prior therapies stratification per interactive voice response system at enrollment.
- d Prior therapies as determined by sponsor medical review of prior therapy data.

図 2.5.4.3-2 部分集団別の無増悪生存期間のフォレストプロット (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析) (続き)



Source: C16010 Figure 14.3.2.6A.

Abbreviations: APAC=Asia-Pacific, CI=confidence interval, CrCl=creatinine clearance, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR=hazard ratio, IMiD=immunomodulatory drug, ISS=International Staging System, NE=not estimable, Stg=stage.

Western countries included North America (Canada and United States) and Western Europe (Austria, Belgium, France, Germany, and Netherlands).

- a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.
- b ISS stage as collected on electronic case report form.
- c Prior therapies stratification per interactive voice response system at enrollment.
- d Prior therapies as determined by sponsor medical review of prior therapy data.

図 2.5.4.3-2 部分集団別の無増悪生存期間のフォレストプロット (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (主要解析) (続き)

治験責任医師の判定による PFS の解析（PFS イベント 282 件に基づく）では、PFS の中央値が本剤群で 19.6 ヶ月、プラセボ群で 16.2 ヶ月となったことから（ハザード比 = 0.827）、主要解析の結果が裏付けられた（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.1C）。PD 発現状況に関する IRC と治験責任医師による判定の一致率は高く、91%で両者の判定が一致した（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.45A）。IRC と治験責任医師の間では PD の日付に差が見られ、プラセボ群において治験責任医師が判定した PD の日付は IRC が評価した日付よりも遅かった。そのため、治験責任医師の評価で認められた治療効果は IRC が評価した場合よりも小さかった。IRC の判定と治験責任医師の判定で PD の日付が 28 日以上異なっていた 57 の PD 症例について、治験依頼者による盲検下レビューを 2 名の医師が個別に行ったところ、51 例（89%）では IRC があらかじめ規定された IMWG の PD の基準を正しく適用していたことから、主要評価項目としての IRC 判定による PFS の解析について頑健性が確認された。治験依頼者によるこのレビューの詳細については、C16010 試験 総括報告書 11.2.1.4 項に示している。

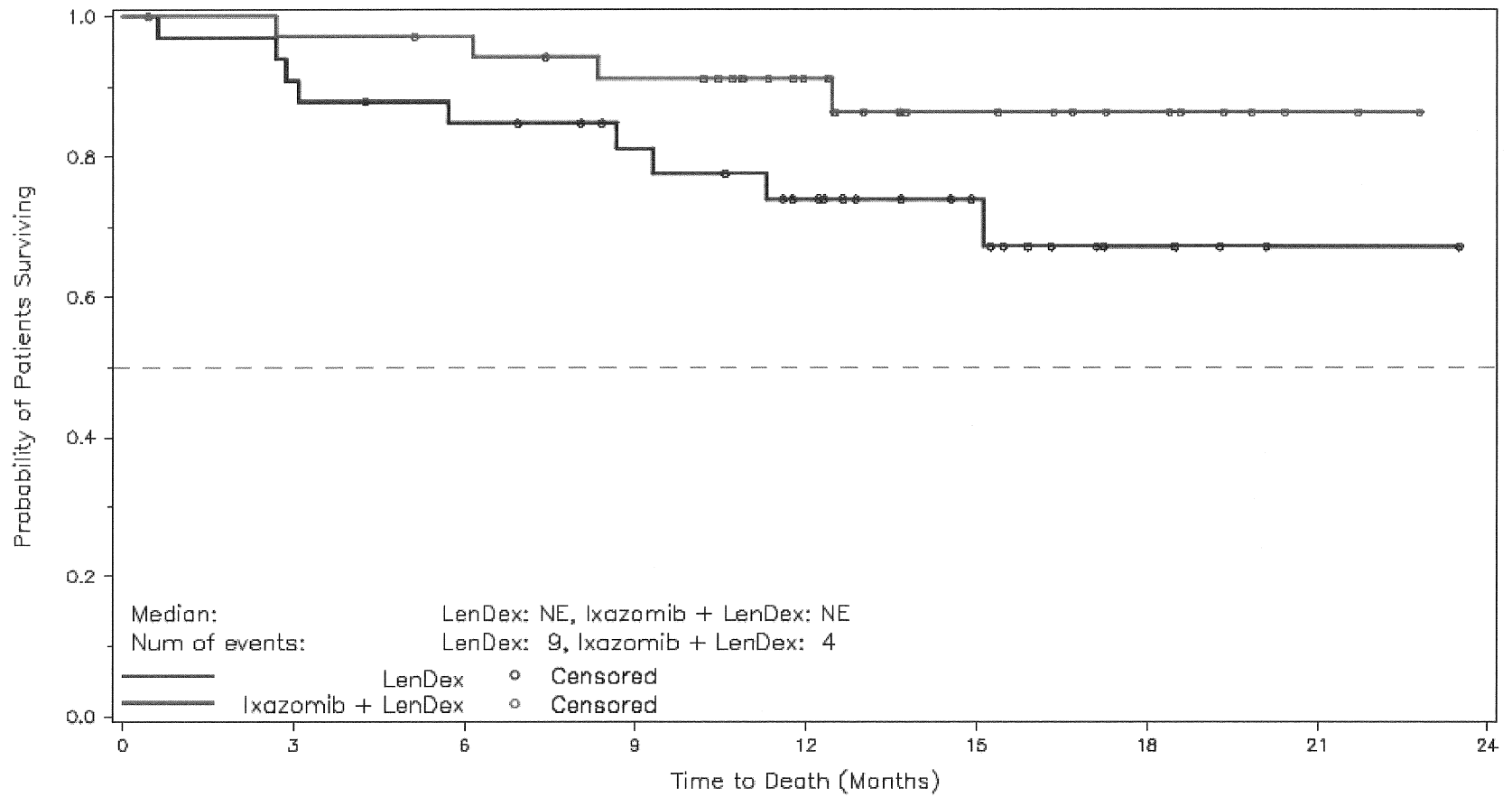
#### 2.5.4.3.2 C16010 試験における有効性の重要な副次評価項目

##### 2.5.4.3.2.1 全生存期間

1 回目の中間解析で PFS について良好な結果が得られたことから、治験実施計画書に従い、重要な副次評価項目である OS [ランダム化された日から死亡日（死因は問わない）まで] について解析を行った。追跡調査期間の中央値が本剤群では 14.8 ヶ月、プラセボ群では 14.6 ヶ月であった 1 回目の中間解析時点で、OS イベントは最終解析に必要な規定数の 22%（107/486）しか報告されておらず、OS の中央値は両群とも推定できなかった（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.2A）。しかし、生存に関して本剤群の方が良好という傾向が認められた（ハザード比 = 0.900）（図 2.7.3.2-3）。より多くの OS データを得るため、本試験を盲検下で継続することとした。

##### 2.5.4.3.2.2 17 番染色体欠失を有する骨髄腫患者の全生存期間

多発性骨髄腫の予後不良因子である骨髄腫細胞の del(17)は、69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）に認められた。生存期間が短いとされる del(17)を有する高リスクの多発性骨髄腫患者では、本剤群にプラセボ群と比較して 49%の死亡リスクの低下が認められた（ハザード比 = 0.506）（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.8A）。1 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、本剤群の 36 例中 4 例（11%）とプラセボ群の 33 例中 9 例（27%）が死亡していた（図 2.5.4.3-3）。OS の中央値は両群とも推定できなかったが、18 ヶ月生存率は本剤群で 86%、プラセボ群で 67%であったことから、予後不良であることが判明している患者では生存に関して本剤群の方が良好となる傾向が裏付けられた。高リスク患者における他の有効性の評価項目については 2.5.4.3.3 項に示した。



Number of Patients at Risk									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
LenDex	33	30	27	23	18	11	4	1	0
Ixazomib + LenDex	36	34	33	30	22	11	7	2	0

Source: C16010 Figure 14.3.2.2B.

図 2.5.4.3-3 17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population)

### 2.5.4.3.3 C16010 試験における有効性のその他の副次評価項目

#### 2.5.4.3.3.1 無増悪期間

本剤群では無増悪期間の中央値が約 6 ヶ月延長し（本剤群：21.4 ヶ月、プラセボ群：15.7 ヶ月）、統計学的に有意で臨床的にも意味のある改善が認められた（ハザード比 = 0.712、 $p = 0.007$ ）（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.5A）。無増悪期間のデータから、PFS の主要解析は裏付けられた。

#### 2.5.4.3.3.2 抗腫瘍効果

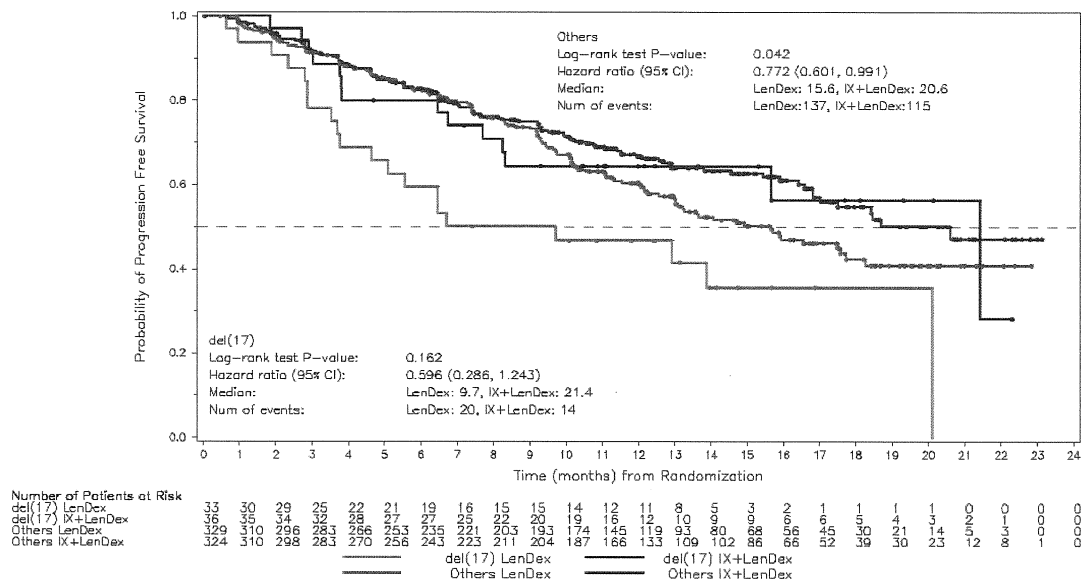
C16010 試験では、様々な奏効のカテゴリーにおける奏効率の有意な改善により、本剤群における PFS の改善が裏付けられた。ITT population における全奏効率は本剤群で 78.3%、プラセボ群で 71.5%（オッズ比 = 1.44、 $p = 0.035$ ）であり、VGPR 以上の奏効率は本剤群で 48.1%、プラセボ群で 39.0%（オッズ比 = 1.45、 $p = 0.014$ ）であった（表 2.7.3.2-2）。CR 率は、本剤群がプラセボ群のほぼ 2 倍であった（本剤群：11.7%、プラセボ群：6.6%、オッズ比 = 1.87、 $p = 0.019$ ）。

Response-evaluable population で奏効が得られた患者において、奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で 1.0 ヶ月、プラセボ群で 1.1 ヶ月であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.5C）。ITT population の全患者における PR 以上の奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.1 ヶ月、プラセボ群で 1.9 ヶ月であり、本剤群の方が有意に良好であった（ハザード比 = 1.242、 $p = 0.009$ ）（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.5G）。本剤群で認められた抗腫瘍効果はより持続的で、時間経過とともに奏効が深まった。PR 以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 20.5 ヶ月、プラセボ群で 15.0 ヶ月であり、本剤群の方が長かった（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.6）。これらのデータから、LenDex への本剤の追加は、全奏効率の改善だけでなく、奏効の質の改善（より深く持続的な奏効）をもたらすことが示唆された。

#### 2.5.4.3.3.3 高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者における有効性

高リスクの細胞遺伝学的異常は 137 例（本剤群：75 例、プラセボ群：62 例）に認められ、その内訳は、69 例が del(17)を単独又は t(4;14)若しくは t(14;16)とともに有する多発性骨髄腫、61 例が t(4;14)を単独で有する多発性骨髄腫、7 例が t(14;16)を単独で有する多発性骨髄腫であった〔2.7.3.2.1.2 (3) 3〕。

高リスク群の中で特にリスクが高いとみなされる del(17)を有する多発性骨髄腫患者において、顕著な臨床的ベネフィットが認められた。del(17)を有する部分集団における PFS の中央値は、本剤群で 21.4 ヶ月、プラセボ群で 9.7 ヶ月であり、本剤群はプラセボ群と比較して PFS が 68%改善した（ハザード比 = 0.596、 $p = 0.162$ ）（図 2.7.3.2-6 及び C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.7A）。さらに、本剤群の PFS の中央値は、del(17)を有する患者と有さない患者で同程度であった（21.4 ヶ月及び 20.6 ヶ月）（図 2.5.4.3-4）。いずれの投与群でも OS の中央値は推定できなかったが、本剤群の OS も、del(17)を有する患者と有さない患者で同程度であった（C16010 試験 総括報告書 図 14.3.2.2F）。



Source: C16010 Figure 14.3.2.1L.

Abbreviations: CI=confidence interval, IRC=independent review committee, ITT=intent-to-treat

“Others” are all patients in the ITT population without evidence of del(17).

図 2.5.4.3-4 17 番染色体欠失を有する患者と有さない患者における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定)

del(17)、t(4;14)又は(14;16)を有する患者を併せた高リスクの部分集団でも同様の結果が認められ、本剤群ではプラセボ群と比較して PFS の中央値が長くなり (本剤群 : 21.4 ヶ月、プラセボ群 : 9.7 ヶ月、ハザード比 = 0.543、p = 0.021) (C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.7D)、OS の改善傾向が認められた (ハザード比 = 0.580) (C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.8D)。

本剤群の del(17)を有する部分集団では様々な奏効のカテゴリーにおける奏効率の改善が認められ、高リスク集団全体では有意な改善が認められた (表 2.5.4.3-1)。CR 率の改善は、del(17)を有する患者と高リスク集団全体の両方で有意であった。本剤群の奏効期間の中央値は、del(17)を有する部分集団 (本剤群 : 20.5 ヶ月、プラセボ群 : 12.0 ヶ月) (C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.6A) と高リスク集団全体 (20.5 ヶ月及び 11.3 ヶ月) (C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.6D) の両方でプラセボ群よりも長かった。

表 2.5.4.3-1 del(17)を有する患者集団及び高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者集団における抗腫瘍効果 (C16010 試験、IRC 判定)

	Del(17) Subgroup (N=69) Ixazomib Regimen vs Placebo Regimen	Overall High-Risk Population (N=137) Ixazomib Regimen vs Placebo Regimen
ORR	72.2% vs 48.5%, odds ratio=2.93, p=0.076	78.7% vs 59.7%; odds ratio=2.47; p=0.030
CR+VGPR	38.9% vs 15.2%, odds ratio=4.43, p=0.056	45.3% vs 21.0%; odds ratio=3.39; p=0.005
CR	11.1% vs 0, odds ratio=NE, p=0.030	12.0% vs 1.6%; odds ratio=8.83; p=0.017

Source: C16010 Table 14.3.1.3D and C16010 Table 14.3.1.3G.

Abbreviations: CR = complete response; ORR = overall response rate; VGPR = very good partial response.

以上より、本剤は多発性骨髄腫患者の転帰を改善しただけでなく、del(17)やその他の高リスクの細胞遺伝学的異常が予後に及ぼす負の影響も克服したと考えられる。

#### 2.5.4.3.3.4 患者報告アウトカム

両群とも生活の質（EORTC QLQ-C30 で評価したもの）は投与期間中も維持され、LenDex 併用療法への本剤の追加によって悪影響は生じなかった。各サイクルの平均スコアにより解析した全般的健康スコアの推移は、両群で一貫して同程度であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.34A 及び図 14.3.2.9A）。各群で 40%を超える患者がサイクル 8 までにベースラインから 10 ポイント以上の全般的健康の改善を報告し（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.36）、各群で過半数の患者がサイクル 6 までにベースラインから 5 ポイント以上の全般的健康の改善を示した（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.36A）。MY-20 の結果は全般的に両群で類似していた。治療の副作用を測定する下位尺度の結果は、両群とも追跡調査期間の中央値まで一貫して類似しており、LenDex に本剤を併用しても、LenDex の毒性を著しく増加させないことが示された（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.35A 及び図 14.3.2.10A）。本試験では治療の割付について患者を盲検化したため、改善効果が過大評価（新薬の投与を患者が知ることのできるオープン臨床試験で問題となる[61]）される可能性が低いことを考慮すると、報告されたアウトカムは信頼できると考えられる。

疼痛緩和は、連続 2 回の評価で鎮痛剤の使用量を増加させずに BPI-SF の Worst Pain スコアが直近の 24 時間でベースラインから 30%以上低下することと定義した。ベースラインから 30%以上の低下を示すためには、ベースラインの疼痛スコアが 4 以上である必要があった。ベースラインの Worst Pain スコアが 4 以上であった患者 356 例（本剤群：184 例、プラセボ群：172 例）のうち本剤群の 99 例（54%）とプラセボ群の 86 例（50%）で、疼痛緩和が達成された（ $p=0.3909$ ）（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.40）。これらの患者における疼痛緩和までの期間の中央値は、本剤群で 4.7 ヶ月、プラセボ群で 6.0 ヶ月であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.3.1.40A）。

#### 2.5.4.3.4 C16010 試験における有効性の 2 回目の中間解析

1 回目の中間解析（286 件のイベントに基づく PFS の主要解析、データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）で、あらかじめ規定した O'Brien-Fleming 型の棄却限界値を超える結果が得られ、本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意性が示されたことから、治験実施計画書に従って、これが統計学的検定を目的とする PFS の最終解析となった（2.5.4.3.1）。FDA との合意に基づき、2 回目の中間解析では PFS の non-inferential analysis を実施した。2 回目の中間解析では、重要な副次評価項目である OS に注目した。

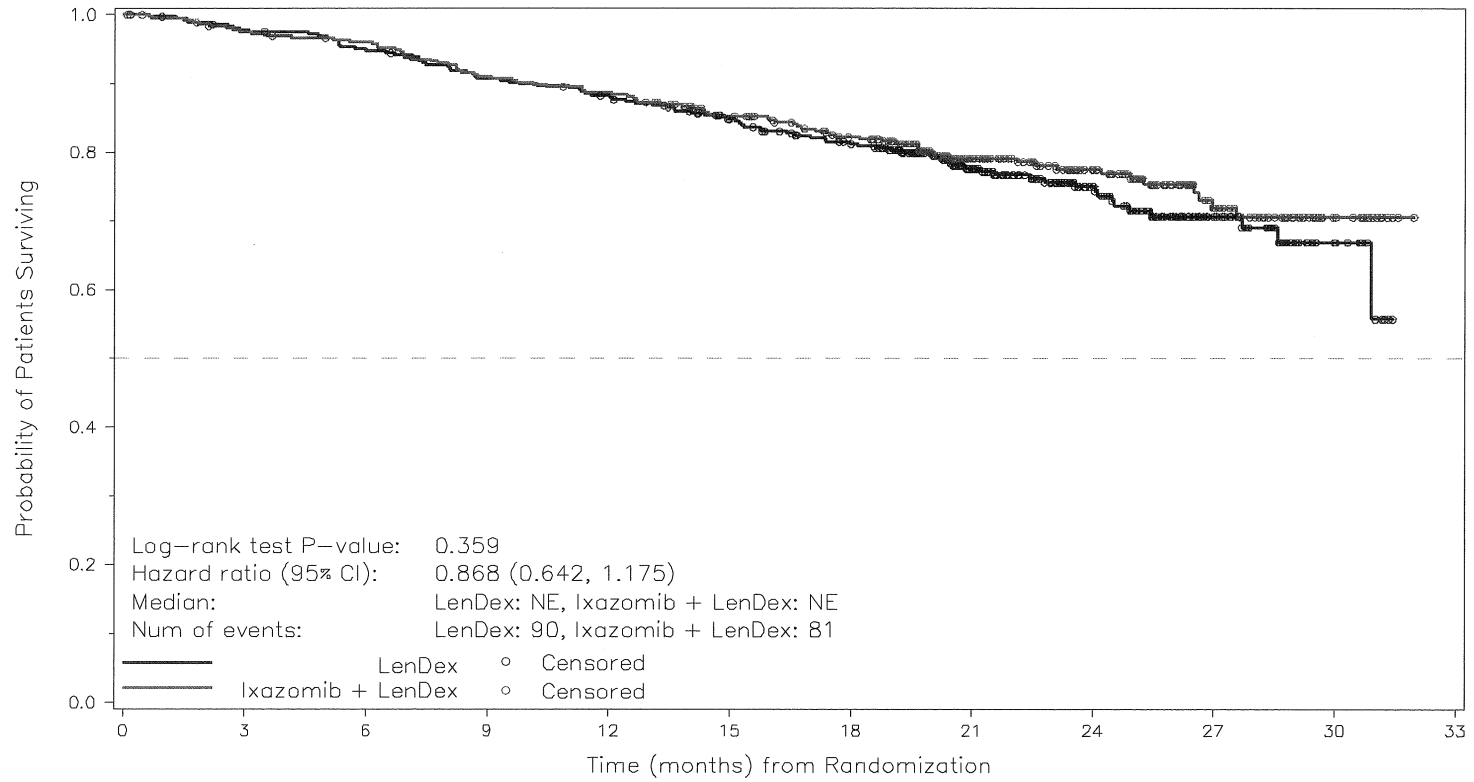
##### 2.5.4.3.4.1 患者の内訳

2 回目の中間解析のためのデータカットオフ時点（2015 年 7 月 12 日）で、269 例〔本剤群：136 例（38%）、プラセボ群：133 例（37%）〕が試験治療中であり、453 例〔本剤群：224 例（62%）、プラセボ群：229 例（63%）〕は試験治療を中止していた。主な中止理由は、PD〔本剤群：124 例（34%）、プラセボ群：146 例（40%）〕、有害事象〔本剤群：60 例（17%）、プラセボ群：50 例（14%）〕であった。PD 以外の理由で試験治療を中止した患者には、PD が確認される日まで PFS の追跡調査を継続することとした。試験治療を中止した 453 例中 87 例が PFS の追跡調査の対象となった。PD 後には OS の追跡調査を継続し、357 例が OS の追跡調査の対象となった。

#### 2.5.4.3.4.2 全生存期間（2 回目の中間解析）

2015年7月12日時点で、死亡は171例〔本剤群：81例（23%）、プラセボ群：90例（25%）〕認められた。本剤群の3例は追跡不能であり、548例〔本剤群：276例（77%）、プラセボ群：272例（75%）〕は直近の調査時点で生存が確認されていたため、打ち切りとした。2回目の中間解析時点で、OSイベントは最終解析に必要な規定数の35%（171/486）しか報告されておらず、OSの中央値は両群とも推定できなかった。統計学的有意差は認められなかったが、1回目の中間解析の結果と同様に、OSは本剤群の方が良好という傾向が認められた（ハザード比 = 0.868、95% CI: 0.642, 1.175、 $p=0.359$ ）（表 2.7.3.3-15）。層別を行わないCox回帰分析の結果も同様であった（ハザード比 = 0.888、 $p=0.438$ ）（C16010試験 総括報告書 補遺1 表 14.3.1.22）。より多くのOSデータを得るため、本試験は現在も盲検下で継続している。

ITT populationにおけるOSのKaplan-Meier曲線を図 2.5.4.3-5 に示した。



Number of Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
LenDex		362	351	339	324	314	286	264	181	113	54	12	0
Ixazomib + LenDex		360	347	340	322	313	291	265	183	122	61	19	0

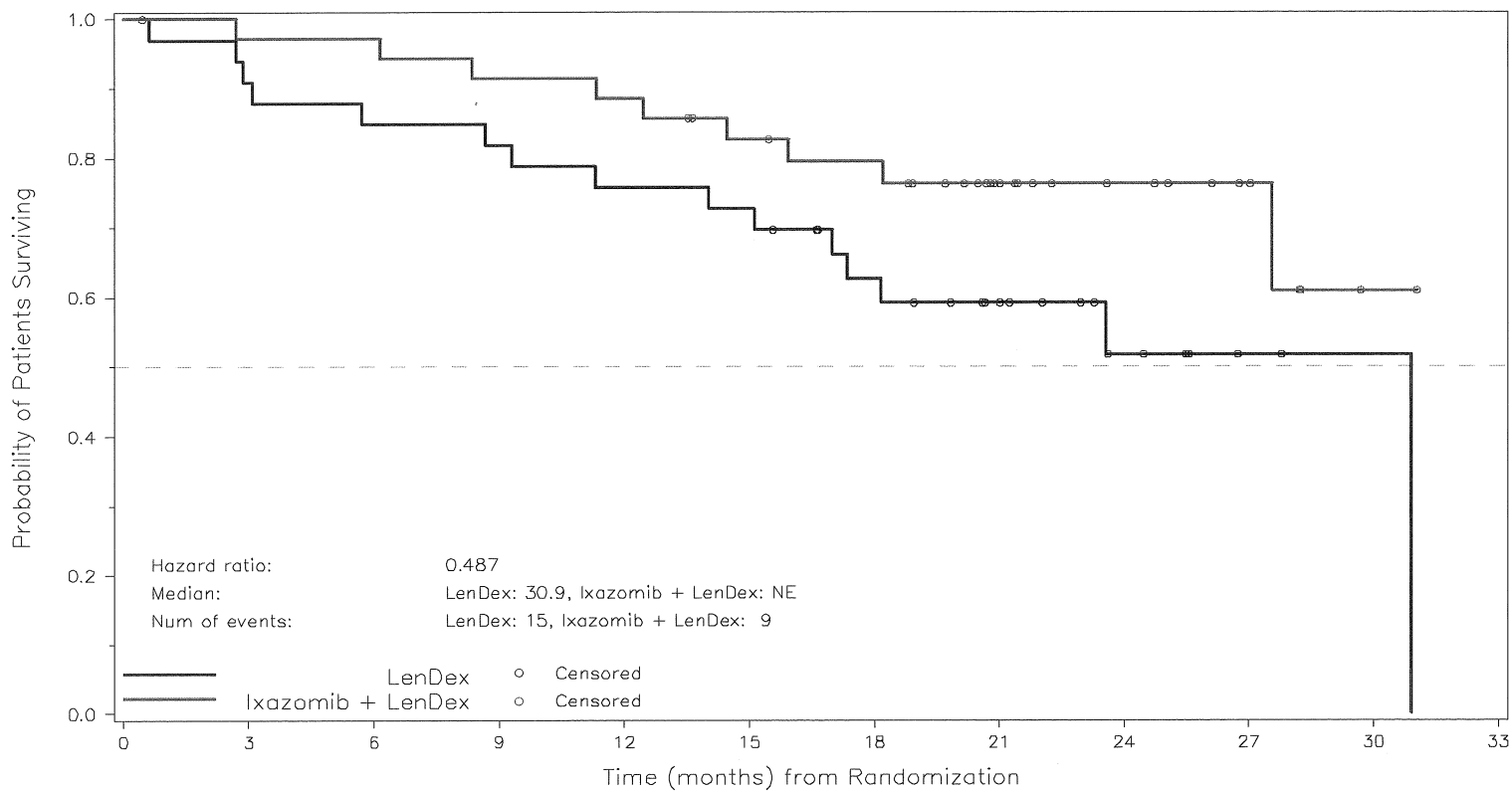
Source: C16010 CSR Addendum 1 Figure 14.3.2.2A.

Abbreviation: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable.

図 2.5.4.3-5 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population) (2 回目の中間解析)

#### 2.5.4.3.4.3 17 番染色体欠失を有する高リスク患者の全生存期間（2 回目の中間解析）

2015 年 7 月 12 日時点で、del(17)を有する多発性骨髄腫の患者 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）における追跡調査期間の中央値は本剤群で 21.5 ヶ月、プラセボ群で 23.0 ヶ月であり、本剤群の 9 例（25%）とプラセボ群の 15 例（45%）が死亡していた。del(17)を有する患者の残り 45 例〔本剤群：27 例（75%）、プラセボ群：18 例（55%）〕は、直近の連絡時点で生存していたため、解析では打ち切りとした。本剤群ではプラセボ群と比較して 51% の死亡リスクの低下が認められた（ハザード比 = 0.487）。OS の中央値は本剤群では推定できず、プラセボ群では 30.9 ヶ月であった。1 回目の中間解析の結果と同様に、OS は本剤群の方が良好という傾向が認められた（図 2.5.4.3-6 及び C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.8A）。



Number of Patients at Risk

LenDex	33	30	28	27	25	24	18	13	6	2	1	0
Ixazomib + LenDex	36	34	34	32	31	27	25	16	10	6	1	0

Source: C16010 CSR Addendum I Figure 14.3.2.2B.

Abbreviations: ITT=intent-to-treat; NE=not estimable

図 2.5.4.3-6 17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (C16010 試験 : ITT population)

#### 2.5.4.3.4.4 無増悪生存期間 (Non-inferential analysis)

追跡調査期間の中央値が本剤群 23.3 ヶ月及びプラセボ群 22.9 ヶ月の時点(データカットオフ日: 2015年7月12日)で、本剤群の177例(49%)とプラセボ群の195例(54%)においてPD(IRC判定)又は死亡が認められた(C16010試験 総括報告書 補遺1 表14.3.1.1A)。372件のイベントに基づく non-inferential analysis の結果は主要解析の結果と同様であり、本剤群がプラセボ群と比較して良好であった(PFSの中央値: 20.0 ヶ月及び15.9 ヶ月、ハザード比 = 0.818) (図2.7.3.3-4)。

#### 2.5.4.3.4.5 無増悪期間 (2回目の中間解析)

本剤群では無増悪期間の中央値が約5 ヶ月延長し(本剤群: 22.4 ヶ月、プラセボ群: 17.6 ヶ月)、臨床的に意味のある改善が認められた(ハザード比 = 0.792) (C16010試験 総括報告書 表14.3.1.5A)。無増悪期間の結果はPFSの主要解析及び2回目の中間解析結果と一致しており、PFSの結果から得られた本剤の長期投与における有効性を補完していると考えられた。

#### 2.5.4.3.4.6 抗腫瘍効果 (2回目の中間解析)

ITT population における全奏効率は本剤群で78.6%、プラセボ群で73.2%であった(オッズ比 = 1.35)。VGPR以上の奏効率は、本剤群で51.4%、プラセボ群で43.9%であった(オッズ比 = 1.35)。CR率も、本剤群がプラセボ群よりも高かった(14.7% vs 10.2%、オッズ比 = 1.52) (表2.7.3.3-16)。抗腫瘍効果の結果は1回目の中間解析の結果と同様であった(2.5.4.3.3.2)。

1回目の中間解析の結果と同様に、奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で1.0 ヶ月、プラセボ群で1.1 ヶ月であった(ハザード比 = 1.273) (C16010試験 総括報告書 補遺1 表14.3.1.5C)。PR以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で26.0 ヶ月、プラセボ群で21.7 ヶ月であった(C16010試験 総括報告書 補遺1 表14.3.1.6)。奏効期間の中央値は両群とも1回目の中間解析の結果(本剤群: 20.5 ヶ月、プラセボ群: 15.0 ヶ月)より同様に延長していた。

#### 2.5.4.3.4.7 高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者における有効性 (2回目の中間解析)

1回目の中間解析の結果と同様に、高リスクの細胞遺伝学的異常であるdel(17)、t(4;14)又はt(14;16)を有する多発性骨髄腫患者137例(本剤群: 75例、プラセボ群: 62例)で、顕著な臨床的ベネフィットが認められた。

高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者と有さない患者の本剤群におけるPFSの中央値はそれぞれ18.7 ヶ月及び20.7 ヶ月、全奏効率は78.7%及び78.6%と同程度であったが、プラセボ群では、PFSの中央値はそれぞれ9.3 ヶ月及び17.7 ヶ月、全奏効率は64.5%及び75.0%であった(C16010試験 総括報告書 補遺1 表2.2.h)。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者では、本剤群のPFSの中央値はプラセボ群の約2倍であり、臨床的に意味のある差であった(18.7 ヶ月及び9.3 ヶ月、ハザード比 = 0.625) (C16010試験 総括報告書 補遺1 表14.3.1.7D)。del(17)を有する患者69例(本剤群: 36例、プラセボ群: 33例)では、本剤群のPFSの中央値はプラセボ群と比較して6 ヶ月延長した(15.7 ヶ月及び9.7 ヶ月、ハザード比 = 0.821) (C16010試験 総括報告書 補遺1 表14.3.1.7A)。t(4;14)を単独で有する

患者 61 例（本剤群：36 例、プラセボ群：25 例）では、本剤群の PFS の中央値はプラセボ群と比較して 10 ヶ月延長した（19.1 ヶ月及び 9.3 ヶ月、ハザード比 = 0.590）（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.7B）。del(17)及び他の高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者の本剤群で認められた効果は無増悪期間及び抗腫瘍効果からも補完されている。

#### 2.5.4.3.4.8 患者報告アウトカム（2 回目の中間解析）

疼痛緩和及び生活の質の結果は 1 回目の中間解析の結果と同様であった。ベースライン時の Worst Pain スコアが 4 以上であった患者 356 例（本剤群：184 例、プラセボ群：172 例）のうち本剤群の 106 例（58%）とプラセボ群の 95 例（55%）にて、疼痛緩和が達成された（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.40）。これらの患者における疼痛緩和までの期間の中央値は、本剤群で 4.7 ヶ月、プラセボ群で 6.0 ヶ月であった（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.40A 及び図 14.3.2.8B）。両群とも生活の質は投与期間中も維持され、LenDex 併用療法への本剤の追加によって悪影響は認められなかった。各サイクルの平均スコアにより解析した EORTC QLQ-C30 の全般的健康スコアの推移は、両群で同様の推移を示した（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.34A 及び図 14.3.2.9A）。

一部のサイクルでは EORTC QLQ-C30 の機能スコア（身体、情緒、社会生活）及び症状スコア（疲労感、呼吸困難、食欲不振）について本剤群でプラセボ群よりも良好となる傾向が認められた。身体機能スコアはサイクル 6 までに改善し、その後は安定した。情緒機能スコアはサイクル 4 までに改善し、その後は安定した。悪心・嘔吐スコアは両群で同様であり、16 サイクルまで安定していた。下痢スコアは本剤群の後期のサイクルで悪化が認められた（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 図 14.3.2.9E）。

#### 2.5.4.3.5 C16010 試験日本人部分集団における有効性（2 回目の中間解析）

##### 2.5.4.3.5.1 患者の内訳及び患者背景（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

###### (1) 患者の内訳（2 回目の中間解析）

2013 年 11 月 〇〇日 から 20 〇〇年 〇月 〇日 までの期間（全集団の登録期間：2012 年 8 月 28 日～2014 年 5 月 27 日）、41 例がランダム化され、20 例が本剤群に、21 例がプラセボ群に割り付けられた（表 2.7.3.3-17）。2 回目の中間解析のためのデータカットオフ時点（2015 年 7 月 12 日）で、日本人患者 27 例〔本剤群：12 例（60%）、プラセボ群：15 例（71%）〕が試験治療中であり、14 例〔本剤群：8 例（40%）、プラセボ群：6 例（29%）〕は試験治療を中止していた。主な中止理由は、PD 8 例〔本剤群：5 例（25%）、プラセボ群：3 例（14%）〕、有害事象 4 例〔本剤群：2 例（10%）、プラセボ群：2 例（10%）〕であった。試験治療を中止した 14 例中 6 例（各群 3 例）が PFS の追跡調査の対象となった。PD 後には OS の追跡調査を継続し、11 例が OS の追跡調査の対象となった。

###### (2) 人口統計学的特性及び前治療（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

年齢の中央値は 65 歳（範囲：43～80 歳）で、65 歳以下が 59%、65～75 歳が 27%、75 歳超が 15%であった。男性が 51%であった（表 2.7.3.3-18）。

層別因子では、前治療歴の数は 1 ラインが 46%（本剤群：50%、プラセボ群：43%）、2 又は 3 ラインが 54%（本剤群：50%、プラセボ群：57%）で、PI の投与歴を有している患者

が73%（本剤群：75%、プラセボ群：71%）、スクリーニング時のISS stageが1又は2の患者が95%（本剤群：95%、プラセボ群：95%）であった（表2.7.3.3-18）。

IMiDの投与歴がある患者は22%（本剤群：25%、プラセボ群：19%）であり、このうちレナリドミドの投与歴がある患者は1例（XXXXXXXXXX）であった。前治療で使用されたレジメンは、ステロイド剤を含むものが100%（本剤群：100%、プラセボ群：100%）で、メルファランは90%（本剤群：85%、プラセボ群：95%）及びボルテゾミブは71%（本剤群：70%、プラセボ群：71%）に使用されていた。前治療の最終投与から治験薬の初回投与までの期間の中央値は14.4ヵ月（本剤群：21.5ヵ月、プラセボ群：13.6ヵ月）であった。54%（本剤群：55%、プラセボ群：52%）が造血幹細胞移植を受け、移植から治験薬の初回投与までの期間の中央値は36.8ヵ月（本剤群：37.1ヵ月、プラセボ群：34.0ヵ月）であった（表2.7.3.3-19）。

登録時に患者を再発、難治性、再発かつ難治性のカテゴリーに分類した。再発は71%（本剤群：60%、プラセボ群：81%）、難治性は、20%（本剤群：25%、プラセボ群：14%）、再発かつ難治性は、10%（本剤群：15%、プラセボ群：5%）であった（表2.7.3.3-19）。

日本人部分集団の人口統計学的特性及び前治療に両群間で大きな偏りは認められなかった。全集団に比べて、日本人部分集団では65歳以下の患者が多く（全集団：48%、日本人部分集団：59%）、IMiDの投与歴がある患者が少なかった（55% vs 22%）。

### (3) ベースライン時の疾患特性（日本人部分集団）（2回目の中間解析）

ベースライン時の多発性骨髄腫の亜型で最も多かったものはIgG型44%（本剤群：55%、プラセボ群：33%）であった。IgA型は15%（15%及び14%）であった。ECOG performance statusは、0が56%（65%及び48%）、1が39%（30%及び48%）であった（表2.7.3.3-20）。

腎機能は、正常又は軽度腎機能障害（CrCLが60 mL/min以上）が63%（本剤群：60%、プラセボ群：67%）、中等度腎機能障害（CrCLが30 mL/min以上かつ60 mL/min未満）が37%（40%及び33%）であり、重度腎機能障害（CrCLが30 mL/min未満）は認められなかった。（表2.7.3.3-20）。

血清中M蛋白の中央値は本剤群で9.5 g/L、プラセボ群で10.0 g/Lであった。尿中M蛋白の中央値は本剤群で0.0 g/24h、プラセボ群で0.1 g/24hであった（C16010試験 日本人部分集団解析 表14.1.1.3C）。11例（本剤群：5例、プラセボ群：6例）でFLCの異常が認められ、本剤群の3例とプラセボ群の2例は、FLCでのみ測定可能な病変を有していた（C16010試験 日本人部分集団解析 表14.1.1.3J）。

日本人部分集団のベースライン時の疾患特性に両群間で大きな偏りは認められなかった。全集団に比べて、日本人部分集団ではISS stage Iの患者が多く（全集団：64% vs 日本人部分集団：78%）、stage IIIの患者が少なく（12% vs 2%）、正常又は軽度腎機能障害の患者が少なかった（75% vs 63%）。

### (4) ベースライン時の細胞遺伝学的検査（日本人部分集団）（2回目の中間解析）

高リスクの細胞遺伝学的異常であるdel(17)、t(4;14)、t(14;16)を有する多発性骨髄腫の日本人患者は11例（本剤群：5例、プラセボ群：6例）であった。del(17)を有する患者が5例（本剤群：2例、プラセボ群：3例）、t(4;14)を有する患者が8例（本剤群：4例、プラセボ群：4例）認められた。t(14;16)を有する患者は認められなかった（C16010試験 日本人部分集団

解析 表 14.1.1.3D)。日本人部分集団の高リスクの細胞遺伝学的異常の発現頻度に両群間で大きな偏りは認められなかった。また、その頻度は全集団と同程度であった。

#### 2.5.4.3.5.2 有効性の主要解析：無増悪生存期間（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

追跡調査期間の中央値が本剤群 15.8 ヶ月及びプラセボ群 15.8 ヶ月の時点で（主要解析時点の全集団の追跡調査期間は本剤群 14.8 ヶ月及びプラセボ群 14.6 ヶ月）、本剤群の 7 例（35%）とプラセボ群の 8 例（38%）において PD（IRC 判定）が認められた（死亡は認められなかった）（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.1A）。PFS の中央値は本剤群で 17.0 ヶ月、プラセボ群で 18.7 ヶ月であった（ハザード比 = 1.323、95% CI: 0.443, 3.954）（表 2.7.3.3-21 及び図 2.7.3.3-5）。

C16010 試験の日本人部分集団において PFS のハザード比が 1.0 を上回ったため、可能性のある要因について検討した結果、全集団と日本人部分集団で以下に示す相違点が認められた。

日本人部分集団では、レナリドミドの相対用量強度の中央値が本剤群で 63.5%、プラセボ群で 97.6%と本剤群で低かった（2.5.5.9.1）〔全集団では、本剤群で 93.8%、プラセボ群で 95.6%（2.5.5.2）〕。日本人部分集団におけるレナリドミドの相対用量強度を患者別に精査したところ、レナリドミドの相対用量強度が 50%未満となった患者が、本剤群では 6 例に認められたが、プラセボ群には認められなかった。〔2.7.4.6.2.2（2）〕。これらの患者が本剤群に偏っていたことが、日本人部分集団で PFS のハザード比が 1.0 を上回ったことに影響した可能性があると考えられた。レナリドミドの相対用量強度が 50%未満の患者 6 例を除いて解析した結果 PFS のハザード比は 1.0 を下回った（表 2.5.4.3-2）。

表 2.5.4.3-2 レナリドミドの相対用量強度別の無増悪生存期間

（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

レナリドミドの相対用量強度	投与群	PFS イベント数／症例数 <sup>a</sup>	PFS 中央値（月）	ハザード比（95%CI）
≥90%	本剤群	2/8	推定不能	0.72 (0.14-3.73)
	プラセボ群	6/15	18.7	
≥80%	本剤群	2/8	推定不能	0.78 (0.15-4.03)
	プラセボ群	7/16	18.7	
≥70%	本剤群	2/8	推定不能	0.68 (0.14-3.34)
	プラセボ群	8/18	18.7	
≥60%	本剤群	3/11	17.0	0.87 (0.22-3.49)
	プラセボ群	8/21	18.7	
≥50%	本剤群	3/14	17.0	0.74 (0.19-2.97)
	プラセボ群	8/21	18.7	
≥40%	本剤群	5/18	17.0	1.01 (0.31-3.33)
	プラセボ群	8/21	18.7	
≥30%	本剤群	6/19	17.0	1.19 (0.38-3.71)
	プラセボ群	8/21	18.7	

Source: C16010 試験 日本人部分集団解析 追加表 1

a 提示している各相対用量強度の基準を満たした症例数

また、測定可能病変がない患者が日本人部分集団では本剤群 2 例（10%）、プラセボ群 1 例（4.8%）と全集団〔本剤群：9 例（2.5%）、プラセボ群：9 例（2.5%）〕よりも高い頻度で登録された（C16010 試験 総括報告書 一覧 16.2.6.1A）。これら 3 例の治験責任医師の

評価結果に基づく PFS 期間は約 16 ヶ月から 19 ヶ月で打ち切り（いずれも投与継続中）であった。一方で、IRC の評価では 2 例が 0 ヶ月で打ち切り、1 例が 11.1 ヶ月で打ち切りと大きく異なる結果であり、中央検査結果で測定可能病変がないことが評価結果が大きく異なった原因と考えられた。したがって、測定可能病変がない患者が日本人部分集団では全集団よりも高い頻度で登録されたことで、日本人における PFS の結果に影響した可能性が考えられた。以上の要因が日本人部分集団でハザード比が 1.0 を上回ったことに影響している可能性があると考えられた。

#### 2.5.4.3.5.3 有効性の重要な副次評価項目：全生存期間（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

追跡調査期間の中央値が本剤群 15.8 ヶ月及びプラセボ群 15.8 ヶ月の時点で、日本人患者の死亡は認められていない（C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.2A）。

#### 2.5.4.3.5.4 その他の有効性の副次評価項目（日本人部分集団）

##### (1) 無増悪期間（日本人部分集団）

日本人部分集団の本剤群の 7 例（35%）及びプラセボ群の 8 例（38%）で PD（IRC 判定）が認められた。無増悪期間の中央値は本剤群で 17.0 ヶ月、プラセボ群で 18.7 ヶ月であった（ハザード比 = 1.323）（C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.5A）。

##### (2) 抗腫瘍効果（日本人部分集団）

日本人部分集団における全奏効率は本剤群で 75.0%（20 例中 15 例）、プラセボ群で 90.5%（21 例中 19 例）であった（オッズ比 = 0.32、 $p = 0.194$ ）（C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.3A）。VGPR 以上の奏効率は、本剤群で 55.0%（20 例中 11 例）、プラセボ群で 57.1%（21 例中 12 例）であった（オッズ比 = 0.92、 $p = 0.891$ ）。

奏効が得られた患者（本剤群：15 例、プラセボ群：19 例）における奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は両群ともに 1.0 ヶ月であった（ハザード比 = 1.115）（C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.5C）。PR 以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 15.9 ヶ月、プラセボ群で 17.7 ヶ月であった（C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.6）。

本試験のプラセボ群で認められた全奏効率は全集団で 71.5%（1 回目の中間解析）、日本人部分集団で 90.5%、VGPR 以上の奏効率は全集団で 39.0%（1 回目の中間解析）、日本人部分集団で 57.1%であり、日本人部分集団が全集団に比べて高かった。また、本試験の日本人部分集団のプラセボ群で認められた全奏効率及び VGPR 以上の奏効率は RRMM を対象とした他剤の臨床試験における LenDex 群の全奏効率〔66.7%（ASPIRE 試験）及び 66%（ELOQUENT 試験）〕及び VGPR 以上の奏効率〔40.7%（ASPIRE 試験）及び 28%（ELOQUENT 試験）〕よりも高かった[51][52]。異なる試験のため比較は困難であるが、LenDex が効きやすい患者が日本人に多かった可能性がある。

### (3) 高リスクの細胞遺伝学的異常を有する多発性骨髄腫患者における有効性(日本人部分集団)

高リスクの細胞遺伝学的異常を有する多発性骨髄腫の日本人患者 11 例(本剤群:5 例、プラセボ群:6 例)における PFS の中央値は、本剤群で推定できず、プラセボ群で 7.0 ヶ月であり、本剤群の方が良好(ハザード比 = 0.340)であった(図 2.7.3.3-6 及び C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.7D)。また、del(17)を有する日本人患者 5 例(本剤群:2 例、プラセボ群:3 例)における PFS の中央値は本剤群で推定できず、プラセボ群で 4.6 ヶ月であり、本剤群の方が良好(ハザード比 = 0.440)であった(図 2.7.3.3-7 及び C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.7A)。全集団で顕著な臨床的ベネフィットが認められた高リスクの細胞遺伝学的異常を有する多発性骨髄腫の集団では、日本人部分集団においてもハザード比が 1 を下回り、全集団と日本人部分集団で一貫性が認められた。

高リスクの細胞遺伝学的異常を有する多発性骨髄腫の日本人患者 11 例(本剤群:5 例、プラセボ群:6 例)における全奏効率は本剤群で 80.0% (5 例中 4 例)、プラセボ群で 83.3% (6 例中 5 例)であった。VGPR 以上の奏効率は、本剤群で 60.0% (5 例中 3 例)、プラセボ群で 33.3% (6 例中 2 例)であった。CR はいずれの群でも 1 例ずつ認められた(C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.3A)。

### (4) 患者報告アウトカム(日本人部分集団)

ベースライン時の Worst Pain スコアが 4 以上であった患者 11 例(本剤群:5 例、プラセボ群:6 例)のうち本剤群の 2 例(40%)とプラセボ群の 3 例(50%)にて、疼痛緩和が達成された(C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.40)。これらの患者における疼痛緩和までの期間の中央値は、両群ともに推定できなかった(C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.40A)。

両群とも生活の質は投与期間中も維持され、LenDex 併用療法への本剤の追加によって悪影響は認められなかった。各サイクルの平均スコア及び混合モデルにより解析した EORTC QLQ-C30 の全般的健康スコアの推移は、サイクル 4 以降は本剤群の方が若干改善していた(図 2.7.3.3-8、C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.34A 及び表 14.3.1.34B)。

一部のサイクルでは EORTC QLQ-C30 の機能スコア(身体、役割、情緒、認知、社会生活)及び症状スコア(疲労感、疼痛、呼吸困難)について本剤群でプラセボ群よりも良好となる傾向が認められた。身体機能スコアはサイクル 6 からサイクル 16 で改善傾向が認められた(C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.34B 及び図 14.3.2.9A)。悪心・嘔吐、不眠、食欲不振、便秘、下痢スコアは両群で同様であった。

MY-20 の結果は全般的に両群で類似していた。本剤群では、サイクル 6、8、12 及び 14 では症状スコアがベースラインに比べて 10 ポイント以上軽減された。治療の副作用を測定する下位尺度の結果は、追跡調査期間の中央値まで、本剤群とプラセボ群で類似していた(C16010 試験 日本人部分集団解析 表 14.3.1.35B)。

日本人部分集団の患者数が少なく、ばらつきも大きいため、結果の解釈には注意が必要である。

### 2.5.4.3.5.5 C16010 試験日本人部分集団における有効性のまとめ

#### (1) 日本人部分集団における本剤群とプラセボ群の比較

日本人部分集団では、PFSの中央値は本剤群で17.0ヵ月、プラセボ群で18.7ヵ月であった（ハザード比 = 1.323、95% CI : 0.443, 3.954）。しかし、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する多発性骨髄腫の日本人部分集団及びdel(17)を有する多発性骨髄腫の日本人部分集団では本剤群のPFSの中央値〔いずれも推定不能（NE）〕は、プラセボ群におけるPFSの中央値〔高リスクの細胞遺伝学的異常を有する日本人部分集団：7.0ヵ月、del(17)を有する日本人部分集団：4.6ヵ月〕よりも長く、ハザード比も1を下回った（0.340及び0.440）。

OSの解析では、追跡調査期間の中央値が本剤群15.8ヵ月及びプラセボ群15.8ヵ月の時点で、日本人患者の死亡は認められなかった。

全奏効率は本剤群よりもプラセボ群が高かった（本剤群：75.0%、プラセボ群：90.5%）。VGPR以上の奏効率は同程度であった（55.0%及び57.1%）。

日本人部分集団の患者数は本剤群が20例、プラセボ群が21例と少数であり、また、若干の背景因子のばらつきもあるので解釈には注意が必要である。本試験の日本人部分集団と全集団のプラセボ群を比較すると日本人部分集団の方が全奏効率及びVGPR以上の奏効率は高かったこと、及び、RRMMを対象とした他剤の試験のLenDex群に比べても高かったことに留意する必要がある[51][52]。

#### (2) 全集団の本剤群と日本人部分集団の本剤群の比較

全集団（1回目の中間解析）と日本人部分集団（2回目の中間解析）の本剤群における結果を評価項目毎に比較した。2回目の中間解析における日本人部分集団（本剤群）の追跡調査期間は1回目の中間解析における全集団（本剤群）の追跡調査期間と同程度であった。全奏効率（全集団：78.3%、日本人部分集団：75.0%）、VGPR以上の奏効率（48.1%及び55.0%）、奏効までの期間の中央値（1.0ヵ月及び1.0ヵ月）及び患者報告アウトカムは全集団と日本人部分集団で同様であった。PFSの中央値（20.6ヵ月及び17.0ヵ月）及び奏効期間（20.5ヵ月及び15.9ヵ月）は全集団の方が日本人部分集団よりも長かった。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する集団におけるPFSの中央値は全集団で21.4ヵ月、日本人部分集団ではNEであった。OSについては全集団では51件（14%）の死亡が認められたが、日本人部分集団では死亡は認められなかった（OSの中央値はいずれもNE）。

日本人部分集団の患者数が限られていること、全集団と日本人部分集団で背景因子の相違が認められていることから解釈に注意が必要であるが、全般的に日本人部分集団の本剤群の成績は全集団の本剤群と大きな差はなかった。

#### (3) 日本人部分集団の本剤群と全集団のプラセボ群との比較

日本人部分集団（2回目の中間解析）の本剤群と全集団（1回目の中間解析）のプラセボ群の結果を評価項目毎に比較した。2回目の中間解析における日本人部分集団（本剤群）の追跡調査期間は1回目の中間解析における全集団（プラセボ群）の追跡調査期間と同程度であった。PFSの中央値は日本人部分集団本剤群で17.0ヵ月、全集団プラセボ群で14.7ヵ月であった。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する集団におけるPFSの中央値は日本人部分集団本剤群でNE、全集団プラセボ群で9.7ヵ月であった。OSについて、日本人部分集団本剤群で

死亡は認められず、全集団プラセボ群で 56 件（15%）の死亡が認められた（OS の中央値はいずれも NE）。

全奏効率は、日本人部分集団本剤群で 75.0%、全集団プラセボ群で 71.5%、VGPR 以上の奏効率はそれぞれ 55.0%及び 39.0%であった。奏効までの期間の中央値は日本人部分集団本剤群で 1.0 ヶ月、全集団プラセボ群で 1.1 ヶ月であった。奏効期間の中央値は日本人部分集団本剤群で 15.9 ヶ月、全集団プラセボ群で 15.0 ヶ月であった。

日本人部分集団の患者数が限られていること、全集団と日本人部分集団で背景因子の相違が認められていることから解釈に注意が必要であるが、一般的に日本人部分集団の本剤群の成績は全集団のプラセボ群に比べて良好であった。

#### 2.5.4.4 有効性の結果の試験間比較：C16010 試験（1 回目の中間解析）、C16004 試験及び C16003 試験

本項で有効性の結果を記述している 3 試験は、RRMM 患者を対象として本剤の検討を行った企業主導臨床試験である。C16004 試験と C16003 試験は本剤単独投与の第 1 相試験であるが、これらの試験での高齢患者と高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者の結果により、C16010 試験を補完する有効性データが得られた。また、これらの第 1 相試験により、3 ラインを超える前治療歴がある患者やレナリドミド/PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）に不応性であった患者など、より強力な前治療歴を有する患者集団（C16010 試験では除外された集団）に関する補完的なデータが得られた。

3 試験のいずれでも評価したのは、抗腫瘍効果、奏効期間及び奏効までの期間で、C16010 試験における有効性の主要評価項目である PFS 及び重要な副次評価項目である OS、及び C16010 試験における副次評価項目の一部については第 1 相試験では評価していない。高リスク集団における抗腫瘍効果に関する情報は、3 試験全てで得られている。3 試験のいずれも、有効性解析は中央検査機関での M 蛋白の評価結果と IMWG 基準による評価に基づいて行ったが、C16010 試験では第 1 相試験[59][60]と比べて新しい版の IMWG 基準[58]を使用した。C16010 試験の主要な治療効果評価は盲検化された IRC が実施したが、第 1 相試験では治験責任医師による判定結果を用いた。高リスク患者の細胞遺伝学的検査は、C16010 試験では中央検査機関（高リスク患者の 97%、3%は各実施医療機関の検査室）で、第 1 相試験では各実施医療機関の検査室で実施された。

##### 2.5.4.4.1 抗腫瘍効果

C16010 試験、C16004 試験及び C16003 試験における抗腫瘍効果の要約を表 2.7.3.3-7 に示した。

##### 2.5.4.4.1.1 C16010 試験

本剤群において奏効率の有意な改善が認められた（表 2.5.4.4-1）。

表 2.5.4.4-1 抗腫瘍効果 (C16010 試験 : ITT population、IRC 判定) (1 回目の中間解析)

	本剤群	プラセボ群	オッズ比	p-value
全奏効率	78.3%	71.5%	1.44	0.035
CR+VGPR 率	48.1%	39.0%	1.45	0.014
CR 率	11.7%	6.6%	1.87	0.019

Source: C16010 Table 14.3.1.3A

## 2.5.4.4.1.2 第 1 相試験

第 1 相試験の強力な前治療歴を有する患者で認められた抗腫瘍効果により、C16010 試験の結果が裏付けられ、PI (ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ) 又はレナリドミドに不応性であった患者に関する補完的データが得られた。各第 1 相試験の総括報告書のデータカットオフ時点で、最長の奏効期間は 25.3 ヶ月であった (表 2.7.3.3-8)。

C16004 試験において MTD を投与 (本剤 2.97 mg/m<sup>2</sup> の週 1 回投与) され抗腫瘍効果が評価可能な患者において、以下の頻度で PR 以上の奏効 (未確定を含む) が認められた。

- ・ 30 例中 8 例 (全奏効率 : 27%)
- ・ ボルテゾミブに不応性であった 14 例中 2 例 (全奏効率 : 15%)
- ・ カルフィルゾミブに不応性であった 4 例中 1 例 (全奏効率 : 25%)
- ・ レナリドミドに不応性であった 24 例中 5 例 (全奏効率 : 21%)

いずれかの前治療で PI 及びレナリドミドの両方に不応性であった 12 例中 1 例で PR (奏効期間 : 7.5 ヶ月)、1 例で MR (奏効期間 : 2.9 ヶ月) が認められた。

C16003 試験において MTD を投与 (本剤 2 mg/m<sup>2</sup> の週 2 回投与) され抗腫瘍効果が評価可能な患者のうち、以下の患者に PR 以上の奏効 (未確定を含む) が認められた。

- ・ 39 例中 6 例 (全奏効率 : 15%)
- ・ ボルテゾミブに不応性であった 19 例中 2 例 (全奏効率 : 12%)
- ・ レナリドミドに不応性であった 22 例中 4 例 (全奏効率 : 18%)

いずれかの前治療で PI 及びレナリドミドの両方に不応性であった 14 例中 1 例で PR (奏効期間 : 6.9 ヶ月) が認められた。また、本剤 2.23 mg/m<sup>2</sup> (週 2 回) を投与された 2 例中 1 例で PR (奏効期間 : 20.7 ヶ月、総括報告書のデータカットオフ時点で打ち切り) が認められた。

## 2.5.4.4.2 高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者における有効性

## 2.5.4.4.2.1 C16010 試験

C16010 試験では、本剤群のうち del(17)を有する骨髄腫患者及び高リスク集団全体 [del(17)、t(4;14)、t(14;16)] において、顕著な臨床的ベネフィットが認められた (2.5.4.3.3)。いずれの投与群でも OS の中央値は推定できなかったが、本剤群の OS は、del(17)を有する患者と有さない患者で同程度であった。本剤は多発性骨髄腫患者の転帰を改善しただけでなく、del(17)やその他の高リスクの細胞遺伝学的異常が予後に及ぼす負の影響も克服したと考えられる。

## 2.5.4.4.2.2 第 1 相試験

C16010 試験の del(17)を有する患者で確認された本剤による治療上のベネフィットは、第 1 相試験のデータにより補完された。第 1 相試験の抗腫瘍効果が評価可能な患者のうち 16 例

(C16004 試験：4 例、C16003 試験：12 例) は、del(17)を伴う高リスクの多発性骨髄腫を有していた。C16004 試験の 4 例のうち、VGPR、PR 及び SD が各 1 例で得られた(表 2.7.3.3-11)。C16003 試験では、del(17)を有する 12 例〔うち 2 例は t(4;14)も有していた〕のうち 8 例で SD が得られ、それらの患者における SD の持続期間の中央値は 4.8 ヶ月で、2 例では 9 ヶ月を超える SD が得られた。

C16004 試験では、t(4;14)を有する 4 例中 2 例で PR が得られた〔2.7.3.2.2.1 (2)〕。

#### 2.5.4.5 長期の有効性

##### 2.5.4.5.1 C16010 試験

C16010 試験では奏効期間（初めて PR 以上の奏効が確認された日から初めて PD が確認された日までの期間）を評価した。2 回目の中間解析のデータカットオフ（2015 年 7 月 12 日）時点で、PR 以上が得られた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 26.0 ヶ月、プラセボ群で 21.7 ヶ月であった（C16010 試験 総括報告書 補遺 1 表 14.3.1.6）。奏効が得られた患者のうち、本剤群の 158 例（56%）とプラセボ群の 123 例（49%）では最終評価時点で奏効が持続していた。

C16010 試験では、18 サイクルまでは時間経過とともに奏効が向上していき、この傾向は、投与を継続した患者 168 例（本剤群：84 例、プラセボ群：84 例）についてサイクル 24 まで認められた。（図 2.7.3.5-2）。CR 又は VGPR が得られた患者の割合も経時的に増加したことから、LenDex への本剤の追加は全奏効率を改善するだけでなく、奏効の質を向上させ、時間経過とともに深い奏効が認められると考えられた。

C16010 試験で得られた奏効期間のデータは、PFS 及び無増悪期間のデータと併せて、LenDex への本剤の追加が RRMM 患者の長期的な転帰を有意に改善することを一貫して裏付けている。

##### 2.5.4.5.2 第 1 相試験

本剤の単独投与に対する反応も持続的であった。C16004 試験では、response-evaluable population（用量漸増コホートの患者を含む 50 例）における SD 以上の持続期間の中央値は 3.32 ヶ月（範囲：0.6～24.9 ヶ月）であった。MTD を投与され抗腫瘍効果が評価可能な 30 例における SD 以上の持続期間の中央値は 4.6 ヶ月〔範囲：0.6～9.8 ヶ月（打ち切り）〕であった（C16004 試験 総括報告書 表 14.3.1.3）。C16004 試験のデータカットオフ時点では、3 例が試験を継続していた。このうち 2 例はその後も 17 及び 10 サイクルの投与を完了し、もう 1 例は総括報告書の作成時点で試験を継続しており、23 サイクルの投与を受けていた（2.7.3.5）。

C16003 試験では、response-evaluable population（用量漸増コホートの患者を含む 55 例）における SD 以上の持続期間の中央値は 3.8 ヶ月〔範囲：0.2～28.3 ヶ月（打ち切り）〕であった。MTD を投与され抗腫瘍効果が評価可能な 39 例における SD 以上の持続期間の中央値は 4.1 ヶ月〔範囲：0.2～23.7 ヶ月（打ち切り）〕であった（C16003 試験 総括報告書 表 14.3.1.3）。全体として、C16003 試験では約 5 分の 1 の患者が 12 サイクル以上にわたり試験を継続し、7%は 2 年にわたり試験を継続している。C16003 試験のデータカットオフ時点で、6 例が投与

を継続していた。総括報告書作成時点では、うち2例は蓄積毒性を認めることなく39及び37ヵ月にわたり投与を受けていた(2.7.3.5)。

以上のとおり、3ラインを超える前治療歴がある患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、レナリドミド/PIに不応性であった患者などを含む第1相試験の強力な前治療歴を有する患者において、奏効期間が最長25ヵ月(MR以上が得られた患者)に及ぶ持続的な奏効が認められた。これらのデータはC16010試験の結果を補完するものであった。

#### 2.5.4.6 特別な患者集団における有効性

##### 2.5.4.6.1 C16010 試験

多発性骨髄腫において、年齢、細胞遺伝学的リスク、病期及び前治療は患者側及び疾患側の重要な予後因子であるが、C16010試験の本剤を含むレジメンはこれらの予後因子に関係なく有効であった。あらかじめ規定した患者背景、細胞遺伝学的リスク、スクリーニング時のISS病期分類、及び前治療数の各部分集団において、PFS、無増悪期間及び全奏効率で評価した治療効果は一貫して本剤群の方が良好であった(表2.5.4.6-1及び表2.5.4.6-2)。

年齢: 多発性骨髄腫患者において、年齢は患者に関連する重要な予後因子であるが、C16010試験では本剤を含むレジメンはいずれの年齢層でも有効であった(表2.5.4.6-1)。75歳超の患者におけるPFSの中央値は、本剤群で18.5ヵ月、プラセボ群で13.1ヵ月であり、5ヵ月以上の臨床的に意味のある延長が認められた(ハザード比=0.868)。さらに本剤群では、この高齢層におけるPFSの中央値は、65歳以下(20.6ヵ月)及び65歳超75歳以下(17.5ヵ月)の患者と同程度であった。75歳超の患者では、本剤群の方がプラセボ群より治療効果が得られた患者の割合が高く、CR+VGPR率で有意差が認められた(本剤群:53.2%、プラセボ群:32.8%、オッズ比=2.40、 $p=0.033$ )。65歳超75歳以下の患者におけるCR+VGPR率は本剤群で52.4%、プラセボ群で44.0%であった。各年齢層においてPFSで認められた効果は、無増悪期間の中央値で認められた効果と同様の傾向であった。

第1相試験で本剤によりPR以上の奏効が得られた17例の年齢範囲は51~83歳であり、8例が65歳以上、うち6例が70歳以上であった(表2.7.3.3-8)。

性別: プラセボ群と比較して、本剤群では臨床的に意味のある治療効果が男女ともに示された(表2.5.4.6-1)。

人種: 白人患者では、プラセボ群と比較して本剤群でより優れた治療効果が示された(表2.5.4.6-1)。アジア人患者では、本剤群の全奏効率がプラセボ群より低かったが(本剤群:70.0%、プラセボ群:76.5%、オッズ比=0.70)、PFSの中央値(NE及び15.6ヵ月)及び無増悪期間の中央値(NE及び15.6ヵ月)は本剤群の方が長かった。黒人の患者は少数であったため、意味のある結論を導くことはできなかったが、全奏効率は本剤群で57.1%(7例中4例)、プラセボ群で33.3%(6例中2例)(オッズ比=NE)となり、PFSの中央値は本剤群でNE、プラセボ群で13.0ヵ月(ハザード比=0.434)であった(C16010試験 総括報告書表14.3.1.3A及び表14.3.1.18)。

予後不良因子: 本剤はITT population全体で有効であった一方で、一般に予後不良を示唆する因子である強力な前治療歴がある患者、前治療に不応性であった患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、及び進行期(ISS病期分類がstage III)の患者でも、抗腫瘍効果及びPFSの改善が認められた(表2.5.4.6-2)。本剤群では、プラセボ群よりPFS及び無増悪

期間の中央値が長く、抗腫瘍効果が良好であり、部分集団別の検討では、これらの予後不良因子の有無にかかわらず類似した結果を示した。

表 2.5.4.6-1 人口統計学的な各部分集団における抗腫瘍効果、無増悪生存期間及び無増悪期間 (C16010 試験 : ITT population)

	ORR (%)		CR+VGPR (%)		CR or better (%)		Median PFS (months)			Median TTP (months)		
	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	HR	P+Ld	I+Ld	HR
All Patients	71.5	78.3 <sup>a</sup>	39.0	48.1 <sup>a</sup>	6.6	11.7 <sup>a</sup>	14.7	20.6	0.742 <sup>a</sup>	15.7	21.4	0.712 <sup>a</sup>
Age												
≤65 years (n=344)	69.9	74.4	37.5	42.9	6.8	13.7 <sup>a</sup>	14.1	20.6	0.683 <sup>a</sup>	14.1	20.6	0.624
>65-≤75 years (n=270)	76.0	84.8	44.0	52.4	8.0	11.7	17.6	17.5	0.833	20.1	21.4	0.842
>75 years (n=108)	67.2	72.3	32.8	53.2 <sup>a</sup>	3.3	4.3	13.1	18.5	0.868	15.7	NE	0.796
Sex												
Female (n=313)	73.1	75.8	38.1	51.0 <sup>a</sup>	6.9	14.4 <sup>a</sup>	14.1	18.4	0.734	15.6	18.5	0.699
Male (n=409)	70.3	80.2 <sup>a</sup>	39.6	45.9	6.4	9.7	14.7	21.4	0.749	16.6	21.4	0.733
Race												
White (n=611)	71.1	79.4 <sup>a</sup>	38.2	48.7 <sup>a</sup>	6.0	11.9 <sup>a</sup>	14.1	20.6	0.751 <sup>a</sup>	15.7	21.4	0.729
Asian (n=64)	76.5	70.0	38.2	43.3	14.7	13.3	15.6	NE	0.830	15.6	NE	0.830

Source: C16010 Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.3A, Table 14.3.1.5A, Table 14.3.1.17, Table 14.3.1.18, Table 14.3.1.19, and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: CR = complete response; HR = hazard ratio; I+Ld = ixazomib+LenDex; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; P+Ld = placebo+LenDex;

VGPR = very good partial response; TTP = time to progression.

a p < 0.05 for comparison between regimens.

表 2.5.4.6-2 予後不良因子を有する部分集団における抗腫瘍効果、無増悪生存期間及び無増悪期間 (C16010 試験 : ITT population)

	ORR (%)		CR+VGPR (%)		CR or better (%)		Median PFS (months)			Median TTP (months)		
	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	HR	P+Ld	I+Ld	HR
All Patients	71.5	78.3 <sup>a</sup>	39.0	48.1 <sup>a</sup>	6.6	11.7 <sup>a</sup>	14.7	20.6	0.742 <sup>a</sup>	15.7	21.4	0.712 <sup>a</sup>
High-risk cytogenetics (n=137)	59.7	78.7 <sup>a</sup>	21.0	45.3 <sup>a</sup>	1.6	12.0 <sup>a</sup>	9.7	21.4	0.543 <sup>a</sup>	12.0	21.4	0.534
Patients with del(17) (n=69)	48.5	72.2	15.2	38.9	0	11.1 <sup>a</sup>	9.7	21.4	0.596	--	--	--
Patients with t(4;14) alone (n=61)	76.0	88.9	28.0	52.8	4.0	13.9	12.0	18.5	0.645	--	--	--
2-3 prior lines (n=297)	67.1	80.4 <sup>a</sup>	32.2	52.7 <sup>a</sup>	4.7	15.5 <sup>a</sup>	12.9	NE	0.580 <sup>a</sup>	13.0	NE	0.550
3 prior lines (derived) (n=73)	61.8	82.1	20.6	51.3 <sup>a</sup>	2.9	10.3	10.2	NE	0.366 <sup>a</sup>	12.9	NE	0.391
Refractory to any prior therapy (n=165)	59.8	73.5	28.0	37.3	3.7	6.0	13.0	NE	0.647	13.9	NE	0.689
Thalidomide refractory (n=89)	57.1	70.0	26.5	30.0	4.1	5.0	13.0	16.6	0.726	13.0	16.6	0.794
International Staging System Stage III at screening (n=90)	59.1	76.1	36.4	54.3	6.8	10.9	10.1	18.4	0.717	10.2	18.4	0.697
ECOG 2 (n=42)	41.7	83.3 <sup>a</sup>	4.2	33.3 <sup>a</sup>	0	5.6	12.6	11.5	0.915	12.6	11.5	1.106
>75 years of age (n=108)	67.2	72.3	32.8	53.2 <sup>a</sup>	3.3	4.3	13.1	18.5	0.868	15.7	NE	0.796

Source: C16010 Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.3A, Table 14.3.1.3D, Table 14.3.1.3E, Table 14.3.1.3G, Table 14.3.1.5A, Table 14.3.1.7A, Table 14.3.1.7B, Table 14.3.1.14, Table 14.3.1.16, Table 14.3.1.19, Table 14.3.1.48, Table 14.3.1.50, Table 14.3.1.51, Table 14.3.1.56, Figure 14.3.2.6A, and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; I+Ld = ixazomib+LenDex; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; P+Ld = placebo+LenDex; TTP = time to progression; VGPR = very good partial response.

a p < 0.05 for comparison between regimens.

#### 2.5.4.6.2 第 1 相試験

第 1 相試験において多様な患者群 19 例で本剤により MR 以上 (17 例は PR 以上) の奏効が得られたことにより、部分集団での有効性が裏付けられた (表 2.7.3.3-8)。奏効例の年齢範囲は 51~83 歳で、前治療数は 2~12 ラインであり、4 例は高リスクの細胞遺伝学的異常 [2 例は del(17)、2 例は t[4;14]] を有し、4 例は ISS stage III の多発性骨髄腫であった (そのうち 1 例は本剤により CR)。

前治療で PI (ボルテゾミブ及び/又はカルフィルゾミブ) 及びレナリドミド (同じ又は別のラインで) を投与され、PI 及びレナリドミドを含むレジメンの投与期間中又は最終投与後 60 日以内に進行した患者は、PI とレナリドミドの両方に不応性とみなした。MTD で投与を受けた患者のうち、26 例 (C16004 試験で 12 例、C16003 試験で 14 例) は PI とレナリドミドの両方に不応性であった。C16004 試験では 12 例中 1 例で PR が得られ、その奏効期間は 7.5 ヶ月であった。また別の 1 例で MR が得られ、その奏効期間は 2.9 ヶ月であった [2.7.3.2.2.1 (2)]。C16003 試験では 14 例中 1 例で PR が得られ、その奏効期間は 6.9 ヶ月であった。また、本剤 2.23 mg/m<sup>2</sup> を投与された 1 例で PR が得られ、その奏効期間は 20.7 ヶ月 (総括報告書のデータベースロック時点で打ち切り) であった [2.7.3.2.2.2 (2)]。本剤により MR 以上の奏効 (未確定を含む) が得られた患者 19 例 (用量漸増コホートの患者を含む) では、12 例がレナリドミドに不応性であり、7 例は PI に不応性で、4 例はレナリドミド及び PI の両方に不応性であった (表 2.7.3.3-8)。

#### 2.5.4.6.3 結論

高いアンメットニーズがある予後不良の部分集団を含む、様々な患者背景及びベースラインの疾患特性を有する部分集団において、LenDex への本剤の追加により意味のある治療成績の改善がもたらされた。この有意な治療上のベネフィットは、患者集団全体にわたる一貫した本剤の有効性によるものであり、一部の患者での極端に大きい治療効果によるものではなかった。

第 1 相試験からは、高リスクの細胞遺伝学的異常 [del(17)又は t(4;14)] を有する強力な前治療歴がある患者並びに PI 及び/又はレナリドミドと PI の両方に不応性であった患者において、本剤の単独投与により奏効が得られることも示された。

### 2.5.5 安全性の概括評価

本剤の臨床試験に登録され、本申請で報告する安全性データの対象となった患者の総数（経口投与又は静脈内投与）は、1,622 例〔990 例（経口投与試験）+146 例（静脈内投与試験）+486 例（死亡及び重篤な有害事象の一覧には含めたものの、overall safety analysis population には統合しなかった試験）〕である。

2.5.5 では全体を通じて、本申請の裏付けとする主要な国際共同第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験〔C16010 試験（720 例）〕で得られた結果と、15 試験〔C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験、C16006 試験、C16007 試験、C16008 試験、C16009 試験、C16010 試験、C16011 試験、C16013 試験、C16015 試験、C16017 試験、C16018 試験、C16020 試験及び TB-MC010034 試験（990 例）〕から成る overall safety analysis population（本剤を経口投与された 990 例）を中心に記述している。Overall safety analysis population に含めた 990 例のうち、360 例は第 3 相二重盲検比較試験（ピボタル試験）である C16010 試験において本剤+LenDex を投与されており、残りの 630 例は、その他の試験において、本剤を投与された患者である。本剤 4 mg+LenDex 併用は C16010 試験で検討した用法・用量であり、市販用として申請する用法・用量であることから、曝露状況及び有害事象の全体的要約については ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population〔本剤 4 mg（週 1 回、経口）+LenDex を投与された全ての RRMM 及び NDMM 患者である、C16005 試験（第 2 相パートのみ）、C16010 試験（本剤群）、C16013 試験及び TB-MC010034 試験（併用コホート）の患者（460 例）〕のデータも示した。

本項の記載は、本申請の根拠となるピボタル試験である C16010 試験の 1 回目の中間解析結果（データカットオフ時点：2014 年 10 月 30 日）について本剤群とプラセボ群を比較する独立した考察を示した後、C16010 試験の本剤群と overall safety analysis population との間で類似点及び相違点を示した。また、C16010 試験の 2 回目の中間解析結果（データカットオフ時点：2015 年 7 月 12 日）を別項として記述した（2.5.5.8）。日本人部分集団の安全性については、2 回目の中間解析の結果に基づき評価を行うこととし、別項として記述した（2.5.5.9）。

表 2.5.5-1 安全性データパッケージ（本剤の経口投与試験）

対象疾患		試験番号	安全性解析対象 例数 <sup>a</sup>	解析対象集団	
				overall safety analysis population	ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population
多発性骨髄腫	初発	C16005	65	○	○（第2相のみ）
		C16008	64		-
		C16006	●		-
	初発又は再 発・難治性	C16020	●		-
		再発・難治 性	C16003		60
	C16004		60		-
	C16010		本剤群：360 プラセボ群：360		○
	アミロイドーシス	C16013	43		○
		TB-MC010034	14		○（LenDex 併用 のみ）
	固形がん	進行性固形 がん	C16015		30
C16007			27	-	
C16011			●	-	
リンパ腫	進行性濾胞 性リンパ腫	C16009	91	-	
		C16018	41	-	
		C16017	●	-	

a データカットオフ時点 [2014年10月30日（C16010試験）、2014年10月2日（その他の実施中の全試験）及び2014年10月2日までに完了した試験の各データベース固定日] の情報

### 2.5.5.1 安全性解析対象集団及び曝露状況

C16010試験、overall safety analysis population 及び ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population の解析に加えて、本剤の用法・用量、疾患特性、併用レジメン、及び試験デザインの特徴のうち申請する効能・効果と最も関連性が高いものに基づいて併合した患者（説明は5.3.5.3-2 Section 1.1.3 に示した）で構成される3つの集団 [RRMM analysis population (572例)、RRMM (single-agent) analysis population (127例) 及び ixazomib+LenDex analysis population (539例)] を重要な解析対象集団とし、これらの解析及び考察については、5.3.5.3-2 に示した。これらの解析対象集団の結果は、概ね overall safety analysis population 及び C16010試験の結果と同様であったが、例外として RRMM (single-agent) analysis population で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった。このことには、RRMM (single-agent) analysis population における週2回の投与スケジュール、第3相推奨用量の4 mgを上回る用量、及び患者の前治療数に関連していた可能性がある (5.3.5.3-2 Section 1.1.3)。

Overall safety analysis population では、80% (791例) が多発性骨髄腫患者であり、51%が北米で、33%が欧州で登録された (5.3.5.3-2 表 18.1.1.2.1A)。さらに、overall safety analysis population に含まれる第1相試験2試験 (TB-MC010034試験及びC16013試験) は、日本人 [TB-MC010034試験 (14例)] 及び日本人を除くアジア人 [C16013試験 (43例)] の多発性骨髄腫患者を対象として実施したものである。

### 2.5.5.2 全体の曝露状況

**C16010 試験における曝露状況**：2014年10月30日（C16010試験総括報告書のカットオフ日）現在、試験治療のサイクル数の中央値は、本剤群で13サイクル、プラセボ群で12サイクルであった。試験治療を12サイクル以上投与された患者は本剤群で215例（60%）、プラセボ群で205例（57%）であり、18サイクル以上投与された患者は本剤群で85例（24%）、プラセボ群で75例（21%）と両群で同程度であった。また、本剤+LenDex併用の投与期間が最も長かった患者は、26サイクル（718日間、約2年間）の投与を受けていた（C16010試験 総括報告書 表14.1.1.4D）。本剤/プラセボの相対用量強度の中央値は本剤群で97.4%、プラセボ群で98.2%といずれも高く、両群で同程度であった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は本剤群で93.8%、プラセボ群で95.6%、デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は本剤群で92.8%、プラセボ群で95.0%であり、LenDexへの本剤の追加によってLenDexの相対用量強度に大きな影響が生じなかったことが示された。本試験では本剤とレナリドミドで重複する毒性が発現した際の対応としてレナリドミドから減量するように規定しており、試験治療レジメンに含まれる3剤中、本剤又はプラセボは相対用量強度が最も高く、減量の頻度が最も低かった。本剤群の患者の80%では本剤の減量は実施されず、20%の患者では少なくとも1回減量、3%の患者では2回以上減量していた（C16010試験 総括報告書 表14.1.1.5A）。

**Overall safety analysis population における曝露状況**：安全性の併合解析のカットオフ日（実施中の試験：2014年10月2日、C16010試験：2014年10月30日、完了した試験：それぞれのデータベース固定日）現在、overall safety analysis populationで本剤を18サイクル以上投与された患者は153例（15%）で、このうち本剤を24サイクル以上投与された患者は58例（6%）であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.5.2A）。本剤の投与サイクル数の最大値は69サイクル（約4年間）であった。

表 2.5.5.2-1 曝露状況 (C16010 試験の safety population、ixazomib 4 mg (weekly)+LenDex analysis population 及び overall safety analysis population)

Study C16010							Ixazomib 4 mg (weekly)+LenDex Analysis Population <sup>a</sup> N=460	Overall Safety Analysis Population <sup>b</sup> N=990
Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	Placebo N=360	Len N=360	Dex N=359	Ixazomib N=360	Len N=359	Dex N=359	Ixazomib N=460	Ixazomib N=990
Overall treatment duration (days) of study drug								
Mean	328.7	332.4	328.3	332.2	342.6	338.8	330.6	242.7
(std dev)	(171.35)	(171.66)	(171.93)	(179.57)	(178.75)	(177.28)	(205.39)	(237.40)
Median	334.0	337.0	335.0	340.5	350.0	346.0	323.0	174.5
Min, max	1, 696	2, 702	1, 703	1, 715	7, 718	1, 715	1, 1014	1, 1447
Number of treatment cycles <sup>c</sup>								
Mean	12.0	12.0	11.9	12.0	12.2	12.2	12.0	9.2
(std dev)	(6.01)	(6.07)	(6.08)	(6.23)	(6.24)	(6.20)	(7.15)	(8.68)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0	13.0	13.0	12.0	7.0
Min, max	1, 25	1, 25	1, 25	1, 26	1, 26	1, 26	1, 35	1, 69
Relative dose intensity (%) <sup>d</sup>								
Mean	94.9	87.8	86.4	93.1	84.7	84.3	92.43	88.59
(std dev)	(10.23)	(21.59)	(18.93)	(10.47)	(22.03)	(18.64)	(11.042)	(17.545)
Median	98.2	95.6	95.0	97.4	93.8	92.8	96.84	96.19
Min, max	33, 100	10, 206	24, 175	33, 100	14, 204	25, 130	33.3, 100.0	24.7, 300.0

Source: C16010 Table 14.1.1.4A, Table 14.1.1.4B, Table 14.1.1.4C, 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.5.2A, and Table 18.1.1.5.2P.

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; std dev = standard deviation.

- a Includes patients who received 4 mg dose of oral ixazomib+LenDex once weekly, from Studies C16005 (phase 2 only), C16010, C16013, and TB-MC010034 (4 mg ixazomib+LenDex combination cohort).
- b Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.
- c A treatment cycle is defined as a cycle in which the patient received any amount of ixazomib or placebo, lenalidomide, or dexamethasone.
- d Relative dose intensity is defined as:  $100 * (\text{Total amount of dose taken}) / (\text{Total prescribed dose of treated cycles})$ , where total prescribed dose equals [dose prescribed at enrollment \* number of prescribed doses per cycle \* the number of treated cycles].

### 2.5.5.3 試験対象集団の患者背景

C16010 試験及び overall safety analysis population の患者の人口統計学的特性及び疾患特性 (腎/肝機能や併用薬の使用など)は、本申請における本剤の対象患者集団を代表している。C16010 試験及び overall safety analysis population の患者背景の詳細は 2.7.4.1.3 に示した。

#### 2.5.5.3.1 C16010 試験における患者背景

C16010 試験において、中等度腎機能障害 (CrCl が 30~60 mL/min 未満) は本剤群の 21% 及びプラセボ群の 26%の患者に認められた。重度腎機能障害 (CrCl が 30 mL/min 未満) は、ベースライン時に各群で 5 例(1%)に認められたが(C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.8)、その全例がスクリーニング時に適格基準を満たしていた。

#### 2.5.5.3.2 Overall safety analysis population における患者背景

Overall safety analysis population において、中等度腎機能障害は 24%の患者に認められた (5.3.5.3-2 表 18.1.1.2.1A)。重度腎機能障害は 27 例 (3%) に認められ、そのうち 13 例は C16015 試験 (重度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験) の患者であった。C16015 試

験の結果の概略を 2.7.6.8 に示した。Overall safety analysis population における肝機能障害〔アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が ULN の 1.5 倍以上、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値が ULN の 1.5 倍以上、又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以上〕患者の割合は、顕著な肝機能障害 (ALT 若しくは AST 値が ULN の 3 倍超、又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超) を有する患者が除外されたために 5% と低かった。肝機能障害患者を対象として実施した臨床薬理試験 (C16018 試験) は本申請のカットオフ日 (2014 年 10 月 2 日) 以降に終了した。C16018 試験の概要を 2.7.6.10 に示した。

### 2.5.5.3.3 C16010 試験及び overall safety analysis population における併用薬

症状の予防や管理を目的として医師の判断で制吐薬を投与したが、第 1 相用量漸増試験においては、サイクル 1 で MTD を決定することを主要評価項目としたことから、同サイクルでは制吐薬を投与しないこととした。さらに、一部の患者は MTD を上回る用量の投与を受け、それらの患者では有害事象や併用薬の投与がより多く認められた。C16010 試験では、本剤群の 19% 及びプラセボ群の 12% の患者に対して制吐薬が投与され、最も多く投与された薬剤はオンダンセトロン (それぞれ 14% 及び 9%) であった (C16010 試験 総括報告書 表 14.4.4.11)。Overall safety analysis population では、31% の患者に対して制吐薬が投与され、最も多く投与された薬剤はオンダンセトロン (22%) であった (5.3.5.3-2 表 18.1.1.6.1B)。

多発性骨髄腫では骨の基礎疾患のために骨痛、骨病変及び高カルシウム血症が認められることから、骨構造及びミネラル化を補助するためにビスフォスフォネート製剤が使用された。骨構造とミネラル化に影響する薬剤を投与された患者は、C16010 試験の本剤群で 49%、プラセボ群で 48% で、overall safety analysis population で 24% であった。Overall safety analysis population におけるパミドロン酸の使用率 (6%) は、C16010 試験の全患者 23% (本剤群: 22%、プラセボ群: 23%) よりも低かった (C16010 試験 総括報告書 表 14.4.4.11) (5.3.5.3-2 表 18.1.1.6.1B)。

抗ウイルス薬の予防的投与は、治験実施計画書で必須とはしなかったが、医師の判断で使用可能とした。ウイルス感染の治療又は予防のために投与された全ての直接作用型抗ウイルス薬のうち最も多く使用されたものは、アシクロビル (C16010 試験の本剤群: 44%、プラセボ群: 41%、overall safety analysis population: 33%) であった。

コロニー刺激因子の使用率は、C16010 試験の全患者 (19%、本剤群: 21%、プラセボ群: 17%) と overall safety analysis population (17%) で同程度であった。血液及び血液関連製剤の使用率は、C16010 試験の全患者で 23% (本剤群、プラセボ群いずれも 23%) であり、overall safety analysis population (22%) と同程度であった。このうち、赤血球輸血は C16010 試験の本剤群で 19%、プラセボ群で 21%、overall safety analysis population で 18% であり、血小板輸血は C16010 試験の本剤群で 6%、プラセボ群で 5%、overall safety analysis population で 6% であった。赤血球造血刺激剤 (エリスロポエチン及びダルベポエチン アルファ) の使用率は、C16010 試験の全患者で 12% (本剤群: 11%、プラセボ群: 14%) であり、Overall safety analysis population (8%) と同程度であった。

#### 2.5.5.4 有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 第 16.0 版に従い、器官別大分類、高位語及び基本語にコード化した。また、有害事象の重症度 (Grade) は有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 4.0 版に従い評価した。ただし、C16001、C16002、C16003 及び C16004 試験では CTCAE 第 3.0 版に従った。

##### 2.5.5.4.1 全ての有害事象の概要

**C16010 試験における有害事象の全体的プロファイル** : C16010 試験において有害事象が発現した患者の割合は本剤群 (98%) とプラセボ群 (99%) で同程度であり、その発現率は腫瘍領域で生命を脅かす疾患に細胞傷害性薬剤が使われる場合と同程度であった (表 2.5.5.4-1)。Grade 3 以上の有害事象は、本剤群の 68% 及びプラセボ群の 61% の患者に認められた。Grade 4 (本剤群 15%、プラセボ群 14%) 及び Grade 5 (本剤群 4%、プラセボ群 5%) の有害事象の発現率は両群で同程度であった。試験治療の変更 (試験治療中 1 剤以上の減量、投与又はサイクルの延期、休薬及び中止) に至った有害事象は、本剤群の 254 例 (71%) 及びプラセボ群の 229 例 (64%) の患者に認められた。重篤な有害事象の発現率は、本剤群で 40%、プラセボ群で 44% であった。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、両群で同程度 (いずれも 23%) であった。試験治療全ての中止に至った有害事象の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度 (それぞれ 13% 及び 11%) であった。試験期間中の死亡 (最終投与後 30 日以内の死亡) の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった (それぞれ 3% 及び 5%)。これらの結果から、本剤により LenDex の毒性が大幅に高まることはないと考えられた。

**Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における有害事象の全体的プロファイルの比較** : 有害事象の発現率は、overall safety analysis population (96%) と C16010 試験の本剤群 (98%) で同程度であった。試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は、overall safety analysis population で 49%、C16010 試験の本剤群で 54% であった。重篤な有害事象、試験治療全ての中止に至った有害事象及び試験期間中の死亡の発現率は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度であった (表 2.5.5.4-1)。

**Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex population 及び overall safety analysis population における有害事象の全体的プロファイルの比較** : Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population における有害事象の全体的プロファイルは、overall safety analysis population と同様であった。Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population における有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は、overall safety analysis population の場合と同程度であった。さらに、重篤な有害事象、試験治療全ての中止に至った有害事象、及び試験中の死亡の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex population と overall safety analysis population で同程度であった。試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population で 55%、overall safety analysis population で 49% であった (表 2.5.5.4-1)。

表 2.5.5.4-1 有害事象の全体的要約 (C16010 試験の safety population、ixazomib 4 mg (weekly)+LenDex analysis population 及び overall safety analysis population)

	Study C16010		n (%)	
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360	Ixazomib 4 mg (weekly)+LenDex Analysis Population <sup>a</sup> N=460	Overall Safety Analysis Population <sup>b</sup> N=990
Any TEAE	355 (99)	351 (98)	451 (98)	951 (96)
Grade 3 or higher TEAE	221 (61)	243 (68)	319 (69)	659 (67)
Drug regimen-related TEAE <sup>c</sup>	317 (88)	329 (91)	422 (92)	844 (85)
Drug regimen-related Grade 3 or higher TEAE <sup>c</sup>	167 (46)	196 (54)	255 (55)	485 (49)
SAE	158 (44)	143 (40)	185 (40)	403 (41)
Drug regimen-related SAE <sup>c</sup>	83 (23)	83 (23)	102 (22)	186 (19)
TEAE resulting in dose modification of 1 or more agent <sup>d</sup>	229 (64)	254 (71)	330 (72)	575 (58)
TEAE resulting in dose reduction of 1 or more agent	160 (44)	186 (52)	243 (53)	396 (40)
TEAE resulting in discontinuation of 1 or more agent <sup>e</sup>	62 (17)	70 (19)	Not applicable	Not applicable
TEAE resulting in discontinuation of the full study drug regimen <sup>f</sup>	39 (11)	46 (13)	62 (13)	122 (12)
On-study death <sup>g</sup>	17 (5)	12 (3)	14 (3)	41 (4)

Source: C16010 Table 14.1.1.1, Table 14.4.1.1, 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.10.1A, and Table 18.1.1.10.1P.

a Includes patients who received 4 mg dose of oral ixazomib+LenDex once weekly, from Studies C16005 (phase 2 only), C16010, C16013, and TB-MC010034 (4 mg ixazomib+LenDex combination cohort).

b Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.

c A TEAE assessed by the investigator to be related to any drug in the drug combination (placebo, ixazomib, lenalidomide, or dexamethasone) was considered to be treatment related.

d Dose modification includes dose delay, dose reduction, and drug discontinuation, the latter which could represent discontinuation of an individual drug in the combination or a discontinuation of the full treatment regimen.

e Data pertaining to TEAEs resulting in discontinuation of at least 1 agent in the study drug regimen were only summarized for Study C16010.

f Primary reason for discontinuation based on EOT reason.

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

## 2.5.5.4.2 有害事象

### 2.5.5.4.2.1 主な有害事象

#### (1) C16010 試験における主な有害事象：

C16010 試験の本剤群又はプラセボ群のいずれかで 20%以上に認められた有害事象は、下痢 (本剤群：42%、プラセボ群：36%)、便秘 (34%及び 25%)、疲労 (28%及び 26%)、貧血 (26%及び 25%)、好中球減少症 (26%及び 22%)、悪心 (26%及び 21%)、末梢性浮腫 (25%及び 18%)、嘔吐 (22%及び 11%)、背部痛 (21%及び 16%)、鼻咽頭炎 (20%及び 18%)、血小板減少症 (20%及び 10%)、不眠症 (19%及び 25%) 及び筋痙縮 (18%及び 25%) であった (表 2.5.5.4-2)。

本剤群の発現率がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、下痢 (42%及び 36%)、便秘 (34%及び 25%)、悪心 (26%及び 21%)、末梢性浮腫 (25%及び 18%)、嘔吐 (22%及び 11%)、血小板減少症 (20%及び 10%) 及び斑状丘疹状皮疹 (9%及び 3%) であった (C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.19)。一方、本剤群の発現率がプラセボ群より 5%以上低かつ

た有害事象は、不眠症（19%及び25%）、筋痙縮（18%及び25%）及び発熱（13%及び19%）であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.2）。

血小板減少症以外でみられた両群の差は、Grade 1 又は Grade 2 の事象が比較的高頻度で発現したことによるものであった。血小板減少症は、全 Grade を通して発現率に差が認められた〔Grade 3 以上の血小板減少症の発現率は本剤群 13%、プラセボ群 5%（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.4A）〕。しかし、血小板減少症により起こる可能性がある症状など〔例：全 Grade の出血（18%及び16%）、Grade 3 以上の出血（2%及び1%未満）、血小板輸血が必要となった患者の割合（それぞれ6%及び5%）（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.4.11）〕は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

**(2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における主な有害事象の比較：**

Overall safety analysis population の20%以上の患者に認められた有害事象は、C16010 試験の本剤群でのそれと同様であり、その内訳は下痢（Overall safety analysis population：42%、C16010 試験の本剤群：42%）、悪心（37%及び26%）、疲労（36%及び28%）、嘔吐（29%及び22%）、便秘（28%及び34%）、血小板減少症（25%及び20%）、末梢性浮腫（24%及び25%）、貧血（22%及び26%）、好中球減少症（22%及び26%）であった（表 2.5.5.4-2）。

表 2.5.5.4-2 Overall safety analysis population の 10%以上又は C16010 試験のいずれかの群で 10%以上の患者に認められた有害事象（基本語別）（C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population）

Preferred Term	Study C16010		Overall Safety Analysis Population <sup>a</sup> N=990
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360	
下痢 Diarrhoea	130 (36)	151 (42)	412 (42)
悪心 Nausea	74 (21)	92 (26)	366 (37)
疲労 Fatigue	95 (26)	102 (28)	359 (36)
嘔吐 Vomiting	39 (11)	79 (22)	287 (29)
便秘 Constipation	90 (25)	122 (34)	278 (28)
血小板減少症 Thrombocytopenia	36 (10)	73 (20)	246 (25)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	66 (18)	91 (25)	236 (24)
貧血 Anaemia	90 (25)	93 (26)	222 (22)
好中球減少症 Neutropenia	79 (22)	95 (26)	213 (22)
食欲減退 Decreased appetite	33 (9)	46 (13)	187 (19)
不眠症 Insomnia	90 (25)	70 (19)	178 (18)
発熱 Pyrexia	69 (19)	46 (13)	176 (18)
背部痛 Back pain	57 (16)	74 (21)	171 (17)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	52 (14)	69 (19)	169 (17)
咳嗽 Cough	54 (15)	49 (14)	161 (16)
浮動性めまい Dizziness	34 (9)	48 (13)	145 (15)
無力症 Asthenia	54 (15)	54 (15)	132 (13)
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	29 (8)	37 (10)	125 (13)
呼吸困難 Dyspnoea	35 (10)	32 (9)	124 (13)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	50 (14)	67 (19)	122 (12)
頭痛 Headache	37 (10)	38 (11)	119 (12)
関節痛 Arthralgia	34 (9)	37 (10)	118 (12)
四肢痛 Pain in extremity	30 (8)	38 (11)	116 (12)
筋痙縮 Muscle spasms	91 (25)	63 (18)	115 (12)
低カリウム血症 Hypokalaemia	33 (9)	40 (11)	113 (11)
腹痛 Abdominal pain	23 (6)	29 (8)	105 (11)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	66 (18)	71 (20)	100 (10)
そう痒症 Pruritus	25 (7)	36 (10)	78 (8)
肺炎 Pneumonia	39 (11)	32 (9)	75 (8)
気管支炎 Bronchitis	44 (12)	45 (13)	66 (7)

Source: C16010 Table 14.4.1.2 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.12.1A.

a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.

#### 2.5.5.4.2.2 試験治療との関連性が否定できない主な有害事象

##### (1) C16010 試験における試験治療との関連性が否定できない有害事象

C16010 試験の safety population における試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率は、本剤群で 91%、プラセボ群で 88%であった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 20%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、下痢（本剤群：28%、プラセボ群：18%）及び好中球減少症（24%及び 20%）であった（C16010 試験 総括報告書表 14.4.1.6）。本剤群とプラセボ群の間で 10%以上の差が認められた試験治療との関連性が

否定できない有害事象は、下痢（28%及び18%）、血小板減少症（18%及び8%）、悪心（18%及び8%）及び嘔吐（15%及び4%）であった。

## (2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における試験治療との関連性が否定できない有害事象の比較

Overall safety analysis population における試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率（85%）は、C16010 試験の本剤群（91%）と同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.5B）。Overall safety analysis population の20%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、C16010 試験の本剤群と同様であり、その内訳は下痢（overall safety analysis population : 29%、C16010 試験の本剤群 28%）、悪心（28%及び18%）、疲労（25%及び19%）、嘔吐（22%及び15%）、血小板減少症（22%及び18%）であった。試験治療との関連性が否定できない有害事象のうち、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で10%以上の差が認められたものは悪心のみであった。

### 2.5.5.4.2.3 Grade 別の有害事象

#### (1) C16010 試験における Grade 3 及び Grade 4 の有害事象

Grade 3 の事象は、本剤群では49%、プラセボ群では43%の患者に認められた（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.5）。本剤群又はプラセボ群のいずれかで5%以上の患者に認められた Grade 3 の有害事象は、好中球減少症（本剤群：15%、プラセボ群：12%）、貧血（9%及び13%）、血小板減少症（8%及び3%）、下痢（6%及び2%）及び肺炎（6%及び7%）であった。投与群間で5%以上の差が認められた Grade 3 の有害事象は、血小板減少症のみであった。Grade 4 の有害事象は、本剤群では15%、プラセボ群では14%の患者に認められた。投与群間で5%以上の差が認められた Grade 4 の有害事象はなかった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで2%以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症（6%及び2%）、好中球減少症（4%及び4%）及び低カリウム血症（2%及び1%未満）であった。

#### (2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における Grade 3 及び Grade 4 の有害事象の比較

Overall safety analysis population における Grade 3 の有害事象の発現率（47%）は、C16010 試験の本剤群（49%）と同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.15B）。全体として、主な（発現率が5%以上）Grade 3 の有害事象は、C16010 試験の本剤群と同様であり、その内訳は好中球減少症（overall safety analysis population : 13%、C16010 試験の本剤群 : 15%）、血小板減少症（いずれも8%）、貧血（8%及び9%）、下痢（7%及び6%）、疲労（6%及び3%）であった。Overall safety analysis population における Grade 4 の有害事象の発現率は、C16010 試験の本剤群と同程度であった（15%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.15B）。2%以上の患者に認められた Grade 4 の有害事象は、C16010 試験の本剤群と同様であり、その内訳は血小板減少症（それぞれ8%及び6%）及び好中球減少症（3%及び4%）であった。

#### 2.5.5.4.2.4 試験治療との関連性が否定できない Grade 3 及び Grade 4 の有害事象

##### (1) C16010 試験における試験治療との関連性が否定できない Grade 3 及び Grade 4 の有害事象

C16010 試験における試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象の発現率は、本剤群で 42%、プラセボ群で 35%であった。最も発現率が高かった試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は好中球減少症であり、本剤群とプラセボ群で同程度（本剤群：13%、プラセボ群：11%）であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.9B）。試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象のうち、投与群間で 5%以上の差が認められたものはなかった。C16010 試験における試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象の発現率は、両群とも 11%であった。いずれかの群で 5%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は血小板減少症（5%及び 2%）のみであった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.9D）。

##### (2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における試験治療との関連性が否定できない Grade 3 及び Grade 4 の有害事象の比較

Overall safety analysis population における試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象の発現率（38%）は、C16010 試験の本剤群（42%）と同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.18B）。Overall safety analysis population の 5%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は、C16010 試験の本剤群と同様であり、その内訳は好中球減少症（overall safety analysis population：12%、C16010 試験の本剤群：13%）、血小板減少症（いずれも 7%）、下痢（5%及び 4%）及び疲労（5%及び 3%）であった。Overall safety analysis population における試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象の発現率（10%）は、C16010 試験の本剤群（11%）と同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.18B）。5%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は血小板減少症（overall safety analysis population：6%、C16010 試験の本剤群：5%）のみであった。

#### 2.5.5.4.2.5 注目すべき有害事象

血栓関連事象及び帯状疱疹は、レナリドミドや他の PI が使用された研究で報告されており、注目すべき事象である。これらの事象は、予防的な薬剤投与（レナリドミドに対する抗凝固薬、PI による帯状疱疹の再活性化に対する抗ウイルス剤）がしばしば処方されることから、患者にとって重要である。その他の注目すべき有害事象には、腫瘍崩壊症候群、横断性脊髄炎、血栓性血小板減少性紫斑病などがあり、これらは生命を脅かす可能性があるため、潜在的に臨床的意義のある事象である。

C16010 試験では、治験実施計画書で血栓予防が規定され、97%の患者に抗血栓薬が投与された（本剤群 96%、プラセボ群 98%）（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.4.11）。LenDex への本剤の追加により、静脈血栓塞栓症（複数の基本語を併合）のリスクは上昇しなかった。本試験で血栓塞栓症は本剤群の 24 例（7%）及びプラセボ群の 36 例（10%）に認められた（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.14）。

帯状疱疹は 20 例〔本剤群：14 例（4%）、プラセボ群：6 例（2%）〕に認められ、Grade 3 の事象は 3 例（本剤群：2 例、プラセボ群：1 例）に認められたが、Grade 4 の事象は認めら

れなかった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.5）。抗ウイルス剤の予防的投与を受けた患者における带状疱疹の発現率は低かった〔本剤群：1/247 例（0.4%）、プラセボ群：1/237 例（0.4%）〕。抗ウイルス剤の予防的投与を受けなかった 236 例では、18 例（8%）に带状疱疹が認められた〔本剤群 13/113 例（12%）、プラセボ群 5/123 例（4%）〕（C16010 試験 総括報告書 一覧 16.2.8.9A 及び一覧 16.2.7.1A）。

その他、安全性の併合解析のデータカットオフ時点では、overall safety analysis population で腫瘍崩壊症候群が 1%未満に認められた。また、C16008 試験では本剤投与に伴う重篤な有害事象として横断性脊髄炎が報告され（本剤が一因となった可能性は否定できない）、医師主導臨床試験で本剤 5.5 mg の経口投与により重篤な有害事象として関連性が否定できない血栓性血小板減少性紫斑病が報告された。

#### 2.5.5.4.2.6 長期投与における有害事象

##### (1) C16010 試験での長期投与における有害事象

C16010 試験で 12 サイクル以上の投与を完了した患者に認められた有害事象を投与群別に要約した。本剤群では、有害事象のカテゴリー（全 Grade の有害事象、試験治療との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象、投与変更に至った有害事象、試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象）の大半で、投与の継続に伴った発現率の低下が認められた（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.1A）。本剤群で、試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象がサイクル 13～18 で主に発現し、同様のパターンがプラセボ群でも認められた。これらの結果から、本剤+LenDex レジメンに長期投与での忍容性が認められ、蓄積毒性の証拠は認められなかったことが示された。

##### (2) Overall safety analysis population での長期投与における有害事象

Overall safety analysis population（990 例）における有害事象の発現率は、サイクル 0（該当する PK 試験の PK サイクル）～1（859/990 例、87%）及びサイクル 2～6（790/847 例、93%）で最も高く、サイクル 7～12（430/503 例、85%）で低下し始め、その後のサイクルでも低下を続け、サイクル 25 以降では 34/48 例、71%であった。また、サイクル 0（PK サイクル）～1 及びサイクル 2～6 における試験中の死亡の発現率はともに 2%であり、サイクル 13 以降では 0%であった。発現率が低下する同様のプロファイルが、重篤な有害事象、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象及び試験治療の中止についても認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.10.2A）。

有害事象のデータを曝露状況のデータ（2.5.5.2）と総合すると、本剤週 1 回+LenDex レジメンでは、適切な医学的管理により長期投与が可能で、忍容性があることが示された。

#### 2.5.5.4.3 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

##### 2.5.5.4.3.1 死亡

##### (1) C16010 試験における死亡

データカットオフ時点（2014 年 10 月 30 日）までに、C16010 試験では試験期間中の死亡が 720 例中 29 例に認められた。死亡の発現率は、本剤群で 12 例（3%）、プラセボ群で 17

例（5%）であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.1）。死亡は投与開始後早期（サイクル1～3）により多く認められたが（本剤群：6例、プラセボ群：8例）、サイクル12～21にも認められた（本剤群：1例、プラセボ群：3例）（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.2.1）。治験実施計画書に従って、生存及び長期安全性の追跡調査を継続した。C16010 試験で認められた試験期間中の死亡の一覧を表 2.7.4.2-5 に示した。

死亡 29 例のうち、5 例（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）は試験治療との関連性が否定できないと判断された。本剤群で認められた試験治療との関連性が否定できない死亡は、脳卒中に起因した昏睡、肺塞栓症及び真菌性肺炎（各 1 例）によるものであった。プラセボ群で認められた試験治療との関連性が否定できない死亡は、心筋梗塞又は肺塞栓症（各 1 例）によるものであった。

試験治療との関連性が否定された死亡 24 例のうち 6 例は PD によるものであり、心血管事象に関連する死亡は 9 例（本剤群：4 例、プラセボ群：5 例）、感染事象に関連する死亡は 3 例（本剤群：0 例、プラセボ群：3 例）、その他が 6 例（本剤群：2 例、プラセボ群：4 例）であった。

## (2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における死亡の比較

Overall safety analysis population における試験期間中の死亡の発現率〔4%（41 例、C16010 試験の本剤群の 12 例を含む）〕は、C16010 試験の本剤群（3%）と同程度であった。主な死因は形質細胞性骨髄腫（6 例、1%未満）であり、その他、複数の患者で認められた死因は心停止、心肺停止、子宮内膜癌、肝不全、肺塞栓症及び敗血症性ショックであった〔各 2 例（1%未満）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.16A）。

Overall safety analysis population（C16010 試験を除く）で認められた試験期間中の死亡の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した。死亡 41 例のうち、5 例は試験治療との関連性が否定できないと判断され、その内訳は、C16010 試験で認められた 3 例（脳卒中に起因した昏睡、肺塞栓症及び真菌性肺炎）に加え、RS ウイルス肺炎及び心肺停止であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.17）。なお、肝機能障害患者を対象として実施した C16018 試験の 2 例（患者番号 ██████████ 及び患者番号 ██████████）は肝不全により死亡したが、この肝不全は原疾患に関連するものと判断され、試験治療との関連性は否定された（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.17）。

### 2.5.5.4.3.2 その他の重篤な有害事象

#### (1) C16010 試験における重篤な有害事象

C16010 試験では、重篤な有害事象は本剤群の 40%及びプラセボ群の 44%の患者に認められた（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.7）。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群ともに 23%であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.8）。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上の患者に認められた重篤な有害事象は、肺炎（本剤群：6%、プラセボ群：8%）、発熱（3%及び 4%）、下痢（2%及び 1%未満）、肺塞栓症（いずれも 2%）、心房細動（1%及び 2%）、形質細胞性骨髄腫（1%及び 2%）、貧血（1%未満及び 2%）、発熱性好中球減少症（1%未満及び 2%）、背部痛（1%未満及び 2%）及び気管支炎（1%未満及び 2%）であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.7）。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上に認められた試験治療との関連性が否定できない重

篤な有害事象は肺炎（3%及び5%）、下痢（2%及び1%未満）、発熱（2%及び1%）及び肺塞栓症（1%及び2%）であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.8）。重篤な有害事象及び試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象のうち、投与群間で発現率に5%以上の差が認められたものはなかった。

## (2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における重篤な有害事象の比較

Overall safety analysis population における重篤な有害事象の発現率（41%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.7B）は、C16010 試験の本剤群（40%）と同程度であった。Overall safety analysis population で2%以上の患者に認められた重篤な有害事象は、C16010 試験の本剤群と同様であり、その内訳は肺炎（overall safety analysis population：5%、C16010 試験の本剤群：6%）、発熱（いずれも3%）、下痢（いずれも2%）、脱水（2%及び0%）、嘔吐（2%及び1%未満）、急性腎不全（2%及び1%）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.7B）。Overall safety analysis population における試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率（19%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.11B）は、C16010 試験の本剤群での発現率（23%）と同程度であった。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象で2%以上の患者に認められたものは、C16010 試験の本剤群と同様であり、その内訳は肺炎（それぞれ2%及び3%）及び下痢（いずれも2%）であった。

### 2.5.5.4.3.3 投与変更に至った有害事象

#### (1) C16010 試験における試験治療の中止に至った有害事象

試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象は、本剤群の70例（19%）及びプラセボ群の62例（17%）の患者に認められた（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.17）。なお、これらの有害事象には、多発性骨髄腫の進行に伴う徴候及び症状に関連した有害事象も含まれている。試験治療の投与中止に至った高位語別の有害事象のうち、本剤群又はプラセボ群のいずれかで1%以上の患者に認められたものは、無力症（本剤群：2%、プラセボ群：1%未満）、心不全 NEC（1%未満及び2%）、末梢性ニューロパチー NEC（いずれも1%）、下痢（感染性を除く）（1%及び%未満）及び入眠および睡眠維持障害（██████████）であった。

試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象（基本語）のうち、いずれかの投与群で発現率が2%以上のものはなかった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで4例以上で試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象は、下痢〔本剤群：5例（1%）、プラセボ群：3例（1%未満）〕、疲労〔5例（1%）及び3例（1%未満）〕、不眠症（██████████）及び心不全〔1例（1%未満）及び4例（1%）〕であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.17）。

C16010 試験における試験治療全ての中止に至った有害事象（有害事象が主な中止理由であり、PDの徴候及び症状やがん自体の進行は含まない）の発現率は、本剤群で13%、プラセボ群で11%であった（C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.1）。

## (2) Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群における試験治療の中止に至った有害事象の比較

Overall safety analysis population における試験治療全ての中止に至った有害事象の発現率 (122 例、12%) (5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.19B) は、C16010 試験の本剤群 (46 例、13%) と同程度であった。Overall safety analysis population で 5 例以上に認められた試験治療全ての中止に至った有害事象の発現率は、C16010 試験の本剤群と同程度であり、その内訳は血小板減少症 [overall safety analysis population : 8 例 (1%未満)、C16010 試験の本剤 : 3 例 (1%未満)]、下痢 [6 例 (1%未満) 及び 5 例 (1%)]、疲労 [6 例 (1%未満) 及び 5 例 (1%)]、末梢性ニューロパチー [6 例 (1%未満) 及び 2 例 (1%未満)]、肺炎 [5 例 (1%未満) 及び 1 例 (1%未満)] であった (5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.19B)。

## (3) C16010 試験における試験治療の減量に至った有害事象

試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象の発現率は本剤群で 52%、プラセボ群で 44% であった (C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.1)。いずれかの群で 10 例以上に認められた試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象は好中球減少症 (本剤群 : 27 例、プラセボ群 : 25 例)、血小板減少症 (26 例及び 10 例)、下痢 (18 例及び 10 例)、末梢性感覚ニューロパチー (17 例及び 8 例)、不眠症 (14 例及び 17 例)、疲労 (14 例及び 15 例)、末梢性浮腫 (13 例及び 8 例)、気分変化 (11 例及び 12 例)、筋力低下 (10 例及び 9 例)、斑状丘疹状皮疹 (10 例及び 5 例) 及び無力症 (5 例及び 10 例) であった (C16010 試験 総括報告書 一覧 16.2.7.1A)。

本剤/プラセボの減量が認められた患者の割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも高かった (20%及び 9%) (C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.5A)。本剤の減量の頻度は、サイクル 1~6 (12%) で最も高く、サイクル 7~12 及び 13~18 (いずれも 7%) で低下し、サイクル 19 以降では 5%であった。同様に、レナリドミドの減量が認められた患者の割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも 10%高かった (38%及び 28%) (C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.5B)。本剤群では、レナリドミドの減量の頻度はサイクル 1~6 (26%) で最も高く、サイクル 7~12 (14%) で低下し始め、その後のサイクルでも低下を続け、サイクル 19 以降では 4%であった。また、デキサメタゾンの減量が認められた患者の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった (31%及び 27%) (C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.5C)。本剤群では、デキサメタゾンの減量の頻度は、サイクル 1~6 (17%) 及び 7~12 (18%) で高く、サイクル 13~18 (10%) で少し低下し、サイクル 19 以降では 6%であった。

### 2.5.5.5 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象の評価

特に注目すべき有害事象の併合解析 (2.5.5.5.1) 及び臨床的に重要な有害事象の併合解析 (2.5.5.5.2) では、複数の基本語を併合した。

#### 2.5.5.5.1 特に注目すべき有害事象 : 新規の原発性悪性腫瘍

原発性悪性腫瘍の発生率は加齢に伴い上昇することが知られており、多発性骨髄腫の診断時年齢の中央値は 70 歳である [1]。多発性骨髄腫には新規の原発性悪性腫瘍のリスク上昇との関連が認められている [62][63][64][65]。その原因として、メルファランへの曝露や造血幹

細胞移植に伴う免疫抑制剤への曝露が報告されている。最近、LenDex の投与を受けた患者では、対照と比較して新規の原発性悪性腫瘍の全体的リスクが上昇すると報告された[63]。これらのことから、C16010 試験及び overall safety analysis population における試験治療の投与期間中又は追跡調査期間中の新規の原発性悪性腫瘍の発現率を検討し要約した。

#### 2.5.5.5.1.1 C16010 試験における新規の原発性悪性腫瘍

C16010 試験（両群とも LenDex を投与された）では、新規の原発性悪性腫瘍の発現率〔投与期間中は本剤群 8 例（2%）、プラセボ群 5 例（1%）、PFS 追跡調査期間中は各群 1 例（1%未満）〕（C16010 試験 総括報告書 表 14.1.1.10 及び 5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.20）は、Dimopoulos らによる報告と同程度でレナリドミド投与患者で予測される背景発現率と一致している [62][64]。なお、固形がんとして診断された ████████ の ████████ 例中 4 例は、ベースライン時に関連する疾患（子宮頸部癌、結腸ポリープ、左副腎腺腫及び下垂体腺腫）（C16010 試験 総括報告書 一覽 16.2.4.2）を有していたため、年齢及び多発性骨髄腫の前治療による影響に加えて、これらのがんにより新規のがんリスクが上昇していた。C16010 試験は現在も実施中であるため、引き続き新規の原発性悪性腫瘍に関する追加情報を積極的に収集していく。

#### 2.5.5.5.1.2 Overall safety analysis population における新規の原発性悪性腫瘍

Overall safety analysis population における新規の原発性悪性腫瘍の発現率〔2%（18 例、C16010 試験の本剤群の 8 例を含む）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（2%）と同程度であった。Overall safety analysis population では、18 例に新規の原発性悪性腫瘍が計 19 件認められ、その内訳は固形がん 17 件（皮膚がん 11 件を含む）、血液腫瘍 1 件、判定不能 1 件〔悪性新生物（未分化腫瘍）〕であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.24）。C16010 試験及び overall safety analysis population では、新規の原発性悪性腫瘍に関する安全性上の懸念は認められなかった。

#### 2.5.5.5.2 臨床的に重要な有害事象

臨床的に重要な事象として、心不全、不整脈、心筋梗塞、発疹、悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症、好中球減少症、肝機能障害、末梢性ニューロパチー、脳症、腎機能障害及び低血圧を特定した。なお、これらの事象は、以下に示す要因などによる臨床的重要性を考慮して特定したものである。臨床的に重要なこれらの事象を広範に評価するため、特定の高位語及び MedDRA 標準検索式などを使用した。

- 1) 対象患者集団の背景を考慮した臨床データベースの検索によって同定された要因
- 2) レナリドミドの主な副作用（胃腸障害、発疹、血小板減少症、好中球減少症など）
- 3) 本剤の臨床試験（経口投与試験）と C16010 試験の両方で発現率が高かった有害事象（胃腸障害、血小板減少症、好中球減少症及び発疹）
- 4) 市販の PI で報告されている副作用（ボルテゾミブ：血小板減少症、末梢性ニューロパチー、低血圧など。カルフィルゾミブ：心臓、肝臓、腎臓関連事象など。）

なお、「血液およびリンパ系障害」に含まれる有害事象は、複数の因子が関係している可能性があり、レナリドミドや本剤の投与だけでなく、疾患に関連した骨髄抑制が関連している可能性もある[31][32][33][34][46]。皮膚障害も、複数の因子が関係している可能性があり、

多発性骨髄腫患者の治療に用いられる抗がん剤以外の複数の薬剤（トリメトプリム／スルファメトキサゾール合剤、アロプリノール、その他の抗生物質など）で報告されている。デキサメタゾン<sup>®</sup>は発疹の治療薬であるが、発疹の原因にもなりうる。発疹は、本剤とレナリドミドの間で重複した毒性であるが[31][32][46]、様々な基本語を用いて報告されるため、複数の基本語を併合して評価した。なお、本剤の臨床的に重要な有害事象のうち、発疹、血小板減少症、下痢、悪心、嘔吐、好中球減少症などはレナリドミドの毒性と重複している。

C16010 試験において、本剤群の発現率がプラセボ群より高かった臨床的に重要な事象は、発疹関連事象（複数の基本語を併合）、胃腸障害〔悪心、嘔吐及び下痢（基本語）〕、血小板減少症関連事象（複数の基本語を併合）、及び末梢性ニューロパチー関連事象（複数の基本語を併合）であった。C16010 試験におけるこれらの事象の発現率は、overall safety analysis population と同様であった。

#### 2.5.5.5.2.1 心臓障害（心不全、不整脈及び心筋梗塞）

心臓障害（心不全、心筋梗塞及び不整脈）は、欧米で市販されている PI であるカルフィルゾミブで副作用として心関連事象が報告されていることから[39]、臨床的に重要な有害事象とした。

心不全関連事象の発現率は C16010 試験の本剤群（4%）及びプラセボ群（3%）（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.22）と overall safety analysis population（3%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）で同程度であり、心不全関連事象について安全性上の懸念は認められなかった。

不整脈関連事象の発現率は、C16010 試験の本剤群及びプラセボ群（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.22）と overall safety analysis population（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）で同程度（いずれも 13%）であった。また、トルサード ド ポアントは認められなかった。なお、C16010 試験で、本剤と心臓障害（特に不整脈及び QTc 変化）との関連を検討した結果、明確な関連性は認められなかった。患者の心臓関連の既往歴が試験治療後に発現した事象に影響した可能性が高く、不整脈の総発現率、又は Bazette の式で補正した QT 間隔（QTcB）若しくは QTcF の変化に関して本剤群とプラセボ群に差は認められないことが示唆された。

心筋梗塞関連事象の発現率は C16010 試験の両群（本剤群：1%、プラセボ群：2%）（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.22）及び overall safety analysis population（1%未満）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）で同程度であり、既存疾患との関連性が見られたことから、これらの有害事象に関する安全性上の懸念は認められなかった。

心疾患危険因子（糖尿病、高血圧、肥満、高コレステロール血症／高脂血症）又は既存の心疾患（心筋梗塞、心虚血及び狭心症、うっ血性心不全など）を有していた患者では、不整脈、心不全及び心筋梗塞の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ各群 16%、4%及び 5%、各群 2%）（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.36）。この高リスク集団で認められた Grade 3 以上の有害事象を検討したところ、不整脈関連事象は本剤群で 15 例、プラセボ群で 9 例に認められた。心不全関連事象は本剤群で 5 例、プラセボ群で 7 例に認められ、心筋梗塞関連事象は本剤群で 2 例、プラセボ群で 3 例に認められた（C16010 試験 総括報告書 表 14.4.1.34）。心疾患危険因子を有する患者における Grade 3 以上の心関連事象について評価した結果、本剤と心関連事象との間に明らかな関連性は示されなかった。この検討により、心臓障害に関する懸念がないことが裏付けられた。