C16010 試験の本剤群では、心関連事象の総発現率は各年齢層間で同程度であった。75 歳超の患者では、不整脈関連事象の発現率について本剤群（21%、47 例中 10 例）とプラセボ群（15%、61 例中 9 例）で 6%の差が認められたが、上室性不整脈（各群 11%）と心室性不整脈及び心停止（本剤群 4%、プラセボ群 2%）の発現率は同程度であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.35）。患者に認められた心関連事象を年齢層別に検討した結果、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。ただ、Reece らは、原因は不明ながら、LenDex 併用投与ではデキサメタゾン単独投与と比較して Grade 3/4 の心房細動の発現率が高い（それぞれ 4%及び 1.1%）ことを指摘している[66]。Cancer Care Ontario のレナリドミドの 2012 年版処方集では、高齢者（65 歳超の患者）で心房細動の発現率が有意に高いことが指摘されている[67]。

2.5.5.5.2.2 発疹

C16010 試験では、発疹関連事象（複数の基本語を併合）の発現率がプラセボ群（21%）より本剤群（35%）で高かったが（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）、発現した事象は主に Grade 1 又は Grade 2 で（本剤群：87%、プラセボ群：93%）（C16010 試験　総括報告書表 14.4.1.21）、支持療法（ステロイドや抗ヒスタミン剤など）により管理可能であり、試験治療中 1 剤以上の中止が本剤群（2 例）とプラセボ群（1 例）で同程度であった。治験実施計画書において、発疹の管理を目的とする外用、静注又は経口ステロイド剤の使用が許可されていた。Overall safety analysis population における発疹関連事象の発現率は C16010 試験の本剤群と同じ（35%）であり（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）、事象は主に Grade 1 又は Grade 2 で、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.4B）。スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症などの重篤な皮膚反応がレナリドミドで報告されており[32][46]、発疹は本剤だけでなくレナリドミドの影響も反映している可能性が高い。本剤の経口投与臨床試験では、重篤なスティーブンス・ジョンソン症候群が本剤投与を受けた患者で 2 例（1 例はレナリドミドとの併用で）認められた（このうち 1 例は多形水疱性紅斑と報告）が、いずれも回復した。

2.5.5.5.2.3 悪心、嘔吐及び下痢

C16010 試験では、悪心及び嘔吐の発現率がプラセボ群（悪心：21%、嘔吐：11%）より本剤群（26%及び 22%）で高かったが（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26）、投与中止に至った例はなく、脱水や体重減少（いずれも有害事象又は経時的な体重変化として報告された）などの関連する合併症の発現率に明らかな差は認められなかった（表 2.7.4.2-16）。嘔吐については、Oprozomib（治験段階にある PI）で報告されているような、上部消化管出血との関連性は認められなかった[68]。悪心及び嘔吐は制吐薬による支持療法又は予防的投与により管理可能であった。また、医師の判断により悪心及び嘔吐のための投与変更も検討することができた。

悪心及び嘔吐の発現率は overall safety analysis population でそれぞれ 37%及び 29%（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）、C16010 試験の本剤群でそれぞれ 26%及び 22%であった。悪心又は嘔吐のため試験治療を中止した患者は overall safety analysis population の 1%未満であり（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）、C16010 試験では悪心及び嘔吐のため試験治療を中止した患者

はいなかった。悪心及び嘔吐は制吐薬による支持療法及び／又は予防的投与により管理可能であった。

C16010 試験では、下痢の発現率がプラセボ群（36%）より本剤群（42%）で高かったが（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）、主に Grade 1 又は Grade 2 であり、試験治療中 1 剤以上の中止が本剤群（1%）とプラセボ群（1%未満）で同程度であった。脱水や体重減少などの関連する合併症の発現率に明らかな差は認められなかった（表 2.7.4.2-17）。

下痢の発現率は、overall safety analysis population（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）と C16010 試験の本剤群で同じ（42%）であった。下痢による試験治療の中止の頻度は、overall safety analysis population（1%未満）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）と C16010 試験の本剤群（1%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26）でともに低かった。発現した事象は支持療法（止瀉薬による治療など）で管理可能であった。

2.5.5.5.2.4 血小板減少症

血小板減少症は、本臨床開発プログラムにおいて本剤と併用する多発性骨髄腫治療薬（レナリドミド、シクロホスファミド、メルファランなど）の広く認識された副作用であるとともに、基礎疾患としての骨髄悪性腫瘍に起因する骨髄抑制により発生する可能性もある。また、血小板産生の最終段階に巨核球プロテアソームが必要であることも示唆されている[69]。

本剤投与に伴う血小板減少症は、一過性で予測可能かつ管理可能であった。血小板数の平均値は、治療経過を通して周期的なパターンを示した。C16010 試験における Grade 3/4 の血小板減少症関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群の方がプラセボ群より高かったが（それぞれ 17%及び 8%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26）、全 Grade の出血事象（18%及び 16%）及び重大な（Grade 3 以上の）出血事象（2%及び 1%未満）の発現率、及び血小板輸血が必要となった患者の割合（6%及び 5%）は同程度であった（表 2.7.4.2-18）。血小板減少症は、標準的な診療ガイドラインに従った血小板輸血及び投与変更によって管理可能である。Overall safety analysis population における血小板減少症関連事象の発現率（29%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.8B）は、C16010 試験の本剤群（28%）と同程度であった。血小板減少症関連事象による試験治療の中止の頻度は、overall safety analysis population（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.12B）及び C16010 試験の本剤群でともに低かった（1%未満）。

2.5.5.5.2.5 好中球減少症

多発性骨髄腫患者では、疾患とその治療の両方が感染リスクを高める要因となる。骨髄毒性を有する薬剤の使用に伴う好中球減少症は、感染リスクを高める可能性があるが、疾患の活動期には感染リスクが上昇し、治療により奏効が得られれば感染のリスクは低下する[70]。好中球減少症関連事象の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ 30%及び 27%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）であったことから、その値は全ての患者が受けた背景のレジメン（LenDex）での本事象の頻度を示していると考えられる。C16010 試験の本剤群とプラセボ群では、Grade 3 以上の好中球減少症関連事象の発現率（いずれも 20%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26）、「感染症および寄生虫症」の器官別分類に属する事象の発現率（それぞれ 72%及び 69%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.2）、Grade 3 以上の「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に含まれる事象の発現率（18%及び 22%）

（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.4B）、コロニー刺激因子の使用頻度（21%及び 17%）は同程度であった。Grade 3 以上の好中球減少症関連事象と重篤な感染症との関連性を検討した結果、プラセボ群と比較して本剤群の患者にリスクの上昇は認められなかった。また、発熱性好中球減少症の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ 1%未満及び 2%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.2）。好中球減少症関連事象の発現率は overall safety analysis population の 24%（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.8B）に対して C16010 試験の本剤群では 30%であったが、Grade 3 の好中球減少症関連事象（overall safety analysis population : 14%、C16010 試験の本剤群 : 16%）及び投与中止に至った好中球減少症関連事象の発現率（いずれも 1%未満）は同程度であった。

2.5.5.5.2.6 肝機能障害

C16010 試験では、肝機能障害関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は本剤群（6%）とプラセボ群（5%）で同程度であったことから、これらの事象に関する安全性上の懸念は認められなかった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）。Overall safety analysis population における肝機能障害関連事象の発現率（10%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（6%）と同程度であった。

Hy's law を示唆する生化学的検査基準（アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 3 倍を超え、アルカリホスファターゼ値が ULN の 2 倍未満であり、ビリルビン値が ULN の 2 倍以上である）を満たす臨床検査値が、4 例〔肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（C16018 試験）の 1 例、C16005 試験の 1 例、及び C16010 試験の 2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）〕に認められた（5.3.5.3-2 Section 3.2.3）。C16010 試験の[redacted]の 1 例では、敗血症及び敗血症性ショックに続発した肝機能検査値の変化が認められ、更に合併症として多臓器不全及び低酸素後脳症が認められた。本患者では、敗血症及び多臓器不全の併存による交絡があったため、Hy's law の基準を完全には満たさなかった。C16010 試験の[redacted]の 1 例では、Grade 3 の高ビリルビン血症、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、試験治療の休薬中に回復したが、いずれの事象も試験治療との関連性が否定できないと判断された。もう 1 例は、C16018 試験の重度肝機能障害コホートで本剤 1.5 mg の投与を 1 回受けた。最終投与から 14 日後、本患者は Grade 3 の非小細胞肺癌の増悪のため入院し、最終的にはホスピス外来での緩和ケアに移行、基礎疾患である非小細胞肺癌のため死亡した。本患者は、他に重要な合併症（既存の肝機能障害、肝硬変、及び既知の非小細胞肺癌及び膵癌からの肝転移）が認められたため、Hy's law の基準を厳密には満たしていない。C16005 試験の 1 例は、サイクル 3 で発現した敗血症に続発して肝酵素値の変化が認められた。敗血症への対処として試験治療を休薬したところ、肝機能値はベースライン値近くまで回復した。また、サイクル 4 の 1 日目にレナリドミドを減量して試験治療を再開したが、再投与に伴う肝酵素値上昇は認められなかった。敗血症の併存による交絡があったため、この患者も Hy's law の基準を完全には満たさなかった。

併存疾患による交絡（2 例の敗血症、もう 1 例の既存の肝機能障害）があったため、得られたエビデンスからは、本剤と前述の Hy's law の生化学的検査基準との間に明確な関連性は認められなかった。これらの患者の詳細な経過は 5.3.5.3-2 に記載した。

2.5.5.5.2.7 末梢性ニューロパチー

レナリドミドとデキサメタゾンには、ともに中枢神経系作用があると報告されているが、末梢性ニューロパチーは重要な副作用として認識されていない。しかし、欧米の最近の試験で報告されている末梢性ニューロパチーの発現率は 17～18.2%である[32][51][71][72][73][74]。また、末梢性ニューロパチーはボルテゾミブの用量を制限する毒性として知られており、ボルテゾミブ単独の静脈内投与を受けた患者では35%、LenDex との併用でボルテゾミブの静脈内投与を受けた患者では80%の頻度で本事象が報告されている[36][75]。また、末梢性ニューロパチーは多発性骨髄腫患者の20%でも報告されている[76]。C16010 試験における末梢性ニューロパチー関連事象は、本剤群で 100 例（28%）、プラセボ群で 77 例（21%）に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）。この群間の発現率の差は、主に本剤群で Grade 1 又は Grade 2 の事象の頻度が高かったことに起因すると考えられた。Grade 3 の事象は両群とも 7 例（2%）に認められた。Grade 4 以上の事象又は重篤な有害事象としての末梢性ニューロパチー関連事象は、両群とも認められなかった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.21）。試験治療中 1 剤以上の中止に至った末梢性ニューロパチー関連事象は本剤群の 5 例(1%)及びプラセボ群の 4 例(1%)に認められた。(C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26)。この発現率については、プラセボ対照デザインのほか、ボルテゾミブ（69%）やサリドマイド（45%）などの神経毒性を有する薬剤による前治療（C16010 試験　総括報告書　表 10.e）、多発性骨髄腫でのニューロパチーの背景発現率を踏まえて解釈する必要がある。治療歴のない患者において 80%超で無症候性ニューロパチーが認められたとの報告もある[76]。Overall safety analysis population における末梢性ニューロパチー関連事象の発現率〔24%（241 例）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（28%）と同程度で、Grade 3 の事象の発現率も同程度（いずれも 2%）であり、Grade 4 以上の事象は認められなかった（5.3.5.3-2 表.1.1.13.8B）。

2.5.5.5.2.8 脳症

脳症関連事象は少なく、C16010 試験の各群（各群 1%未満）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）と overall safety analysis population（1%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）で概ね同程度であり、一部は合併症やその他の交絡因子に起因するものであったことから、脳症に関する安全性上の懸念は認められなかった。なお、C16009 試験の第 1 群（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験）で本剤を投与された患者（患者番号[redacted] で、重篤な可逆性後白質脳症症候群（Grade 3）が認められ、最終的に回復した。本事象は本剤との関連性が否定できないと判断され、ケトコナゾールとの関連性は否定された。

2.5.5.5.2.9 腎機能障害

腎機能障害は多発性骨髄腫の悪化に伴って多く見られる合併症である。C16010 試験における腎機能障害関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ 8%及び 10%）であった(C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22)。Overall safety analysis population における腎機能障害関連事象の発現率（11%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（8%）と同程度であった。また、重篤な有害事象としての腎機能障害関連事象は、overall safety analysis population31 例（3%）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）と C16010 試験の

本剤群6例（2%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.24）に認められ、同程度であった。C16010試験のプラセボ群では10例（3%）に重篤な有害事象としての腎機能障害関連事象が認められたことから、本剤により発現率の上昇は認められず、腎機能障害に関する安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.5.2.10 低血圧

C16010試験では、低血圧関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は本剤群とプラセボ群で同じ（各群6%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.22）であり、その後に転倒、浮動性めまい、失神又は失神寸前事象が認められた患者は各群で同程度（本剤群：4例、プラセボ群：5例）であった（C16010試験　総括報告書　一覧16.2.7.1A）。Overall safety analysis populationにおける低血圧関連事象の発現率（9%）（5.3.5.3-2表18.1.1.13.6B）は、C16010試験の本剤群（6%）と同程度であった。また、Grade 3の事象の発現率は、overall safety analysis population（2%）（5.3.5.3-2表18.1.1.13.4B）とC16010試験の本剤群（1%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.21）で同程度であった。低血圧に関する安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.6 特別な集団における安全性

第3相ピボタル試験であるC16010試験では、本剤の安全性プロファイルは年齢、性別及び人種の部分集団間で同様であると考えられた。

年齢：Overall safety analysis populationでは、重篤な有害事象及び試験期間中の死亡の頻度は年齢層間で同程度であった。Grade 3以上の有害事象、及び試験治療の投与変更、減量又は投与中止に至った有害事象の発現率は、ベースライン時の年齢が高いほど上昇する傾向が認められた。このパターンはC16010試験のプラセボ群と本剤群の両方で認められた。そのため、この傾向は本剤の影響ではなく年齢の影響によるものである可能性が高い。C16010試験の本剤群では、65歳超75歳以下の患者よりも75歳超の患者において、試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象（65歳超75歳以下：17%、75歳超：36%）及び試験治療全ての中止に至った有害事象（65歳超75歳以下：12%、75歳超：28%）が高い割合で認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.1B）。さらに、試験期間中の死亡〔5例（75歳超）及び1例（65歳超75歳以下）〕に数値上の差が認められたが、これについては症例数が少ないことを考慮すべきである。程度に差はあったがプラセボ群でも、同様の傾向が認められた。両群の結果が類似していたことに基づくと、75歳超の患者における上記の結果は、75歳以下の患者と比較して75歳超の高齢患者で併存疾患の増加、生理的予備能の低下、虚弱及び身体障害が多く認められるとの知見を反映している可能性がある[29][30][77]。

性別：C16010試験の本剤群及びoverall safety analysis populationにおいて、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療の投与中止に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度は男女間で同程度であった。C16010試験の本剤群では、試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象（男性：44%、女性：63%）及び試験治療中1剤以上の投与変更に至った有害事象（66%及び77%）が男性患者よりも女性患者において高い割合で認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.1C）。プラセボ群では同様の傾向は認められず、またoverall

safety analysis population ではC16010 試験の本剤群と比較して男女差が小さかった（5.3.5.3-2 表 5.d）。

人種：C16010 試験の本剤群及び overall safety analysis population において、Grade 3 以上の有害事象及び試験期間中の死亡の頻度は人種間で 10%以上の差はなかった。C16010 試験の本剤群では、アジア人患者よりも白人患者において、重篤な有害事象、及び試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象の頻度が高かった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.1D）。同様の傾向がプラセボ群でも認められた。Overall safety analysis population では、白人又はアジア人と比較して、その他の人種の患者における重篤な有害事象の発現率が高かった（5.3.5.3-2 表 5.f）。Overall safety analysis population では、試験治療の中止に至った有害事象の発現率に一貫した人種間の差は認められなかった。

2.5.5.7 安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.7.1 臨床検査値の結果

Hy's law の生化学的検査基準を満たした症例については、2.5.5.5.2.6 に記載した。

投与期間中に最悪値として Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた患者の割合は、C16010 試験の本剤群及びプラセボ群（それぞれ 11%及び 13%）と overall safety analysis population（10%）で同程度であった（5.3.5.3-2 Section 3.1.2）。投与期間中に最悪値として Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた患者の割合は、C16010 試験の本剤群及びプラセボ群では認められず overall safety analysis population では 1%であった。また、投与期間中に最悪値として Grade 3 の好中球数減少が認められた患者の割合は、C16010 試験の本剤群及びプラセボ群（それぞれ 18%及び 21%）と overall safety analysis population（16%）で同程度であった。投与期間中に最悪値として Grade 4 の好中球数減少が認められた患者の割合は、C16010 試験の本剤群及びプラセボ群（それぞれ 4%及び 7%）と overall safety analysis population（4%）で同程度であった。一方、C16010 試験の本剤群ではプラセボ群と比較して、血小板数が最悪値として Grade 3（それぞれ 14%及び 6%）又は Grade 4（11%及び 4%）へ変化した患者の割合が高かった。Overall safety analysis population では、血小板数が最悪値として Grade 3 へ変化した患者の割合は 14%、Grade 4 へ変化した患者の割合は 10%であった。

腎機能障害は多発性骨髄腫の悪化に伴って多く見られる合併症であり、腎機能障害に関する安全性上の懸念は認められなかった（2.5.5.5.2.9）。C16010 試験では、クレアチニン値がベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は低かった（両群とも 2%以下）（5.3.5.3-2 Section 3.2.2）。Overall safety analysis population では、クレアチニン値がベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から Grade 3 へ変化した患者の割合は低く、C16010 試験の本剤群と同程度（1%）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.7.5B）。Overall safety analysis population 及び C16010 試験の本剤群で、クレアチニン値が Grade 4 へ変化した患者の割合は 1%未満であった。

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）

C16010 試験の 2 回目の中間解析における有害事象の要約を表 2.5.5.8-1 に示した。1 回目の中間解析から観察期間の延長（8.5 ヵ月）により有害事象の発現率の上昇が認められたものの、1 回目の中間解析と安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性上の懸念はなかった。

特に注目すべき有害事象（新規の原発性悪性腫瘍）及び臨床的に重要な有害事象（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）はいずれも、1回目の中間解析と同様の傾向を示した。また、注目すべき有害事象として血栓関連事象及び帯状疱疹に加え、2回目の中間解析ではPIであるカルフィルゾミブ使用により報告されている間質性肺疾患及び高血圧についてもあわせて検討した結果、いずれの事象も発現率は両群で同程度であった。

長期投与（12サイクル以上）による蓄積毒性は1回目の中間解析と同様に認められなかった（2.7.4.6.1）。

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）

	n (%)	
	Placebo+LenDex N=359	Ixazomib+LenDex N=361
Any TEAE	357 (99)	355 (98)
Grade 3 or higher TEAE	247 (69)	267 (74)
Drug regimen-related TEAE[a]	329 (92)	335 (93)
Drug regimen-related Grade 3 or higher TEAE[a]	190 (53)	218 (60)
SAE	177 (49)	168 (47)
Drug regimen-related SAE[a]	92 (26)	92 (25)
TEAE resulting in dose modification of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen [b]	250 (70)	271 (75)
TEAE resulting in dose reduction of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen	181 (50)	203 (56)
TEAE resulting in discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen	73 (20)	91 (25)
TEAE resulting in discontinuation of the full study drug regimen	50 (14)	60 (17)
On-study death[c]	23 (6)	15 (4)

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 14.1.1.1 and Table 14.4.1.1.

Abbreviations: SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

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

b 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.

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

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）

2.5.5.9.1 曝露状況

2015年7月12日データカットオフ時点において、試験治療全体のサイクル数の中央値は、本剤群で15.5サイクル（範囲：1～23サイクル）、プラセボ群で16.0サイクル（範囲：2～21サイクル）であった。試験治療を18サイクル以上投与された患者は本剤群で5例（25%）、プラセボ群で4例（19%）であった（C16010試験　日本人部分集団解析　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96.9%（範囲：62～100%）、プラセボ群で100.0%（範囲：86～100%）、レナリドミドの相対用量強度の中央値は、本剤群で63.5%（範囲：20～100%）、プラセボ群で97.6%（範囲：62～128%）及びデキサメタゾンの相対用量強度の中央値は本剤群で94.1%（範囲：50～100%）、プラセボ群で96.9%（範囲：63～100%）であった（表2.5.5.9-1）。

表 2.5.5.9-1　曝露状況（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

	Placebo+LenDex, N=21			Ixazomib+LenDex, N=20		
	Placebo N=21	Lenalidomide N=21	Dexamethasone N=21	Ixazomib N=20	Lenalidomide N=20	Dexamethasone N=20
Overall treatment duration (days) of study drug						
Mean (std dev)	408.3 (156.95)	413.2 (156.69)	389.3 (167.25)	383.5 (166.81)	360.6 (183.55)	385.6 (166.36)
Median	442.0	448.0	442.0	450.0	430.0	453.5
Min, max	43, 576	48, 579	43, 576	8, 589	7, 594	8, 589
Number of treatment cycles[a]						
Mean (std dev)	14.2 (5.28)	14.2 (5.28)	13.6 (5.65)	13.7 (6.12)	12.7 (6.52)	13.7 (6.10)
Median	16.0	16.0	16.0	15.5	15.0	15.5
Min, max	2, 21	2, 21	2, 21	1, 23	1, 22	1, 22
Relative study drug dose intensity (%)[b]						
Mean (std dev)	98.2 (3.16)	92.2 (15.52)	92.4 (10.09)	88.7 (14.02)	69.4 (26.55)	82.7 (20.40)
Median	100.0	97.6	96.9	96.9	63.5	94.1
Min, max	86, 100	62, 128	63, 100	62, 100	20, 100	50, 100

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.1.1.4A, Table 14.1.1.4B, and Table 14.1.1.4C.

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

a A treated cycle is defined as a cycle in which the patient received any amount of ixazomib or placebo, lenalidomide, or dexamethasone.

b Relative dose intensity is defined as: 100 * (Total amount of dose taken)/(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].

2.5.5.9.2 有害事象

日本人部分集団及び全集団における有害事象の要約を表 2.5.5.9-2 に示した。

日本人部分集団では、いずれの有害事象のカテゴリーにおいても本剤群でプラセボ群より5%以上発現率が高いものはなかった。有害事象及び試験治療との関連性が否定できない有害事象は両群とも全例に認められた。Grade 3 以上の有害事象（本剤群：75%、プラセボ群：86%）及び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（65%及び 81%）の発現率は、いずれも本剤群の方がプラセボ群より低かった。

死亡は両群ともに認められず、重篤な有害事象は本剤群で 25%、プラセボ群で 29%に認められた。試験治療の変更に至った有害事象（75%及び 86%）の発現率は本剤群の方が低く、試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象（15%及び 14%）及び試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象（60%及び 57%）の発現率は両群で同程度であった。

日本人部分集団と全集団（2 回目の中間解析）との比較では、有害事象の各カテゴリーにおける発現率は概ね同程度であったが、Grade 3 以上の有害事象及び試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、全集団では本剤群の方がプラセボ群より発現率が高かったのに対し、日本人部分集団ではプラセボ群の方が本剤群より高かった。また、重篤な有害事象は、本剤群及びプラセボ群ともに日本人部分集団の方が全集団より発現率が低かった。

以上の結果より、日本人部分集団でも全集団と同様に本剤を LenDex と併用することにより毒性が高まることはないと考えられた。

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）

	Japanese		All Patients	
	Placebo+LenDex N=21 n (%)	Ixazomib + LenDex N=20 n (%)	Placebo+LenDex N=359 n (%)	Ixazomib + LenDex N=361 n (%)
Any TEAE	21 (100)	20 (100)	357 (99)	355 (98)
Grade 3 or higher TEAE	18 (86)	15 (75)	247 (69)	267 (74)
Drug-related TEAE	21 (100)	20 (100)	329 (92)	335 (93)
Drug-related grade 3 or higher TEAE	17 (81)	13 (65)	190 (53)	218 (60)
SAE	6 (29)	5 (25)	177 (49)	168 (47)
Drug-related SAE	5 (24)	4 (20)	92 (26)	92 (25)
TEAE resulting in dose modification of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen[a]	18 (86)	15 (75)	250 (70)	271 (75)
TEAE resulting in dose reduction of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen	12 (57)	12 (60)	181 (50)	203 (56)
TEAE resulting in discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen	3 (14)	3 (15)	73 (20)	91 (25)
On-study deaths	0	0	23 (6)	15 (4)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.1.; C16010 CSR Addendum 1 Table 14.4.1.1.

Abbreviations: SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a. Dose modification includes dose reduction, dose increasing, dose delay, and dose discontinuation.

2.5.5.9.2.1 主な有害事象

日本人部分集団全体で 5 例以上に認められた主な有害事象を表 2.5.5.9-3 に示した。

いずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（本剤群：11 例、プラセボ群：5 例）、下痢（10 例及び 8 例）、倦怠感（9 例及び 5 例）、嘔吐（9 例及び 5 例）、悪心（8 例及び 1 例）、便秘（7 例及び 7 例）、味覚異常（7 例及び 5 例）、斑状丘疹状皮疹（7 例及び 3 例）、末梢性感覚ニューロパチー（5 例及び 4 例）、齲歯（5 例及び 3 例）、血小板数減少（5 例及び 1 例）、好中球減少症（4 例及び 5 例）、上気道感染（4 例及び 5 例）、不眠症（4 例及び 3 例）、貧血（4 例及び 2 例）、食欲減退（4 例及び 1 例）、浮動性めまい [redacted]、白血球減少症 [redacted]、気管支炎（3 例及び 6 例）、リンパ球数減少（3 例及び 6 例）、好中球数減少（3 例及び 6 例）、白血球数減少（3 例及び 5 例）、咽頭炎（2 例及び 5 例）及び傾眠（2 例及び 4 例）であった。このうち、本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く認められた有害事象は、嘔吐、悪心、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹、鼻咽頭炎、倦怠感、白血球減少症及び血小板数減少であった。一方、プラセボ群で本剤群より 4 例以上多く認められた有害事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.2）。

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）

Preferred Term	Placebo+LenDex N=21 n (%)	Ixazomib + LenDex N=20 n (%)	Total N=41 n (%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	5 (24)	11 (55)	16 (39)
下痢 Diarrhoea	8 (38)	10 (50)	18 (44)
倦怠感 Malaise	5 (24)	9 (45)	14 (34)
嘔吐 Vomiting	5 (24)	9 (45)	14 (34)
悪心 Nausea	1 (5)	8 (40)	9 (22)
便秘 Constipation	7 (33)	7 (35)	14 (34)
味覚異常 Dysgeusia	5 (24)	7 (35)	12 (29)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	3 (14)	7 (35)	10 (24)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	4 (19)	5 (25)	9 (22)
齲歯 Dental caries	3 (14)	5 (25)	8 (20)
血小板数減少 Platelet count decreased	1 (5)	5 (25)	6 (15)
好中球減少症 Neutropenia	5 (24)	4 (20)	9 (22)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	5 (24)	4 (20)	9 (22)
不眠症 Insomnia	3 (14)	4 (20)	7 (17)
貧血 Anaemia	2 (10)	4 (20)	6 (15)
食欲減退 Decreased appetite	1 (5)	4 (20)	5 (12)
気管支炎 Bronchitis	6 (29)	3 (15)	9 (22)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	6 (29)	3 (15)	9 (22)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	6 (29)	3 (15)	9 (22)
白血球数減少 White blood cell count decreased	5 (24)	3 (15)	8 (20)
背部痛 Back pain	3 (14)	3 (15)	6 (15)
筋肉痛 Myalgia	3 (14)	3 (15)	6 (15)
発熱 Pyrexia	3 (14)	3 (15)	6 (15)
口内炎 Stomatitis	3 (14)	3 (15)	6 (15)
頭痛 Headache	2 (10)	3 (15)	5 (12)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	2 (10)	3 (15)	5 (12)
咽頭炎 Pharyngitis	5 (24)	2 (10)	7 (17)
傾眠 Somnolence	4 (19)	2 (10)	6 (15)
転倒 Fall	3 (14)	2 (10)	5 (12)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.3.

いずれかの群で 4 例以上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：10 例、プラセボ群：5 例）、嘔吐（9 例及び 4 例）、悪心（7 例及び 1 例）、斑状丘疹状皮疹（7 例及び 3 例）、味覚異常（7 例及び 4 例）、倦怠感（7 例及び 5 例）、便秘（5 例及び 7 例）、末梢性感覚ニューロパチー（5 例及び 4 例）、血小板数減少（5 例及び 1 例）、好中球減少症（4 例及び 4 例）、白血球減少症 [redacted] 、食欲減退（4 例及び 1 例）、不眠症（4 例及び 3 例）、上気道感染（3 例及び 4 例）、リンパ球数減少（3 例及び 6 例）、好中球数減少（3 例及び 6 例）、白血球数減少（3 例及び 5 例）及び気管支炎（2 例及び 4 例）であった。このうち、本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く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、嘔吐、悪心、斑状丘疹状皮疹、白血球減少症及び血小板数減少であった。一方、プラセボ群で本剤群より 4 例以上多く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なかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.6）。

2.5.5.9.2.2 Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、本剤群では 15 例（75%）、プラセボ群では 18 例（86%）に認められた。いずれかの群で 4 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、下痢（本剤群：4 例、プラセボ群：3 例）、好中球減少症（3 例及び 4 例）、リンパ球数減少（2 例及び 4 例）、好中球数減少（1 例及び 5 例）であった。本剤群でプラセボ群より 2 例以上多く認められた Grade 3 以上の有害事象は、斑状丘疹状皮疹（本剤群：[redacted]、プラセボ群：[redacted]）及び白血球減少症（[redacted]）であった。一方、プラセボ群で本剤群より 2 例以上多く認められた Grade 3 以上の有害事象は、気管支炎（本剤群：[redacted]、プラセボ群：[redacted]）、帯状疱疹（[redacted]）、リンパ球数減少（2 例及び 4 例）、好中球数減少（1 例及び 5 例）であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.4B）。

試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、本剤群では 13 例（65%）、プラセボ群では 17 例（81%）に認められた。いずれかの群で 4 例以上に認められた試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、下痢（4 例及び 2 例）、リンパ球数減少（2 例及び 4 例）及び好中球数減少（1 例及び 5 例）であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.9A）。

2.5.5.9.2.3 全集団及び日本人部分集団の本剤群における比較

全集団（361 例）及び日本人部分集団（20 例）の本剤群において、有害事象と Grade 3 以上の有害事象の発現率の比較を行った。

両集団ともに本剤群での発現率が 20%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（全集団：22%、日本人部分集団：55%）、下痢（45%及び 50%）、嘔吐（23%及び 45%）、悪心（29%及び 40%）、便秘（35%及び 35%）、貧血（29%及び 20%）、好中球減少症（29%及び 20%）、上気道感染（23%及び 20%）及び不眠症（20%及び 20%）であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.45）。全集団と日本人部分集団の本剤群での発現率に 20%以上の差が認められた有害事象は、倦怠感（全集団：5%、日本人部分集団：45%）、鼻咽頭炎（22%及び 55%）、味覚異常（9%及び 35%）、斑状丘疹状皮疹（9%及び 35%）、齲歯（2%及び 25%）及び嘔吐（23%及び 45%）であった（表 2.7.4.6-11）。

両集団ともに本剤群での発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（20%及び 15%）及び血小板減少症（15%及び 10%）であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.47）。全集団と日本人部分集団の本剤群での発現率に 10%以上の差が認められた Grade 3 以上の有害事象は、下痢（全集団：6%、日本人部分集団：20%）及び斑状丘疹状皮疹（2%及び 15%）であった（表 2.7.4.6-13）。

2.5.5.9.2.4 死亡

本試験では日本人の試験期間中（試験治療の最終投与後 30 日以内）の死亡は認められなかった。

2.5.5.9.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、本剤群で 5 例（25%）、プラセボ群 6 例（29%）に認められた。[redacted]で認められた重篤な有害事象は、肺炎、胃腸炎、気管支肺アスペルギルス症、急性心不全、

狭心症、播種性血管内凝固及び麻痺性イレウス（[redacted]）であり、胃腸炎以外は試験治療との関連性が否定できないと判断された。[redacted]で認められた重篤な有害事象は、気管支炎及び帯状疱疹（[redacted]）、肺炎、消化管感染、脊椎圧迫骨折、食欲減退、骨粗鬆症性骨折、失神及び深部静脈血栓症（[redacted]）であり、脊椎圧迫骨折及び失神（[redacted]）以外は試験治療との関連性が否定できないと判断された（表 2.7.4.6-14、C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.8）。

2.5.5.9.2.6 試験治療の中止及び減量に至った有害事象

試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象は、本剤群で 3 例（15%）、プラセボ群で 3 例（14%）に認められた（表 2.7.4.6-15）。[redacted]の 1 例は膿疱性皮疹及び血管浮腫を発現し、レナリドミドの中止に至った。[redacted]の 1 例は、抑うつ気分が認められ、デキサメタゾンの中止に至った。その他の各群 2 例は、試験治療全ての中止に至っており、[redacted]では急性心不全（播種性血管内凝固を併発）及び筋炎各 1 例、[redacted]では食欲減退及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例であった（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.4.2.3）。

試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象は、本剤群で 12 例（60%）、プラセボ群で 12 例（57%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上が試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象は、斑状丘疹状皮疹（本剤群：4 例、プラセボ群：1 例）、下痢（[redacted]）、悪心（[redacted]）、末梢性感覚ニューロパチー（[redacted]）及び気管支炎（[redacted]）であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.1、総括報告書　補遺 1　一覧 16.2.7.1A）。

2.5.5.9.2.7 注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象

特に注目すべき有害事象である新規の原発性悪性腫瘍、注目すべき有害事象である血栓関連事象、帯状疱疹、間質性肺疾患及び高血圧について、日本人部分集団における安全性の懸念は認められなかった。

臨床的に重要な有害事象のうち、日本人部分集団の本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く認められた有害事象は、発疹関連事象、悪心、嘔吐及び血小板減少症関連事象であった。しかし、いずれも重篤なものはなく、試験治療中 1 剤以上の中止に至ったものは、[redacted]の膿疱性皮疹 1 例のみであった。

全集団との比較では、発疹関連事象及び嘔吐の発現率が両群ともに日本人部分集団の方が高かった。悪心の発現率は、プラセボ群では日本人部分集団の方が全集団より低かったが、本剤群では日本人部分集団の方が高かった。好中球減少症関連事象の発現率は、プラセボ群では日本人部分集団の方が全集団より高かったが、本剤群では両集団で同程度であった。下痢、血小板減少症関連事象及び末梢性ニューロパチー関連事象の発現率は両集団で大きな違いはなかった。Grade 3 以上では、下痢の発現率が両群ともに日本人部分集団のほうが全集団より高かった。

発疹、悪心、嘔吐及び Grade 3 以上の下痢は日本人部分集団の本剤群で全集団の本剤群より発現率が高かったが、いずれも重篤なものはなく管理可能であった。

その他の臨床的に重要な事象である心不全、不整脈、心筋梗塞、肝機能障害、脳症、腎機能障害及び低血圧について、日本人部分集団における安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.9.2.8 日本人部分集団における安全性の結論

日本人部分集団では、いずれの有害事象のカテゴリーにおいても本剤群でプラセボ群より明らかに発現率が高いものはなかった。全集団との比較では、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の試験治療との関連性が否定できない有害事象について、全集団では本剤群の方が発現率は高かったが日本人部分集団ではプラセボ群の方が発現率が高かった。日本人部分集団で死亡は認められず、重篤な有害事象は全集団よりも発現率が低かった。

日本人部分集団の本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く認められた有害事象は、嘔吐、悪心、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹、鼻咽頭炎、倦怠感、白血球減少症及び血小板数減少であった。

特に注目すべき有害事象である新規の原発性悪性腫瘍は日本人部分集団では認められなかった。臨床的に重要な有害事象のうち、全 Grade の発疹関連事象、悪心及び嘔吐、Grade 3 以上の下痢は全集団より日本人部分集団で高頻度に認められたが、いずれも管理可能であった。

以上の結果より、日本人部分集団においても本剤の忍容性が良好で、LenDex への本剤の追加による臨床的に重大な毒性の追加は認められないことが示唆された。

2.5.5.10 推奨用法・用量

用量設定に関する詳細な考察は 2.7.2.3.5 及び 2.7.3.4.2 に示した。

C16010 試験で認められた安全性及び有効性の結果から、RRMM 患者の治療で推奨される本剤の用法・用量として、標準の LenDex 療法（28 日サイクルの 1、8、15、22 日目にデキサメタゾン 40 mg を投与し、1～21 日目の各日にレナリドミド 25 mg を投与する）との併用下で本剤 4 mg を週 1 回（28 日サイクルの 1、8、15 日目）投与することが支持された。重度腎機能障害／末期腎不全患者と中等度又は重度肝機能障害患者に対する推奨用法・用量を、それぞれ 2.5.3.2.3 項及び 2.5.3.2.4 項に示した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

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

本剤＋LenDex 併用の有効性及び安全性をプラセボ＋LenDex 併用と比較する国際共同第3相プラセボ対照二重盲検比較試験であるC16010 試験の結果から、本剤はLenDex の併用投与により、RRMM 患者に臨床的ベネフィットをもたらすことが確認された。この結果は、同様のRRMM 患者集団を対象とした本剤単独投与の第1相非ランダム化オープン試験であるC16004 試験及びC16003 試験で得られたデータによって補完されている。

C16010 試験では、本剤＋LenDex レジメンにより臨床的に意味が有り、かつ統計学的に有意なPFS の延長がもたらされた。PFS の中央値は、プラセボ＋LenDex 群の14.7 ヵ月に対して本剤＋LenDex 群では20.6 ヵ月であった（ハザード比＝0.742、p＝0.012）。PFS の主要解析において、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、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。

さらに、本剤＋LenDex レジメンでは、病勢コントロールの改善（CR 率及び全奏効率の有意な改善によって示される）と病勢コントロール期間の延長（無増悪期間の有意な延長とより長期の奏効期間によって示される）という点でも臨床的ベネフィットがもたらされた。2回目の中間解析時点の追跡調査期間では、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、p＝0.359）。

曝露量－反応解析では本剤の曝露量はPFS 又は臨床効果の有意な予測因子ではないことが示され、有効性のベネフィットは本剤4 mg 週1回投与でLenDex と併用する際の曝露量の範囲内で、一貫していることが示唆された。

PFS、無増悪期間及び抗腫瘍効果の改善は、予後不良及び予後良好因子の有無、様々なクラスの抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、また患者背景の相違に関係なく、一貫して認められた。この臨床的ベネフィットは、予後不良因子を有する部分集団（強力な前治療歴を有する患者、前治療に不応性であった患者、より進行した病期の患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者など）で特に明確に認められた。

本剤の治療上のベネフィットは、高リスクの細胞遺伝学的異常であるdel(17)を有する多発性骨髄腫患者で特に顕著であった。del(17)を有する患者のPFS の中央値は、プラセボ群と比較して本剤群で2倍を超えており、本剤群の中でdel(17)を認めない患者と同程度であった。このPFS に対する重要な治療効果は、del(17)を有する患者におけるOS の延長について本剤群の方が良好という顕著な傾向に表れている。del(17)、t(4;14)又はt(14;16)を認める高リスクの細胞遺伝学的異常を有する全ての多発性骨髄腫患者においても、一貫した治療上の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におけるPFS の中央値は、プラセボ群と比較して本剤群で2倍を超えており、本剤群の中で高リスクの細胞遺伝学的異常を有さない患者と同程度であった。以上より、本剤＋LenDex レジメンはプラセボ＋LenDex レジメンと比較して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。

通常、2剤併用レジメンに3番目の薬剤を追加することにより抗腫瘍活性が向上する可能性があるが、患者や介護者に更なる負担をもたらす可能性もある。しかし、全て経口剤で構

成される本剤＋LenDex レジメンでは、LenDex レジメンと比べて投与のために通院の頻度が増加することはないと考えられる。投与期間中の生活の質（EORTC QLQ-C30 の全般的健康スコアによって評価し、C16010 試験でプラセボ対照デザインを採用することにより、治療の割付の発覚によるバイアスが生じないようにした）は両群とも維持されたため、本剤を LenDex 併用療法に追加しても生活の質に負の影響を及ぼさないと考えられた。

C16010 試験の日本人部分集団では、PFS のハザード比が 1.0 を上回っていたが（ハザード比 = 1.323、95% CI：0.443, 3.954）、日本人部分集団の本剤群の PFS の中央値（17.0 ヵ月）は、全集団のプラセボ群の PFS の中央値（14.7 ヵ月）より長かった。また、日本人部分集団における PFS のハザード比の 95% CI は全集団の PFS のハザード比の 95% CI（0.587, 0.939）と重なっていることから、全集団と日本人部分集団の一貫性を否定するものではないと考えられた。また、全集団で顕著な臨床的ベネフィットが認められた予後不良因子である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（いずれも推定できず）は、プラセボ群の 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）。これらの日本人部分集団では本剤群における PFS の中央値は全集団のプラセボ群における PFS の中央値（いずれも 9.7 ヵ月）よりも長く、全集団と日本人部分集団で一貫性及びベネフィットが認められた。さらに、2 回目の中間解析時点では、日本人部分集団の全例が生存していた。これらの結果から、日本人の多発性骨髄腫患者においても全集団と同様のベネフィットが期待できると考えられた。

C16004 試験及び C16003 試験により、本剤の単独投与によっても、強力な前治療歴を有する多発性骨髄腫患者（3 ラインを超える前治療を受けた患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、他の PI に不応性となった患者、レナリドミドに不応性となった患者、PI とレナリドミドの両方に不応性となった患者）において、持続的な抗腫瘍効果を得られるという有効性の補完となるエビデンスが得られた。

2.5.6.2 本剤と LenDex 併用投与のリスク

本剤と LenDex の併用は忍容性が良好であり、LenDex に本剤を追加しても新たな臨床的に重大な毒性は認められなかった。この結論は C16010 試験の安全性及び臨床検査結果の解析に基づくものであり、本剤の経口製剤を投与した全ての患者（990 例）を対象とした包括的な安全性解析によって裏付けられている。

C16010 試験では、投与サイクル数の中央値とレナリドミド及びデキサメタゾンの相対用量強度は両群間で同程度であった。本剤＋LenDex 群では、本剤は 3 剤の中で相対用量強度が最も高く、減量の頻度が最も低かった。有害事象、重篤な有害事象、Grade 4 以上の有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現率は両群間で同程度であった。試験中の死亡の発現頻度は両群とも低く同程度であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率については、本剤群ではプラセボ群と比較して 7%高かった。

LenDex に本剤を追加した結果、悪心、嘔吐、下痢、発疹、末梢性ニューロパチー、及び血小板減少症の発現率の上昇が認められた。血小板減少症を除き、これらの有害事象は主に低

Grade であり、支持療法（制吐薬、止瀉薬など）や投与変更により臨床的に管理可能であり、関連する合併症は少なかった。

Grade 3 以上の血小板減少症の発現率は、本剤群で 17%、プラセボ群で 8%であった。しかし、全 Grade の出血事象、Grade 3 以上の出血事象の発現率及び血小板輸血を必要とした患者の割合は両群とも同程度であった。本剤投与に伴う血小板減少症は一過性であり、治療経過を通して周期的なパターンを示した。

本剤群における心臓、腎臓及び感染症の有害事象の発現率、並びに Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー及び投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は、プラセボ群と比較して上昇は認められなかった。レナリドミドの投与では、血小板減少症、好中球減少症、貧血、肝毒性、血栓塞栓性事象、及び二次性原発性悪性腫瘍との関連が認められているが[31][32][46]、本剤＋LenDex 群における好中球減少症、貧血、肝毒性、血栓塞栓性事象、及び二次性原発性悪性腫瘍の発現率は、プラセボ＋LenDex 群と比較して同程度であった。

日本人部分集団では、いずれの有害事象のカテゴリーにおいても本剤群でプラセボ群より明らかに発現率が高いものはなかった。全集団との比較では、Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の試験治療との関連性が否定できない有害事象について、全集団では本剤群の方が発現率は高かったが、日本人部分集団ではプラセボ群の方が発現率が高かった。日本人部分集団で死亡は認められず、重篤な有害事象は全集団よりも発現率が低かった。日本人部分集団の本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く認められた有害事象は、嘔吐、悪心、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹、鼻咽頭炎、倦怠感、白血球減少症、血小板数減少であった。特に注目すべき有害事象である新規の原発性悪性腫瘍は日本人部分集団では認められなかった。臨床的に重要な有害事象のうち、全 Grade の発疹関連事象、悪心及び嘔吐、Grade 3 以上の下痢は全集団より日本人部分集団で高頻度に認められたが、いずれも管理可能であった。したがって、日本人部分集団においても本剤の忍容性が良好で、LenDex への本剤の追加による臨床的に重大な毒性の追加は認められないことが示唆された。

Overall safety analysis population（主に多発性骨髄腫患者から成る、企業主導臨床試験で本剤の経口製剤を投与された全ての患者）を対象とした安全性データの併合解析では、新たな安全性所見は認められなかった。本剤は忍容性が良好であり、最長 4 年にわたる長期投与が可能となったが、その場合も蓄積毒性を示す所見は認められなかった。本剤群の患者で QT 間隔に対する影響は認められなかった。年齢層間、性別間及び人種間で安全性プロファイルは同様であった。別途実施した PK 試験の結果に基づくと、重度の腎機能障害又は血液透析を要する末期腎不全の患者と中等度又は重度の肝機能障害を有する患者については、用量を減量することにより本剤を安全に投与できると考えられる。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤の LenDex との併用時におけるベネフィットーリスクバランスの評価に関する主要な知見を以下にまとめた。

・本剤は LenDex との併用投与により、RRMM 患者に臨床的ベネフィットをもたらす。この併用レジメンにより、臨床的に意味があり統計学的にも有意な無増悪生存期間の延長がもたらされ、無増悪期間、全奏効率と CR 率、及び奏効期間に一貫した改善も認めら

れる。治療効果は様々な部分集団間で一貫しており、高リスクの細胞遺伝学的異常やその他の予後不良因子を有する患者で特に明確であった。

・本剤とLenDexの併用は忍容性が良好なレジメンであり、本剤はLenDexに追加しても臨床的に重大な毒性が増えることはないため、長期の投与が可能である。本剤投与に伴って見られる胃腸障害、血小板減少症、発疹及び末梢性ニューロパチーの増加は臨床的に管理可能であり、重大な合併症や早期の投与中止は認められなかった。また、本剤＋LenDexの投与期間中の生活の質は保たれ、LenDex併用療法への本剤の追加による悪影響は認められなかった。

・本剤＋LenDexは、全て経口剤で構成される利便性の高いレジメンであるため、現在の標準治療であるLenDexと比較して、通院面で患者や介護者の負担を増大させることがない。

・C16010試験の日本人部分集団では、PFSのハザード比が1.0を上回っていたが、日本人部分集団の本剤群のPFSの中央値は、全集団のプラセボ群のPFSの中央値より長かった。また、日本人部分集団におけるPFSのハザード比の95% CIは全集団のPFSのハザード比の95% CIと重なっていることから、全集団と日本人部分集団の一貫性を否定するものではないと考えられた。

・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けるPFSのハザード比が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。また、日本人部分集団の本剤群におけるPFSの中央値は全集団のプラセボ群のPFSの中央値より長かった。これらの結果から、日本人の多発性骨髄腫患者においても全集団と同様のベネフィットが期待できると考えられた。

・臨床的に重要な有害事象のうち、全Gradeの発疹、悪心及び嘔吐、Grade 3以上の下痢は全集団より日本人部分集団で高頻度に認められたが、いずれも管理可能であった。日本人部分集団においても本剤の忍容性が良好で、LenDexへの本剤の追加による臨床的に重大な毒性の追加は認められないことが示唆された。

以上のとおり、RRMM患者に対する本剤とLenDexの併用投与によるベネフィットはリスクを上回っており、本剤＋LenDexは、RRMMに対して有益な新たな治療となりうる。

2.5.7 参考文献

[1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011;364(11):1046-60.

[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65(1):5-29.

[3] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49(6):1374-403.

[4] 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター．がん情報サービス．http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html．2015 年 7 月 29 日閲覧（添付なし）

[5] Huang SY, Yao M, Tang JL, Lee WC, Tsay W, Cheng AL, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. Cancer 2007;110(4):896-905.

[6] Qiu L, Wang Y, Qi P, Zou D, Zhao Y, Qi J. Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China: A 18-Year Retrospective Study in a Representative Center. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112(11):abstr 2723.

[7] Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood 2014;124(20):3043-51.

[8] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014;28(5):1122-8.

[9] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008;111(5):2521-6.

[10] Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). Leukemia 2009;23(6):1152-7.

[11] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008;111(5):2516-20.

[12] Mey UJ, Leitner C, Driessen C, Cathomas R, Klingbiel D, Hitz F. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. Hematol Oncol 2015; doi:10.1002/hon.2205.

[13] Lamm W, Eder S, Bojic M, Zielinski CC, Drach J. Novel agents have a significant impact on survival of patients with multiple myeloma. Wien Klin Wochenschr 2015;127(3-4):92-7.

[14] Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2015;12(1):42-54.

[15] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood 2007;109(8):3489-95.

[16] Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. Blood 2013;121(6):884-92.

[17] Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Greipp PR, Litzow MR, Henderson KJ, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. Blood 2005;106(8):2837-40.

[18] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc 2013;88(4):360-76.

[19] Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. J Clin Oncol 2012;30(16):1949-52.

[20] Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. Oncologist 2012;17(5):592-606.

[21] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Multiple Myeloma. Version 4.2015. National Comprehensive Cancer Network. 2015.（添付なし）

[22] Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007;370(9594):1209-18.

[23] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008;359(9):906-17.

[24] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.

[25] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012;366(19):1759-69.

[26] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(30):4621-9.

[27] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet 2010;376(9758):2075-85.

[28] Blade J, Rosinol L, Fernandez de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. Blood 2015;125(10):1532-40.

[29] Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2015;125(20):3085-99.

[30] Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2011;118(17):4519-29.

[31] Revlimid 25 mg hard capsules [Summary of Product Characteristics]. Stockley Park, Uxbridge: Celgene Europe Limited, 2015.（添付なし）

[32] REVLIMID (lenalidomide) [package insert]. Summit, NJ: Celgene Corporation, 2015.（添付なし）

[33] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-32.

[34] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21):2133-42.

[35] VELCADE [Summary of Product Characteristics]. Beerse, Belgium: Janssen-Cilag International Nv, 27 March 2015.（添付なし）

[36] VELCADE (bortezomib) for injection [package insert]. Cambridge (MA): Millennium Pharmaceuticals, Inc, 2014.（添付なし）

[37] POMALYST (pomalidomide) capsules, for oral use [package insert]. Summit, NJ: Celgene Corporation, 2014.（添付なし）

[38] POMALYST (pomalidomide) [Summary of Product Characteristics]. Uxbridge, United Kingdom: Celgene Europe Ltd., 2013（添付なし）

[39] KYPROLIS (carfilzomib) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Onyx Pharmaceuticals, Inc., 2015.（添付なし）

[40] KYPROLIS (carfilzomib) [Summary of Product Characteristics]. Breda, The Netherlands: Amgen Europe B.V., 2015.（添付なし）

[41] FARYDAK (panobinostat) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2015.（添付なし）

[42] FARYDAK (panobinostat) [Summary of Product Characteristics]. Camberley, United Kingdom: Novartis Europharm Limited, 2015.（添付なし）

[43] EMPLICITI (elotuzumab) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, 2015.（添付なし）

[44] 日本骨髄腫学会（編）. 多発性骨髄腫の診療指針　第3版　文光堂. 2012.（添付なし）

[45] ベルケイド注射用3mg添付文書　ヤンセンファーマ株式会社　2015年6月改訂（添付なし）

[46] レブラミドカプセル2.5mg，レブラミドカプセル5mg添付文書　セルジーン株式会社　2016年1月改訂（添付なし）

[47] ポマリストカプセル1mg，ポマリストカプセル2mg，ポマリストカプセル3mg，ポマリストカプセル4mg添付文書　セルジーン株式会社　2015年5月改訂（添付なし）

[48] ファリーダックカプセル 10mg，ファリーダックカプセル 15mg 添付文書　ノバルティス　ファーマ株式会社　2015 年 7 月作成（添付なし）

[49] Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. Blood 2014;123(10):1461-9.

[50] Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2012;30(20):2475-82.

[51] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;372(2):142-52.

[52] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;373(7):621-31.

[53] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(11):1195-206.

[54] Guidance for Industry:　Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research. 2012.（添付なし）

[55] Guideline on the Investigation of Drug Interactions. European Medicines Agency Committee for Human Medicinal Products. 2012. Publication No. CPMP/EWP/560/95.（添付なし）

[56] 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）　厚生労働省医薬食品局審査管理課 2014.（添付なし）

[57] Chen MS, Jr., Lara PN, Dang JH, Paterniti DA, Kelly K. Twenty years post-NIH Revitalization Act: enhancing minority participation in clinical trials (EMPaCT): laying the groundwork for improving minority clinical trial accrual: renewing the case for enhancing minority participation in cancer clinical trials. Cancer 2014;120 Suppl 7:1091-6

[58] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117(18):4691-5.

[59] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20(9):1467-73.

[60] Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 1998;102(5):1115-23.

[61] Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medicinal Product Development to Support Labeling Claims. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. December 2009.（添付なし）

[62] Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2014;15(3):333-42.

[63] Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, Yu Z, Weber DM, Niesvizky R, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood 2012;119(12):2764-7.

[64] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol 2013;31(4):448-55.

[65] Pratt G. Lenalidomide and second malignancies in myeloma patients. Lancet Oncol 2014;15(3):253-4.

[66] Reece D, Kouroukis CT, Leblanc R, Sebag M, Song K, Ashkenos J. Practical approaches to the use of lenalidomide in multiple myeloma: a Canadian consensus. Advances in Hematology 2012;doi:10.1155/2012/621958.

[67] Cancer Care Ontario Drug Formulary. Drug Monograph: lenalidomide, cancercare.on.ca/toolbox/drugformulary/, 2015 年 6 月 15 日閲覧（添付なし）

[68] Vij R, Savona M, Siegel DS, Kaufman JL, Badros A, Ghobrial IM, et al. Clinical profile of single-agent oprozomib in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): updated results from a multicenter, open-label, dose escalation Phase 1b/2 study. 56th ASH Annual Meeting and Exposition; 6-9 December 2014; San Francisco, CA. Abstract 34.

[69] Shi DS, Smith MC, Campbell RA, Zimmerman PW, Franks ZB, Kraemer BF, et al. Proteasome function is required for platelet production. J Clin Invest 2014;124(9):3757-66.

[70] Gay F, Palumbo A. Multiple myeloma: management of adverse events. Med Oncol 2010;27(3):646-53.

[71] Rollin-Sillaire A, Delbeuck X, Pollet M, Mackowiak MA, Lenfant P, Noel MP, et al. Memory loss during lenalidomide treatment: a report on two cases. BMC Pharmacology & Toxicology 2013;14:41.

[72] Patel UH, Mir MA, Sivik JK, Raheja D, Pandey MK, Talamo G. Central neurotoxicity of immunomodulatory drugs in multiple myeloma. Hematol Rep 2015;7(1):5704.

[73] DECADRON [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc., January 2007.（添付なし）

[74] Chen C, Reece DE, Siegel D, Niesvizky R, Boccia RV, Stadtmauer EA, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol 2009;146(2):164-70.

[75] Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010;116(5):679-86.

[76] Kosturakis AK, He Z, Li Y, Boyette-Davis JA, Shah N, Thomas SK, et al. Subclinical peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma before chemotherapy is correlated with decreased fingertip innervation density. J Clin Oncol 2014;32(28):3156-62.

[77] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014;32(6):587-600.